

О.О. Диннік

ХАРАКТЕРИСТИКА ПУБЕРТАТНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ З УРАХУВАННЯМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Харківський національний медичний університет

ВСТУП

Якість репродуктивного здоров'я жінок, незважаючи на застосування сучасних діагностичних і лікувальних заходів, залишається низькою. Тому зростає необхідність удосконалення охорони репродуктивних функцій у більш ранні періоди життя жінки. Підлітковий вік є перехідним між дитячим і дорослим життям. Складність пубертатного періоду полягає в тому, що відбуваються значні перетворення в організмі, відмічається бурхливий ріст, значні зміни зовнішнього обліку в зв'язку з появою вторинних статевих ознак і менструацій. Все це створює передумови для виникнення різних порушень статевого дозрівання і менструальної функції в підлітковому віці [1, 2].

Через велику поширеність ожиріння в сучасний період стає глобальною проблемою суспільства, яка потребує її розгляду і з позицій репродуктивного здоров'я жінок, тому що генеративним порушенням сприяє біологічна активність жирової тканини. На сьогоднішній день чверть населення економічно розвинутих країн світу мають масу тіла, яка на 15 % перебільшує нормативні значення. За прогнозами екпертов ВООЗ, до 2025 року у світі буде нараховуватись більш 300 000 млн. людей з ожирінням [3, 4, 5]. Добре відомо, що ожиріння часто супроводжується гіперінсулінемією, формуванням інсулінорезистентності [6, 7, 8].

Є дані стосовно того, що пубертат супроводжується фізіологічною інсулінорезистентністю (ІР) [9, 10]. Проте відсутні чіткі діагностичні критерії патологічної ІР. Таким чином, підлітковий період викликає значну зацікавленість щодо впливу ІР на формування різної патології цього періоду, в тому числі й пубертатних маткових кровотеч (ПМК).

Метою нашого дослідження було визначення особливостей клінічного перебігу у хворих на пубертатні маткові кровотечі з урахуванням інсулінорезистентності.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Досліджено 131 хвору із пубертатними матковими кровотечами (ПМК) у віці 12–18 років на базі відділення дитячої гінекології ДУ “ІОЗДП НАМНУ”. Програма клінічного обстеження включала визначення морфометричних параметрів: зросту (м), маси тіла (кг), обчислення індексу маси тіла ($IMT = \text{маса тіла}/\text{зріст}^2$), SDS росту (Standart Deviation Score). Велике значення відіграє не абсолютна маса тіла, а характер її розподілу. В сучасний період для визначення типу розподілу жирової тканини використовують вимірювання обводу талії та стегон, співвідношення ОТ/ОС. Якщо цей індекс складає 0,85 у дорослих жінок, можна з великою вірогідністю говорити про вісцеральний тип відкладення жиру і рекомендувати тестування на інсулінорезистентність

Відсоток жирової тканини обчислювали за формулами, розробленими для дітей з урахуванням ІМТ, статі і віку [11].

Лабораторно всім пацієнткам визначали рівень глюкози і імунореактивного інсуліну в сироватці крові радіоімунологічним методом із застосуванням стандартних наборів фірми «Beckman Cylter», Чехія. “Золотим стандартом” діагностики інсулінорезистентності є еуглікемічний клемп-тест, розроблений ще у 1966 р. R.Andress. Проте його застосування дуже складне, тому для спрощення були запропоновані різні розрахункові індекси. Найчастіше резистентність до інсуліну виявляють методом оцінки “мінімальної моделі” гомеостазу НОМА-R (Homeostasis Model Assessment): $\text{інсулін плазми натще (мкОд/мл)} \times \text{глюкозу натще (ммоль/л)} / 22,5$. У нашому дослідженні ми використовували цей показник.

Ультразвукове дослідження органів малого таза проводилось за допомогою апарата Lodgis-100 з використанням секторального датчика з частотою 3,5 МГц на тлі наповненого сечового міхура в реальному масштабі часу.

У залежності від ІМТ всі хворі були розподілені на три групи. До першої увійшли 70 хворих з нормальною масою тіла, до другої 42 – з її надлишком і до третьої 19 – з її дефіцитом.

