



УДК 618.17-008.8-053:577.175.7

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ

**Е.А. БУДРЕЙКО
Т.А. НАЧЕТОВА**

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

e-mail: doc67@list.ru

Для выявления особенностей показателей углеводного обмена у девочек 13-17 лет с вторичной аменореей (ВА) проводили исследование уровней глюкозы и инсулина в сыворотке крови, выполняли стандартный глюкозотолерантный тест, рассчитывали индекс НОМА, гипергликемический коэффициент Бодуэна, гипогликемический коэффициент Рафальского и коэффициент Сокольникова. Показано, что у большинства девочек развитие ВА происходит на фоне нарушения показателей углеводного обмена и наиболее информативным критерием формирующегося нарушения углеводного обмена у данного контингента больных является гипогликемический коэффициент Рафальского. Установлено, что по сравнению с девочками с регулярным менструальным циклом, инсулинорезистентность чаще наблюдается у больных с вторичной аменореей, возникшей с менархе, с нормальным весом и могла носить компенсаторный характер для обеспечения стероидогенеза у этих пациенток.

Ключевые слова: девочки-подростки, вторичная аменорея, инсулин, глюкоза.

Нарушения менструальной функции, возникшие в период пубертата, очень часто сохраняются в репродуктивном возрасте и приводят к бесплодию, акушерским осложнениям и перинатальным потерям [1]. Прежде всего это касается вторичной аменореи (задержки менструаций не менее чем на 6 месяцев), частота которой за последние десятилетия выросла почти вдвое [2]. Анализ литературных данных свидетельствовал о том, что в большинстве исследований, посвященных этой проблеме, проводилось изучение гормонального статуса при данном заболевании, а углубленное исследование углеводного обмена выполняли, как правило, лишь при наличии ожирения у пациенток с СПКЯ [3-5].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей углеводного обмена у девочек-подростков с вторичной аменореей (ВА).

Для реализации поставленной цели 109 девочкам в возрасте 13-17 лет с ВА проводили исследование уровня глюкозы и инсулина и рассчитывали величину индекса НОМА по общепринятой методике. Больных с ВА в зависимости от характера менструального цикла до возникновения ВА распределили на 3 группы (группа I (n = 48, менструации у девочки были не чаще, чем 1 раз в 6 месяцев), группа II (n = 36, возникновению ВА предшествовали различные нарушения менструального цикла), группа III (n = 25, до появления ВА менструальный цикл был регулярным).

Кроме того, 42 девочкам больным с ВА проводили стандартный глюкозотолерантный тест (СГТТ) и рассчитывали гипергликемический коэффициент Бодуэна (отношение уровня глюкозы через 30 или 60 мин к уровню натощак), составляющий в норме < 1,7; гипогликемический коэффициент Рафальского (отношение уровня глюкозы в крови у пациента через 2 часа к исходному уровню натощак, величина которого у здоровых людей колеблется в пределах 0,9-1,04; и коэффициент Сокольникова (отношение разности максимального и тощакового уровней к разности максимального и минимального), величина которого не должна превышать 1 [6]. Гликемическую кривую относили к «плоскому» типу, если уровень глюкозы в крови при проведении СГТТ через час после первого анализа не поднимался на 50%.

Определение содержания в сыворотке крови инсулина проводили на установке для радиоиммунохимических исследований «Наркотест» (реактивы «IMMUNOTECH», Чехия), глюкозы – ферментативным методом.

Группу сравнения (ГС) составили 84 девочки того же возраста с регулярным менструальным циклом. В зависимости от величины ИМТ они были разделены на 3 группы – ГС1 (величина ИМТ соответствует возрастным показателям), ГС2 (показатели ИМТ меньше возрастных нормативов) и ГС3 (значения ИМТ превышают нормативные данные).



Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ «Statgraphics Centurion». Для оценки достоверности различий в сравниваемых группах применяли методы Стьюдента, углового преобразования Фишера (ϕ) и Вилкоксона-Манна-Уитни (u).

У всех обследованных девочек и их родителей было получено информированное согласие на проведение исследований. Проведение исследования одобрено Комитетом по биоэтике нашего института.

Как показали результаты исследования, ряд показателей углеводного обмена отличался в группах с различными клиническими вариантами ВА. Так, уровень инсулина и частота инсулинорезистентности были выше у пациенток с ВА I и ВА II по сравнению с больными с ВА III, а величина индекса НОМА – у больных с ВА I по сравнению с девочками с ВА III (табл. 1).

