

ВЛИЯНИЕ КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОВУЛЯТОРНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

© М.Г. Толпыгина, М.А. Тарасова, Н.В. Боровик, Е.В. Мишарина, А.В. Тиселько

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Толпыгина М.Г., Тарасова М.А., Боровик Н.В., и др. Влияние компенсации углеводного обмена на восстановление овуляторной функции у женщин репродуктивного возраста с сахарным диабетом 1-го типа // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 5. — С. 42–49. doi: 10.17816/JOWD67542-49

Поступила в редакцию: 31.08.2018

Принята к печати: 16.10.2018

▪ **Актуальность.** Негативное влияние сахарного диабета (СД) 1-го типа на репродуктивную систему женщины доказано многими исследованиями. Имеются противоречивые данные литературы о влиянии компенсации диабета и других факторов на овуляторную функцию яичников у женщин с СД 1-го типа.

Цель — изучить влияние достижения компенсации углеводного обмена на гормональную и овуляторную функции яичников у женщин с СД 1-го типа.

Материалы и методы исследования. Обследовано 180 женщин с СД 1-го типа в возрасте от 20 до 40 лет. Среди них было выделено две группы: основная группа ($n = 112$) — больные диабетом с гормональной недостаточностью яичников; группа сравнения ($n = 68$) — женщины с СД 1-го типа и нормальным овуляторным циклом. 63 пациенткам с гормональной недостаточностью яичников и декомпенсированным диабетом через 18–24 месяца после терапии, направленной на компенсацию диабета, было проведено повторное обследование. Обследование включало: определение уровня гликемии, гликированного гемоглобина (HbA1c), ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, общего и свободного тестостерона, 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерон-сульфата, дигидротестостерона, прогестерона, стероидсвязывающего глобулина в периферической крови, проведение ультразвукового обследования в первую и вторую фазы цикла.

Результаты исследования. Выявлена связь овариальной недостаточности у женщин с СД 1-го типа с уровнем HbA1c, дозой вводимого инсулина. У больных основной группы наблюдалось снижение уровня ФСГ и стероидсвязывающего глобулина, увеличение объема яичников и числа антральных фолликулов по сравнению с больными диабетом с нормальным овуляторным циклом. У женщин с декомпенсированным диабетом и гормональной недостаточностью яичников при компенсации диабета овуляторный цикл восстанавливался в 61,8 % случаев.

Выводы. Функция яичников у женщин с СД 1-го типа зависит от уровня HbA1c, дозы вводимого инсулина. Компенсация диабета у женщин с СД 1-го типа способствует восстановлению овуляции в 61,8 % случаев.

▪ **Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа; функция яичников; режим инсулинотерапии; компенсация диабета.

EFFECT OF DIABETES COMPENSATION ON OVARIAN FUNCTION RECOVERY IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© M.G. Tolpygina, M.A. Tarasova, N.V. Borovik, E.V. Misharina, A.V. Tiselko

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Tolpygina MG, Tarasova MA, Borovik NV, et al. Effect of diabetes compensation on ovarian function recovery in women of reproductive age with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(5):42-49. doi: 10.17816/JOWD67542-49

Received: 31.08.2018

Accepted: 16.10.2018

▪ **Hypothesis/aims of study.** The adverse effects of type 1 diabetes mellitus on the female reproductive system have been proved by many studies. There is still conflicting literature on the impact of diabetes and other factor compensation on ovarian function in women with type 1 diabetes mellitus.

Study design, materials and methods. The current analysis was undertaken to study the effects of diabetes compensation on ovarian function in women with type 1 diabetes mellitus. In order to this, 180 individuals aged 20 to 40 years were

examined. The main group consisted of 112 diabetic patients with primary ovarian insufficiency, the comparison group included 68 women with type 1 diabetes mellitus and a normal ovulatory cycle. After 18–24 months following the therapy aimed to compensate diabetes, 63 patients with ovarian insufficiency were re-examined. The examination included determination of blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), FSH, LH, prolactin, estradiol, total and free testosterone, 17-hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, dihydrotestosterone, progesterone, and sex hormone-binding globulin (SHBG) levels, as well as ultrasound examination in the first and second phases of the menstrual cycle.

