

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ОЖИРЕНИЕМ

Глазкова О.Л.¹, Шмелева С.В.², Полетова Т.Н.¹, Назарова С.В.¹

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²Российский государственный социальный университет, Москва, Россия

STATEMENT OF PURPOSE IN REHABILITATION OF PATIENTS YOUNG AGE WITH MENSTRUAL DYSFUNCTION AND OBESITY

¹Glazkova OL., ²Shmeleva SV., ¹Poletova TN., ¹Nazarova SV.

¹«Russian Medical Academy of Postgraduate Education Medical University», Moscow, Russia

²«Russian State Social University», Moscow, Russia

Введение

В настоящее время не вызывает сомнений взаимосвязь между наличием ожирения и возрастанием риска эссенциальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, подагры, новообразований, травм и многих других серьезных проблем в сфере здоровья [1]. Избыточную массу тела имеют 30–60% женщин репродуктивного возраста, а 25–27% – страдают ожирением. По данным ВОЗ в 2015 г. 50% женщин будет иметь ожирение. Выявлено, что у женщин репродуктивного возраста ожирение является одной из наиболее частых причин ановуляторного бесплодия, ранних потерь беременности. О существовании связи между избыточной массой тела и нарушением менструальной и репродуктивной функций известно давно, а необходимость снижения массы тела для восстановления менструального цикла не нуждается в доказательствах [2, 3, 4]. Полностью оправдывается положение, сформулированное Ибн-Синой (Авиценной) около 1024 г. и выдержавшее испытание веками клинической практики, о том, что «в лечении каждой болезни борьбу с избыточным весом следует считать первым шагом». В то же время понятно, что ориентировать всех пациенток на достижение идеальной массы тела, считая любой другой результат недостаточным, вряд ли целесообразно. Необходимо ставить реалистичные цели в лечении, а для этого изучать, какая степень снижения веса оказывается достаточной для нивелирования имеющегося негативного эффекта ожирения (при этом дальнейшую борьбу с ожирением следует только приветствовать). Не исключено, что для дисфункции яичников, акушерских рисков, риска переломов или сонного апноэ это могут быть различные показатели [8; 10].

В данном исследовании мы поставили себе цель определить, какая степень снижения массы тела приводит к достоверному улучшению состояния параметров углеводного, липидного и гормонального обмена у пациенток с ожирением и нарушением менструального цикла.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 женщин с ожирением в возрасте от 20 до 35 лет ($31,1 \pm 2,85$), у которых на этапе предварительного обследования были исключены гиперпролактинемия, гипотиреоз, синдром Кушинга, тяжелые соматические заболевания, наличие которых могло бы объяснить имевшиеся у них нарушения менструального цикла. Исследование являлось проспективным. Основной жалобой у пациенток было нарушение менструального цикла, причем у 15 (50%) имели место нерегулярные менструации (задержки до 2,5 мес) с нормальной кровопотерей, у 8 (26,6%) – нерегулярные скудные менструации, у 7 (23,1%) – гиперполименорея, в том числе аномальные маточные кровотечения. Имелась анамнестическая связь между прогрессированием нарушения жирового обмена и усугублением расстройства менструальной функции. Длительность нарушений менструального цикла варьировала от 1 года до 7 лет, 3 пациентки (10%) также жаловались на отсутствие беременности в течение более 2 лет регулярной половой жизни без контрацепции, 1 пациентка (3,3%) – на невынашивание беременности. Беременности в анамнезе были у 17 (56,6%), роды – у 12 (40%) женщин. У 8 (26,6%) пациенток в анамнезе имели место различные по продолжительности курсы гормонотерапии или прием комбинированных оральных контрацептивов. У 5 (16,6%) пациенток ранее в связи с маточными кровотечениями была выполнена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием матки, причем в 2 (6,6%) случаях была диагностирована железисто-кистозная гиперплазия эндометрия.

Вес тела обследованных женщин до лечения составил от 77 до 115 кг ($89,15 \pm 1,75$ кг), индекс массы тела колебался от 27 до 44 кг/м² ($34,3 \pm 2,1$). Избыточный вес с детства был у 56,6%. Окружность талии была в пределах от 75 до 108 см ($95,4 \pm 5,4$), окружность бедер – от 98 до 128 см ($101,4 \pm 5,7$). Соотношение окружность талии/окружность бедер составило в среднем $0,84 \pm 0,22$. Гиноидный тип отложения жира имел место у 14 пациенток, андроидный – у 16.