Визначення відмінностей між вибірками, які порівнювалися, проводили за допомогою критерію Стюдента (t), метода кутового перетворення Фішера (Рф), χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У сучасний період загальновідомо, що важливим критерієм репродуктивного потенціалу для підлітка є досягнутий рівень статевого розвитку і його відповідність віковим нормативам. Нами було з'ясовано, що випередження статевого розвитку серед дівчат 11–13 років реєструвалося у кожній другій пацієнтки із надлишковою масою тіла і у кожній третій з нормальною масою тіла. Серед хворих із дефіцитом маси тіла випередження не діагностувалося. Відставання серед 14–18 річних, навпаки, частіше відмічалось у хворих із дефіцитом маси тіла (11 %) і в поодиноких випадках серед інших пацієнток. При аналізі рівня статевого розвитку в залежності від ІР у обстежених хворих виявлено, що його випередження з однаковою частотою відмічалось у хворих II гр. як при наявності, так і відсутності ІР (45,6 % і 50 % відповідно). У пацієнток I гр. випередження статевого дозрівання вірогідно частіше реєструвалося серед дівчат без ІР (50 % проти 33,3 % при ІР; $p < 0,01$). Відставання статевого розвитку мало місце тільки у підлітків без ІР. Проте слід зазначити, що ІР зустрічалася в 2,5 рази частіше у дівчат 11–13 років, ніж у 14–18 річних. Можна припустити, що ІР у частини цих підлітків має фізіологічний характер і пов'язана скоріше за все зі зміною продукції контрінсулярних гормонів у процесі статевого дозрівання.

При антропометричному дослідженні нами виявлено вірогідне збільшення відсотка жирової тканини у хворих із надлишком маси тіла. Тільки у цих дівчат ми виявили залежність відсотка жирової тканини від наявності або відсутності ІР: він був вищим у хворих із ІР. У пацієнток з нормальною масою тіла відсоток жирової тканини не мав відмінностей і був однаковий як у хворих із ІР, так і без неї (табл. 1).

**Показники ІМТ і відсотка жирової тканини у хворих на ПМК з урахуванням
інсулінорезистентності**

Показник		Групи					
		I		II		III	
		з IP n = 28	без IP n = 42	з IP n = 20	без IP n = 21	з IP n = 6	без IP n = 13
ІМТ	M ± SD	19,02 ± 1,78	19,53 ± 1,69	26,51 ± 2,74*	26,06 ± 3,29*	16,80 ± 0,61	16,18 ± 1,08
Відсоток жирової тканини, %	M ± SD	20,49 ± 2,57	20,24 ± 2,63	32,04 ± 3,8**	30,48 ± 4,82**	16,97 ± 1,17	15,32 ± 1,43
*p < 0,001 при порівнянні груп між собою; **p < 0,01 при порівнянні хворих з IP і без неї							

Цікаві дані, на наш погляд, отримано при аналізі показників SDS росту (табл. 2). Щоб оцінити, наскільки досліджений параметр відрізняється від середніх значень, розраховують коефіцієнт стандартного відхилення (standard deviation score, SDS) за формулою:

$$SDS = (X - M) / SD$$

(σ - standard deviation),

де X – досліджений показник у даного пацієнта;

M – його середньоарифметичне значення у здорових однолітків.

Так, більше ніж у половини хворих I і II гр. відзначалося незначне випередження росту (I гр. – 63,4 %; II гр. – 55,4 %), у пацієток же III гр. це відбувалося вірогідно частіше (73,7 %; p < 0,01). Незначне відставання росту значно частіше відмічалось у пацієток з надлишковою масою тіла (II гр. – 45,6 % проти 36,6 % у I гр. і 26,3 % у III гр.; p < 0,01). Слід зазначити, що ці відхилення в середньому не перебільшували SDS +1 або -1, що притаманно майже 70 % здорових однолітків. Проте у третини всіх хворих (26,1 %) показники зросту перебільшували значення SDS +1 (I гр. – 25,4 %; II гр. – 24,1 %; III гр. – 31,6 %) і у 5,2 % пацієнтів SDS > +2, що свідчить про значні зміни в параметрах росту. Відхилення у бік зниження росту SDS < -1 реєструвалися вірогідно рідше, ніж випередження серед дівчат I і III гр. (I гр. – 7,5 %; III гр. – 2,6 %) і майже не