Results. Association of ovarian insufficiency with HbA1c level and the dose of insulin was found. Patients in the main group experienced a decrease in FSH and SHBG levels, an increase in the ovarian volume and the number of antral follicles compared to those in diabetic patients with a normal ovulatory cycle. In patients with decompensated diabetes and ovarian insufficiency, after the compensation of diabetes, the recovery of the ovulatory cycle was observed in 61.8 % of cases.

Conclusion. Ovarian function in women with type 1 diabetes mellitus depends on HbA1c level and the dose of insulin. Diabetes compensation in women with type 1 diabetes mellitus contributes to the recovery of ovulation in 61.8 % of cases.

▪ **Keywords:** type 1 diabetes mellitus; ovarian function; insulin regimens; diabetes compensation.

Обоснование

Сахарный диабет (СД) 1-го типа оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивную систему женщины. К нарушению функции яичников у женщин с сахарным диабетом обычно приводит декомпенсация заболевания [1–5]. В то же время в ряде исследований не выявлено связи между нарушением функции яичников и уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) [6–9]. По данным исследования Е.В. Сибирской [6], не обнаружена зависимость между компенсацией СД 1-го типа и частотой нарушений менструального цикла. М. Snajderova [7] и И.П. Мешкова и др. [8] в своих работах не нашли достоверных различий между средним уровнем HbA1c у пациенток с регулярным циклом и олигоменореей.

По данным литературы, помимо компенсации СД на функцию яичников оказывают влияние такие факторы, как увеличение частоты гипогликемических состояний [1], низкий индекс массы тела (ИМТ) [4], высокий ИМТ [5, 9], доза вводимого инсулина [2, 4, 10]. В своем исследовании Х. Gaete [2] установил наличие положительной корреляции между выраженностью нарушений менструального цикла и дозой вводимого инсулина у пациенток с идентичным уровнем HbA1c.

По данным литературы [11–14], у больных СД 1-го типа содержание гонадотропинов в крови (ФСГ, ЛГ) не отличается от колебаний их базального уровня у здоровых женщин. В исследовании Ia A. Marca [15], напротив, показано, что уровень ФСГ и ЛГ у больных диабетом и аменореей ниже, чем у больных СД 1-го типа с регулярным циклом. В работе С.Ј. Adcock [5] обнаружено, что у больных диабетом с нарушением менструального цикла соотношение ЛГ/ФСГ выше по сравнению с больными диабетом с регулярным овуляторным циклом.

До настоящего времени недостаточно изучена возможность восстановления функции яичников у женщин с СД 1-го типа в зависимости от компенсации СД. В работе O'Hare [16] проводилось сравнение уровня гормонов у женщин с СД 1-го типа и вторичной гипогонадотропной аменореей на фоне компенсации углеводного обмена. При улучшении метаболического контроля в течение 6 месяцев существенных различий в уровне гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиола, прогестерона, тестостерона) у женщин с СД 1-го типа не наблюдалось.

Цель — изучить влияние достижения компенсации углеводного обмена на гормональную и овуляторную функции яичников у женщин с СД 1-го типа.

Материалы и методы

Обследовано 180 женщин репродуктивного возраста с СД 1-го типа, наблюдавшихся в центре «Сахарный диабет и беременность» НИИ АГиР имени Д.О. Отта. Из них 132 женщины (73,3 %) обратились в центр с целью планирования беременности.

Критерии включения в исследование:

- наличие сахарного диабета 1-го типа;
- возраст женщин от 20 до 40 лет;
- отсутствие беременности во время исследования.

Критерии исключения из исследования:

- использование гормональной контрацепции;
- наличие тяжелой сопутствующей соматической или гинекологической патологии.

В зависимости от результатов обследования функции яичников было выделено две группы:

- основная группа — женщины с СД 1-го типа, имеющие гормональную недостаточность яичников ($n = 112$);
- группа сравнения — больные СД 1-го типа с нормальным овуляторным циклом ($n = 68$).

- При включении в исследование всем женщинам проводили обследование, в том числе:
- изучение показателей гликемии в течение суток (6–8 раз в сутки);
 - определение уровня HbA1c в капиллярной крови;
 - оценку состояния глазного дна;
 - оценку функции почек (микроальбуминурия, проба Реберга, суточная протеинурия);
 - изменения ИМТ у пациенток за время обследования;
 - гормональное обследование (содержание гормонов в крови на 3–5-й день менструального цикла — ФСГ, ЛГ, общего тестостерона (Test), свободного тестостерона (FTest), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭАС), дигидротестостерона (DHTest), пролактина (Prol), эстрадиола (E2), стероидсвязывающего глобулина (ССГ); на 20–21-й день менструального цикла — прогестерона (Prog));
 - ультразвуковое исследование органов малого таза (размеры яичников и число антральных фолликулов на 3–5-й день менструального цикла, толщина эндометрия и наличие желтого тела на 20–21-й день менструального цикла).