Таблица 1

Особенности показателей состояния углеводного обмена у больных с вторичной аменореей

Клинический вариант ВА	Инсулин M±m, Me	НОМА M±m, Me	Гиперинсулинемия	Инсулино-резистентность
			Частота,%	Частота,%
ВА I n = 48	15,16±1,08 14,2 ^u	2,82±0,25 2,94 ^u	20,8	37,5 ¹
ВА II n = 36	14,93±1,58 11,95 ^u	2,80±0,51 2,24	22,0	38,9 ¹
ВА III n = 25	9,44±1,34 8,5	2,21±0,41 1,84	8,0	8,0

Примечание: u – $P_u < 0,05$ по сравнению с ВА III; 1 – $P_\phi < 0,05$ по сравнению с ВА III.

Это могло быть результатом отличающейся частоты отклонений ИМТ от нормативных показателей при разных клинических вариантах ВА. Так, при ВА III дефицит массы тела регистрировался у 40,0% обследованных, что было в два раза чаще, чем при ВА I и ВА II (20,4% соответственно; $P_\phi < 0,05$). Показатели ИМТ, превышающие возрастные нормативы имели место у трети пациенток как с ВА I, так и с ВА II, в то время как в группе с ВА III данные значения ИМТ не были зарегистрированы ни у одной девочки.

При анализе межгрупповых различий обращал на себя внимание факт, что во всех группах с ВА показатели уровня инсулина, индекса НОМА, частота гиперинсулинемии и инсулинорезистентности соответствовали таковым у девочек из ГС с соответствующими значениями ИМТ, за исключением пациенток с ВА РЕГ с нормальным весом (табл. 2). Эти больные имели более низкие показатели уровня инсулина, чем девочки из ГС 1, что могло быть результатом того, что подавляющее большинство из них ограничивали себя в еде, соблюдая «косметическую диету» и часто имели повышенные значения уровня кортизола, обладающего контринсулярным эффектом [7].

У девочек с регулярным менструальным циклом уровень инсулина, величина индекса НОМА, частота гиперинсулинемии и инсулинорезистентности при повышенных значениях ИМТ была большей, чем при нормальном и пониженном ИМТ.

У больных с ВА I концентрация инсулина, величина индекса НОМА и частота инсулинорезистентности при повышенных показателях ИМТ была выше, чем при его нормальных и низких значениях. Следует отметить, что частота инсулинорезистентности у девочек с нормальным ИМТ в данной группе значительно превышала таковую у пациенток из этой же группы с дефицитом массы тела, а также у больных с ВА III у девочек с регулярным менструальным циклом с нормальным весом. На наш взгляд, инсулинорезистентность в этой группе обследованных может носить физиологический характер и быть связана с необходимостью компенсаторного повышения инсулина для обеспечения становления менструальной функции. Важную роль инсулина в функционировании половой системы подчеркивают многие литературные источники последних лет. Приводятся данные про стимулирующее влияние инсулина на синтез ЛГ, ФСГ, стероидогенез, и ингибирующее – на уровень сексстероидсвязывающего глобулина, за счет чего происходит повышение свободных фракций половых гормонов [8-10].



Таблица 2

**Особенности показателей состояния углеводного обмена
у девочек-подростков с вторичной аменореей в зависимости от ИМТ**

Клинический вариант ВА		Инсулин M±m, Me	НОМА M±m, Me	Гиперинсулинемия	Инсулино-резистентность
				Частота, %	Частота, %
ВА I	ИМТ в норме n = 23	13,76±1,48 13,0	2,46±0,23 2,40 ¹	17,4	39,1 ³
	ИМТ повышен n = 14	19,27±2,35 17,6 ²	3,74±0,51 3,62	35,7 ²	57,1 ²
	ИМТ снижен n = 11	12,85±1,16 14,0	2,11±0,52 2,51	9,1	9,1
ВА II	ИМТ в норме n = 17	12,68±1,84 11,0 ¹	1,78±0,28 1,90 ¹	11,8 ¹	29,4 ¹
	ИМТ повышен n = 13	21,13±2,81 19,8 ²	4,61±1,04 3,95 ²	46,2 ²	69,2 ²
	ИМТ снижен n = 6	7,85±2,03 8,3	1,72±0,44 1,88	0,0	0,0
ВА III	ИМТ в норме n = 15	9,17±1,21 9,0	2,33±0,37 2,10	6,7	6,7
	ИМТ снижен n = 10	9,87±2,93 7,25	2,03±0,95 1,26	10,0	10,0
ГС 1 (ИМТ в норме) n = 39		12,03±0,85 12,0 ¹	2,17±0,23 2,21 ¹	10,3 ¹	13,1 ¹
ГС 2 (ИМТ повышен) n = 37		21,22±1,83 18,20 ²	4,38±0,41 3,97 ²	37,5 ²	64,8% ²
ГС 3 (ИМТ снижен) n = 8		12,28±1,53 11,7	2,79±0,38 2,86	12,5	12,5

