



НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Ашурова Нигора Гафуровна, Исмадова Мехринисо Насридиновна

Бухарский государственный медицинский институт, Бухоро, Узбекистан

✓ Резюме

В представленном исследовании на основании комплексного диагностического подхода выявлены особенности клинических, гормональных и метаболических нарушений у девушек-подростков на фоне менструальной дисфункции в сочетании с инсулинорезистентностью, что позволило выделить различные патогенетические механизмы указанных нарушений. Установлено, что у девушек-подростков с ожирением менструальная дисфункция, возможно, обусловлена компенсаторной гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью на фоне висцерального ожирения. В группе пациенток с нормальными массой тела и инсулинорезистентностью на первый план выходят проявления смешанной гиперандрогении, в основе которой могут лежать нарушения стероидогенеза, связанные с усилением активности p450c17a.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников, гиперандрогения.

INSULLINGA CHIDAMLILIK MAVJUD O'SMIR QIZLARDA HAYZ DAVRINING BUZILISHI

Ashurova Nigora Gafurovna, Ismatova Mehriniso Nasridinova

Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, O'zbekiston

✓ Rezyume

Taqdim etilgan tadqiqotda keng qamrovli diagnostika yondashuviga asoslanib, insulin qarshiligi bilan birgalikda hayz ko'rish buzilishi fonida o'smir qizlarda klinik, gormonal va metabolik kasalliklarning xususiyatlari aniqlandi, bu esa ushbu kasalliklarning turli patogenetik mexanizmlarini aniqlash imkonini berdi. Semirib ketgan o'smir qizlarda hayz ko'rishning buzilishi visseral semizlik fonida kompensatsion giperinsulinemiya va insulin chidamliligi bilan bog'liq bo'lishi mumkinligi aniqlandi. Oddiy tana vazni va insulin chidamliligi bo'lgan bemorlar guruhida aralash giperandrogenizmning namoyon bo'lishi birinchi o'ringa chiqadi, bu pr450c17a faolligining oshishi bilan bog'liq bo'lgan steroidogenezdagi buzilishlarga asoslangan bo'lishi mumkin.

Kalit so'zlar: insulin chidamliligi, tuxumdon polikistoz sindromi, giperandrogenizm.

MENSTRUAL DISORDERS IN ADOLESCENT GIRLS WITH INSULIN RESISTANCE

Ashurova N.G., Ismatova M.N.

Bukhara State Medical Institute, Bukhoro, Uzbekistan

✓ Resume

The present study applying a comprehensive diagnostic approach has revealed the specific features of clinical, hormonal, and metabolic disorders in adolescent girls in the presence of menstrual dysfunction concurrent with insulin resistance, which could identify different pathogenetic mechanisms of the above disorders. It was found that in female obese adolescents, menstrual dysfunction might be caused by compensatory hyperinsulinemia and insulin resistance in the presence of visceral obesity. The manifestations of mixed hyperandrogenism caused by impaired steroidogenesis associated with increased p450c 17a activity come to the forefront in the group of patients with normal weight and insulin resistance.

Key words: insulin resistance, polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism.

Актуальность

Симптомокомплекс "диабета бородатых женщин", впервые обнаружил взаимосвязь гиперандрогении и нарушений углеводного обмена [2—4]. Исследование G. Burghen и соавт. продемонстрировало присутствие гиперинсулинемии у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПЯ), подтвердив тем самым наличие инсулино- резистентности (ИР) [2, 3, 5, 6-10].

Данные о том, что пубертат сопровождается физиологической ИР, подтверждены в исследовании G. Laron и соавт. [6, 10-17]. Особенности данного варианта ИР являются: локализация на уровне периферических тканей, отсутствие ИР на уровне печени, сохранение нормальных показателей обмена аминокислот [3, 6]. На первый взгляд, формирование ИР в период жизни, когда интенсивность процессов обмена веществ достигает максимальных значений, представляется не совсем понятным [3, 6]. Однако, учитывая факт отсутствия при этом варианте ИР нарушения обмена аминокислот, становится ясно, что компенсаторная гиперинсулинемия в пубертате будет влиять на прямое увеличение синтеза белка в организме [3, 6, 17-20].

