

УДК 618.17-008.8:616-008.9

АХМЕДОВА Ш.У., САДЫКОВА Д.Ш.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ

Резюме. Введение. В статье авторы приводят результаты исследований особенностей репродуктивного здоровья у 25 женщин в группе с ожирением, обратившихся по поводу бесплодия. **Цель исследования:** изучить характер нарушений менструального цикла у женщин фертильного возраста с ожирением. **Материалы и методы.** Изучены особенности репродуктивного здоровья у 25 женщин с ожирением, обратившихся по поводу бесплодия в РСНПЦЭ в 2014–2015 гг., которые составили первую группу исследования. Вторая группа состояла из 25 женщин с нормальными ростом-весовыми показателями и без нарушений менструального цикла. Всем больным проводился спектр исследований, включавший общеклинические, биохимические анализы, радиоиммунологические гормональные методы исследования крови (пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), инсулин, эстрадиол, прогестерон, свободный тестостерон, тироксин, антимиоллеров гормон, дегидроэпиандростендион (ДГЭА), УЗИ матки и яичников с фолликулометрией на 11–14-й дни цикла. Всем пациенткам была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза. **Результаты.** В анамнезе пациенток в обеих группах среди соматической патологии с наибольшей частотой встречались заболевания верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Среди гинекологических заболеваний в обеих группах наиболее часто встречались хроническая урогенитальная инфекция, кандидозный вагинит и бактериальный вагиноз. Обращают на себя внимание данные о наличии гормонозависимых пролиферативных заболеваний у женщин с избыточной массой тела: псевдоэрозии шейки матки, эндоцервикоза, миомы тела матки, эндометриоза в анамнезе. При анализе биохимических показателей в первой группе исследования обнаружено повышение уровня ТГ < 1,7 ммоль/л у 15 %, снижение уровня ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л — у 12 % женщин, повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л — у 34 %. В первой группе больных были низкие значения средних величин ЛГ, ФСГ, свободного и общего тестостерона (нормогонадотропный гипогонадизм) на фоне нормопрولاктинемии. Уровни АКТГ, ТТГ, свободного тироксина и кортизола были в пределах нормы. Результаты фолликулометрии показали высокую частоту случаев персистенции фолликула, ановуляторных нарушений и атрезии фолликула. **Выводы.** У молодых женщин с метаболическим синдромом в структуре нарушений менструальной функции превалирует вторичная аменорея — 8 (32,0 %) случаев. В основе менструальной дисфункции лежит гиперандрогенная ановуляция, сформированная в условиях гиперинсулинемии.

Ключевые слова: ожирение, женщины, фертильный возраст, дисменорея.

Актуальность

Ожирение является гипоталамо-гипофизарным заболеванием, в патогенезе которого ведущую роль играют выраженные в той или иной степени гипоталамические нарушения, обуславливающие изменение поведенческих реакций, особенно пищевого поведения, и гормональные нарушения. При этом возрастает активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы: увеличиваются секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ), скорость продукции кортизола, ускоряется его метаболизм. Снижается секреция соматотропного гормона, обла-

дающего липолитическим действием, нарушается секреция гонадотропинов и половых стероидов. Характерны гиперинсулинемия, снижение эффективности действия инсулина. Нарушается метаболизм тиреоидных гормонов и чувствительность периферических тканей к ним [3].

Адрес для переписки с авторами:
Ахмедова Шахноза Улугбековна
E-mail: dr.shahnoza@inbox.ru

© Ахмедова Ш.У., Садыкова Д.Ш., 2015
© «Международный эндокринологический журнал», 2015
© Заславский А.Ю., 2015

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и по группам (по ВОЗ)

Возраст, лет	Первая группа (n = 25)	Вторая группа (n = 25)
16–17	2	3
18–29	17	22
30–44	6	–
45–59	–	–
60–74	–	–
75 и более	–	–
Всего	25	25

Проблема ожирения давно занимает одно из ведущих мест в мире, как фактор риска многих соматических заболеваний, и оказывает неблагоприятное влияние на фертильность [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последнее десятилетие XX века распространенность ожирения в мире в среднем увеличилась на 50 %. В Узбекистане среди населения частота ожирения составляет 24,1 % [4].

Метаболический синдром (МС) у женщин репродуктивного возраста был известен как нейро-обменно-эндокринный синдром, протекающий по типу легкой формы болезни Кушинга [2]. У женщин репродуктивного возраста МС является одной из наиболее частых причин ановуляторного бесплодия, ранних потерь беременности. Частота данной патологии составляет примерно 30–35 % в структуре нарушений репродуктивной функции и до 70 % среди пациенток с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия [5].

