

Проявления метаболического синдрома у больных с аномальными маточными кровотечениями



В.А. Дынник

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

Цель работы — выявить компоненты метаболического синдрома у подростков с аномальными маточными кровотечениями (АМК) и отклонениями массы тела.

Материалы и методы. Обследовано 58 девочек 13–18 лет с АМК на фоне избыточной массы тела и ожирения. Определяли антропометрические параметры (индекс массы тела, объем талии), оценивали гормонально-метаболический статус (уровни лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина, инсулина, инсулиноподобного фактора роста, сексостероидсвязывающего глобулина, общего тестостерона и эстрадиола, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов), проводили УЗИ органов малого таза.

Результаты и обсуждение. У большинства подростков с АМК на фоне ожирения имеются клинические и гормонально-метаболические изменения, характерные для метаболического синдрома (увеличение объема талии, повышение артериального давления, дислипидемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность). Почти у трети пациенток с избыточной массой тела также отмечаются различные как клинические, так и гормонально-метаболические сдвиги, присущие метаболическому синдрому. Для достижения долгосрочного успеха в лечении этих больных (нормализация менструальной функции) необходимо учитывать выявленные нарушения и использовать мероприятия, направленные на снижение массы тела и нормализацию метаболических нарушений.

Выводы. Подростки с АМК на фоне ожирения и избыточной массы тела относятся к группе высокого риска развития метаболического синдрома. Ранняя диагностика различных проявлений метаболического синдрома – это в первую очередь профилактика, предупреждение или отсрочка манифестации грозных осложнений, в том числе и нарушений репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: подростки, аномальные маточные кровотечения, метаболический синдром.

С 1985 г. ожирение рассматривают как хроническое заболевание, которое, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в последние годы принимает масштабы эпидемии. В настоящее время ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения рассматривают в качестве одной из основных причин нарушений функции репродуктивной системы у женщин и отрицательно влияющие на репродуктивный потенциал девочек-подростков [2]. Считается, что ожирение не только связано с развитием тяжелой соматической и эндокринной патологии, но и сопряжено с высоким риском

нарушений менструального цикла, развитием бесплодия, патологических изменений в яичниках и эндометрии [17].

О тесной взаимосвязи количества жировой ткани и функционирования репродуктивной системы свидетельствует тот факт, что масса тела является критическим фактором, регулирующим половое развитие. У девочек с ожирением наблюдается более раннее наступление первой менструации, имеется риск преждевременного полового созревания. Объем жировой ткани определяет возраст наступления первой менструации [5, 6].

Стаття надійшла до редакції 2 червня 2014 р.

Диннік Вікторія Олександрівна, вчений секретар, д. мед. н., лікар-гінеколог
61153, м. Харків, просп. 50-річчя ВЛКСМ, 52-А. Тел. (0572) 62-71-70
E-mail: viktorija-dynnik@yandex.ua

Механізми впливу жирової ткани на репродуктивну функцію не отримали однозначної трактування. Зостаються дискусійними питання впливу ожиріння і його метаболічних ускладнень на становлення і функціонування менструальної функції. Можливо, що такою небажаною фактором, як ожиріння, більше всього затрагує центральні механізми регуляції репродукції [1, 12]. Гормонально-метаболічні зміщення у жінок репродуктивного віку і підлітків з відхиленнями маси тіла в основному вивчають при таких порушеннях менструальної функції, як олігоменорея і вторинна аменорея [4, 19]. Дані про особливості гормонально-метаболічних змін при аномальних маточних кровотечах (АМК) в періоді пубертата, формуються на фоні надмірної маси тіла або ожиріння, в літературі практично не зустрічаються [7, 8].

Ціль роботи — виявити компоненти метаболічного синдрому (МС) у підлітків з аномальними маточними кровотечами і відхиленнями маси тіла.

Матеріали і методи

Критерії виявлення МС на протязі останніх 15 років зазнали певних змін. В роботах багатьох авторів-клініцистів використовуються граничні значення показників, що характеризують основні прояви МС (ступінь вираженості абдоминального ожиріння, рівні артеріального тиску (АД), глюкози крові, показники ліпідного профілю) в відповідності з існуючими міжнародними або національними рекомендаціями по кожному з окремих компонентів МС. Ми орієнтувалися на рекомендації IDF (International Diabetes Federation, 2005) [20].

