

УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА И ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ И ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ

Д.А. КАШКАЛДА

к.биол.н., ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной эндокринологии и обмена веществ Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины, г. Харьков

С.А. ЛЕВЕНЕЦ

д.мед.н., профессор, руководитель отдела детской гинекологии Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины, г. Харьков

Т.А. НАЧЕТОВА

к.мед.н., старший научный сотрудник отдела детской гинекологии Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины, г. Харьков

Т.М. КУЛИНИЧ

врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины, г. Харьков

Своевременное выявление и патогенетически обоснованное лечение нарушений менструальной функции, связанных с различными патологическими состояниями репродуктивной системы у девочек-подростков, является важной медико-социальной проблемой. Ее решение тесно связано с программой Европейского регионального бюро ВОЗ «Здоровье для всех в XXI веке». Значимость указанного подтверждается тем, что тяжелые нарушения генеративной функции у взрослых женщин весьма часто являются продолжением или следствием эндокринно-зависимых гинекологических расстройств, сформировавшихся еще в пубертатном периоде [1, 2].

Одним из главных перmissивных факторов для полового созревания и поддержания способности организма к репродукции является уровень лептина. Гормон белой жировой ткани лептин не только ответствен за чувство насыщения, но и сигнализирует о достаточном количестве энергии, необходимой для начала процесса полового созревания, оказывает прямое и опосредованное влияние через контроль секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов на синтез половых гормонов, регулирует овариальный фолликулогенез [3, 4]. Содержание лептина в крови напрямую зависит от массы тела [5]. Лептин является одним из ключевых регуляторов энергетического гомеостаза организма, воздействуя главным образом на липидный обмен [6, 7], стимулируя окисление жирных кислот, ингибируя липогенез [8, 9].

Исследование взаимосвязи изменений показателей липидного обмена с уровнем лептина в подростковом возрасте, и в частности у девочек, до сих пор остается недостаточно изученной областью гормонально-метаболических взаимосвязей в период становления репродуктивной функции.

В связи с этим целью настоящей работы явилось определение уровня лептина в зависимости от особенностей липидного спектра крови у девочек-подростков с олигоменореей и вторичной аменореей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 106 девочек 13-18 лет с вторичной аменореей и олигоменореей, средний возраст которых составил $15,15 \pm 0,11$ года. В контрольную группу включили 46 девочек-подростков того же возраста (средний возраст $15,47 \pm 0,18$ года) с регулярным менструальным циклом и соответствующим возрасту индексом массы тела (ИМТ). ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{квадрат величины роста (м)}$ с оценкой полученных результатов по перцентильным таблицам. Девочек контрольной группы обследовали на 5-7-й день менструального цикла.

Содержание лептина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора фирмы DRG Instruments GmbH (Германия). Лептинорезистентность (ЛР) рассчитывали по формуле: $\text{лептин}/ИМТ$ [10]. В сыворотке крови определяли уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) на фотометре Cormay Multi (Польша). Содержание ХС в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле: $ЛПНП = ОХС - (ЛПВП + ТГ/5)$; уровень ОХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) – по формуле: $ЛПОНП = ТГ/5$; коэффициент атерогенности (КА) – по формуле: $КА = (ОХС - ЛПВП)/ЛПВП$.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statgraphics Plus 5,0. Для оценки достоверности различий использовали критерий Вилкоксона – Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены значения исследуемых показателей липидного обмена и лептина в контрольной группе. Показатели липидного обмена считали патологическими, если $ОХС > 5,0$ ммоль/л; $ЛПВП < 1,1$ ммоль/л; $ЛПНП > 3,7$ ммоль/л; $ЛПОНП > 0,23$ ммоль/л; $ТГ > 1,2$ ммоль/л; $КА > 3,0$, что совпадает с педиатрическими рекомендациями Национальной образовательной программы по холестерину США (NCEP) [11].