Рядом авторов были изучены аспекты метаболических и ментальных нарушений при ожирении у подростков [3].

В результате проведенных европейскими учеными исследований было выяснено, что при повышении индекса массы тела (ИМТ) более 29 кг/м² возможность забеременеть снижается на 4 % по сравнению с теми женщинами, чей ИМТ находится в пределах 21–29 кг/м² [4]. У пациенток, которые страдают выраженным ожирением (ИМТ составляет 35–40 кг/м²), вероятность забеременеть без дополнительного медицинского вмешательства снижается на 7 %.

Необходимость проведения данного исследования была продиктована ростом заболеваемости ожирением во всем мире, которое не только сочетается и усугубляет такие социально значимые заболевания, как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь и др., но и играет большую роль в нарушении репродуктивного здоровья.

Цель исследования: изучить характер нарушений менструального цикла у женщин фертильного возраста с ожирением.

Материалы и методы исследования

Изучены особенности репродуктивного здоровья у 25 женщин с ожирением, обратившихся по поводу бесплодия в РСНПЦЭ в 2014–2015 гг., которые составили первую группу исследования. Вторая группа состояла из 25 женщин с нормальными росто-весовыми показателями (РВП) и без нарушений менструального цикла.

Всем больным проводился следующий спектр исследований, включавший общеклинические, биохимические исследования — общий анализ крови, мочи, липидный спектр, АЛТ, АСТ, билирубин, радиоиммунологические гормональные методы исследования крови (пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), инсулин, эстрадиол, прогестерон, свободный тестостерон, тироксин, антимюллеров гормон, 17-оксипрогестерон (17-ОКС), дегидроэпиандростендион (ДГЭА)), ЭКГ, УЗИ матки и яичников с фолликулометрией на 11–14-й дни цикла. Всем пациенткам была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA_6. Вычислялись средние значения (M), стандартные отклонения средних (m). Достоверность различий в уровне между группами оценивалась по величине доверительного интервала и критерия Стьюдента (p). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Возраст пациенток в первой группе колебался от 20 до 39 лет и в среднем составил $28,30 \pm 0,64$ года. Во второй группе возраст составлял 22–37 лет, в среднем $30,40 \pm 0,51$ года соответственно. В табл. 1 показано распределение больных по полу и возрасту.

Кардинальным признаком МС в первой группе исследования, согласно критериям ВОЗ, является нарушение менструальной и генеративной функций на фоне прогрессирующей прибавки массы тела (MT). Основными жалобами пациенток являются: нарушение менструального цикла, невынашивание бере-

менности, бесплодие, избыточное оволосение, ожирение и многообразии дисэнцефальных жалоб. При этом 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.

В анамнезе пациенток обеих групп среди соматической патологии с наибольшей частотой встречались заболевания верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Среди заболеваний верхних дыхательных путей лидирующее место занимал хронический тонзиллит. Причем в первой группе эта нозология встречалась у 6 (24 %) женщин, а во второй группе — лишь у одной (4 %) пациентки. При сравнении пациенток обеих групп по наличию в анамнезе хронического бронхита оказалось, что в первой группе 4 женщины (16,6 %) страдали хроническим бронхитом, а во второй — 2 (8 %). Хронический гастрит встречался в первой группе у 6 (24 %), а во второй группе — у 4 пациенток (16 %).

Среди гинекологических заболеваний в обеих группах наиболее часто встречались хроническая урогенитальная инфекция — у 6 (24 %) женщин первой группы и у 5 (20 %) — из второй группы, кандидозный вагинит — у 8 (32 %) женщин первой группы и у 6 (24 %) пациенток второй группы, и бактериальный вагиноз обнаруживался у 3 (24 %) женщин из первой группы и у 2 (8 %) женщин второй группы.

Обращают на себя внимание данные о наличии гормонозависимых пролиферативных заболеваний у женщин с избыточной массой тела: псевдоэрозия шейки матки наблюдалась у 11 (44 %) пациенток, эндоцервикоз — у 8 (32 %), в 5 (20 %) случаях встречалась миома тела матки, и 2 (8 %) женщины имели эндометриоз в анамнезе. В сравнении с пациентками второй группы: псевдоэрозия шейки матки встречалась у 4 (16 %) женщин, не было зарегистрировано ни одного случая эндоцервикоза, у одной (2 %) женщины в анамнезе была обнаружена миома тела матки и у одной (2 %) — эндометриоз.