Овуляторную функцию яичников оценивали по совокупности ультразвуковых и гормональных данных.

Для больных диабетом была разработана специальная карта, включающая особенности анамнеза и течения СД, показатели общего, гинекологического, инструментального, лабораторного обследования. Ежедневный самоконтроль гликемии проводили 6–8 раз в сутки с помощью индивидуальных глюкометров. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли в цельной капиллярной крови один раз в два месяца методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Содержание в сыворотке крови ФСГ, ЛГ, Prol, Test, ДЭАС, 17-ОНП, ССГ оценивали на 3–5-й день менструального цикла иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов «Алкор Био» (Россия). Содержание E2, FTest, DHTest выявляли в крови с помощью стандартных наборов DRG Diagnostics (Германия). Прогестерон определяли на 20–21-й день менструального цикла иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов «Алкор Био» (Россия). Эхографию органов малого таза выполняли на аппарате Medison Accuvix V10 при помощи трансвагинального датчика с частотой 4–9 МГц.

Всех женщин госпитализировали на отделение гинекологической эндокринологии с целью обучения и подбора правильного режима питания и инсулинотерапии, выявления и лечения сопутствующей соматической и гинекологической патологии. Далее пациенток наблюдали амбулаторно. Из всех обследованных женщин у 38 после коррекции углеводного обмена в течение 6–24 месяцев наступила беременность, средний уровень HbA1c при наступлении беременности составил $6,9 \pm 0,2$ %.

Для дальнейшего обследования были выбраны женщины ($n = 63$) с декомпенсированным диабетом и гормональной недостаточностью яичников. Этим пациенткам через 18–24 месяца наблюдения проводили повторную оценку гормональной функции яичников с учетом степени компенсации диабета на данный момент.

При оценке углеводного обмена у женщин, регулярно посещавших эндокринолога и соблюдавших все рекомендации, через 18–24 месяца средний уровень HbA1c был ниже 7,0 % и в среднем составил $6,6 \pm 0,1$ %. Эти пациентки вошли в первую подгруппу ($n = 34$).

Пациентки, не соблюдавшие и нарушавшие рекомендации эндокринолога, вошли во вторую подгруппу ($n = 29$). Средний уровень HbA1c в этой подгруппе составил $8,9 \pm 0,2$ %.

У 8 женщин после повторного обследования наступила беременность, средний уровень HbA1c при наступлении беременности был равен $7,2 \pm 0,3$ %.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с применением стандартных пакетов программ статистического анализа (Statistica for Windows v.7.0, Microsoft Excel 2007).

Результаты

Возраст обследованных больных СД 1-го типа составил от 20 до 40 лет (в среднем — $27,8 \pm 0,3$ года). Впервые диагноз СД 1-го типа у обследованных больных был установлен в различные возрастные периоды (от 1 года до 38 лет). Продолжительность диабета у женщин варьировала от 6 месяцев до 31 года (в среднем — $11,6 \pm 0,5$ года). Множественные инъекции инсулина (МИИ) получали 146 пациенток, постоянную подкожную инфузию инсулина (ППИИ) в течение трех и более месяцев использовали 34 женщины. Микрососудистые осложнения сахарного диабета были выявлены у 114 больных (63,3 %), отсутствовали у 66 женщин (36,7 %). Непролиферативная ретинопатия встречалась

у 79 женщин (43,9 %), пролиферативная ретинопатия — у 19 (10,5 %). Диабетическая нефропатия была выявлена у 51 пациентки (28,3 %): в стадии микроальбуминурии она наблюдалась у 29 женщин (16,1 %), в стадии протеинурии — у 22 (12,2 %). Диабетическая полинейропатия встречалась у 70 больных (38,9 %).

На основании гормонального и ультразвукового обследования во вторую фазу цикла все женщины были разделены на две группы:

- основную — с гормональной недостаточностью яичников (отсутствие овуляции по совокупности уровня прогестерона в крови и ультразвуковых признаков на 20–21-й день менструального цикла);
- сравнения — с нормальным овуляторным циклом (признаки овуляции по совокупности данных УЗИ на 20–21-й день менструального цикла и уровня прогестерона).