При исследовании показателей липидного спектра крови у пациенток с гипоменструальным синдромом (вторичной аменореей и олигоменореей) выявлено повышение уровней ТГ (у 23,6% лиц), ОХС (у 22,1%), ЛПОНП (у 26,4%), КА (у 11,3%) и снижение содержания ЛПВП (у 17,0%) по сравнению с контрольной группой. С учетом полученных результатов было установлено, что 23,6% девочек с гипоменструальным синдромом имеют дислипидемию IV типа, т.е. повышение содержания ТГ и ЛПОНП при нормальных показателях ЛПНП и ОХС [12]. У 23% пациенток с вторичной аменореей и олигоменореей была зарегистрирована избыточная масса тела, в т.ч. у 13,8% – ожирение.

При патологических изменениях липидного спектра крови атерогенной направленности характерным для девочек-подростков с гипоменструальным синдромом является достоверное повышение ИМТ (табл. 2). При индивидуальном анализе было установлено, что у пациенток с вторичной аменореей и олигоменореей на фоне измененной липидограммы чаще встречалась избыточная масса тела или ожирение. Так, при высоких уровнях ТГ и ЛПОНП увеличенную массу тела регистрировали в 4 раза чаще, чем при их нормальных значениях, и которая соот-

Показатели	Медиана	М ± m
Лептин, нг/мл	15,01	15,40 ± 1,20
ЛР	0,73	0,75 ± 0,05
ИМТ, кг/м ²	19,82	20,48 ± 0,27
ОХС, ммоль/л	4,25	4,37 ± 0,12
ЛПВП, ммоль/л	1,35	1,40 ± 0,04
ЛПНП, ммоль/л	2,75	2,81 ± 0,12
ЛПОНП, ммоль/л	0,14	0,15 ± 0,01
ТГ, ммоль/л	0,70	0,76 ± 0,05
КА	2,15	2,20 ± 0,10

вой ткани (в 2-2,5 раза, $p < 0,05$) регистрировали у девочек-подростков с олигоменореей и вторичной аменореей при умеренной гипертриглицеридемии, повышении содержания ЛПОНП, КА и низком уровне ЛПВП. Причем достоверные изменения содержания лептина отмечали не только по сравнению с группой больных без отклонений в липидном спектре крови, но и в сравнении с уровнем гормона в контрольной группе. Следует подчеркнуть, что при изменениях липидограммы выраженная гиперлептинемия встречалась в 43-67% случаев. Приведенные результаты свидетельствуют о нарушении физиологической роли лептина и подчеркивают проатерогенное действие этого гормона [13].

ТАБЛИЦА 1.
УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА И ПОКАЗАТЕЛИ
ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕВОЧЕК-
ПОДРОСТКОВ КОНТРОЛЬНОЙ
ГРУППЫ

Показатели	n	ИМТ, кг/м ²		Лептин, нг/мл		ЛР	
		Медиана	М ± m	Медиана	М ± m	Медиана	М ± m
ТГ < 1,2 ммоль/л	81	20,0	20,54 ± 0,43	13,88	18,99 ± 1,85	0,73	0,85 ± 0,07
ТГ > 1,2 ммоль/л	25	25,1 ^{1,2}	25,55 ± 1,52	25,23 ^{1,2}	29,97 ± 3,99	0,91 ^{1,2}	1,10 ± 0,12
ОХС < 5 ммоль/л	85	20,6	21,81 ± 0,59	15,76	22,43 ± 2,05	0,79	0,95 ± 0,07
ОХС > 5 ммоль/л	24	19,3	22,19 ± 1,39	13,04	20,42 ± 3,34	0,74	0,83 ± 0,08
ЛПВП < 1,1 ммоль/л	18	28,35 ^{1,2}	27,77 ± 1,74	33,232	33,55 ± 5,16	1,092	1,12 ± 0,14
ЛПВП > 1,1 ммоль/л	88	19,55	20,48 ± 0,42	14,701	19,13 ± 1,72	0,741	0,87 ± 0,06
ЛПНП < 3,7 ммоль/л	100	20,4	21,68 ± 0,53	15,05	21,78 ± 1,81	0,77	0,93 ± 0,06
ЛПНП > 3,7 ммоль/л	9	19,3	24,23 ± 3,29	14,83	24,34 ± 7,13	0,77	0,87 ± 0,16
ЛПОНП < 0,23 ммоль/л	78	20,0	20,57 ± 0,44	13,79	18,87 ± 1,86	0,73	0,85 ± 0,07
ЛПОНП > 0,23 ммоль/л	28	19,31	24,92 ± 1,42	24,20 ^{1,2}	29,13 ± 3,81	0,91 ^{1,2}	1,09 ± 0,12
КА	94	19,8	20,69 ± 0,42	14,82	19,78 ± 1,73	0,74	0,88 ± 0,06
КА	12	29,6 ^{1,2}	29,84 ± 2,12	34,66 ^{1,2}	35,64 ± 6,19	1,17 ^{1,2}	1,13 ± 0,17