При анализе биохимических показателей в первой группе исследования обнаружено повышение уровня ТГ < 1,7 ммоль/л у 15 %, снижение уровня ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л у 12 % женщин, повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л — у 34 %, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л) — у 24 %, нарушение толерантности к глюкозе — глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе в пределах > 7,8 и < 11,1 ммоль/л — у 18 %.

В табл. 2 приведены средние значения гормонов плазмы больных первой группы.

Исследование гормонального профиля пациентов первой группы показало, что среднее значение гормонов плазмы на 14-й день цикла было следующим: ЛГ — $21,1 \pm 2,1$ МЕ/Л (средняя норма 28,7 МЕ/Л), ФСГ — $4,7 \pm 0,5$ МЕ/Л (средняя норма 22,1 МЕ/Л), пролактин — $5,1 \pm 0,5$ нмоль/л (средняя норма 5,7 нмоль/л), свободный тестостерон — 4,6 нг/мл (средняя норма менее 1,0 нг/мл) (табл. 2). Таким образом, в первой группе больных были низкие значения средних величин ЛГ, ФСГ на фоне гиперандрогенемии, гиперинсулинемии. Уровни АКТГ, ТТГ, свободного тироксина и кортизола были в пределах нормы.

Результаты фолликулометрии показали высокую частоту случаев персистенции фолликула у 18 (30 %), ановуляторных нарушений — у 14 (23,3 %) и атрезии фолликула — у 12 (20 %) женщин, гипоовуляторный синдром был у 8 (13,3 %) женщин. Нормальный овуляторный цикл выявлен у 6 женщин (10 %). Таким образом, УЗИ является неинвазивным, доступным и чувствительным методом оценки нарушений менструального цикла и процесса овуляции у женщин фертильного возраста, страдающих ожирением.

В первой группе в зависимости от ИМТ женщины были распределены следующим образом: с ожирением первой степени — 7 женщин (28 %), с ожирением второй степени — 8 женщин (32 %), с третьей степенью ожирения — 10 женщин (40 %).

Во второй группе 23 (92 %) женщины имели нормальные росто-весовые показатели (ИМТ = 20,0–

Таблица 2. Среднее значение гормонов плазмы больных первой группы (n = 25) на 14-й день цикла

Гормоны	Среднее значение	p	Контроль	Норма
ЛГ, МЕ/Л	$5,1 \pm 0,2$	< 0,01	$21,7 \pm 2,1$	28,7 (20,0–42,0)
ФСГ, МЕ/Л	$4,7 \pm 0,5$	< 0,01	$22,2 \pm 2,3$	22,1 (20,0–28,0)
Пролактин, нг/мл	$5,1 \pm 0,3$	> 0,05	$5,3 \pm 0,5$	5,7
Св. тестостерон, нг/мл	$4,6 \pm 0,6$	< 0,01	$0,20 \pm 9,01$	Менее 1,0
АКТГ, пг/мл	$23,6 \pm 2,3$	< 0,05	$44,3 \pm 9,3$	До 50
Св. тироксин, нмоль/л	$139,8 \pm 3,4$	> 0,5	$112,9 \pm 13,6$	60–160
Кортизол, нмоль/л	$421,5 \pm 12,3$	> 0,05	$673,9 \pm 24,6$	260–720 (утро)
Инсулин, пг/мл	$34,3 \pm 7,6$	> 0,05	$11,5 \pm 2,3$	От 3 до 25

Примечание: p — достоверность различий по сравнению с нормальными значениями.

Таблица 3. Частота различных репродуктивных нарушений в зависимости от ИМТ в первой группе обследованных

Тип нарушений	ИМТ	30,0–34,9 кг/м ² (n = 7)	35,0–39,9 кг/м ² (n = 8)	≥ 40 кг/м ² (n = 10)	Итого (n = 25)
Вторичная аменорея, n (%)		2 (28,6)	4 (50,0)	2 (20,0)	8 (32,0)
Дисменорея, n (%):		1 (14,3)	1 (12,5)	2 (20,0)	4 (16,0)
— Гиперменорея		2 (28,6)	—	2 (20,0)	4 (16,0)
— Полименорея		2 (28,6)	2 (25,0)	—	4 (16,0)
— Пройоменорея		—	1 (12,5)	—	1 (4,0)
— Альгоменорея		—	—	—	1 (4,0)
— Олигоменорея		—	—	2 (20,0)	2 (8,0)
— Гипоменорея		— (28,6)	2 (25,0)	2 (20,0)	6 (24,0)
— Опсоменорея		—	—	—	—
Метроррагия		—	—	2 (20,0)	2 (8,0)
Бесплодие (общее число), n (%):			4 (50,0)	6 (60,0)	21 (84,0)
— Первичное		2 (28,6)	7 (87,5)	2 (20,0)	11 (44,0)
— Вторичное		5 (71,4)	1 (12,5)	4 (40,0)	10 (40,0)
Снижение либидо, n (%)		3 (42,6)	7 (87,5)	9 (90,0)	19 (76,0)
Гирсутизм, n (%)		—	4	8	12