Таким образом, подростковый период представляет собой особый интерес, с учетом возможного влияния ИР на индукцию формирования СПЯ. Отсутствие четких диагностических критериев ИР у подростков свидетельствует о необходимости проведения научных исследований, направленных на сохранение репродуктивного потенциала девушек, находящихся в группе риска по формированию СПЯ.

Цель исследования — изучить клинико-гормональные особенности и метаболические нарушения у девушек-подростков с нарушениями менструального цикла в сочетании с ИР.

Материал и методы

Обследованы 103 девушки-подростка с нарушениями менструального цикла. Средний возраст пациенток составил $15,8 \pm 0,2$ года. Половое развитие соответствовало стадиям III—V по Таннеру и распределялось следующим образом: Таннер III — 11 (10,7%); Таннер IV - 28 (27,2%); Таннер V - 64 (62,1%). На этапе отбора пациенток критериями исключения являлись такие эндокринные причины нарушений менструального цикла, как гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников; гиперпролактинемический, первичный и вторичный гипогонадизм. У 60 (58,3%) пациенток нарушения менструального цикла сохранялись с момента менархе, у 12 (11,7%) дебютировали через 6 мес, а у 31 (30,1%) — через 12 мес от менархе. В структуре нарушений преобладали олигоменорея — 59 (57,3%) случаев, вторичная аменорея — 15 (14,6%), альгоменорея — 18 (17,5%). У 6 (5,8%) подростков в анамнезе отмечались ювенильные маточные кровотечения.

Ожирение I—III степени регистрировалось у 35 (34%) девушек, индекс массы тела (ИМТ) этих пациенток в среднем составил $30,5 \pm 0,5$. ИМТ у девушек с нормальной массой тела соответствовал $20,4 \pm 0,4$. Гирсутизм легкой и средней степени тяжести выявлялся в 37 (35,9%) случаях.

Обследование включало изучение анамнестических данных. Выявлялись клинические симптомы ИР, гиперандрогении, диспитуитаризма. Всем девушкам определяли ИМТ (ИМТ = масса тела/ рост² (в метрах), отношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), степень ожирения (согласно рекомендациям С. Brook), SDS роста (Standart Deviation Score), тяжесть гирсутизма (по шкале Ферримэна— Голлвея). Процент жира в организме определяли расчетным методом, предложенным С. Brook с использованием уравнений регрессии J. Durnin и M. Rahaman, формулы W. Siri (1985). Инструментально содержание жира в организме исследовали с помощью аппарата Omron BF 306. Объем висцеральной жировой ткани (ВЖТ) оценивали с помощью метода Sjostrom (1997) [ВЖТ (в литрах) = 0,731 сагиттальный диаметр туловища (в сантиметрах) — 11,5].

Лабораторно всем девушкам проводили пероральный глюкозотолерантный тест. Уровень иммунореактивного инсулина в плазме крови определяли до нагрузки глюкозой и через 2 ч после нее реактивом DSL-10-1600 согласно протоколу исследования, утвержденному фирмой "Diagnostic System Laboratoris" на аппарате "Униплан" фирмы "PICON" (Россия). В норме уровень инсулина натощак соответствует 10—15 мкЕД/мл, через 2 ч после нагрузки — 30—60 мкЕД/мл.

Резистентность к инсулину выявляли методом оценки "минимальной модели" гомеостаза НОМА- R (Homeostasis Model Assessment): инсулин плазмы натощак (в мкЕД/мл) глюкоза

плазмы натощак (в ммоль/л)/22,5, а также с помощью индексов Саго: глюкоза натощак/инсулин плазмы натощак (норма > 0,33) и FGIR (Fasting Glucose/Insulin Ratio; норма > 6).