Пациенткам была назначена индивидуальная гипокалорийная диета, которая дополнялась приемом орлистата 3 раза в день. До лечения, а также после уменьшения ИМТ на 1,2 и 3 оценивали клинический эффект лечения и исследовали параметры углеводного, липидного обмена, а также гормональный профиль. Особенности углеводного обмена оценивали по итогам проведенного стандартного теста толерантности к глюкозе. Уровень глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозооксидантным методом на автоматическом селективном анализаторе «Kopelab 60/60i». Совместно с уровнем гликемии в тех же пробах определяли уровень иммунореактивного инсулина иммунохемолюминисцентным методом на автоматической системе IMMULITE 2000 «DCP» США. Гиперинсулинемией считали повышение уровня ИРИ выше 25 мкМЕ/мл натощак и/или выше 28,5 мкМЕ/мл через 2 часа после нагрузки глюкозой. Для определения инсулинорезистентности подсчитывали индекс HOMA. Исследование показателей обмена липидов проводили на автоматическом селективном биохимическом анализаторе «Kopelab 60/60i». Концентрации в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона, андростендиона изучали на иммунохемолюминисцентном анализаторе ADVIACentaur («BayerDiagnostics», США). Содержание дигидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), кортизола, половые стероиды связывающего глобулина (ПССГ) исследовали на автоматической хемолюминисцентной системе IMMULITE 2000 «DCP» США. Статистическая обработка данных проводилась по общепринятой методике с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Предусматривалось получение комбинационных таблиц, диаграмм и аналитических показателей: структуры (p), средних величин (M) и стандартных отклонений ($\pm\sigma$). Для проверки характера распределения использован критерий Колмогорова-Уитни.

Результаты исследований

При изучении углеводного обмена до лечения выявлено, что гиперинсулинемия натощак (ГИ 0) имела место у 26,6% женщин, тогда как в первой и/или второй постнагрузочных пробах в тесте толе-

рантности к глюкозе этот показатель составил 100%. Гиперинсулинемия в постстимуляционных пробах, с современной точки зрения, является ранним проявлением инсулинорезистентности. У 90% в соответствии с принятыми критериями констатировано наличие инсулинорезистентности, а у 16,6% диагностировано нарушение толерантности к глюкозе (см. рис. 1).

Среди фоновых нарушений обмена липидов доминировала гиперхолестеринемия (53,3%), также привлекают внимание высокая частота гипертриглицеридемии (23,3%) и повышение концентрации ЛПНП (6,6%) у молодых женщин (см. рис. 2).

При изучении гормонального гомеостаза выявлено, что повышение концентрации ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ более 2,5 наблюдалось у 16,6%, изолированное повышение содержания тестостерона и/или андростендиона – у 36,6%, у 13,3% совместно с повышением концентрации «яичниковых» андрогенов наблюдалось повышение концентраций кортизола и ДГЭА-сульфата. У 2(6,6%) пациенток была понижена концентрация в крови ПССГ. Нормальный гормональный спектр был у 26,6% женщин.

После снижения массы тела на 1 ИМТ нарушения менструального цикла сохранялись у всех пациенток, тогда как после уменьшения ИМТ на 2 у 53% женщин отмечены нормализация ритма/продолжительности/сценария менструаций, восстановилась овуляция. После снижения массы тела на 3 ИМТ нормализация этих показателей достигнута у 86,6%. Интересно заметить, что среди пациенток, у которых нормализация менструального цикла не наступила, оказались обе больные с исходным нормальным гормональным фоном.

На фоне лечения положительная динамика показателей обмена жиров и углеводов отмечена уже после уменьшения ИМТ на 1, а достоверное улучшение показателей достигнуто после уменьшения ИМТ на 2. На фоне дальнейшего снижения массы тела тенденция также сохранялась.

