

СТАН ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСУ У ДІВЧАТ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ З ПОРУШЕННЯМ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

А.А. Боришук, О.А. Андрієць, Ю.В. Цисар, А.В. Андрієць

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: порушення менструальної функції, дівчата пубертатного віку, менструальний цикл, гормональний баланс.

Буковинський медичний вісник. 2021. Т. 25, № 4 (100). С. 10-14.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.4.100.2021.2

E-mail: tsysar.yuliiia@bsmu.edu.ua

Резюме. Порушення менструального циклу в дівчат пубертатного віку на тлі гормонального дисбалансу посідають вагоме місце в структурі гінекологічної патології, оскільки в подальшому можуть призвести до стійких та незворотних змін у процесі становлення репродуктивної системи.

Мета роботи – дослідити стан гормонального балансу в дівчат пубертатного віку на тлі ожиріння.

Матеріал і методи. Обстежено та проліковано 79 дівчат-підлітків із порушенням менструальної функції на тлі ожиріння. Всім пацієнткам також проведено комплексне обстеження з визначенням рівня гормонів у сироватці крові.

Результати. Встановлено, що в дівчат-підлітків з ожирінням спостерігається чітка відмінність у вираженості гіперандрогенних порушень вуглеводного обміну та інсулінорезистентності.

Висновок. Встановлено чіткий взаємозв'язок становлення менструальної функції від стану гонадотропної функції гіпофіза. Виявили зміни гормонального профілю в дівчат пубертатного віку на тлі ожиріння, а саме гіперлептинемію і лептинорезистентність, які корегували немедикаментозною та медикаментозною терапією.

СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСА У ДЕВУШЕК ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

А.А. Боришук, О.А. Андриец, Ю.В. Цисарь, А.В. Андриец

Ключевые слова: нарушение менструальной функции, девушки пубертатного возраста, менструальный цикл, гормональный баланс.

Буковинский медицинский вестник. 2021. Т. 25, № 4 (100). С. 10-14.

Резюме. Нарушения менструального цикла у девушек пубертатного возраста на фоне гормонального дисбаланса занимают весомое место в структуре гинекологической патологии, поскольку в дальнейшем могут привести к стойким и необратимым изменениям в процессе становления репродуктивной системы.

Цель работы – исследовать состояние гормонального баланса у девушек пубертатного возраста на фоне ожирения.

Материал и методы. Обследовано и пролечено 79 девушек-подростков с нарушением менструальной функции на фоне ожирения. Всем обследованным проведено комплексное обследование с определением уровня гормонов в сыворотке крови.

Результаты. Установлено, что у девушек-подростков с ожирением наблюдается четкое различие в выраженности гиперандрогенных нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности.

Вывод. Установлена четкая взаимосвязь становления менструальной функции от состояния гонадотропной функции гипофиза. Обнаружили изменения гормонального профиля у девушек пубертатного возраста на фоне ожирения, а именно гиперлептинемию и лептинорезистентность, которые корректировали немедикаментозной и медикаментозной терапией.

THE STATE OF HORMONAL BALANCE IN PUBERTY GIRLS WITH MENSTRUAL FUNCTION DISORDERS ON THE BACKGROUND OF OBESITY

A.A. Borshulyak, O.A. Andriets, Yu.V. Tsysar, A.V. Andriets

Key words: menstrual disorders, puberty girls, menstrual cycle, hormonal balance.

Bukovinian Medical Herald.
2021. V.25, № 4 (100). P. 10-14.

Resume. Menstrual disorders in puberty girls against the background of hormonal imbalance occupy a significant place in the structure of gynecological pathology since in the future, they can lead to stable and irreversible changes in the formation of the reproductive system.

The purpose of the work - to study the state of hormonal balance in puberty girls against the background of obesity.

Material and methods. 79 adolescent girls with impaired menstrual function on the background of obesity were examined and treated. All subjects were also given a comprehensive examination to determine the level of hormones in the blood serum.

Results. It was found that obese adolescent girls have a clear difference in the severity of hyperandrogenic disorders of carbohydrate metabolism and insulin resistance.