Исследовали лютеинизирующий гормон (норма 3,2—9,8 МЕ/л), фолликулостимулирующий гормон (норма 2—11,7 МЕ/л), 17-гидроксипрогестерон (17-ОПГ; норма 0,07—1,53 нг/мл), пролактин (норма до 700 МЕ/л), тиреотропный гормон (норма 0,2—3,2 МЕ/л), общий тестостерон (норма 0,11 — 0,37 нг/мл), инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФН-1; норма 0,72—4,1 нг/мл). Уровни гонадотропных гормонов, пролактина определяли на 5—7-й день менструального цикла либо на фоне аменореи. Лабораторные исследования осуществляли при помощи иммуноферментного анализа на аппаратах Cobas Cate (США), Clum Well (США) и "Униплан" (Россия). Всем девушкам до лечения и через 6 мес проводили УЗИ органов малого таза трансабдоминально на аппарате "Алока-3500" (Япония) с датчиком 3,5 МГц.

С учетом полученных результатов были сформированы 2 группы больных. Основную группу составили 72 девушки с нарушениями менструальной функции в сочетании с ИР. В группу контроля (31 человек) были включены пациентки с нарушениями менструального цикла, без ИР; ИМТ в данной группе составил в среднем $20,7 \pm 0,4$.

Для проведения дальнейшего исследования пациентки с ИР были разделены на 2 группы с учетом ИМТ и наличия ожирения: 1-я группа — 37 девушек с нарушениями менструальной функции, ИР и нормальной массой тела; 2-я группа — 35 девушек с нарушениями менструальной функции и ИР в сочетании с ожирением.

Результат и обсуждение

Изучение анамнестических данных выявило значимые различия между обследованными группами. Так, анализ родословных девушек с ИР показал, что наиболее часто у родственников этих пациенток встречаются ожирение, сахарный диабет

2-го типа по линии матери. Однако при этом у девушек с избыточной массой тела ожирение в семье встречалось в 2 раза чаще, чем в группе пациенток с ИР и нормальной массой тела, и в 3 раза чаще, чем в контрольной группе. Такие же данные получены и о сахарном диабете 2-го типа. Таким образом, наиболее- высокий риск формирования метаболического синдрома имеют девушки с ожирением. В то же время нарушения менструального цикла и бесплодие у матери достоверно чаще регистрировались в группе пациенток с ИР и нормальной массой тела.

Средние показатели массы и длины тела при рождении у пациенток с ИР и нарушениями менструального цикла не отличались от таковых в общей популяции. Однако у пациенток с ИР независимо от массы тела достоверно чаще регистрировались задержка внутриутробного развития ($27,8 \pm 5,3\%$; $p < 0,001$) и рождение с большой (> 4000 г) массой тела ($8,3 \pm 3,3\%$; $p < 0,001$). В данной группе беременность у матери достоверно чаще протекала на фоне ожирения ($6,9 \pm 3,0\%$; $p < 0,001$). Эти данные позволяют предположить, что на формирование ИР оказывают влияние не только генетические, но и перинатальные факторы.

В настоящее время общепризнана значимость возраста и характера дебюта пубертата в плане репродуктивного прогноза. Нами было выявлено, что у каждой 4-й девушки с ИР и нормальной массой тела половое развитие начиналось с пубархе, что свидетельствует о формировании у данной категории пациенток синдрома гиперандрогении. В то же время становление пубертата в группе пациенток с ожирением отличалось достоверно ($p < 0,02$) более ранним его наступлением, но правильным характером в большинстве случаев.

Таким образом, полученные нами данные говорят о том, что пациентки с нормальной массой тела и ИР отличаются от девушек с ожирением уже с момента дебюта пубертатного периода.

При антропометрическом исследовании нами выявлено достоверное ($p < 0,001$) повышение процента жировой ткани у всех девушек с ИР, независимо от массы тела. Однако в группе пациенток с ожирением отмечено увеличение объема ВЖТ ($4,3 \pm 0,2$; $p < 0,001$), а также окружности талии ($91,2 \pm 1,7$ см), соответствующее абдоминальному типу ожирения, при котором риск развития метаболических нарушений значительно повышается [1]. В данной группе обследованных доминировали клинические симптомы функционального гиперкортицизма. В то же время у девушек с ИР и нормальной массой тела достоверно чаще, чем в группе контроля, регистрировались гирсутизм, ромбовидный тип полового оволосения, гипертрофия клитора.

