

# Ожирение как причина бесплодия у гинекологических больных

И.А.Латина<sup>1</sup>, Л.А.Озолия<sup>1</sup>, Н.И.Насырова<sup>2</sup>, С.В.Авагян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова  
Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФБУ Центральная клиническая больница гражданской авиации, Москва

## Резюме

В настоящее время каждый 4-й житель планеты имеет избыточную массу тела или страдает ожирением. По прогнозам эпидемиологов к 2025 г. от ожирения будут страдать уже до 50% женщин. У женщин ожирение сопровождается высокой частотой ановуляции и, как следствие, является причиной бесплодия, поэтому решение данной проблемы носит не только медицинский, но и социальный характер.

**Ключевые слова:** ожирение, ановуляция, бесплодие.

## Obesity as a cause of infertility in gynecological patients

I.A.Lapina, L.A.Ozolina, N.I.Nasyrova, S.V.Avagyan

## Summary

Currently, every fourth inhabitant of the planet is already overweight or obese. According to forecasts of epidemiologists in 2025 up to 50% of women will be suffering from obesity. In women, obesity is accompanied by a high frequency of anovulation, and as a result, is the cause of infertility, so the solution to this problem is not only medical but also social.

**Key words:** obesity, anovulation, infertility.

## Сведения об авторах

Латина Ирина Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак. ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова  
Озолия Людмила Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак. ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова  
Насырова Наиля Ильдаровна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием ФБУ ЦКБ гражданской авиации. E-mail: ni\_nasyrova@mail.ru  
Авагян Сариди Владиковна – врач акушер-гинеколог ФБУ ЦКБ гражданской авиации. E-mail: ava-sarida@yandex.ru

Ожирение как причина бесплодия остается одной из актуальнейших проблем современной медицины. Частота бесплодного брака в России составляет 10–15%, частота бесплодия у женщин с ожирением – 33,6% по сравнению с 18,6% женщин с нормальной массой тела [1].

Ожирение – одно из самых распространенных в мире хронических заболеваний. В настоящее время каждый 4-й житель планеты уже имеет избыточную массу тела или страдает ожирением. Всемирная организация здравоохранения признала ожирение эпидемией XXI в. По прогнозам эпидемиологов предполагается, что к 2025 г. от ожирения уже будут страдать 40% мужчин и 50% женщин [2].

Ожирение – не просто избыточное отложение жира в организме, это сложная патология, которую в настоящее время расценивают как хроническое рецидивирующее заболевание, способствующее проявлению и развитию многих хронических болезней, сокращающих продолжительность жизни человека.

У женщин ожирение сопровождается высокой частотой ановуляции, нарушениями менструального цикла (НМЦ), бесплодием, гиперплазией и полипозом эндометрия, ассоциированными с нарушениями продукции половых гормонов, а также высоким риском развития рака эндометрия, яичников, молочных желез. Еще Гиппократ в IV в. до н.э. отмечал: «И ожирение, и худобу следует осуждать. Матка не в состоянии принять семя и менструирует нерегулярно» [3].

Метаболический синдром – МС (понятие введено M.Nanfelfeld, 1991), олицетворяющий в настоящее время одну из наиболее приоритетных и социально значимых проблем медицины, – это заболевание, к которому приковано пристальное внимание широкого круга специалистов всего мира: эндокринологов, кардиологов, терапевтов, гинекологов. Это обусловлено в первую очередь высокой распространенностью данного синдрома, которая в некоторых странах, в том числе и в России, приобретает характер эпидемии, достигая уровня 25–35% и выше среди взрослого населения [4].

Представление о МС было в основном сформировано более 50 лет назад. Однако в качестве своего рода точки отсчета современных научных представлений принят 1988 г.,

когда G.Reaven описал симптомокомплекс, включавший гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, низкий уровень холестерина липопротеидов (ЛП) высокой плотности и артериальную гипертензию [5].

У женщин репродуктивного возраста ожирение в рамках МС является одной из наиболее частых причин ановуляторного бесплодия, невынашивания беременности на ранних сроках. Частота данной патологии составляет примерно 30–35% в структуре нарушений репродуктивной функции и до 70% среди пациенток с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия.

Основной чертой гормонального фона женщин с ожирением является гиперэстрогения. Эстрадиол, а тем более эстрон, не способны даже при очень больших концентрациях в крови и в фолликулярной жидкости значительно нарушить функции репродуктивной системы. Это одна из причин того, что женщины с ожирением длительное время, и даже при очень значительном превышении массы тела, сохраняют двухфазный овуляторный цикл и остаются фертильными, хотя продолжительная гиперэстрогения оказывает известное негативное влияние на их организм в целом и органы – мишени гормонов в частности [6].