Обсуждение результатов

В целом наиболее значительная динамика в плане улучшения гормонального метаболизма отмечена

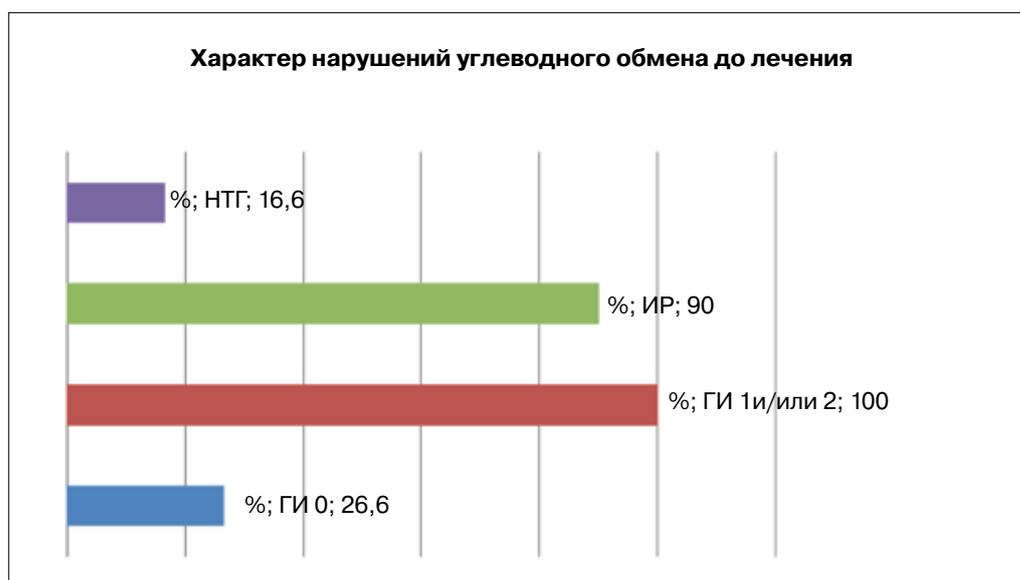


Рис. 1. Основные показатели нарушений углеводного обмена до лечения.