Уровень HbA1c в основной группе и группе сравнения достоверно ($p < 0,05$) отличался и составил $8,3 \pm 0,2$ и $7,5 \pm 0,1$ % соответственно. Установлена зависимость овуляторной функции яичников от состояния углеводного обмена. Среди пациенток основной группы уровень HbA1c, соответствующий компенсированному диабету, был выявлен у 24,2 % женщин. Значения HbA1c, соответствующие субкомпенсированному и декомпенсированному диабету, были выявлены у 75,8 % больных. В группе сравнения СД был компенсированным у 60,3 % женщин, субкомпенсированным и декомпенсированным — у 39,7 %.

Продолжительность диабета ($11,6 \pm 0,6$ и $11,8 \pm 0,9$ года), возраст дебюта диабета ($15,4 \pm 0,9$ и $16,3 \pm 0,7$ года) были сопоставимы в обеих группах. Не было обнаружено зависимости гормональной недостаточности яичников от продолжительности и возраста дебюта диабета (табл. 1).

ИМТ женщин в основной группе и группе сравнения достоверно не отличался и составил $23,1 \pm 0,3$ и $22,2 \pm 0,3$ кг/м² соответственно.

Существенных отличий в частоте и степени выраженности микрососудистых диабетических осложнений между группами получено не было. Также не было выявлено значимой разницы в частоте гипогликемических состояний между этими двумя группами.

Среди женщин основной группы 78,6 % больных получали МИИ и 21,4 % были на ППИИ. Среди женщин группы сравнения 85,3 % получали МИИ и 14,7 % — ППИИ. Существенной зависимости гормональной функции яичников от режима инсулинотерапии не наблюдалось.

Среднесуточная доза вводимого инсулина в основной группе ($42,9 \pm 2,0$ ед.) была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе сравнения ($37,4 \pm 1,4$ ед.). Доза инсулина из расчета на килограмм массы тела в основной группе составила $0,68 \pm 0,02$ ед., что достоверно ($p < 0,05$) превышало соответствующий показатель в группе сравнения ($0,61 \pm 0,02$ ед.). Результаты указывают на зависимость гормональной недостаточности яичников от дозы вводимого инсулина. Причем среди женщин, получавших ППИИ, среднесуточная доза инсулина в основной группе ($42,4 \pm 1,9$ ед.) была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе сравнения ($37,5 \pm 1,5$ ед.), а доза инсулина из расчета на килограмм массы тела в основной группе составила $0,64 \pm 0,02$ ед. и была выше, но достоверно не отличалась от группы сравнения ($0,61 \pm 0,02$ ед.). У больных диабетом, получавших МИИ, также достоверно ($p < 0,05$) отличалась доза вводимого за сутки инсулина в основной группе ($43,1 \pm 2,2$ ед.) и группе сравнения ($37,4 \pm 1,6$ ед.).

При анализе содержания гонадотропинов у женщин с диабетом было установлено, что концентрация ФСГ у больных основной груп-

Таблица 1 / Table 1

Характеристики сахарного диабета 1-го типа у женщин основной группы и группы сравнения
Characteristics of type 1 diabetes mellitus in patients of the main group and the comparison group

Показатели	Основная группа (n = 112)	Группа сравнения (n = 68)
Длительность диабета, лет	$11,6 \pm 0,6$	$11,8 \pm 0,9$
Возраст дебюта диабета, лет	$15,4 \pm 0,9$	$16,3 \pm 0,7$
HbA1c, %	$8,3 \pm 0,2^*$	$7,5 \pm 0,1$
Суммарная доза инсулина за сутки, ед.	$42,9 \pm 2,0^*$	$37,4 \pm 1,4$
Доза инсулина на килограмм веса, ед./кг	$0,68 \pm 0,02^*$	$0,61 \pm 0,02$

Примечание. * достоверное отличие при $p < 0,05$.