Conclusion. A clear relationship between the formation of menstrual function and the state of gonadotropic function of the pituitary gland is established. Changes in the hormonal profile of puberty girls were found against the background of obesity, namely hyperleptinemia and leptin resistance, which were corrected by non-drug and drug therapy.

Вступ. Порушення менструальної функції (ПМФ) – один із провідних розладів менструальної функції в період становлення менструального циклу в дівчат-підлітків. Тому дослідження гормонального балансу в дівчат-підлітків має не тільки медичне, але й велике соціальне значення [1, 2]. Своєчасна оцінка показників гормонального профілю є важливою для призначення адекватної терапії та проведення лікувально-профілактичних заходів [3, 4]. Зміни гормональних показників вказують на патогенетичні механізми розвитку менструальної дисфункції та дають можливість оцінити механізми виникнення патологічних змін і визначити подальшу тактику лікування [5, 6].

Мета дослідження. Дослідити стан гормонального балансу в дівчат-підлітків із порушенням менструальної функції на тлі ожиріння.

Матеріал і методи. Обстежено 110 дівчат-підлітків, які були розподілені на дві групи: I група (основна) – 79 дівчат-підлітків із порушенням менструальної функції на тлі ожиріння та 31 практично-здорові дівчата-підлітки (контрольна група).

Результати дослідження та їх обговорення

Рівень гонадотропних гормонів (ЛГ і ФСГ) у крові вивчено в 79 дівчат із ПМФ на тлі ожиріння та в 31 їх одноліток із регулярним менструальним циклом (МЦ).

У результаті даного дослідження нами встановлено гіперлептинемія і лептинорезистентність у пацієнок із ПМФ на тлі ожиріння (табл. 1).

У групі контролю показники лептину та Л / ІМТ не перевищували нормативів (табл. 1). Отже, гіперлептинемія і лептинорезистентність у пацієнок I групи можна пов'язати з гіперінсулінемією і ІР, що підтверджено встановленими кореляційними зв'язками між лептином і НОМА-ІР ($p = 0,65$), співвідношенням Л / ІМТ і індексом Каро ($p = 0,8$) ($p < 0,05$).

Отже, визначення сироваткового рівня адипонектину в підлітків із ПМФ на тлі ожиріння може поліпшити діагностику інсулінорезистентності (ІР), а також уточнити варіант перебігу оваріальної дисфункції, оптимізувати лікувальну тактику та прогноз відновлення менструальної функції. У пацієнок основної групи рівень адипонектину перевищував значення контрольної групи ($p < 0,05$), показники яких статистично обґрунтовано не розрізнялися ($p > 0,05$) (табл. 1).

Аналіз отриманих результатів виявив зниження показника А / Л у групі дівчат із ПМФ на тлі ожиріння - у 4,3 раза - порівняно з дівчатами, які входили до контрольної групи ($p < 0,05$). Нами розрахований НОМА-AD у всіх клінічних групах (табл. 1), виявлено підвищення даного показника в основній групі порівняно з контрольною групою у 2,4 раза ($p < 0,05$). Для нас цей висновок є дуже значущим, оскільки для лікування пацієнок із ПМФ на тлі ожиріння і виявленої ІР (на підставі моделей НОМА-ІР та індексу Саго), часто застосовуються сенситаїзери інсуліну, у тому числі метформін, показання якого в дітей і підлітків обмежені.

Таблиця 1

Показники адипокінів і інсулінорезистентності

Показники	Основна група, n=79	Контрольна група, n=31
Лептин (нг/мл)	48,4 (77,3; 39)	16,63 (27,45; 14,27)
Л/ІМТ	1,5 (2,1; 1,2)	0,85 (1,18; 0,74)
Адипонектин (А)	8,4 (9,7; 5,96)	10,1 (14,4; 8,8)
Адипонектин/Лептин (А/Л)	0,14 (0,25; 0,1)	0,6 (0,8; 0,4)
Індекс Каро (ммоль/л/мкЕд/мл)	0,3 (0,39; 0,27)	0,62 (0,75; 0,51)
НОМА-ІР	2,1 (4,6; 1,5)	1,56 (1,7; 1,4)
НОМА-AD	6,7 (9,3; 3,4)	2,8 (3,1; 2,5)