Примечание: 1- $P_0 < 0,05$ между группами с повышенным и сниженным ИМТ; 2- $P_0 < 0,05$ между группами с нормальным и повышенным ИМТ; 3- $P_0 < 0,05$ по сравнению с ГС 1 и ВА I со сниженным ИМТ ВА III с нормальным ИМТ.

У пациенток с ВА II все перечисленные показатели состояния углеводного обмена при повышенном ИМТ были выше, чем при нормальных или сниженных значениях данного индекса. У девочек с ВА III уровень инсулина, индекса НОМА, частота гиперинсулинемии и инсулинорезистентности при нормальном весе и его дефиците не отличались между собой.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о зависимости ряда показателей состояния углеводного обмена не только от ИМТ, но и от клинического варианта ВА.

Об этом же свидетельствовали данные СГТТ, являющегося одним из наиболее информативных методов выявления нарушения толерантности к углеводам [11]. Повышение гликемии натощак (уровень глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л) не был зарегистрирован ни у одной больной.

Как показали результаты его исследования, уровень глюкозы через 60 минут после ее приема достоверно повышался по сравнению с тощаковым во всех группах девочек с ВА, однако «плоский тип» гликемической кривой имели 59,4% обследованных. Уровень глюкозы через 120 минут достоверно снижался по сравнению со вторым его измерением только у девочек из группы ВА I и ВА II (табл. 3).

Таблица 3

**Средние значения СГТТ у девочек-подростков с ВА
в зависимости клинического варианта заболевания**

ИМТ	Количество обследованных	Уровень глюкозы		
		Тощаковый	Через 60 мин	Через 120 мин
ВА I	9	3,97±0,27	4,88±0,31	4,61±0,31
ВА II	10	4,01±0,23	6,26±0,46 ¹	4,72±0,32
ВА III	23	4,44±0,12	6,09±0,34 ¹	5,07±0,17

Примечание: 1- $P < 0,05$ по сравнению с уровнем через 120 мин.

На эти результаты могли оказывать влияние особенности характера глюкозотолерантного теста в зависимости от индекса массы тела. Установлено, что уровень глюкозы через 60 минут после ее



приема достоверно повышался по сравнению с тощаковым независимо от величины ИМТ. При третьем измерении глюкозы ее уровень был ниже, чем при втором измерении только у девочек с ВА с нормальными показателями ИМТ, а показатели уровня глюкозы через 120 минут после ее приема превышали тощаковый уровень у больных с ВА с нормальными значениями ИМТ и величинами ИМТ, превышающими возрастные нормативы (табл. 4).

Средние значения СГТГ у девочек-подростков с ВА в зависимости от показателей ИМТ

Таблица 4

ИМТ	Количество обследованных	Уровень глюкозы		
		Тощаковый	Через 60 мин	Через 120 мин
нормальный	21	4,29±0,15	6,03±0,31 ²	4,82±0,19 ¹
повышенный	10	4,31±0,18	6,19±0,50	5,24±0,26 ¹
сниженный	11	4,06±0,21	5,28±0,48	4,71±0,30

Примечание: 1–P<0,05 по сравнению с тощаковым уровнем; 2–P<0,05 по сравнению с уровнем через 120 мин.

Нарушение толерантности к углеводам выявлялось ни у одной пациентки. Повышение коэффициента Бодуэна более 1,7 так же не было зарегистрировано ни у одной из наших пациенток, что свидетельствовало об отсутствии патологических изменений соотношения всасывания глюкозы и инсулиносекреции. Коэффициент Рафальского был повышен у 68,7% девочек с ВА (независимо от величины ИМТ и клинического варианта ВА), что говорило о недостаточности выброса инсулина в ответ на нагрузку глюкозой. Коэффициент Сокольниковой был повышен только у 1 девочки с ВА.