Під наглядом перебувало 58 дівчаток-підлітків в віці 13–18 років. У всіх хворих оцінювали фізичне розвиток з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), об'єму талії і бедер. 40 дівчаток (І група) мали надмірну масу тіла (ІМТ = $(24,58 \pm 0,30)$ кг/м²), 18 підлітків (ІІ група) — ожиріння (ІМТ = $(30,82 \pm 0,91)$ кг/м²). Вивчали концентрації лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів, пролактину (ПРЛ), інсуліну (ІРИ), інсуліноподібного фактора росту (ІПФР-1), загального тестостерону (Т) і естрадіола (Е₂), сексстероїдзв'язуючого глобуліну (СССГ), рівень загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВП), тригліцеридів (ТГ). Розраховували величини співвідношень ЛГ/ФСГ, Т/Е₂, коефіцієнт атерогенності (КА = $(ХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$), індекси вільних андрогенів (ІСА = $(Т / СССР) \times 100$ усл. ед.) і

естрогенів (ІСЭ = $(Е_2 / СССР) \times 100$ усл. ед.), НОМА—ІР (ІРИ натощак (мкМЕ/мл) \times глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5). Всім пацієнткам проводили ехокардіографію органів малого тазу з визначенням розмірів матки в трьох проекціях, особливостей акустичного зображення ендометрія, форми, розмірів і ехоструктури яєчників.

Отримані результати досліджень статистично оброблені з використанням пакету програм SPSS Statistics 17,0. Надійність відмінностей в рядках оцінювали, використовуючи непараметричний параметр «U» (критерій Вількоксона—Манна—Уїтні) і χ^2 .

Результати і обговорення

Визначення одного з клінічних критеріїв МС — об'єму талії — виявило, що середні значення цього показника у дівчаток з ожирінням були надійно вище, ніж у хворих з надмірною масою тіла ($(87,58 \pm 2,52)$ і $(75,46 \pm 0,92)$ см відповідно; $p < 0,0001$) і виходили за межі 85 см. Аналіз рівня АД показав, що середні значення як систолічного, так і діастолічного АД в досліджуваних групах хоча і знаходилися в межах нормальних показників, але у дівчаток з ожирінням були надійно вище (табл. 1).

Цифри систолічного АД > 130 мм рт. ст. і діастолічного АД > 80 мм рт. ст. зареєстрували у 26,7 % дівчаток з ожирінням і у 2,4 % — з надмірною масою тіла ($p < 0,001$). Таким чином, вже у 5,0 % підлітків з АМК і надмірною масою тіла відзначалися один або два клінічні ознаки МС. При ожирінні частота таких хворих досягала 53,3 % ($p < 0,001$).

На наступному етапі нашої роботи ми зацікавлені в тому, чи є різниця в гормонально-метаболічних показниках у хворих з АМК на фоні надмірної маси тіла і ожиріння.

Сопоставлення значень гонадотропних гормонів (ЛГ, ФСГ) і їх співвідношень не виявило суттєвих відмінностей в середніх показниках у дівчаток в окремих групах. Середній рівень ПРЛ був надійно вище у дівчаток з

Таблиця 1
Середні показники АД у дівчаток з АМК

Показник	Статистичний показник	Групи	
		I (n = 18)	II (n = 40)
АД систолічне, мм рт. ст.	М \pm SD	105,0 \pm 9,19*	115,0 \pm 10,52*
	Me	105,0	115,0
АД діастолічне, мм рт. ст.	М \pm SD	64,38 \pm 7,61*	70,0 \pm 7,07*
	Me	65,0	65,0

Примітка. * $p < 0,001$ при порівнянні груп між собою.

Таблиця 2
Средние значения ИРИ, ИПФР-1 и СССГ у девочек с АМК

Показатель	Статистический показатель	Группы	
		I	II
ИРИ, мкМЕ/мл	n	30	13
	M ± SD	14,49 ± 7,68*	19,96 ± 8,15*
	Me	12,8	18,6
ИПФР-1, нг/мл	n	14	6
	M ± SD	430,43 ± 171,91	566,33 ± 290,97
	Me	370,5	594,5
СССГ, нмоль/л	n	26	12
	M ± SD	53,54 ± 21,17*	36,75 ± 20,06*
	Me	53,0	31,50

Примечание. * p < 0,02–0,01 при сравнении групп между собой.