25,9 кг/м²), у двух (8 %) пациенток наблюдался дефицит массы тела (ИМТ менее 18,5 кг/м²).

Нами проанализирована частота встречаемости репродуктивных нарушений в зависимости от ИМТ, представленная в табл. 3.

Как видно из табл. 3, наиболее часто у наших пациенток встречалась вторичная аменорея — 8 наблюдений (32 %), а также снижение либидо — 19 случаев (76 %), бесплодие — 21 случай (84 %). При этом по мере увеличения ИМТ возрастала частота и спектр нарушений менструального цикла и фертильности.

Обсуждение полученных результатов

Жировая ткань является источником продукции биологически активных веществ, гормонов, провоспалительных цитокинов, ее избыток приводит к снижению функции иммунной системы, нарушениям гормонального гомеостаза, результатом активации оси гипоталамус — гипофиз — надпочечники является формирование висцерального ожирения, инсулинорезистентности (гиперинсулинемии), дислипидемии и артериальной гипертензии. Следствием эндокринно-метаболических нарушений в репродуктивном возрасте является ановуляторное бесплодие.

Роль инсулина в овариальной функции сводится к усилению ЛГ-зависимого синтеза тестостерона и повышению его биодоступности.

Подобно многим патологическим состояниям, ожирение способствует развитию других заболеваний, в том числе нарушения репродуктивной функции, и отягощает уже имеющиеся нарушения фертильности [4]. Несмотря на это, функциональное состояние половых желез при ожирении до сих пор изучено недоста-

точно. В литературе имеются лишь отдельные работы, посвященные этому вопросу, в которых ограничиваются изучением уровня суммарных эстрогенов (эстрона, эстрадиола и эстриола) у женщин с ожирением [7, 9].

Выводы

1. У молодых женщин с метаболическим синдромом в структуре нарушений менструальной функции превалирует вторичная аменорея.

2. В основе менструальной дисфункции лежит гиперандрогенная ановуляция, сформированная в условиях гиперинсулинемии.

Список литературы

1. Исмаилов С.И., Урманова Ю.М., Набиева И.Ф. Оценка гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у мужчин с метаболическим синдромом и андродefицитом в зависимости от возраста (обзор литературы) // *Международный эндокринологический журнал*. — 2012. — № 1.
2. Boney C.M., Verma A., Tucker R. et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, material obesity and gestational diabetes mellitus // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 116 (2). — P. 519.
3. Kiess W., Galler A., Reich A. et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence // *Obes. Rev.* — 2001. — Vol. 2. — P. 29-36.
4. Kiessling S.G., McClanahan K.K., Omar H.A. Obesity, hypertension and mental health evaluation in adolescents: a comprehensive approach // *Int. J. Adolesc. Med. Health*. — 2008. — Vol. 20. — P. 5-15.
5. Hollmann M. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese infertile women // *Human reproduction*. — 1996. — Vol. 11. — P. 1884-1891.

Получено 11.10.15 ■

Ахмедова Ш.У., Садилова Д.Ш.

Ташкентський педіатричний медичний інститут, м. Ташкент,
Республіка Узбекистан

ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ В ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ З ОЖИРІННЯМ