відрізнялося у пацієток II гр. – 19 %. Проаналізувавши цей показник у залежності від наявності або відсутності інсулінорезистентності у обстежених хворих (табл. 2), ми виявили, що при наявності IP у частини дівчат всіх трьох груп відзначалося випередження росту, яке в середньому перебільшувало SDS +1, тобто виходило за межі середніх значень. Причому, якщо серед хворих I гр. відсоток дівчат з випередженням і відставанням показників росту (SDS > +1 і SDS < -1) при наявності і відсутності IP не відрізнявся, то у підлітків II гр. питома вага пацієток із збільшеними показниками росту виврогідно частіше спостерігалася при наявності IP (40 % проти 19 %; $\rho < 0,001$), а відставання – при відсутності IP (23,8 % проти 10 %; $\rho < 0,001$). У пацієток з дефіцитом маси тіла випередження росту також частіше відбувалося при наявності IP (50 % проти 38,5 %; $\rho < 0,01$). Зниження росту у цього контингенту хворих не реєструвалося. Відомо, що соматотропний гормон стимулює продукцію інсуліну в β -клітинах. Можна припустити, що і на секрецію соматотропного гормону гіперінсулінемія впливає стимулюючи.

Таблиця 2

Показники SDS росту у обстежених пацієток

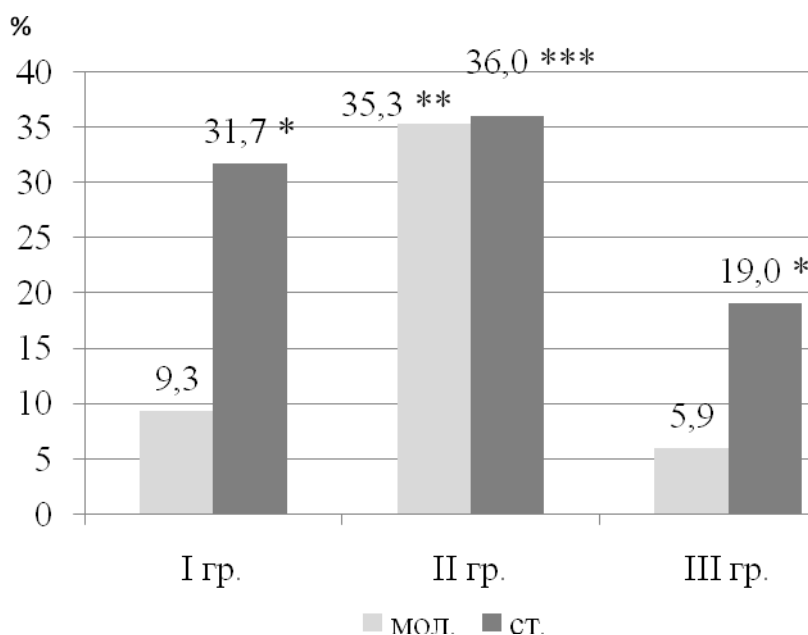
Група	Середні показники SDS росту		Розподіл дівчат у залежності від показника SDS росту (P) %	
	SDS (+)	SDS (-)	SDS (+)	SDS (-)
I :	0,90 ± 0,07	0,58 ± 0,07	63,4	36,6
– IP є	1,02 ± 0,14	0,62 ± 0,24	70,4*	29,6
– IP нема	1,09 ± 0,14	0,72 ± 0,11	59,5	40,5
II :	0,91 ± 0,14	0,97 ± 0,14	55,4	45,6
– IP є	1,25 ± 0,23	0,97 ± 0,1	78,9*	21,1
– IP нема	0,82 ± 0,22	0,89 ± 0,34	66,7*	33,3
III :	1,00 ± 0,14	0,48 ± 0,18	73,7*	26,3
– IP є	1,42 ± 0,36	0,13 ± 0,1	83,3	16,7
– IP нема	0,92 ± 0,19	0,35 ± 0,09	61,5	38,5*

* $\rho < 0,01$ різниця між SDS+ та SDS –

В результаті клінічного обстеження встановлено, що середні значення артеріального тиску (АТ) у більшості хворих на ПМК не мали різниці як між групами, так і з нормативними

значеннями. Відмічалось тільки невелике підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) на 5 мм рт. ст. серед пацієток 11–13 і 15 років із надлишковою масою тіла.