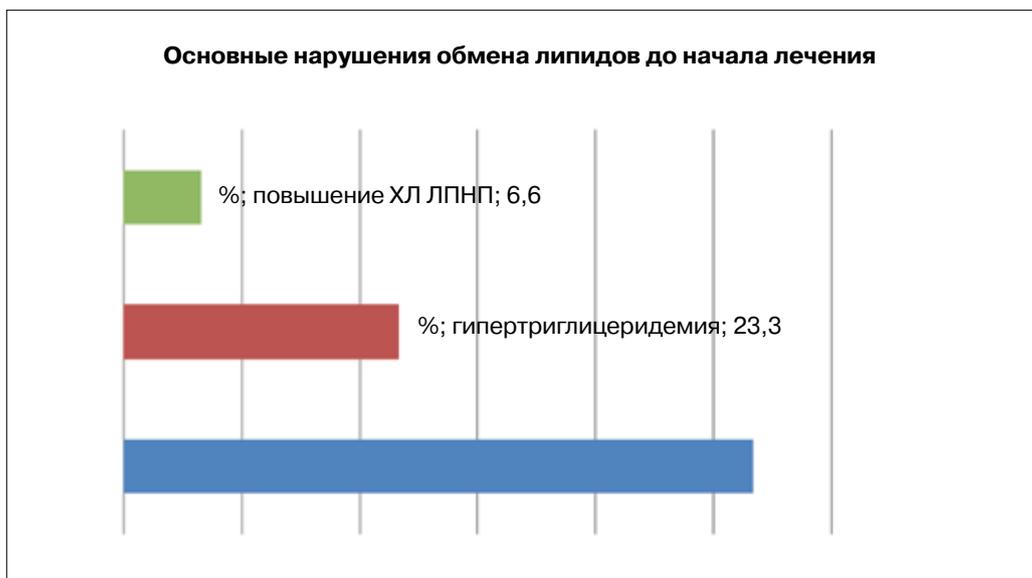


Рис. 2. Характеристика нарушений липидного обмена до лечения

Таблица 1. Показатели гормонального статуса у женщин на фоне лечения

	Средние показатели $M \pm \sigma$			
	До лечения	Минус 1 ИМТ р минус 1 ИМТ/фон	Минус 2 ИМТ р минус 2 ИМТ/фон	Минус 3 ИМТ р минус 3 ИМТ/фон
Пролактин, мкМЕ/мл	273,4±50,1	-	-	-
ТТГ, мЕД/л	2,3±1,9	-	-	-
ЛГ, мМЕ/мл	3,9±2,1	4,2±0,7 ($p > 0,05$)	3,5±1,2 ($p > 0,05$)	2,9±0,9 ($p > 0,05$)
ФСГ, мМЕ/мл	5,79 ±1,7	5,01±3,4 ($p > 0,05$)	4,1±0,17 ($p > 0,05$)	4,9±1,7 ($p > 0,05$)
ЛГ/ФСГ	1,87±1,31	1,88±1,9 ($p > 0,05$)	1,66±0,34 ($p > 0,05$)	1,61±0,3 ($p > 0,05$)
Кортизол, нмоль/л	451,7±99,5	457,1±54,3 ($p > 0,05$)	445,3±43,2 ($p > 0,05$)	412,9±33,2 ($p > 0,05$)
Эстрадиол, пмоль/л	239,4±107,4	244,2±99,2 ($p > 0,05$)	205,7±111,1 ($p > 0,05$)	197,4±56,4 ($p > 0,05$)
Тестостерон, нмоль/л	4,31±0,9	4,21±0,77 ($p > 0,05$)	2,9±0,54 ($p = 0,007$)	2,11±0,65 ($p = 0,004$)
ДГЭА-сульфат, мкмоль/л	7,11±3,1	6,17±2,12 ($p > 0,05$)	6,43±3,4 ($p > 0,05$)	6,32±6,4 ($p > 0,05$)
Андростендион, нмоль/л	14,21±3,21	13,2±3,1 ($p > 0,05$)	10,33±2,1 ($p = 0,011$)	10,32±3,3 ($p = 0,010$)
ПССГ, нмоль/л	21,1±6,15	24,3 ±2,3 ($p > 0,05$)	30,5±3,8 ($p = 0,023$)	32,4±3,9 ($p = 0,021$)

у пациенток после уменьшения ИМТ на 2. При рассмотрении каждого случая по отдельности оказалось, у всех женщин, ранее имевших отклонения от нормы, после снижения ИМТ на 2 нормализовались содержание ЛГ и ФСГ, их соотношение, а также снизилась до нормы концентрация тестостерона, андростендиона, кортизола, ДГЭА-сульфата.

При изучении динамики средних показателей в группах (см. табл. 1), по таким показателям, как концентрации в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, их соотношение, достоверных изменений отмечено не было, хотя имелась тенденция к снижению содержания гонадотропинов и уменьшению соотношения ЛГ/ФСГ. Также не отмечено достоверной

динамики концентрации эстрадиола, кортизола, ДГЭА-сульфата. Достоверное снижение концентраций тестостерона, андростендиона и достоверное повышение концентрации ПССГ наступало после уменьшения ИМТ на 2.

Заключение

На основании полученных данных можно считать, что при планировании стратегии лечения и формулировке его ближайших и отдаленных целей в группе женщин с ожирением и овариальной дисфункцией [5, 6], следует ориентировать пациенток на достаточно быстрое сниже-