Таблица 2 / Table 2

Содержание гонадотропинов, пролактина, половых стероидных гормонов, стероидсвязывающего глобулина в крови больных сахарным диабетом 1-го типа основной группы и группы сравнения

Blood gonadotropin, prolactin, sex steroid, and sex hormone-binding globulin levels in patients with diabetes mellitus type 1 of the main group and the comparison group

Показатели	Основная группа (n = 112)	Группа сравнения (n = 68)
ФСГ, МЕ/л	5,8 ± 0,3*	7,4 ± 0,7
ЛГ, МЕ/л	4,8 ± 0,3	4,4 ± 0,3
Общий тестостерон, нмоль/л	2,0 ± 0,3	1,9 ± 0,1
Свободный тестостерон, пмоль/л	8,9 ± 1,6	7,2 ± 0,9
17-ОНР, нмоль/л	2,6 ± 0,3	2,4 ± 0,1
Дигидротестостерон, пг/мл	419,0 ± 86,8	312,1 ± 31,7
ДЭАС, мкмоль/л	6,3 ± 0,4	5,7 ± 0,4
Пролактин, мМЕ/л	355,1 ± 22,5	303,5 ± 31,0
Эстрадиол, пмоль/л	206,2 ± 16,5	173,4 ± 13,4
ССГ, нмоль/л	71,4 ± 9,8*	96,0 ± 6,4

Примечание. * достоверные отличия при $p < 0,05$.

пы ($5,8 \pm 0,3$ МЕ/л) достоверно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с женщинами группы сравнения ($7,4 \pm 0,7$ МЕ/л). Уровень ЛГ при этом достоверно не отличался и составил $4,8 \pm 0,3$ и $4,4 \pm 0,3$ МЕ/л соответственно. Соотношение ЛГ/ФСГ в основной группе было выше, чем в группе сравнения, но достоверно не отличалось ($0,83 \pm 0,05$ и $0,71 \pm 0,05$ соответственно). Не было выявлено достоверных различий в концентрации эстрадиола и андрогенов у больных диабетом основной группы и группы сравнения (табл. 2).

В основной группе наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня ССГ — $71,4 \pm 9,8$ нмоль/л, а у пациенток из группы сравнения — $96,0 \pm 6,4$ нмоль/л.

У больных диабетом в основной группе и группе сравнения размеры матки и толщины эндометрия на 5–8-й и 20–21-й день цикла достоверно не различались. Были выявлены достоверные ($p < 0,05$) отличия в объеме яичников и количестве антральных фолликулов в этих двух группах. У больных диабетом в основной группе средний объем яичников ($7,7 \pm 0,4$ см³) был достоверно ($p < 0,05$) больше, чем в группе сравнения ($6,0 \pm 0,2$ см³). Количество антральных фолликулов было достоверно больше ($p < 0,05$) в основной группе ($10,0 \pm 0,5$), чем в группе сравнения ($6,7 \pm 0,2$). Яичники с признаками поликистозных изменений (более 12 фолликулов диаметром 2–9 мм в каждом яичнике и/или объем яичников более

10 см³) в группе сравнения были у 17,8 % женщин, в основной группе наблюдались чаще — у 52,4 % пациенток.

У женщин первой подгруппы ($n = 34$), соблюдавших рекомендации эндокринолога, средний уровень HbA1c при первичном обследовании был $8,2 \pm 0,3$ %, при повторном обследовании он был достоверно ($p < 0,05$) ниже и составил $6,6 \pm 0,1$ %. У женщин второй подгруппы, не соблюдавших рекомендации эндокринолога ($n = 29$), при первичном обследовании HbA1c был $9,0 \pm 0,3$ %, при повторном — $8,9 \pm 0,2$ %.

В первой подгруппе больных за время наблюдения 8 женщин было переведено с МИИ на ППИИ, и из них у 6 (75 %) был восстановлен овуляторный цикл. Доза инсулина при этом была снижена с $36 \pm 3,6$ до $33 \pm 4,0$ ед. и с $0,64 \pm 0,04$ до $0,57 \pm 0,04$ ед./кг. Во второй подгруппе все женщины остались на МИИ.

За время наблюдения в первой подгруппе доза инсулина была снижена с $43,6 \pm 3,1$ до $40,4 \pm 2,8$ ед. (с $0,68 \pm 0,03$ до $0,64 \pm 0,03$ ед./кг).

Во второй подгруппе доза инсулина составила $44,4 \pm 3,1$ и $44,3 \pm 2,5$ ед. (с $0,74 \pm 0,04$ до $0,73 \pm 0,04$ ед./кг), то есть существенно не изменилась.