ожирением ((10,82 ± 1,13) нг/мл по сравнению с пациентками с избыточной массой тела — (8,34 ± 0,59) нг/мл; p < 0,01). При индивидуальном анализе установлено, что различные уровни ФСГ у больных обеих групп существенно не отличались, нормативное же содержание ЛГ у подростков с ожирением регистрировалось значительно реже, чем у девочек с избыточной массой тела (17,6 и 25,0 % соответственно; p < 0,05). Это касается и соотношения ЛГ/ФСГ (11,8 и 35,0 % соответственно; p < 0,001).

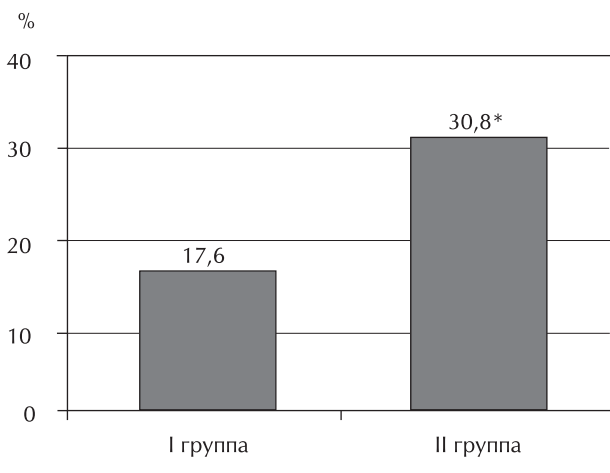
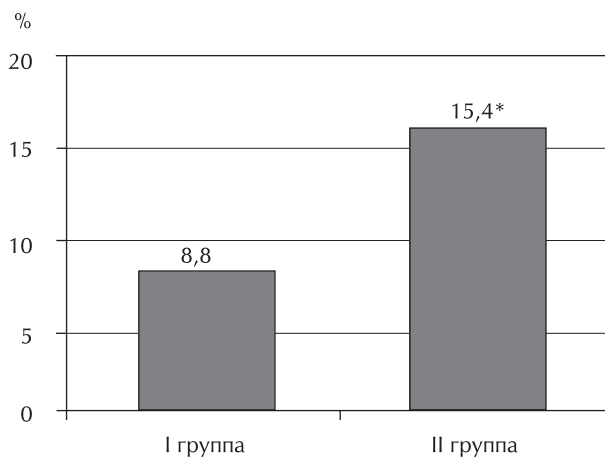
Для подростков с ожирением характерным является повышение уровня ИРИ (табл. 2).

У пациенток II группы среднее содержание ИРИ в сыворотке крови было достоверно выше, чем у девочек I группы (p < 0,002). У них же значительно чаще регистрировали гиперинсулинемию (ГИ) — выше 90-й перцентили (46,2 и 26,7 % соответственно; p < 0,001). Нечувствительность к ИРИ или инсулинорезистентность (ИР), рассчитанную по индексу НОМА, выявляли у 66,7 % пациенток с ожирением и только у 40,0 % — с избыточной массой тела (p < 0,001). Причем высокая степень ИР (НОМА > 4,6) отмечалась у

41,7 % больных с ожирением и у 20,0 % — с избыточной массой тела (p < 0,001). По данным литературы, неизбежным спутником ИР является дислипидемия (ДЛП), гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС ЛПВП (рис. 1–3). ДЛП встречалась у 30,8 % обследованных больных с ожирением и достоверно реже — у пациенток с избыточной массой тела (23,5 %; p < 0,05). Однако зависимости ДЛП от наличия или отсутствия ИР мы не выявили.

ИРИ необходим для продукции ИПФР-1 и является мощным модулятором его действия. Средние значения ИПФР-1 у пациенток I и II-й групп существенно не отличались, хотя у девочек с ожирением отмечалась тенденция к его увеличению. У них достоверно чаще выявляли величины ИПФР-1 выше 90-й перцентили по сравнению с пациентками с избыточной массой тела (66,7 и 21,4 % соответственно; p < 0,001). ИРИ и ИПФР-1 играют важную роль в регуляции функции яичников. Известно, что они способны увеличивать выработку ЛГ продукцией андрогенов тека-клетками и стромой яичников, что ведет к развитию гиперандрогении и кистозной атрезии фолликулов. В надпочечниках под влиянием ИПФР-1 повышается чувствительность клеток сетчатой зоны к адренокортикотропному гормону [13].