Интересные, на наш взгляд, данные получены при анализе показателя БББ роста. В 1-й и 2-й группах у большинства пациенток выявлено опережение роста той или иной степени. В то же

время в группе контроля $58,1 \pm 8,9\%$ девушек имели допустимое отставание в росте, соответствующее БЭБ — $0,7 \pm 0,1$. Характерные особенности семейного анамнеза при этом были выявлены только у 4 пациенток.

Статистически значимых различий гормонального статуса между обследованными группами нами не выявлено. Однако у девушек с нормальной массой тела и ИР отмечалось достоверное увеличение ($2,1 \pm 0,3$; $p < 0,05$) уровня 17-ОПГ по сравнению с девушками контрольной группы и группой пациенток с ожирением, которое, возможно, определяет смешанный генез гиперандрогении и соответствует клиническим проявлениям. Кроме того, у всех пациенток с ИР выявлено повышение уровня ИФР-1, особенно значимое ($4,9 \pm 0,3$ нг/л; $p < 0,001$) в группе девушек с ожирением. Это может быть обусловлено, с одной стороны, более значительным увеличением секреции гормона роста на фоне пубертата под влиянием циркулирующих эстрогенов, и в частности эстрогена. С другой стороны, в литературе имеются данные о том, что у пациенток, предрасположенных к развитию СПЯ, наблюдается независимое от гормона роста изменение секреции ИФР-1 [3].

При анализе показателей ультразвукографического обследования нами отмечено достоверное увеличение объема яичников и яичниково-маточного индекса у девушек с ИР по сравнению с контрольной группой, но больше в группе девушек с нормальной массой тела ($89,2 \pm 5,1\%$; $p < 0,01$). Кроме того, в этой группе достоверно чаще встречались такие изменения, как обнаружение в одном эхо-срезе более 8 фолликулов менее 9 мм в диаметре, утолщение стромы и капсулы яичников.

Показатели гликемии, общего холестерина и триглицеридов достоверных различий не имели. Однако у девушек с ожирением частота выявления нарушения толерантности к глюкозе была достоверно выше ($14 \pm 5,9\%$; $p < 0,001$).

Полученные результаты говорят о том, что, несмотря на отсутствие существенных отличий в характере нарушений менструального цикла, у девушек-подростков с ИР выявляются различные патогенетические механизмы данных нарушений.

Так, в группе пациенток с нормальной массой тела и ИР на первый план выходят проявления смешанной гиперандрогении в сочетании с ИР, что подтверждается клиническими симптомами, лабораторными показателями, эхографическими изменениями. В патогенезе этих нарушений, возможно, лежат нарушения стероидогенеза, связанные с усилением активности p450c17a. Прогноз у этих девушек неблагоприятный, так как у них очень рано может сформироваться СПЯ с последующими репродуктивными нарушениями.

В группе девушек с ожирением нарушения менструальной функции скорее обусловлены компенсаторной гиперинсулинемией и ИР на фоне висцерального ожирения. Данные пациентки входят в группу риска по раннему развитию сахарного диабета 2-го типа и формированию репродуктивных нарушений.

Из 103 обследованных нами девушек с нарушениями менструальной функции гиперинсулинемия

выявлена у 69,9%. Конечно, это не означает, что у каждой из них в последующей жизни сформируется СПЯ, но в то же время требует определения правильной тактики в отношении данной группы пациенток с учетом вопросов этиопатогенеза. Нами не установлено достоверных различий в секреции уровня тестостерона у всех обследованных. Вероятно, данные изменения должны выявляться несколько позднее. Возможно, что именно их дебют и будет свидетельствовать о включении патологического механизма формирования СПЯ.

Выводы

1. У девушек-подростков с нарушениями менструальной функции гиперинсулинемия выявлена в 69,9% случаев.
2. У пациенток с ожирением репродуктивные нарушения сочетаются с компенсаторной гиперинсулинемией и ИР на фоне висцерального ожирения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бондарева Е. Ю., Шапкина Л. А., Мухотина А. Г. // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Рос. акад. мед. наук. — 2018. — № 4 (42). - С. 62-63.
2. Бурлее В. А., Аванесян Н. С., Гаспаров А. С. и др. // Пробл. репрод. — 2019. — № 2. — С. 5—10.