Звернуло на себе увагу те, що у частини хворих були ознаки помірно вираженої гіперандрогенії (гірсутизм, гіпертрихоз, акне, жирова себорея та ін.). Аналіз частоти різних проявів ГА встановив, що вони вірогідно зростають з віком у пацієток I і III гр. (рис. 1). Проте у хворих із надлишковою масою тіла цього не відбувається. У них вже в молодшому віці клінічні прояви ГА спостерігаються значно частіше, ніж в інших групах.



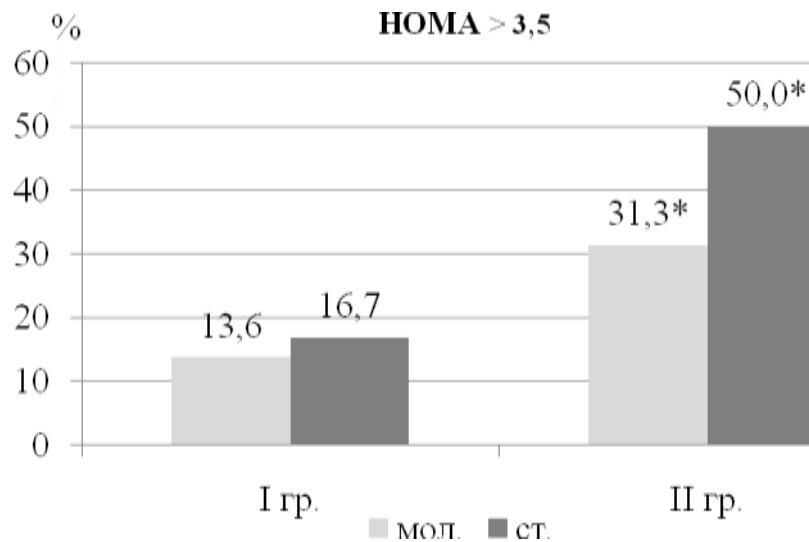
* $p < 0,001$ по відношенню до молодших;

** $p < 0,001$ по відношенню до інших груп;

*** $p < 0,001$ по відношенню до III групи

Рис. 1. Питома вага хворих із клінічними проявами ГА

При вивченні частоти клінічних проявів ГА в залежності від індексу НОМА було виявлено, що при підвищеному індексі ця ознака вірогідно частіше спостерігалася у дівчат із надлишковою масою тіла як в молодшому, так і старшому віці, ніж у хворих із нормальним індексом маси тіла (рис. 2).



* $p < 0,001$ по відношенню до інших груп

Рис. 2. Частота клінічних проявів ГА в залежності від індексу НОВА

Аналіз даних УЗД органів малого таза серед хворих з наявністю і відсутністю ІР з'ясував, що збільшення розмірів матки та яєчників вірогідно частіше спостерігається у пацієток з ІР як у I гр., так і II гр. (I гр. – 67,9 % проти 23,8 %, $p < 0,001$; II гр. – 65 % проти 40 %, $p < 0,001$). Причому, слід зазначити, що при ІР збільшення розмірів яєчників у поєднанні з різними проявами ГА значно частіше реєструвалося серед пацієток із надлишковою масою тіла (57,1 % проти 25 % відповідно, $p < 0,001$).

Тобто можна припустити, що у частини хворих із ПМК може починатися формування інсулінорезистентності за типом А, яка характерна для жінок із полікістозом яєчників і гірсутизмом і обумовлена мутаціями інсулінового рецептора і гіперандрогенізмом. Безумовно, це не означає, що у кожної з цих дівчат у подальшому сформується синдром полікістозних яєчників, проте вони потребують динамічного диспансерного спостереження з обов'язковим проведенням лікувально-профілактичних заходів.