ветственно отмечалась в 52,0 ± 3,84% и 50,0 ± 3,57% случаев по сравнению с 13,58 ± 3,11% и 11,53 ± 3,54% ($p < 0,001$). В 2 раза чаще избыточная масса тела или ожирение наблюдалась у девочек-подростков с гипоменструальным синдромом и при высоком КА по сравнению с нормальными значениями этого показателя – 32,14 ± 5,18 и 19,23 ± 2,62% соответственно ($p < 0,05$).

На сегодняшний день доказано, что ИМТ является одним из важнейших составляющих, определяющих концентрацию циркулирующего лептина. Параллельно с повышением ИМТ практически у всех девочек с измененными показателями липидного обмена отмечался высокий уровень лептина (табл. 2). В частности, повышение уровня гормона белой жир-

При повышении концентрации лептина у девочек с гипоменструальным синдромом развивается ЛР, которая проявляется отсутствием адекватного ответа на высокий уровень гормона и может быть обусловлена угнетением синтеза белка, связывающего лептин в крови, а также генетическими мутациями, дефектом в рецепторе лептина или нарушением его транспорта через гематоэнцефалический барьер [14]. Индекс ЛР у пациенток с олигоменореей и вторичной аменореей имел такую же зависимость от изменений липидограммы, как и продукция лептина ($p < 0,05$). Следовательно, в формировании дислипидемий при нарушениях менструальной функции у девочек определенное значение имеет гиперлептинемия.

ТАБЛИЦА 2.
УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА У ДЕВОЧЕК-
ПОДРОСТКОВ СО ВТОРИЧНОЙ
АМЕНОРЕЕЙ И ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ
ДИСЛИПИДЕМИЙ
¹ $p < 0,05$ по сравнению
с низкими показателями
липидного обмена
² $p < 0,05$ по сравнению с
контрольной группой



В формировании дислипидемий при нарушениях менструальной функции у девочек-подростков определенное значение имеет повышенное содержание гормона белой жировой ткани – лептина

Известно, что гиперлептинемия, ЛР и дислипидемия являются факторами риска формирования метаболического синдрома – одного из самых распространенных в мире заболеваний [15-18]. Обнаруженное повышение уровня лептина, ИМТ и наличие ЛР при дислипидемиях у девочек с гипоменструальным синдромом могут привести к формированию метаболического синдрома и сопряженных с ним заболеваний.

Для оценки взаимосвязей изменений уровня лептина и показателей липидного спектра крови у здоровых пациенток и их сверстниц с нарушениями менструальной функции был проведен корреляционный анализ, в результате которого выявлены некоторые особенности взаимосвязи изученных показателей в рассматриваемых группах. У лиц контрольной группы установлена обратная корреляционная зависимость средней силы уровня лептина и показателя ЛР с ТГ ($r_{\text{лептин}} = -0,37$; $p < 0,01$ и $r_{\text{лр}} = -0,38$; $p < 0,01$) и ЛПОНП ($r_{\text{лептин}} = -0,36$; $p < 0,01$ и $r_{\text{лр}} = -0,37$; $p < 0,01$). Это косвенно подтверждает данные о физиологическом эффекте лептина, заключающемся в усилении липолиза [19]. Лептин ограничивает накопление ТГ в печени и скелетных мышцах как путем прямой активации, так и опосредованно, через ЦНС [20]. Обнаружена закономерная прямая корреляционная связь между лептином и ЛР ($r = 0,98$; $p < 0,001$), лептином и ИМТ ($r = 0,43$; $p < 0,005$).