3. Манухин И. Б., Геворкян М. А., Чагай И. Б. Ановуляция и инсулинорезистентность. — М., 2017.
4. Ahard C., Thiers J. // Bull. Acad. Natl. Med. — 2018. — Vol. 86. - P. 51-64.
5. Burghen C. A., Givens J. R., Kitabchi A. E. // J. Clin. Endocrinol. - 2020. - Vol. 50. - P. 113-116.
6. Nobels F., Dewailly D. // Fertil, and Steril. — 2018. — Vol. 58, N 4. - P. 655-663.
7. Abdullaeva U.K. Predicting the risk of atrophic transformation in chronic gastritis using serum pepsinogen // World journal of pharmaceutical research, Faculty of Pharmacy Medical University, Bulgaria, Vol. 8, Iss. 13, 2019, P. 219-228.
8. Abdullaeva U.K., Sobirova G.N., Karimov M.M., Aslonova I.J. The prevalence and possibilities of prevention of noncardial gastric cancer in the Bukhara region // American journal of medicine and medical sciences, 2020, 10(9), P. 679-681.
9. Sobirova G.N., Abdullaeva U.K., Nosirova M.S., Aslonova I.J. Evaluation of the gastrointestinal mucosa by the OLGA system in chronic atrophic gastritis // Journal of critical reviews, Kuala Lumpur, Malaysia, Vol. 7, Iss. 2, 2020, P. 409-413.
10. Karimov M.M., Sobirova G.N., Abdullaeva U.K., Aslonova I.Zh., Tulyaganova F.M. Possibilities of serological diagnosis of atrophic processes of the gastric mucosa // European Journal of Molecular & Clinical Medicine Vol. 7, Iss. 11, 2020, P. 2955-2960.
11. Karimov M.M., Sobirova G.N., Abdullaeva U.K. Chronic gastritis and carcinogenesis issues // Herald of Pancreatic Club, 2019. Iss. 45 (4). P. 65-70. [in Russian]
12. Sobirova G.N., Abdullaeva U.K. Immunopatogenesis of chronic gastritis and its role in carcinogenesis // Journal of Biomedicine and Practice, 1 (4). P. 40-44.
13. Karimov M.M., Sobirova G.N., Abdullaeva U.K., Aslonova I.Zh., Tulyaganova F.M. Possibilities of Serological Diagnosis of Atrophic Processes of the Gastric Mucosa // Annals of the Romanian Society for Cell Biology, , Vol. 25, Issue 1, 2021, Pages. 6168 – 6174.
14. Abdullaeva U.K., Shadjanova N.S. Using the OLGA system in chronic atrophic gastritis // New day in medicine, 2020, №2, P. 9-12.
15. Abdullaeva U.K. The value of interactive teaching methods in improving the level of clinical knowledge of students // Medical education and professional development. 2019., №1 (33), P. 29-32. [in Russian]
16. GN Sobirova, UK Abdullaeva Chronic gastritis and carcinogenesis issues // Central Asian Problems of Modern Science and Education. 2019, Iss. 4, №2, P. 159-172
17. Karimov M.M., Sobirova G.N., Abdullaeva U.K., Aslonova I.Zh., Tulyaganova F.M. Serological Diagnosis of Atrophic Processes of the Gastric Mucosa // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, Vol. 2, Iss 12, 2020, P. 118-124
18. M.M. Karimov, S.T. Rustamova, Zh.A. Ismailova, U.K. Abdullaeva, Z.Z. Saatov. Diagnostic efficacy of C14 breath test in Helicobacter pyloriosis // Cardiovascular therapy and prevention. 2019. Vol. 18, Iss 1, P. 85-86 [in Russian]
19. Abdullaeva U.K., Mirzaeva D.B. Regional prospects for metabolic therapy for stable senocardia Summary. // Bulletin of the South Kazakhstan Medical Academy 2019. P. 74-76 [in Russian]
20. Abdullaeva U.K. Predicting the risk of atrophic transformation in gastritis associated with chronic Helicobacter pylori // abstract of PhD dissertation on medical sciences. Tashkent. 2021. 46-p. [in Uzbek]

Поступила 09.02.2022