ние ИМТ на 2. Такая степень снижения массы тела обеспечивает достоверное улучшение показателей углеводного, липидного и гормонального метаболизма, а также нормализацию менструального цикла в большинстве наблюдений. Дальнейшее плавное снижение массы тела приветствуется. В то же время, если после уменьшения ИМТ на 2 значительных изменений в клинической картине и данных лабораторных исследований не наступило, это можно считать поводом для уточнения диагноза и приложения усилий для выявления иной причины нарушения менструально-овариального цикла [7, 9].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2004. – 456 с.
2. Mustageem M., Sadullah S., Wagar W. et al. Obesity with irregular menstrual cycle in young girls // Mymensingh Med. J. – 2015 Jan; 24 (1): 161–7.
3. Surekha T., Himabindu Y., Sriharibabu M. et al. Impact of physical activity on ovarian reserve markers in normal, overweight and obese reproductive age women // Indian J. Physiol. Pharmacol. 2014 Apr-Jun; 58 (2): 162–5.
4. Crujeiras A.B. and Casanueva F.F. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge // Hum. Reprod. Update. 2015. Mar-Apr; 21 (2): 249–61. doi: 10.1093/humupd/dmu060. Epub 2014 Nov 20.
5. Cassar S., Teede H.J., Moran L.J. et al. Polycystic ovary syndrome and anti-Müllerian hormone: role of insulin resistance, androgens, obesity and gonadotrophins // Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2014 Dec; 81 (6): 899–906. doi: 10.1111/cen.12557. Epub 2014 Sep 1.
6. Goodarzi M.O., Carmina E., Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2015 Jan; 145: 213–25. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.06.003. Epub 2014 Jul 5.
7. Weiss R.V., Clapauch R. Female infertility of endocrine origin // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2014 Mar; 58 (2): 144–52.
8. Agha M., Agha R.A., Sandell J. Interventions to reduce and prevent obesity in pre-conceptual and pregnant women: a systematic review and meta-analysis // PLoS. One. 2014 May 14; 9 (5): 95132. doi: 10.1371/journal.pone.0095132. Collection 2014.
9. Agapova S.E., Cameo T., Sopher A.B. et al. Diagnosis and challenges of polycystic ovary syndrome in adolescence // Semin. Reprod. Med. 2014 May; 32 (3): 194–201. doi: 10.1055/s-0034-1371091. Epub 2014 Apr 8.
10. Caserta D., Adducchio G., Picchia S. et al. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: an intriguing overlapping // Gynecol. Endocrinol. 2014 Jun; 30 (6): 397–402. doi: 10.3109/09513590.2014.887673. Epub 2014 Feb 19.

REFERENCES:

1. Dedov II, Melnichenko GA Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects. - M.: OOO "Medical News Agency", 2004. – 456 p.
2. Mustageem M., Sadullah S., Wagar W. et al. Obesity with irregular menstrual cycle in young girls // Mymensingh Med. J. – 2015 Jan; 24 (1): 161–7.
3. Surekha T., Himabindu Y., Sriharibabu M. et al. Impact of physical activity on ovarian reserve markers in normal, overweight and obese reproductive age women // Indian J. Physiol. Pharmacol. 2014 Apr-Jun; 58 (2): 162–5.
4. Crujeiras A.B. and Casanueva F.F. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge // Hum. Reprod. Update. 2015. Mar-Apr; 21 (2): 249–61. doi: 10.1093/humupd/dmu060. Epub 2014 Nov 20.
5. Cassar S., Teede H.J., Moran L.J. et al. Polycystic ovary syndrome and anti-Müllerian hormone: role of insulin resistance, androgens, obesity and gonadotrophins // Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2014 Dec; 81 (6): 899–906. doi: 10.1111/cen.12557. Epub 2014 Sep 1.
6. Goodarzi M.O., Carmina E., Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2015 Jan; 145: 213–25. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.06.003. Epub 2014 Jul 5.
7. Weiss R.V., Clapauch R. Female infertility of endocrine origin // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2014 Mar; 58 (2): 144–52.
8. Agha M., Agha R.A., Sandell J. Interventions to reduce and prevent obesity in pre-conceptual and pregnant women: a systematic review and meta-analysis // PLoS. One. 2014 May 14; 9 (5): 95132. doi: 10.1371/journal.pone.0095132. Collection 2014.
9. Agapova S.E., Cameo T., Sopher A.B. et al. Diagnosis and challenges of polycystic ovary syndrome in adolescence // Semin. Reprod. Med. 2014 May; 32 (3): 194–201. doi: 10.1055/s-0034-1371091. Epub 2014 Apr 8.
10. Caserta D., Adducchio G., Picchia S. et al. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: an intriguing overlapping // Gynecol. Endocrinol. 2014 Jun; 30 (6): 397–402. doi: 10.3109/09513590.2014.887673. Epub 2014 Feb 19.