Резюме. Вступ. У статті автори наводять результати досліджень особливостей репродуктивного здоров'я у 25 жінок у групі з ожирінням, що звернулися з приводу безпліддя. **Мета дослідження:** вивчити характер порушень менструального циклу в жінок фертильного віку з ожирінням. **Матеріали і методи.** Вивчено особливості репродуктивного здоров'я у 25 жінок з ожирінням, що звернулися з приводу безпліддя в РСНПЦЕ в 2014–2015 рр., які склали першу групу дослідження. Друга група складалася з 25 жінок із нормальними росто-ваговими показниками і без порушень менструального циклу. Усім хворим проводився спектр досліджень, що включав загальноклінічні, біохімічні аналізи, радіоімунологічні гормональні методи дослідження крові (пролактин, лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), інсулін, естрадіол, прогестерон, вільний тестостерон, тироксин, антимюллерів гормон, дегідроепіандростендіон (ДГЕА), УЗД матки й яєчників із фолікулометрією на 11–14-й дні циклу. Усім пацієнткам була виконана магнітно-резонансна томографія (МРТ) гіпофіза. **Результати.** В анамнезі пацієнток обох груп серед соматичної патології з найбільшою частотою зустрічалися захворювання верхніх дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту. Серед гінекологічних захворювань в обох групах найчастіше спостерігалися хронічна урогенітальна інфекція, кандидозний вагініт і бактеріальний вагіноз. Звертають на себе увагу дані про наявність гормонозалежних проліферативних захворювань у жінок із надмірною масою тіла: псевдоерозії шийки матки, ендочервікозу, міоми тіла матки, ендометріозу в анамнезі. При аналізі біохімічних показників у першій групі дослідження виявлено підвищення рівня ТГ < 1,7 ммоль/л у 15 %, зниження рівня ХС ЛПВЩ < 1,2 ммоль/л — у 12 % жінок, підвищення рівня ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л — у 34 %. У першій групі хворих були низькі значення середніх величин ЛГ, ФСГ, вільного й загального тестостерону (нормогонадотропний гіпогонадизм) на тлі нормопролактинемії. Рівні АКТГ, ТТГ, вільного тироксину й кортизолу були в межах норми. Результати фолікулометрії показали високу частоту випадків персистенції фолікула, ановуляторних порушень і атрезії фолікула. **Висновки.** У молодих жінок із метаболічним синдромом в структурі порушень менструальної функції переважає вторинна аменорея — 8 (32,0 %) випадків. В основі менструальної дисфункції лежить гіперандрогенна ановуляція, сформована в умовах гіперінсулінемії.

Ключові слова: ожиріння, жінки, фертильний вік, дисменорея.

Akhmedova Sh.U., Sadykova D.Sh.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic
of Uzbekistan

THE MENSTRUAL DISORDERS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH OBESITY

Summary. Introduction. In this article, the authors present the results of studies on reproductive health features in 25 women with obesity seeking medical help for infertility. Objective: to study the nature of menstrual disorders in women of childbearing age with obesity. **Materials and methods.** We have studied the features of reproductive health in 25 obese women seeking medical assistance for infertility in the Republican specialized scientific and practical centre of endocrinology in 2014–2015, who were included in the first study group. The second group consisted of 25 women with normal weight-for-stature values and without menstrual disorders. All the patients underwent the following tests, including complete blood count, blood biochemistry, radioimmunoassays of the blood hormones (prolactin, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), insulin, estradiol, progesterone, free testosterone, thyroxine, anti-Müllerian hormone, dehydroepiandrosterone, ultrasound of the uterus and ovaries with folliculometry on 11–14th days of the menstrual cycle. All patients underwent magnetic resonance imaging of the pituitary gland. **Results.** In the history of the patients in both groups, diseases of the upper respiratory tract and gastrointestinal diseases were most common among somatic pathology. Among gynecological diseases, in both groups the most frequent disorders were chronic urogenital infection, candida vaginitis and bacterial vaginosis. Emphasis is placed on the data about the presence of hormone-dependent proliferative diseases in women with overweight: cervical pseudoerosions, endocervicosis, uterine fibroids, a history of endometriosis. The analysis of biochemical parameters in the first study group found increased triglycerids levels < 1.7 mmol/L in 15 %, a decrease in high-density lipoprotein cholesterol < 1.2 mmol/l — in 12 % of women, increased levels of low-density lipoprotein cholesterol > 3.0 mmol/L — in 34 %. The first group of patients had low values of the average parameters of LH, FSH, free and total testosterone (normogonadotropic hypogonadism) against normoprolactinemia. The levels of adrenocorticotrophic hormone, thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, and cortisol were within normal limits. Folliculometry results showed a high incidence of follicular persistence, anovulatory disorders and follicular atresia. **Conclusions.** In young women with the metabolic syndrome, secondary amenorrhea prevails in the structure of menstrual dysfunction — 8 (32.0 %) cases. Hyperandrogenic anovulation following hyperinsulinemia underlies the menstrual dysfunction.

Key words: obesity, women, fertile age, dysmenorrhea.