Чрезмерное количество ИРИ блокирует выработку в печени белков, связывающих половые стероидные гормоны, что способствует накоплению эффектов, обусловленных периферической конверсией андрогенов в активный тестостерон. У обследованных пациенток с ожирением концентрация СССГ была значительно ниже, чем у подростков с избыточной массой тела ((36,75 ± 5,79) и (53,54 ± 4,15) нмоль/л соответственно; p < 0,001). Следует отметить, что низкие значения СССГ (ниже 10 перцентили) отмечались у 66,7 % больных II группы, и только у 23,1 % девочек с избыточной массой тела (p < 0,001).

Рис. 1. Доля больных с низкими значениями ХС ЛПВП
*p < 0,001Рис. 2. Доля больных с высокими значениями ТГ
*p < 0,001

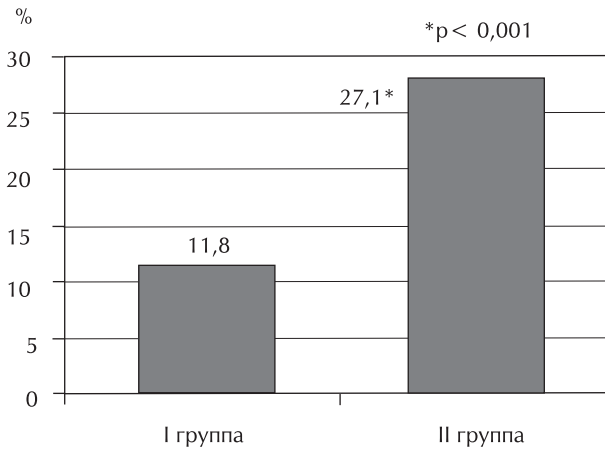


Рис. 3. Доля больных с высокими значениями коэффициента атерогенности

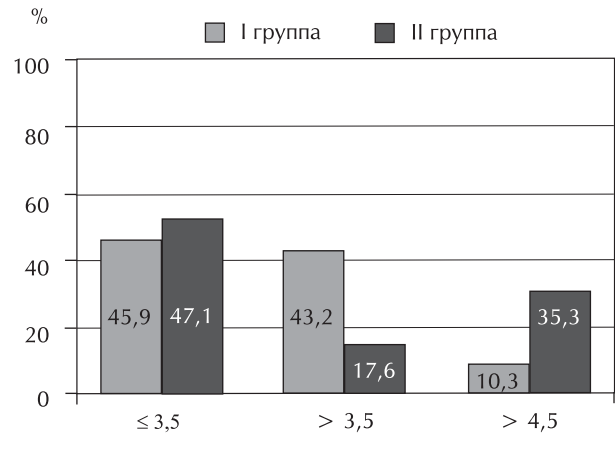


Рис. 4. Доля больных с разным уровнем тестостерона

Снижение содержания СССГ влечет за собой увеличение уровня биологически активных половых стероидов. Содержание общего E₂ в сыворотке крови у пациенток обеих групп не имело существенных различий ни по средним значениям, ни по количеству больных с различными его уровнями. Концентрация общего Т по средним значениям также не отличалась, но доля пациенток с уровнем общего Т выше 90-й перцентили была достоверно больше среди подростков с ожирением по сравнению с девочками с избыточной массой тела (35,3 и 10,8 % соответственно; p < 0,001; рис. 4).

Расчет индекса свободных андрогенов (ИСА) показал, что высокие значения ИСА (выше 90-й перцентили) регистрировались более чем у половины больных с ожирением, в отличие от девочек с избыточной массой тела, среди которых высокие ИСА отмечались только у трети (54,5 и 30,8 % соответственно; p < 0,001). Несмотря на то, что именно биологически активные андрогены способны усиливать явления гиперандрогенизации [10, 18], различные проявления андрогенной дерматопии регистрировали с одинаковой частотой у подростков как с ожирением, так и с избыточной массой тела.