РЕЗЮМЕ

В статье затрагиваются вопросы снижения массы тела и изменения в состоянии параметров углеводного, липидного и гормонального обмена у пациенток с ожирением и нарушением менструального цикла. Длительность нарушений менструального цикла могла быть от 1 года до 7 лет. В исследование входили 30 женщин с ожирением в возрасте от 20 до 35 лет. Критерием включения было нарушение менструального цикла, у 50% нерегулярные менструации, у 26% – нерегулярные скудные менструации, у 23% – гиперполименорея. Вес тела обследованных женщин до лечения составлял от 77 до 115 кг, индекс массы тела колебался от 27 до 44 кг/м². Установлено, что гиперинсулинемия натошак имела место у 26% женщин, тогда как в первой и/или второй постнагрузочных пробах в тесте толерантности к глюкозе, этот показатель составил 100%. У 90% выявлена инсулинорезистентность, а у 16% нарушение толерантности к глюкозе. Гиперинсулинемия в постстимуляционных пробах, с современной точки зрения, является ранним проявлением инсулинорезистентности. Гиперхолестеринемия выявлена у 53%, гипертриглицеридемия – у 23%, и повышение концентрации ЛПНП – у 6%. Повышение концентрации ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ более 2,5 наблюдалось у 16%, повышение тестостерона и/или андростендиона – у 36%, у 13% повышение показателей кортизола и ДГЭА-сульфата. Для восстановления репродуктивного здоровья основным принципом лечения является нормализация метаболических нару-

шений. Выявлено, что у каждой второй женщины после снижения массы тела нормализовался ритм/продолжительность/сценарий менструаций, восстанавливалась овуляция. На фоне лечения достоверно улучшился обмен, как углеводов, так и жиров. Так же отмечено достоверное снижение концентраций тестостерона, андростендиона и достоверное повышение концентрации ПССГ после уменьшения индекса массы тела. Выявлена взаимосвязь в анамнезе между прогрессированием нарушения жирового обмена и усугублением расстройства менструальной функции.

Ключевые слова: атипические маточные кровотечения, гиперполименорея, гормональный профиль при ожирении, динамика гормонального фона при снижении веса тела, дислипидемия, индекс массы тела, инсулино-резистентность, нарушение менструального цикла, нарушение толерантности к глюкозе, обмен липидов, обмен углеводов, ожирение у женщин, олигоменорея, тест толерантности к глюкозе, формулировка целей в лечении дисфункции яичников при ожирении.

ABSTRACT

The paper addresses the issues of body weight loss, and changes in the parameters of carbohydrate, lipid and hormone metabolism in patients with obesity and menstrual irregularities. The duration of menstrual disorders could be from 1 to 7 years. The study included 30 obese women aged 20 to 35 years. The inclusion criterion was a violation of the menstrual cycle, 50% of irregular menstruation, 26% – irregular menstruation scarce, 23% – giperpolimenoreya. Body weight women surveyed before treatment ranged from 77 to 115 kg, body mass index ranged from 27 to 44 kg/m². Found that fasting hyperinsulinemia was observed in 26% of women, while in the first and / or second post-exercise samples in glucose tolerance test, the rate was 100%. In 90% of identified insulin resistance, and in 16% of glucose intolerance. Hyperinsulinemia in poststimulyatsionnyh samples from a modern point of view, is an early manifestation of insulin resistance. Hypercholesterolemia was found in 53%, hypertriglyceridemia – 23%, and an increased concentration of LDL – 6%. Increasing concentrations of LH and ratio of LH / FSH greater than 2.5 was observed in 16%, and increases testosterone and/or androstenedione – 36%, 13% increase in performance of cortisol and DHEA-sulfate. To restore reproductive health basic principle of treatment is to normalize metabolic disorders. Revealed that every second woman after weight loss to normal rhythm / duration / script menstruation, ovulation is restored. The treatment significantly improved metabolism, as carbohydrates and fats. As well there was a significant decrease in the concentration of testosterone, androstenedione, and a significant increase in the concentration of PSSG after reducing body mass index. The correlation between a history of progression of disorders of lipid metabolism disorders and worsening menstrual function.

Keywords: atypical uterine bleeding, giperpolimenoreya, hormonal profile in obesity, the dynamics of hormonal levels while reducing body weight, dyslipidemia, body mass index, insulin resistance, menstrual disorders, impaired glucose tolerance, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, obesity in women, oligomenoreya, glucose tolerance test, the formulation of the goals in the treatment of ovarian dysfunction in obesity.

Контакты:

Шмелева С.В. E-mail: 89151479832@mail.ru