У девочек-подростков с вторичной аменореей и олигоменореей связь лептина с ЛР аналогична таковой в контрольной группе ($r = 0,94$; $p < 0,001$), а зависимость между лептином и ИМТ более значима, с большей степенью вероятности ($r = 0,72$; $p < 0,001$). В отличие от контрольной группы при олигоменорее и вторичной аменорее обнаружена зависимость ЛР от ИМТ ($r = 0,48$; $p < 0,001$). Появляются множественные связи ИМТ с показателями липидного спектра крови. Установлена прямая корреляционная зависимость ИМТ от уровня атерогенных липидов: с ТГ ($r = 0,53$; $p < 0,001$), с КА ($r = 0,58$; $p < 0,001$), с ЛПОНП ($r = 0,53$; $p < 0,001$). Обратная взаимосвязь наблюдалась с ЛПВП, обладающими антиатерогенными свойствами ($r = -0,40$; $p < 0,001$). Полученные данные подчеркивают взаимовлияние нарушений показателей липидного обмена и массы тела.

В отличие от лиц контрольной группы при олигоменорее и вторичной аменорее складывались другие взаимосвязи между уровнем лептина и показателями липидного обмена. Так, выявлена прямая корреляционная связь гормона с ТГ ($r = 0,36$; $p < 0,0001$), с КА ($r = 0,38$; $p < 0,0001$), с ЛПОНП ($r = 0,36$; $p < 0,0001$). Обнаружена умеренная негативная зависимость между лептином и ЛПВП ($r = -0,36$; $p < 0,0001$). Взаимосвязь

аналогичной направленности регистрировали между ЛР и исследуемыми показателями липидного спектра крови. Обнаруженные корреляционные взаимосвязи совпадают с результатами исследований у взрослых женщин. Ряд авторов выявил аналогичную зависимость лептина от показателей липидного обмена при сахарном диабете и ожирении [20, 21].

Таким образом, у девочек-подростков с олигоменореей и вторичной аменореей выраженность атерогенных изменений липидного спектра крови тесно связана с уровнем лептина и ИМТ. Выявленные нарушения липидного спектра крови в сочетании с повышением концентрации лептина, особенно у девочек с ожирением, являются факторами повышенного риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний в будущем, что требует своевременной и эффективной коррекции метаболических изменений.

Результаты данного исследования подтверждают имеющиеся немногочисленные сведения о возможной общности и синергизме уровня лептина, проатерогенных и антиатерогенных механизмов при нарушениях менструальной функции, в т.ч. и у девочек-подростков.

ВЫВОДЫ

1. Характерным для девочек-подростков с гипоменструальным синдромом при патологических изменениях липидного спектра крови атерогенной направленности является повышение ИМТ, в частности избыточная масса тела или ожирение, которые в 2-4 раза чаще встречались именно у больных с измененной липидограммой.

2. У девочек с олигоменореей и вторичной аменореей при дислипидемиях обнаружено значительное повышение уровня лептина и наличие ЛР, причем у половины из них отмечалась выраженная гиперлептинемия.

3. У пациенток с олигоменореей и вторичной аменореей выявлена выраженная положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем лептина и ИМТ, лептином и ЛР. Обнаружена прямая зависимость уровня лептина, ЛР и ИМТ от проатерогенных показателей липидного обмена (ТГ, ЛПОНП, КА) и отрицательная – от антиатерогенных (ЛПВП).