Таким образом, у большинства девочек развитие ВА происходит на фоне нарушения показателей углеводного обмена и наиболее информативным критерием формирующегося нарушения углеводного обмена у данного контингента больных является гипогликемический коэффициент Рафальского. По сравнению с девочками с регулярным менструальным циклом, инсулинорезистентность чаще наблюдается у больных с вторичной аменореей, возникшей с менархе, с нормальным весом и может носить компенсаторный характер для обеспечения стероидогенеза у этих пациенток. Полученные данные свидетельствуют о необходимости оценки состояния углеводного обмена у девочек-подростков с вторичной аменореей и совместного наблюдения детского гинеколога и эндокринолога данного контингента больных.

Литература

1. Штель Н.Н. Профилактика и диагностика плацентарной недостаточности у беременных женщин с нарушением становления менструальной функции [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Н.Н. Штель; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Амурской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – М., 2012. – 22 с.
2. Klein D.A. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management [Text] / D.A. Klein, M.A. Poth // Am. Fam. Physician. – 2013. – Vol. 87, № 11. – P. 781-788.
3. Insulin release and daily glucose change in polycystic ovary syndrome women with normal glucose tolerance [Text] / M.F. Tao J.P., Zhu, J. Zhou [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2009. – Vol. 89, № 10. – P. 659-663.
4. Clinical manifestations, biochemical, ultrasonographic and metabolic of polycystic ovary syndrome in adolescents [Text] / Rehme M.F., Pontes A.G., Goldberg T.B. [et al.] // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2013. – Vol 35, № 6. – P. 249-254.
5. Cirik D.A. What do we know about metabolic syndrome in adolescents with PCOS? [Text] / D.A. Cirik, B.J. Dilbaz // J.Turk. Ger. Gynecol. Assoc. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 49-55.
6. Яровой С.П. Особенности углеводного обмена на фоне бронхиальной астмы и экстрасистолической аритмии у детей [Текст] / С.П. Яровой // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 3 (58). – С. 286-288.
7. Predictors of menstrual resumption by patients with anorexia nervosa [Text] / C. Arimura, T. Nozaki, S. Takakura [et al.] // Eat. Weight. Disord. – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 226-233.
8. Longitudinal study of insulin resistance and sex hormones over the menstrual cycle: the BioCycle Study [Text] / E.H. Yeung, C. Zhang, S.L. Mumford [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, № 12. – P.5435-5442.
9. Sensitive and specific markers for insulin resistance, hyperandrogenemia, and inappropriate gonadotrophin secretion in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study from Bahrain [Text] / J. Golbahar, M. Al-Ayadhi, N.M. Das, K. Gumaa // International Journal of Women's Health. – 2012. – № 4. – P. 201-206.
10. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls [Text] / L. Ibáñez, K.K. Ong, A. López-Bermejo [et al.] // Nat. Rev. Endocrinol. – 2014. – № 4. – P. 18-24
11. Eckel R.H. The metabolic syndrome / R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 1415-1428.



FEATURES OF HYDROCARBON METABOLISM IN ADOLESCENT GIRLS WITH SECONDARY AMENORRHEA

O.A. BUDREIKO
T.A. NACHOTOVA

*SI "Institute of Children and
Adolescents Health Care of the
National Academy of Medical
Sciences
of Ukraine", Kharkiv*

e-mail: doc67@list.ru

In order to reveal the features of hydrocarbon metabolism in girls aged 13-17 with secondary amenorrhea (SA), the serum levels of glucose and insulin were determined; the standard glucose tolerance test was performed; the HOMA index, Bodwen's hyperglycemic coefficient, Rafalsky's hypoglycemic coefficient, Sokolnikov's coefficient were calculated. In the majority of girls, the development of SA was accompanied by a disturbance of the hydrocarbon metabolism parameters; the most informative marker of a developing hydrocarbon metabolism disturbance was Rafalsky's hypoglycemic coefficient. Insulin resistance was more frequent in the girls with normal body weight and SA appeared during menarche; in such patients it could have a compensatory, steroid-genesis providing character.

Keywords: adolescent girls; secondary amenorrhea; insulin; glucose.