Оригінальні дослідження

Нами встановлено, що в підлітків із регулярним менструальним циклом, нормальним ІМТ і нормальною чутливістю до інсуліну значення співвідношення А/Л > 0,3. При ПМФ, гіперандрогенемії, ожирінні і ІР у підлітків значення даного показника менше встановленого діагностичного порога - «критичного» рівня - $\leq 0,3$. При значеннях А / Л > 0,3 лікувальна тактика може бути обмежена дієтотерапією та фізичними навантаженнями. При більш низькому рівні - крім дієтотерапії і фізичних навантажень до комплексу лікування необхідно включати медикаментозну терапію - сенситайзери до інсуліну. Діагностична точність даної класифікаційної моделі становить 94,2%, чутливість - 93,3%, специфічність - 94,4%. Аналізуючи показники А / Л у пацієток основної групи, ми виявили, що значення даного показника в 94% хворих були нижче встановленого діагностичного порога, що вказує на високу діагностичну точність даного методу.

Нами встановлено, що при регулярному менструальному циклі, відсутності гіперандрогенії та ІР, рівень НОМА-AD відповідає значенням < 3,45. При значеннях НОМАAD нижче даного порога - прогноз відновлення менструального циклу - сприятливий, лікування, спрямоване на нормалізацію чутливості до інсуліну, оцінюється як ефективне. При рівні $\geq 3,45$ у лікування пацієтки необхідно включати сенситайзери до інсуліну. Діагностична точність даної класифікаційної моделі становить 94,2%, чутливість - 93,3%, специфічність - 94,4%. Ретроспективно ми виявили, що в 94% пацієток основної групи даний показник перевищував встановлений діагностичний поріг, що вказувало на наявність ІР.

У результаті даних об'єктивних і клінічних симптомів серед пацієток основної групи (79 дівчат з ожирінням) виділено дві групи: А1 з вираженими ознаками гіперандрогенії (46 пацієток) і А2 (33) - без клінічних проявів гіперандрогенізму. Отримані результати наведені в таблиці 2.

У пацієток групи А1 рівень тестостерону був вище норми на 2,3нмоль/л, що становило 88,4% від максимальної межі норми і достовірно ($p < 0,05$)

перевищував аналогічний показник у групі А2 майже у 2 рази. При дослідженні дегідроепіандростендіону сульфату виявлено, що він і був дещо вищим, ніж у групі без гіперандрогенії, але залишався в рамках референсних значень, що свідчило про переважання яєчникового генезу, виявлених при гіперандрогенних симптомах у пацієток А1 групи. Крім того, при аналізі співвідношення ЛГ / ФСГ виявлено, що даний показник достовірно був вище в групі пацієток із гіперандрогенією, ніж у групі А2. Даний факт може свідчити на користь формування полікістозних яєчників у жінок із гіперандрогенією з групи А1, що підтверджено і даними ультразвукового дослідження морфології, розмірів і об'єму яєчників у групах.

Привертає увагу дещо підвищений вміст пролактину, рівень якого в плазмі крові виявився достовірно вищим у групі А2 дослідження, однак це не виходило за межі норми. Здається, це зумовлено рівнем гормону, що виходить за межі референсних значень, яке спостерігалось у 9 із 32 (28,1%) пацієток і відповідало помірній гіперпролактинемії. Зважаючи на відсутність даних про ураження гіпофіза у них і незначне підвищення концентрації пролактину, даний симптом інтерпретувався як транзиторна гіперпролактинемія в даних пацієток. З огляду на те, що одним із механізмів патогенезу синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) є інсулінорезистентність, ми досліджували в наших пацієток рівень інсуліну натще, рівень глюкози в крові пацієток обох груп і індекс НОМА.

З огляду на різноманітність групи, пацієтки груп А1 і А2 для діагностики метаболічних порушень, а в подальшому для оцінки ефективності лікування, були розподілені за ступенем ожиріння за ІМТ. При визначенні лептину достовірно виявлено різницю його рівня і між групами, і залежно від ступеня ожиріння (табл. 3).