Повышение уровня свободных фракций половых стероидов является ключевым звеном в развитии гиперпластических процессов, как в яичниках, так и в эндометрии, реализация которых осуществляется на генетически детерминированном фоне в условиях ГИ, повышения ИПФР-1 и ИР [3, 9, 17]. Проанализировав данные УЗИ органов малого таза, мы выявили, что у пациенток с высокими значениями несвязанных фракций E₂ гиперплазия эндометрия регистрировалась достоверно чаще у больных с ожирением, чем у подростков с избыточной массой тела (p < 0,05). В литературе имеются сведения о том, что при ожирении формируется высокий риск развития

гиперплазии эндометрия. По мнению многочисленных исследователей, это связано с преобладанием ановуляторных циклов и обусловлено пролонгированной секрецией E₂ и повышением чувствительности в эстроген-рецепторных комплексах клеточных мембран [14–16].

Мы обратили внимание, что у подростков с ожирением и высокими цифрами ИСА и ИСЭ кисты и увеличенные фолликулы в яичниках не определялись, в отличие от девочек с избыточной массой тела, среди которых кисты яичников регистрировались у 23,1 % больных. На наш взгляд, это связано с тем, что, с одной стороны, ИРИ стимулируют ФСГ-зависимую ароматазную активность гранулезных клеток, увеличивая синтез E₂. С другой стороны, они приводят к повышению концентрации рецепторов ЛГ и усиливают ЛГ-зависимый синтез андростендионатекальными и стромальными клетками. Под действием ИРИ возрастающая концентрация андрогенов в яичнике вызывает атрезию фолликулов [11, 21]. В связи с тем, что у пациенток с ожирением нарастает ГИ, ИР, повышается уровень ИПФР-1, мы и наблюдаем такие изменения в яичниках.

Таким образом, у девочек-подростков с АМК на фоне ожирения формируются гормонально-метаболические изменения, представляющие высокий риск развития МС, ассоциированного с ановуляцией и гиперпластическими процессами в гормонозависимых органах. У пациенток с избыточной массой тела начинают отмечаться аналогичные сдвиги, но выраженность их значительно слабее.

Выводы

1. У больных с аномальными маточными кровотечениями на фоне избыточной массы тела и ожирения отмечаются как клинические, так и гормонально-метаболические признаки метаболи-

ческого синдрому, вираженість яких залежить від величини індекса маси тіла.

2. Ідентифікація компонентів метаболічного синдрому виявила, що у абсолютного більшість пацієнток з ожирінням (88,9 %) відзначається від 1 до 3 ознак метаболічного синдрому. При надмірній масі тіла частота

таких хворих значно зменшується (32,5 %; $p < 0,001$).

3. При вирішенні питання про вибір тактики лікувальних заходів у пацієнток з АМК на фоні надмірної маси тіла та ожиріння необхідно враховувати зміни, які супроводжують формування метаболічного синдрому.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В.Н., Марова Е.И., Кузнецова Т.А. и др. Рецепторные механизмы гормонального сигнала в нейроэндокринологии // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 5. — С. 33–35.
2. Богданова Е.А., Телунц А.В. Гирсутизм у девочек и молодых женщин. — М.: МедПресс-информ, 2002. — 97 с.
3. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н., Горенкова О.С., Овчинникова Е.Ю. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — № 1. — С. 27–30.
4. Гогаева Е.В. Ожирение и нарушения менструальной функции // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 5. — С. 174–176.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В. и др. Ожирение и половое развитие: эпидемиологическое исследование детей и подростков московского региона // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 3. — С. 14–19.
6. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. — М.: Колорит студия, 2002. — 125 с.
7. Диннік В.О. Особливості гормональних змін у дівчат із пубертатними матковими кровотечами на тлі різної маси тіла // Пробл. ендокринології. — 2007. — № 4. — С. 33–39.
8. Диннік О.О. Гормонально-метаболічні порушення та їх корекція у хворих на пубертатні маткові кровотечі: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — Х., 2013. — 21 с.
9. Дубровина С.О., Скачков Н.Н., Берлим Ю.Д. и др. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — Т. 8, № 3. — С. 41–44.
10. Лейкок Дж.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии / Пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — 504 с.
11. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б. Ановуляция и инсулинорезистентность. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2006. — 361 с.
12. Петунина Н.А. Современные подходы к лечению ожирения // Гинекология. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 32–35.
13. Репродуктивная эндокринология: Пер. с англ. Т. 1 / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффа. — М.: Медицина, 1998. — 702 с.
14. Светлаков А.В., Яманова М.В., Филиппов О.С. и др. Лептин и липидный спектр крови у женщин с разными типами ожирения // Пробл. репродукции. — 2001. — Т. 7, № 6. — С. 33–35.
15. Терещенко И.В. Эндокринная функция жировой ткани. Проблемы лечения ожирения // Клин. мед. — 2002. — Т. 80, № 7. — С. 9–14.
16. Тихомиров А.А., Серов В.Н. Современные принципы диагностики, лечения и профилактики миомы матки // Русский мед. журнал. — 2000. — № 11. — С. 473–476.
17. Чернуха Г.Е. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин // Consilium Medicum. — 2009. — Т. 3, № 6. — С. 22–24.
18. Azziz R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. — 2003. — Vol. 80, N 2. — P. 252–254.
19. Balen A.H. Polycystic ovary syndrome — a systemic disorder // Clin. Obstet. Gynaecol. — 2003. — Vol. 17, N 2. — P. 263–274.
20. Kahn R., Buse J., Feranini E. et al. The metabolic syndrome: time for a critical: Joint statement from the American Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 2289–2304.
21. Legro R.S., Bentley Lewis R., Driscoll A. et al. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2128–2133.