ВИСНОВКИ

1. У 40,3 % усіх хворих на ПМК виявлено підвищення індексу НОВА. Найчастіше це відмічається серед пацієток із надлишковою масою тіла, майже у кожної другої (48,8 %). Проте і

у пацієнок із нормальними показниками маси тіла у 40 % простежується його збільшення, у дівчат же із дефіцитом маси тіла – лише в поодиноких випадках.

2. При підвищеному індексі НОМА у пацієнок із ПМК частіше реєструються різні прояви ГА, збільшення розмірів матки та яєчників при УЗД органів малого таза, відсотка жирової тканини, особливо це притаманно хворим із надлишковою масою тіла.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кузнецова М.Н. Нейрогуморальная регуляция и состояние репродуктивной системы в период её становления [Текст] / М.Н. Кузнецова, Р.Н. Щедрина, Н.Д. Федченко // Руководство по эндокринной патологии /под. ред. Е.М. Вихляевой. – М., 2000. – С. 118–121.

2. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков [Текст] / Е.А. Богданова. – М.: МИА, 2000. – 332 с.

3. Castro L.C. Maternal obesity and pregnancy outcomes [Text] /L.C.Castro, R.L.Avina //Curr. Opin. Obstet.Gynecol.–2002.–Т.114. –Р.601-606.

4. The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal mortality [Text]/ G.C.Lu [et all.] //Am. J. Obstet. Gynecol.–2001.–N185.–p.845-849.

5. Maternal obesity and risk for birth defects [Text] /M.L.Watkins [et all.] //Pediatrics.–2003.– N111.–P.1152-1158.

6. Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood [Text]/ C.Maffies [et all.]// J.Clin. Endocrinol and Metab.–2002.– Vol.87, N1.–P.71-76.

7. Atabek M.E. Assessment of insulin sensitivity from measurements in fasting state and during an oral glucose tolerance test in obese children [Text] / M.E.Atabek, O.Pirgon // J.Pediatr Endocrinol Metab.–2007.– N20 (2).–P.95-187.

8. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents to a tertiary – care centers in Israel [Text] // S. Shalitin [et all.]// J. Obes.–2005.– N29 (6).–P.571-576.

9. Nobels F. Гипотеза о роли инсулина и ИПФР-1 в развитии пубертата и СПКЯ / F. Nobels, D. Dewailly; перевод М. М. Малярской // Fertility and Sterility. – 1992. – Vol. 58, N 4. – P. 655-663.

10. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш.Зайчик, Л.П.Чурилов. – СПб.: “ЭЛБИ–СПб”, 2001. – Т.2. – 687 с.
11. Deurenberg P. Body mass as measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas [Text] /P. Deurenberg, J.A. Weststrate, J.C. Seidell // Br. J Nutr.– 1991.– Vol. 65. – P.105-114.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРИСТИКА ПУБЕРТАТНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ С УЧЕТОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

А.А.Дынник

Обследована 131 пациентка с пубертатными маточными кровотечениям в возрасте 11–18 лет. Проведен анализ клинической картины ПМК с учетом массы тела и инсулинорезистентности. Выявлено, что у 40,3 % пациенток с ПМК отмечается повышенный индекс НОМА, причем это регистрируется как у больных с повышенной массой тела, так с физиологическими ее параметрами и наличием дефицита. Показано, что имеются особенности клинического течения ПМК, зависящие как от массы тела, на которой они формируются, так и наличия инсулинорезистентности.

Ключевые слова: пубертатные маточные кровоечения, индекс массы тела, инсулинорезистентность, клиническое течение.

SUMMARY

THE CHARACTER OF PUBERTAL UTERINE BLEEDING TAKING IN CONSIDERATION INSULIN RESISTANCE

A. Dynnik

Kharkiv National Medical University, Dep. of Obstetrics and Gynecology No.1

131 adolescent patients with uterine bleeding aged 11-18 years were examined in the study. The clinical course of PUB was analyzed taking into account body weight and insulin resistance. It was revealed that 40.3% of patients with PUB had increased HOMA index, and it was registered both in patients with high body mass, and with physiological parameters and even with body weight deficiency. The authors have also revealed that there are some clinical features of PUB which depend both on the body weight at which they are formed, and the presence of insulin resistance.

Key words: pubertal uterine bleeding, body mass index, insulin resistance, clinical course.