Под воздействием разных факторов (роды, аборт, нейроинфекции, стрессы, операции, травмы и др.) нарушается нейроэндокринная регуляция функции гипоталамуса. В патогенез МС включаются несколько систем: гипоталамус–гипофиз–надпочечники, гипоталамус–гипофиз–яичники, аутокринная и эндокринная система висцеральной жировой ткани [7].

Таким образом, результатом активации оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники является формирование висцерального ожирения, инсулинорезистентности – ИР (гиперинсулинемии), дислипидемии и артериальной гипертензии. Следствием эндокринно-метаболических нарушений в репродуктивном возрасте является ановуляторное бесплодие, а в пременопаузе – развитие гиперпластических процессов эндометрия, аденокарциномы эндометрия, сахарного диабета (СД) типа 2, сердечно-сосудистых заболеваний.

У данных пациенток ановуляция должна быть подтверждена тестами функциональной диагностики: построение

графика базальной температуры, тесты на овуляцию, УЗИ-мониторинг созревания фолликула и овуляции. Наиболее точным методом диагностики овуляции является тест на овуляцию.

Пациентки данной группы могут иметь овуляторные циклы, перемежающиеся с ановуляцией, поэтому использование высокоточных тестов на овуляцию является патогенетически обоснованной и необходимой мерой.

Не только степень ожирения, но и распределение жировой ткани в организме женщины – важные факторы, влияющие на состояние репродуктивной системы. У женщин с ожирением по абдоминальному типу чаще, чем в популяции, встречаются гиперандрогения, гиперинсулинемия, ИР, снижение глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Все это как звенья одной цепи событий, приводящих к нарушению процесса овуляции при ожирении, а следовательно, к увеличению встречаемости гиперпластических процессов эндометрия, рака эндометрия, рака яичников, злокачественному течению эндометриоза [8, 9].

Клинической картиной МС является нарушение менструальной и генеративной функций на фоне прогрессирующей прибавки массы тела. Основными жалобами пациенток являются: НМЦ, невынашивание беременности, бесплодие, избыточное оволосение, ожирение и многообразие психосоматических жалоб. Причем избыточную массу тела пациентки связывают с эндокринными нарушениями, а не с алиментарными факторами. Только при тщательно собранном анамнезе можно выявить наличие повышенного аппетита и неадекватного отношения к количеству потребляемых калорий. Это связано с нарушением функции центров пищевого поведения, которые находятся в гипоталамусе. Наследственность у большинства пациенток отягощена нарушениями репродуктивной функции, ожирением, СД типа 2, сердечно-сосудистыми заболеваниями [8].

Возраст менархе не отличается от такового в популяции – 12–13 лет. Отличительным признаком является вторичное НМЦ после воздействия разных факторов на фоне прибавки массы тела. НМЦ начинается с увеличения длительности цикла с недостаточностью лютеиновой фазы, затем развиваются олиго- и аменорея, хроническая ановуляция. Следует отметить большую частоту аномальных маточных кровотечений – до 20% [8, 10, 11].

При объективном исследовании определяется индекс массы тела, значение которого у большинства пациенток более 30, что соответствует ожирению. Одним из важных клинических признаков является наличие полос растяжения («растяжек») на коже живота, бедер от бледно-розового до багрового цвета. Часто наблюдаются изменения кожи по типу негроидного акантоза, проявляющегося в виде шероховатых гиперпигментированных участков кожи в местах трения и складок (паховые, подмышечные, под молочными железами, на животе, на шее). Эти изменения кожи являются клиническим признаком ИР. При осмотре наблюдаются выраженные андрогензависимые проявления (гирсутизм, угревая сыпь), что обусловлено влиянием не только надпочечниковых андрогенов, но и внегнадно синтезируемого тестостерона в большом количестве жировой ткани [6, 8]. При формировании вторичного синдрома поликистозных яичников отмечается усиление роста стержневых волос не только по белой линии живота, околососковых полей и внутренней поверхности бедер, но и часто в области подбородка, височной области, на груди, спине, ягодицах. При этом у некоторых пациенток имеются признаки вирильного синдрома – андрогензависимая алопеция и снижение тембра голоса [9]. Состояние молочных желез характеризуется их гипертрофией за счет жировой ткани и большой частотой фиброзно-кистозной мастопатии.

Диагностика сложности не представляет, поскольку основывается на типичной клинической симптоматике и данных анамнеза: НМЦ на фоне прибавки массы тела (не стоит забывать, что этот клинический симптом может и отсутствовать), висцеральное ожирение и психосоматические жалобы.

Уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) могут быть нормальными, а при формировании вторичного поликистоза яичников возни-

кает изолированное повышение концентрации ЛГ. Повышены также уровни инсулина, но снижены концентрации ГСПГ. Кроме того, может быть увеличен уровень 17-оксипрогестерона, тестостерона и дегидроэпиандростерон сульфата в крови. Следует отметить, что гормональные исследования не являются решающими в диагностике МС, поскольку очень вариабельны в связи с повышением биологически активных фракций тестостерона и эстрадиола за счет снижения продукции ГСПГ, индуцированных инсулином [8, 12]. При биопсии эндометрия отмечают большую частоту гиперпластических процессов в эндометрии (до 60%), что, несомненно, связано с выраженными метаболическими нарушениями. Поэтому практикующие врачи должны относиться к этим пациенткам с онкологической настороженностью и рекомендовать раздельное выскабливание при наличии НМЦ, а также эхографических признаков гиперплазии эндометрия [6, 8, 10].

Метаболический гомеостаз характеризуется повышением в крови уровня инсулина, общего холестерина, ЛП низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, снижением концентрации ЛП высокой плотности. Пероральный глюкозотолерантный тест с определением базальных и стимулированных глюкозой (через 2 ч после приема 75 г глюкозы) концентраций инсулина и глюкозы может выявить нарушение толерантности к глюкозе. Информативным также можно считать определение индекса НОМА (математическая модель), значения которого более 2,5 свидетельствуют об ИР. Для подсчета данного индекса необходимы только значения базальных концентраций глюкозы и инсулина, которые перемножаются и делятся на 22,5 [13, 14]. Например, при уровне глюкозы 5,6 ммоль/л и уровне инсулина 11,2 мМЕ/л индекс НОМА равен 2,8, что свидетельствует об ИР.

Чем выше индекс НОМА, тем ниже чувствительность к инсулину [13].

### **Взаимосвязь ожирения, ИР и гиперандрогении**

На существование взаимосвязи между ожирением, гиперинсулинемией и гиперандрогенией указывали еще в начале XX в., когда описали гиперандрогению у женщины, страдавшей ожирением и СД типа 2, и назвали это состояние «диабет бородатых женщин» [6].

Абдоминально-висцеральный (центральный) фенотип ассоциируется с гиперпродукцией андрогенов благодаря повышению активности системы ароматизации: в жировой ткани происходит ускорение ароматизации андрогенов, в частности тестостерона и андростендиона, в эстрадиол и эстрон, что, в свою очередь, приводит к гиперэстрогении. Повышение уровня эстрогенов, и прежде всего эстраона, приводит к гиперсенсбилизации гонадотрофов по отношению к гонадотропин-рилизинг-гормону. Одновременно под действием эстраона увеличивается продукция гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона, повышаются амплитуда и частота импульсов его секреции, в результате чего увеличивается продукция аденогипофизом ЛГ, нарушается соотношение ЛГ/ФСГ, возникает относительная недостаточность ФСГ. Усиление влияния ЛГ на яичники способствует повышению продукции андрогенов текальными клетками и гиперплазии последних. Относительно низкий уровень ФСГ приводит к снижению активности ФСГ-зависимой ароматазы, и клетки гранулезы теряют способность ароматизировать андрогены в эстрогены. Гиперандрогения препятствует нормальному росту фолликулов и способствует формированию их кистозной атрезии. Отсутствие роста и созревания фолликулов еще более ингибируют секрецию ФСГ. Возросший пул андрогенов в периферических тканях конвертируется в эстрон. Замыкается порочный круг [6, 8].

После выявления прямой зависимости между уровнями инсулина и андрогенов было сделано предположение, что причиной гиперандрогении может быть гиперинсулинемия [13–15].

Еще в 1988 г. высказано предположение о том, что ИР и компенсаторная гиперинсулинемия играют основную роль в развитии синдрома метаболических нарушений [8], но только недавно в комплекс понятия МС была введена гиперандрогения как его обязательная составляющая [11].

Очевидно, что гиперинсулинемия и гиперандрогения – это гормональные нарушения, приводящие к изменению функции яичников независимо от массы тела женщины. Тем не менее эти данные не объясняют, как именно гиперандрогения и/или гиперинсулинемия связаны с ановуляторным процессом [14–16].