Рівень лептину збільшується відповідно до тяжкості ожиріння в обох групах. Але в групі А2 він достовірно вище при всіх ступенях ожиріння, досягаючи концентрації $43,14 \pm 2,2$ при ожирінні III ст. Відкриття такого гормону, як лептин, представило можливий механізм, за допомогою якого метаболічні сигнали при харчовому статусі і відсотку жирового

Таблиця 2

Дані гормонального статусу пацієток груп А1 і А2 ($M \pm m$) функції на тлі ожиріння

Показник	Група А1, (n = 46)	Група А2, (n = 33)	Референсні значення лабораторії
ЛГ, МО/л	18,1±0,22*	8,0±0,51	1,9 - 12,5
ФСГ, МО/л	6,3±0,16	5,7±0,7	2,5 - 10,2
ЛГ/ФСГ	2,8±0,6	1,7±0,8	$\geq 2,5$
Пролактин, мкМО/мл	242,9±11,14*	421,1± 18,6	59 – 619
Тестостерон, нмоль/л	4,9±0,19*	2,2± 0,7	0,5 - 2,6
Дегідроепіандростендіону сульфат, мкмоль/л	8,2±0,9	5,1±0,08	1,0 - 11,7
ТТГ, мкМО/мл	1,4±0,08	2,1±8,7	1,0 - 3,5
Естрадіол, пмоль/л	229,5±12,09	196,3±16,8	150 - 480
Інсулін (натще) мкЕд/мл	14,1±0,08*	6,2±0,07	2,7 - 10,4

Примітка: * - достовірність відмінностей між 1-ю і 2-ю групами ($p_{1-2} < 0,05$).

Таблиця 3

Рівень лептину залежно від індексу маси тіла обстежених пацієнток

ІМТ	Лептин (нг/мл), група А1	Лептин(нг/мл), група А2
Норма(1,1-27,6 нг/мл)		
Ожиріння І ст.	32,36 ±1,1	35,8±2,4
Ожиріння ІІ ст.	35,06±1,13	39,23±3,1
Ожиріння ІІІ ст.	38,14±1,8	43,14±2,2

компонента можуть передаватися репродуктивній осі. Таким чином, гіперлептинемія виявлена в пацієнток із порушенням менструальної функції на тлі ожиріння, але більш вираженою була в пацієнток без гіперандрогенії і при ожирінні ІІІ ст., що можливо стало основним патогенетичним механізмом ожиріння в групі А2. Аналізуючи отримані клінічні і лабораторні дані, у дівчат-підлітків з ожирінням виявлено чіткі відмінності у вираженості гіперандрогенних порушень вуглеводного обміну та інсулінорезистентності.

Обґрунтування методів лікування в групах А1 і А2 – залежно від виявлених патогенетичних особливостей. Безсумнівно, першим і найважливішим етапом лікування даних пацієнток є зниження маси тіла, з цією метою проводилася немедикаментозна і медикаментозна терапія. Лікування проводилося у два етапи. Виходячи з патогенезу, на 1-му етапі терапевтичні заходи в першу чергу були спрямовані на зниження маси тіла. Для відновлення регулярної менструальної функції і овуляції в більшості випадків досить знизити масу тіла на 10-15% від вихідної, або зменшити ІМТ на 2-5 кг / м² від початкових параметрів. Пацієнткам рекомендувалася, спільно з ендокринологом, стандартна дієта №8 і щоденне фізичне навантаження (ходьба, плавання та ін.). Також рекомендовано дотримуватися гіпокалорійної дієти і підвищити рівень фізичної активності. Всі дівчатка-підлітки отримали рекомендації правильного харчування та виробленні мотивації зі зміни харчової поведінки, способу життя і довготривалої підтримки досягнутого результату.

Висновки

1. Встановлено, що гіперлептинемія виявлена в пацієнток із порушенням менструальної функції та була більш вираженою в дівчаток без гіперандрогенії на тлі ожиріння, що стало основним патогенетичним механізмом ожиріння в другій групі обстежених без клінічних проявів гіперандрогенізму.