Вияви метаболічного синдрому у хворих з аномальними матковими кровотечами

В.О. Диннік

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

Мета роботи — виявити компоненти метаболічного синдрому в підлітків з аномальними матковими кровотечами (АМК) на тлі відхилень маси тіла.

Матеріали та методи. Обстежено 58 дівчат 13–18 років з АМК на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння. Визначали антропометричні параметри (індекс маси тіла, обвід талії), оцінювали гормонально-метаболічний статус (рівні лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, пролактину, інсуліну, інсуліноподібного фактора росту, секстероїдів зв'язуючого глобуліну, загального тестостерону й естрадіолу, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів), проводили УЗД органів малого таза.

Результати та обговорення. У більшості підлітків з АМК на тлі ожиріння відзначаються клінічні та гормонально-метаболічні ознаки, характерні для метаболічного синдрому (збільшення обводу талії, підвищення артеріального тиску, дисліпідемія, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність). Майже у третини хворих із надлишковою масою тіла також спостерігаються різні як клінічні, так і гормонально-метаболічні порушення, притаманні метаболічному синдрому. Для досягнення довгострокового успіху в лікуванні цих хворих (нормалізація менструальної функції) необхідно враховувати виявлені порушення і призначати заходи, спрямовані на зниження маси тіла й нормалізацію метаболічних порушень.

Висновки. Підлітки з АМК на тлі ожиріння й надлишкової маси тіла належать до групи високого ризику щодо формування метаболічного синдрому. Рання діагностика різних виявів метаболічного синдрому — це в першу чергу профілактика, попередження або відтермінування маніфестації загрозливих ускладнень, зокрема й порушень репродуктивного здоров'я.

Ключові слова: підлітки, аномальні маткові кровотечі, метаболічний синдром.

Manifestations of metabolic syndrome in patients with abnormal uterine bleeding

V.A. Dynnik

SI «Institute of Children and Adolescent Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The aim of the study is to identify the components of the metabolic syndrome in adolescents with abnormal uterine bleeding (AUB) on a background of body weight variations.

Materials and methods. 58 adolescents aged 13–18 y. o. with AUB on a background of overweight and obesity has been examined in the study. Anthropometric parameters (body mass index, waist circumference) and hormonal metabolic status (LH, FSH, PRL, IRI, IGF-1, SSBG, T, E2, total cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides) were determined, and pelvic ultrasound was performed.

Results and discussion. Clinical, hormonal and metabolic features, characteristic of the metabolic syndrome (an increase in waist circumference, high blood pressure, dyslipidemia, hyperinsulinemia, and insulin resistance) have been registered in most adolescents with AUB on a background of obesity. Various both clinical, hormonal and metabolic changes, inherent the metabolic syndrome, have been observed in almost one-third of patients with overweight. To achieve a long-term success in the treatment of these patients (normalization of menstrual function) the revealed disorders should be taken into account as well as to implement measures for weight loss and normalization of metabolic disorders.

Conclusions. Adolescents with AUB on a background of obesity and overweight belong to a risk group for the metabolic syndrome development. Early diagnostic of various manifestations of the metabolic syndrome it is first and foremost prophylaxis, prevention or postponement the manifestation of severe complications, including reproductive disorders.

Key words: adolescents, abnormal uterine bleeding, metabolic syndrome.