4. Выявленные нарушения липидного спектра крови в сочетании с повышением уровня лептина и ЛР, особенно у девочек с избыточной массой тела и ожирением, являются факторами повышенного риска формирования метаболического синдрома и сопряженных с ним заболеваний в будущем, что требует своевременной и эффективной коррекции метаболических изменений.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Tremblay L., Frigon J.Y.**
The interaction role of obesity and pubertal timing on the psychosocial adjustment of adolescent girls: longitudinal data // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2005. – Vol. 29, № 10. – P. 1204-1211.
- 2. Паращук Ю.С., Лісова М.А., Зобіна Л.Ю.**
Реалізація репродуктивного потенціалу в жінок із порушенням менструальної функції в анамнезі // *Здоровье женщины*. – 2009. – № 8. – С. 152-154.
- 3. Гоженко А.И.**
Роль лептина в физиологии и патологии репродуктивной системы // *Патология*. – 2005. – Т. 2, № 2. – С. 12-16.
- 4. Magni P.**
Leptin: a possible link between food intake, energy expenditure, and reproductive function // *Regul. Peptides*. – 2000. – № 92. – P. 51-56.
- 5. Андреева В.О., Шабанова Л.Ю.**
Тактика ведения девочек-подростков с дисфункцией яичников и избыточной массой тела // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2011. – № 1. – С. 26-35.
- 6. Селиванова А.В.**
Лептин и его влияние на энергетический обмен: обзор литературы // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2005. – № 7. – С. 17-20.
- 7. Панков Ю.А.**
Новые системы проведения сигналов в механизмах гормональной регуляции // *Проблемы эндокринологии*. – 2000. – № 4. – С. 3-8.
- 8. Minokoshi Y., Kim Y.-B., Peroni O.D. et al.**
Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // *Nature*. – 2002. – V. 415. – P. 339-343.
- 9. Unger R.H.**
Hyperleptinemia: protecting the heart from lipid overload // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 1031-1034.
- 10. Мадянова Т.С., Мадянов И.В.**
Связь массы тела и менструальной функции у девочек-подростков // *Материалы II Национального конгресса терапевтов: Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации*. – Москва, 2007. – С. 139-140.
- 11. US Preventive Services Task Force.**
Screening for lipid disorders in children: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics* 2007; 120.
- 12. Лутай М.І.**
Дисліпідемії: клінічне значення та класифікації // *Нова медицина*. – 2003. – № 4 (9). – С. 16-21.
- 13. Шварц В.**
Воспаление жировой ткани. Часть 3. Патогенетическая роль в развитии атеросклероза // *Проблемы эндокринологии*. – 2009. – Т. 55, № 6. – С. 40-45.
- 14. Балаболкин М.И., Дедов И.И.**
Генетические аспекты сахарного диабета // *Сахарный диабет*. – 2000. – № 1. – С. 2-10.
- 15. Боцюрко В.І., Костицька І.О., Бабенко І.Г., Скрипник Н.В.**
Роль лептинорезистентності у розвитку метаболічного синдрому // *Ендокринологія*. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 64-70.
- 16. Токарчук Н.І., Тимчук Є.В., Процюк Т.Л.**
Особенности липидного обмена та рівня лептину у дітей раннього віку з надмірною масою та ожирінням // *Современная педиатрия*. – 2010. – № 2 (30). – С. 127-130.
- 17. Biro F.M., Wien M.**
Childhood obesity and adult morbidities // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91. – P. 1499-1505.
- 18. Маліновська Т.М., Большова О.В.**
Метаболічний синдром у дітей та підлітків: особливості клінічного перебігу, показників вуглеводного та ліпідного обміну // *ПАГ*. – 2011. – Т. 73, № 4. – С. 172-177.
- 19. Залесский В.Н., Великая Н.В.**
Апоптоз адипоцитов и механизмы лептинзависимой регуляции ожирения и избыточной массы тела (состояние, проблемы и перспективы) // *Проблемы харчування*. – 2004. – № 3. – С. 23-27.
- 20. Hileman S.M., Pierroz D.D., Masuzaki H. et al.**
Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143. – P. 775-783.
- 21. Светлаков А.В., Яманова М.В., Филиппов О.С., Махалова Н.А.**
Лептин и липидный спектр крови у женщин с разными типами ожирения // *Проблемы репродукции*. – 2001. – № 6. – С. 33-36.
- 22. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Яновська К.О. та інші.**
Адипокіни та їх співвідношення у хворих з метаболічним синдромом // *Український кардіологічний журнал*. – 2011. – № 6. – С. 71-78.