### Ожирение и гемостаз

Одной из возможных скрытых причин бесплодия, а также невынашивания при МС является нарушение гемостаза. При проведении многочисленных исследований выявлена наиболее тесная корреляционная связь между агрегацией тромбоцитов и показателями углеводного и липидного обмена. Определяется повышенное содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови, что свидетельствует об активации свертывания крови и повышенном риске внутрисосудистого тромбообразования. Повышение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, фактора Виллебранда при МС приводит к усилению тромбогенного потенциала плазмы [17–19].

При изучении гемостаза у пациенток с морбидным ожирением обнаружили значительное достоверное увеличение концентрации D-димера, тканевого активатора плазминогена [18, 20].

Таким образом, можно сделать вывод, что при планировании беременности у пациенток с ожирением необходимо помнить о коррекции гемостазиологических нарушений в рамках как предгравидарной подготовки, так и при ведении беременности и родов.

При снижении массы тела количество овуляторных циклов у пациенток значительно увеличивается и вероятность наступления беременности возрастает. Основная задача врача и пациентки в данном случае – это ранняя диагностика факта беременности и при необходимости коррекция гемостазиологических и гормональных нарушений для снижения риска перинатальных потерь.

Таким образом, можно сделать вывод, что ожирение является не только медицинской, но и социальной проблемой. Лечение ожирения является сложным процессом и включает в себя работу специалистов разных специальностей: эндокринолога, психотерапевта, гинеколога. Интенсивная модификация образа жизни, индивидуальное назначение медикаментозной терапии, а иногда и хирургического лечения позволяют улучшить качество жизни, снизить уровень бесплодия, что является основным аргументом для продолжения исследований в данном направлении.

### Литература

1. Апресян С.В., Абашидзе А.А., Аракелян В.Ф. Медико-психологические аспекты бесплодия. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 1: 8–10

2. Seidell JS. *The worldwide epidemic of obesity*. In: *Progress in obesity research. 8th International congress on obesity*. B.Guy-Grand, G.Ailhaud, eds. London: John Libbey and Company Ltd, 1999; p. 47–53.

3. Diamanti-Kandarakis E, Bergielu A. *The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female*. *Obes Rev* 2001; 2: 231–8.

4. Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Симонова Г.И. *Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование)*. *Кардиология*. 2001; 9: 37–40.

5. Reaven GV. *Banting Lecture: role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.

6. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пищулин А.А., Карпова Е.А. *Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. Методическое пособие для врачей*. М.: РАМН, 2003; с. 111.

7. Бабичев В.Н., Марова Е.И., Кузнецова Т.А. и др. *Рецепторные механизмы гормонального сигнала в нейроэндокринологии. Проблемы эндокринологии*. 2000; 5: 33–5.

8. Пищулин А.А., Карпова Е.А. *Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром*. *РМЖ* 2001; 9: 93–8.

9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология*. М.: Медицина, 2000; с. 320.

10. Бодданова Е.А. *Гинекология детей и подростков*. М.: Медицина, 2002; с. 295.

11. Asayama K, Hayasbi K, Hayasbibe H et al. *Relationships between an index of body fat distribution (based on waist and hip circumferences) and stature, and biochemical complications in obese children*. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22 (12): 1209–16.

12. Andrew R, Phillips DI, Walker BR. *Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man*. *J Clin Endocrin Metab* 1998; 83 (5): 1806–9.

13. Бутрова С.А. *Ожирение (этиология, патогенез, классификация)*. В кн.: *Ожирение. Метаболический синдром, сахарный диабет II типа*. Под ред. И.И. Дедова. М.: Медицина, 2000; с. 111.

14. Balen AH. *Polycystic ovary syndrome – a systemic disorder*. *Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17 (2): 263–74.

15. Carmina E, Lobo RA. *Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome?* *Fertil Steril* 1999; 71: 319–22.

16. Озолина Л.А., Лапина И.А., Болдина Е.Б. *Ожирение и его роль в развитии гинекологической патологии*. *Вестн. РГМУ*. 2011; 2: 30–3.

17. Идрисова Е.М., Бушкова Э.А. *Показатели системы гемостаза и их взаимосвязи с основными компонентами метаболического синдрома*. *Сиб. мед. журн*. 2007; 4 (22): 106–11.

18. Michalska M, Ivan-Zietek I, Gmitka W et al. *PAI-1 and  $\alpha_2$ -AP in patients with morbid obesity*. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22 (6): 801–7.

20. Blokhin IO, Lentz SR. *Mechanisms of thrombosis in obesity*. *Curr Opin Gematol* 2013; 20 (5): 437–44.

21. Morange PE, Alessi MC. *Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology*. *Thrombosis Haemost* 2013; 110 (4): 669–80.

————— \* —————