ИМТ в обеих подгруппах достоверно не различался, и не было выявлено достоверных различий ИМТ при первичном и повторном обследовании в этих подгруппах.

В обеих подгруппах не было обнаружено достоверных изменений в содержании гона-

Таблица 3 / Table 3

Содержание гонадотропинов, пролактина, половых стероидных гормонов, стероидсвязывающего глобулина в крови больных сахарным диабетом 1-го типа первой и второй подгрупп

Blood gonadotropin, prolactin, sex steroid, and sex hormone-binding globulin levels in patients with diabetes mellitus type 1 of the first and second subgroups

Показатели	Первая подгруппа		Вторая подгруппа	
	первичное обследование	повторное обследование	первичное обследование	повторное обследование
ФСГ, МЕ/л	6,1 ± 0,4	5,9 ± 0,3	6,1 ± 0,5	5,9 ± 0,5
ЛГ, МЕ/л	4,6 ± 0,7	4,2 ± 0,6	4,6 ± 0,5	4,7 ± 0,6
Test, нмоль/л	2,3 ± 0,5	1,6 ± 0,2	2,3 ± 0,4	1,5 ± 0,5
Ftest, пмоль/л	8,3 ± 2,1	4,5 ± 3,2	8,7 ± 2,0	8,3 ± 3,4
17ОНР, нмоль/л	3,2 ± 0,6	1,5 ± 0,4	2,4 ± 0,4	1,9 ± 0,2
DHTest, пг/мл	335,0 ± 66,1	317,5 ± 54,6	321,5 ± 72,5	272,8 ± 34,5
ДЭАС, мкмоль/л	7,9 ± 1,5	8,7 ± 2,0	6,0 ± 0,6	7,0 ± 1,2
ССГ, нмоль/л	78,0 ± 9,1	103,4 ± 11,2*	82,3 ± 11,1	59,6 ± 19,0
Пролактин, мМЕ/л	252,7 ± 15,7	406,9 ± 70,2	357,2 ± 40,9	195,0 ± 45,6
Эстрадиол, пмоль/л	256,6 ± 93,9	151,0 ± 84,3	153,7 ± 20,8	109,1 ± 19,7

Примечание. * достоверное отличие при $p < 0,05$.

дотропинов и андрогенов при первичном и повторном обследовании, что совпадает с данными литературы. Изменения наблюдались в содержании ССГ при первичном и повторном обследовании у женщин первой подгруппы. Так, при некомпенсированном диабете в первой подгруппе его уровень составил $78,0 \pm 9,1$ нмоль/л, при компенсации диабета его уровень достоверно ($p < 0,05$) повысился и составил $103,4 \pm 11,2$ нмоль/л. Была выявлена достоверная отрицательная ($p < 0,05$) корреляция ($r = -0,29$) между уровнем HbA1c и ССГ в крови (табл. 3).

Объем яичников и число антральных фолликулов не имели достоверных различий в первой и второй подгруппах при первичном и повторном обследовании. В первой подгруппе объем яичников при первичном обследовании составил $7,4 \pm 0,7$ см³, при повторном — $7,1 \pm 0,7$ см³. Во второй подгруппе объем яичников составил $6,8 \pm 0,6$ см³ при первичном обследовании и $7,1 \pm 0,5$ см³ при повторном. Число антральных фолликулов при первичном и повторном обследовании также достоверно не отличалось в этих двух подгруппах.

В первой подгруппе при повторном обследовании в результате компенсации диабета по данным уровня прогестерона, наличия желтого тела по данным УЗИ во вторую фазу цикла овуляция была диагностирована у 21 из

34 женщин (61,8 %). Овариальная недостаточность сохранялась у 38,2 % больных. Во второй подгруппе овуляторный цикл восстановился только у 3 женщин из 29 (10,3 %), причем из них у двух больных уровень HbA1c снизился с 8,5–8,7 до 7,7 % и у одной пациентки с 13,4 до 9,8 %. У остальных 89,7 % женщин второй подгруппы цикл остался ановуляторным.

Таким образом, компенсация углеводного обмена приводит к восстановлению овуляторного цикла у 61,8 % женщин.

Обсуждение

Результаты работы, как и данные многих исследований, показали зависимость овуляторной функции яичников от компенсации диабета [1–5]. В группе больных диабетом с овуляторным циклом уровень HbA1c был достоверно ниже, чем в группе больных с гормональной недостаточностью яичников. Компенсация диабета способствовала восстановлению овуляции в 61,8 % случаев. Возможно, такая зависимость гормональной недостаточности яичников от компенсации диабета связана с накоплением в тканях при длительной гипергликемии конечных продуктов гликирования и их повреждающим действием на яичники [11].