2. Проведені клінічні дослідження вказують на те, що застосована нами методика лікування в дівчат-підлітків із порушенням менструальної функції на тлі ожиріння сприяє нормалізації загального гормонального профілю обстежених дівчат з ожирінням.

Список літератури

1. Герасімова ТВ. Ведення підлітків з гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією. Медицинские аспекты

здоровья женщины. 2010;9-10:5-10.

2. Соболева СИ. Тактика ведения женщин с нарушениями менструальной функции при патологическом становлении пубертатного периода. Здоровье женщины. 2009;4:147-48.

3. Wong LP. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea: multiethnic differences in perception, impacts, and treatment seeking. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011;24(5):272-7. DOI: 10.1016/j.jpog.2011.03.009.

4. Трушкевич ОО. Пізнє менархе — фактор ризику розвитку гіперпролактинемічних станів у дівчаток-підлітків. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2008;45:89-91.

5. Динник ВО, Суліма ТМ. Вплив перинатального періоду на особливості клінічного перебігу пубертатних маткових кровотеч. Перинатологія та педіатрія. 2010;4:37-9.

6. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.04. 2016 р. № 353 2016.

References

1. Herasimova TV. Vedennia pidlitkiv z hipotalamo — hipofizarnoiu dysfunktsiieiu [Management of adolescents with hypothalamic - pituitary dysfunction]. Meditsinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny. 2010;9-10:5-10. (in Ukrainian).

2. Soboleva SI. Taktika vedeniya zhenshchin s narusheniyami menstrual'noy funktsii pri patologicheskom stanovlenii pubertatnogo perioda [Management tactics for women with menstrual dysfunctions in the pathological formation of puberty]. Zdorov'e zhenshchiny. 2009;4:147-48. (in Russian).

3. Wong LP. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea: multiethnic differences in perception, impacts, and treatment seeking. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011;24(5):272-7. DOI: 10.1016/j.jpog.2011.03.009.

4. Trushkevych OO. Piznie menarkhe — faktor ryzyku rozvytku hiperprolaktynemichnykh staniv u divchatok-pidlitkiv [Late menarche is a risk factor for the development of hyperprolactinemic conditions in adolescent girls]. Pediatriia, akusherstvo ta hinekologhiia. 2008;45:89-91. (in Ukrainian).

5. Dynnik VO, Sulima TM. Vplyv perynatal'noho periodu na osoblyvosti klinichnoho perebihu pubertatnykh matkovykh krovotekh [Influence of the perinatal period on features of a clinical course of pubertal uterine bleedings]. Perynatologhiia ta pediatriia. 2010;4:37-9. (in Ukrainian).

6. Unifikovanyi klinichniy protokol medychnoi dopomohy pry anomal'nykh matkovykh krovotekhakh. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 13.04. 2016 r. № 353 2016 [Unified clinical protocol of medical care for abnormal uterine bleeding. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 13.04. 2016 № 353 2016]. (in Ukrainian).

Оригінальні дослідження

Відомості про авторів

Боршуляк Алла Анатоліївна – здобувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Андрієць Оксана Анатоліївна – д-р мед. наук, професор кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Цисар Юлія Василівна – канд. мед. наук, асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Андрієць Анатолій Володимирович – канд. мед. наук, асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Боршуляк Алла Анатольевна – соискатель кафедры акушерства и гинекологии Буковинского государственного медицинского университета, г.Черновцы, Украина.

Андриец Оксана Анатольевна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Буковинского государственного медицинского университета, г.Черновцы, Украина.

Цисарь Юлия Васильевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Буковинского государственного медицинского университета, г.Черновцы, Украина.

Андриец Анатолий Владимирович – канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Буковинского государственного медицинского университета, г.Черновцы, Украина.

Information about the authors

Borshulyak Alla Anatoliivna – Applicant of the. Department of Obstetrics and Gynecology Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Andriets Oksana Anatoliivna – DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Tsypsar Yulia Vasylivna – PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Andriets Anatolii Volodymyrovych – PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 08.10.21

Рецензент – д-р мед. наук Каліновська І.В.

© А.А. Боршуляк, О.А. Андрієць, Ю.В. Цисар, А.В. Андрієць, 2021