В соответствии с результатами наших исследований гормональная недостаточность яичников не зависела от продолжительности и возрас-

та дебюта диабета, что совпадает с некоторыми данными литературы [3], хотя имеются работы, в которых отмечается прямая зависимость частоты нарушений менструального цикла от длительности заболевания и более раннего его начала [6, 17]. По данным литературы, имеются противоречивые данные о влиянии ИМТ на функцию яичников при СД 1-го типа [4, 5], в нашем исследовании зависимости между этими показателями не было получено. Также не было выявлено значимой разницы в частоте гипогликемических состояний у женщин с гормональной недостаточностью яичников и женщин с овуляторным циклом при СД 1-го типа.

Функция яичников существенно не зависела от вида инсулинотерапии, однако наблюдалась зависимость гормональной недостаточности яичников от дозы вводимого инсулина. Среднесуточная доза вводимого инсулина и доза инсулина из расчета на килограмм массы тела в группе больных с гормональной недостаточностью яичников была достоверно выше, чем в группе больных с овуляторным циклом. Полученные данные совпадают с данными литературы [2, 4] и подтверждают, что применение неадекватно высоких доз инсулина способствует развитию гормональной недостаточности яичников у женщин с СД 1-го типа.

При анализе содержания гонадотропинов было установлено, что концентрация ФСГ у больных диабетом с гормональной недостаточностью яичников достоверно ниже по сравнению с женщинами с диабетом с овуляторным циклом, что совпадает с данными литературы [15]. Существенных изменений в уровне гормонов при компенсации диабета не было получено, что также не противоречит данным литературы [16, 18, 19].

У женщин с СД 1-го типа с гормональной недостаточностью яичников был достоверно снижен уровень ССГ по сравнению с больными диабетом с овуляторным циклом, что отмечено и в других исследованиях [5]. Изменения в содержании ССГ, а именно достоверное его повышение, выявлены у больных, достигших компенсации диабета. Наблюдалась достоверная отрицательная ($p < 0,05$) корреляция ($r = -0,29$) уровня HbA1c и ССГ в крови, что совпадает с данными литературы [20]. Между другими андрогенами и уровнем HbA1c достоверных корреляций выявлено не было, как и по данным других исследований [20].

Таким образом, у женщин репродуктивного возраста, страдающих СД 1-го типа, существу-

ет зависимость гормональной недостаточности яичников от уровня HbA1c. Компенсация диабета у больных СД 1-го типа способствует восстановлению овуляторной функции в 61,8 % случаев.

Литература

1. Deltsidou A, Lemonidou C, Zarikas V, et al. Oligomenorrhoea in adolescents with type 1 diabetes mellitus: relationship to glycaemic control. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;153(1):62-66. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.07.027.
2. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1822-1826. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.039.
3. Schroeder B, Hertweck SP, Sanfilippo JS, Foster MB. Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. *J Reprod Med.* 2000;45(1):1-5.
4. Kjaer K, Hagen C, Sando SH, Eshoj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):524-529. doi: 10.1210/jcem.75.2.1639955.
5. Adcock CJ, Perry LA, Lindsell DRM, et al. Menstrual Irregularities are more Common in Adolescents with Type 1 Diabetes: Association with Poor Glycaemic Control and Weight Gain. *Diabet Med.* 1994;11(5):465-470. doi: 10.1111/j.1464-5491.1994.tb00307.x.
6. Сибирская Е.В. Механизмы нарушений менструального цикла у больных сахарным диабетом 1-го типа: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. [Sibirskaya EV. Mekhanizmy narusheniy menstrual'nogo tsikla u bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa. [dissertation] Moscow; 2007. (In Russ.)]
7. Šnajderová M, Martinek J, Hořejší J, et al. Premenarchal and postmenarchal girls with insulin-dependent diabetes mellitus: Ovarian and other organ-specific autoantibodies, menstrual cycle. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1999;12(4):209-214. doi: 10.1016/s1083-3188(99)00023-6.
8. Мешкова И.П., Григорян О.Р., Зиллов А.В., и др. Роль аутоантител к ткани яичников и надпочечников в патогенезе нарушений менструального цикла у девушек, больных сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы репродукции. — 2000. — Т. 6. — № 5. — С. 11–15. [Meshkova IP, Grigoryan OR, Zilov AV, et al. Rol' autoantitel k tkani yaichnikov i nadpochechnikov v patogeneze narusheniy menstrual'nogo tsikla u devushek, bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa. *Modern reproductive technologies.* 2000;6(5):11-15. (In Russ.)]
9. Reinauer C, Bollow E, Frohlich-Reiterer E, et al. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) in Juvenile and Adult Type 1 Diabetes in a German/Austrian Cohort. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(10):661-668. doi: 10.1055/s-0043-104701.

10. Kim C, Miller RS, Braffett BH, et al. Ovarian markers and irregular menses among women with type 1 diabetes in the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(3):453-459. doi: 10.1111/cen.13546.
11. Айламазян Э.К., Аржанова О.Н., Коган И.Ю., Абашова Е.И. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Aylamazyan EK, Arzhanova ON, Kogan IY, Abashova EI. Ed by E.K. Aylamazyan. *Sakharnyy diabet i reproduktivnaya sistema zhenshchiny: rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)]
12. Шалина М.А. Состояние костной ткани у женщин с сахарным диабетом 1-го типа: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2007. [Shalina MA. *Sostoyaniye kostnoy tkani u zhenshchin s sakharnym diabetom 1 tipa*. [dissertation] Saint Petersburg; 2007. (In Russ.)]
13. Soto N, Iniguez G, Lopez P, et al. Anti-Mullerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2838-2844. doi: 10.1093/humrep/dep276.
14. Kim C, Dunn RL, Braffett B, et al. Ovarian reserve in women with Type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabet Med*. 2016;33(5):691-692. doi: 10.1111/dme.13072.
15. la Marca A, Morgante G, De Leo V. Evaluation of hypothalamic pituitary adrenal axis in amenorrhoeic women with insulin-dependent diabetes. *Hum Reprod*. 1999;14(2):298-302. doi: 10.1093/humrep/14.2.298.
16. O'Hare JA, Eichold BH, Vignati L. Hypogonadotropic secondary amenorrhea in diabetes: Effects of central opiate blockade and improved metabolic control. *Am J Med*. 1987;83(6):1080-1084. doi: 10.1016/0002-9343(87)90945-4.
17. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., Пинегин Б.В., и др. Особенности менструальной функции больных сахарным диабетом 1-го типа // Гинекология. — 2005. — Т. 7. — № 3. — С. 23–30. [Podzolkova NM, Glazkova OL, Pinegin BV, et al. *Osobennosti menstrual'noy funktsii bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa*. *Gynecologiya*. 2005;7(3):23-30. (In Russ.)]
18. Boering M, van Dijk PR, Logtenberg SJ, et al. Effects of intraperitoneal insulin versus subcutaneous insulin administration on sex hormone-binding globulin concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Connect*. 2016;5(3):136-142. doi: 10.1530/EC-16-0006.
19. Kvasnickova H, Hampl R, Vondra K. DHEA, DHEAS and prolactin correlate with glucose control parameters in women of fertile age with type-1 diabetes mellitus. *Physiol Res*. 2015;64 Suppl 2:S255-258.
20. Zachurzok A, Deja G, Gawlik A, et al. Hyperandrogenism in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus treated with intensive and continuous subcutaneous insulin therapy. *Endokrynol Pol*. 2013;64(2):121-128.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Мargarita Геннадьевна Толпыгина — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** chetmar@mail.ru.

Марина Анатольевна Тарасова — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** tarasova@ott.ru.

Наталья Викторовна Боровик — канд. мед. наук, врач-эндокринолог. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** borovik1970@yandex.ru.

Елена Владимировна Мишарина — канд. мед. наук, врач-акушер-гинеколог, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** mishellena@gmail.com.

Алена Викторовна Тиселько — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** alenadoc@mail.ru.

Margarita G. Tolpygina — MD, Post-Graduate Student. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** chetmar@mail.ru.

Marina A. Tarasova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honoured Scholar of the Russian Federation. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** tarasova@ott.ru.

Natalia V. Borovik — MD, PhD. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** borovik1970@yandex.ru.

Elena V. Misharina — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** mishellena@gmail.com.

Alyona V. Tiselko — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** alenadoc@mail.ru.