

ЛИСКИНА

Анастасия Сергеевна

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ, ГОРМОНАЛЬНЫХ И  
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПЕРИОД ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ У ДЕВОЧЕК С  
ОЖИРЕНИЕМ

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Никитина Ирина Леоровна** - доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Маявская Светлана Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии, заведующий.

**Чубаров Тимофей Валерьевич** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронежская детская клиническая больница, главный врач; Эндокринологический центр, руководитель; кафедра пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии, доцент.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «19» июня 2024 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д.2, [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03),  
кандидат медицинских наук

Леонова Ирина Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Формирование женского репродуктивного здоровья имеет большое значение не только в медицинском, но и в социальном аспектах, так как именно этот параметр является определяющим в развитии популяции с точки зрения демографических перспектив. Важнейшим этапом в данном процессе является созревание и дифференцировка репродуктивной системы в период пубертата, когда организм ребенка переходит из состояния «ювенальной паузы» в фазу активного полового развития, в основе которого лежит последовательная функциональная активация иерархически взаимосвязанных между собой отделов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГ-ось). В период пубертата, наряду с ростом половых стероидов, отмечается возрастание и изменение соотношения ряда других гормонов—соматотропного гормона, инсулина, пролактина, адипокинов жировой ткани и ряда других, что лежит в основе таких клиничко-биохимических феноменов, как физиологические инсулинорезистентность, гиперандрогенемия, повышение лептина, «скачок роста» и другие, расцениваемые, как функционально обусловленные именно в данный период. При этом как функциональные изменения в этом периоде могут носить супрафизиологический, пограничный характер, так и дебют патологий, имеющих сходные проявления, может маскироваться и вносить сложности в диагностику, затрудняя дифференциацию индивидуальных особенностей пубертатного периода с манифестацией ряда заболеваний, связанных с нарушением репродукции впоследствии (Holesh J. E. et al., 2022; Abreu A. P. et al., 2016; Bourguignon J.-P. et al., 2016; Lomniczi A. et al., 2016; Ojeda S. R. et al., 2010; Willemsen R. H. et al., 2016).

Завершающим этапом полового развития для лиц женского пола является установление регулярного овуляторного менструального цикла (МЦ). У большинства подростков старт менархе происходит примерно через два года после начала полового развития, становясь овуляторным в течение следующего года. Однако есть данные, свидетельствующие о существенных отклонениях от приведенных сроков, не сопровождаемых при этом впоследствии патологией репродуктивной системы (Hickey M. et al., 2011; Ibanez L. et al., 2017). В то же время характерной особенностью современного периода с точки зрения тенденций в статусе питания подростков и молодых взрослых является проблема роста избытка веса и ожирения (Haslam D., 2004; Lee M.-W. et al., 2019; Васюкова О.В., 2019; Петеркова В.А. и др., 2021). Очевидно, что изменения чувствительности к ряду гормонов, связанные с избытком жировой ткани, ведут к повышению их количества и взаимодействия, что может потенцировать физиологические количественные гормональные изменения, характерные для пубертатного периода, в целом обуславливая развитие патологии с высоким риском манифестации именно в данном возрастном периоде (Singh R. et al., 2017; Tam C. S. et al., 2012; Болотова Н.В. и др., 2020).

Поэтому механизмы функционального созревания половой системы в пубертате и особенно регулярной менструальной функции, продолжают оставаться предметом активного исследовательского интереса с точки зрения поиска критериев для дифференциации индивидуальных особенностей физиологического варианта от манифеста патологии.

### Степень разработанности темы исследования

В последние годы существенно, по определению ряда авторов, «революционно», изменилась концепция регуляции старта пубертата. Сформулирована новая концепция старта пубертата, в основу которой легли результаты большого числа исследований в области молекулярно-генетической, эпигенетической и нейроэндокринной регуляции гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ)-секретирующей функции гипоталамуса. Активно изучается как регуляторная роль ряда пептидных мессенджеров центральной нервной системы (ЦНС), среди которых основное место занимает лиганд-рецепторная система кисспептина KISS1/KISS1R, так и состояние периферического сигналинга, посредством которого информация передается на половые железы, непосредственно продуцирующие гормоны и биологически активные субстанции, влияющие на созревание репродуктивной системы в анатомическом и функциональном аспектах

(Abbara A. et al., 2021; Lomniczi A. et al., 2016; Tsoutsouki J. et al., 2022; Willemsen R. H. et al., 2016; Xie Q. et al., 2022; Болотова Н.В. и др., 2020). В настоящее время получено много доказательств негативного влияния избытка жировой ткани на метаболизм, приводящих к целому спектру вторичной коморбидности, способной повлиять как на качество, так и на продолжительность жизни (Чубаров Т.В. и др., 2023; Звягин А.А. и др., 2022; Малявская С.И. и др., 2021). Известно, что метаболический статус и сигналинг биологически активных веществ и локальных гормонов жировой ткани являются значимыми факторами, влияющими на процессы старта и прогрессии пубертата (Lee M.-W. et al., 2019; Kholmatova K. et al., 2022; Salam R.A. et al., 2020; Kontsevaya A. et al., 2019; Райгородская Н.Ю. и др., 2020).

Учитывая, что основная конечная цель пубертатного периода – формирование полноценной репродуктивной системы с функцией фертильности, представляет исследовательский интерес и высокую актуальность изучение характера и механизмов влияния метаболических, гормональных, регуляторных факторов при избытке жировой ткани на процессы полового развития, особенно на установление МЦ у девочек-подростков, в аспекте роли динамических (изменение веса) и статических (тяжесть ожирения) характеристик, установления значимости конкретных функциональных расстройств в дифференциации с вероятностью дебюта первичной патологии репродуктивной системы, что и явилось целью проведенного нами исследования.

### **Цель исследования**

Изучение нейромедиаторных, гормональных и метаболических показателей при нарушении полового развития девочек-подростков с ожирением для обоснования алгоритма персонафицированного наблюдения на амбулаторном этапе.

### **Задачи исследования**

1. Дать клиническую характеристику девочек-подростков с ожирением и нарушением менструального цикла.
2. Оценить и сопоставить метаболический и гормональный статус у девочек-подростков с ожирением и нарушением менструального цикла.
3. Исследовать уровень киссептина плазмы крови и сопоставить с другими гормональными и метаболическими параметрами.
4. Оценить влияние снижения веса на нормализацию менструального цикла у девочек-подростков с ожирением.
5. Разработать пациент-ориентированную программу диспансерного наблюдения девочек-подростков с ожирением и нарушением менструального цикла.

### **Научная новизна**

1. Впервые выявлены изменения функциональной активности лиганд-рецепторной системы киссептина KISS/KISS1R, ассоциированные с нарушениями менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Установлено, что уровень киссептина плазмы крови значительно повышается при нарушении менструальной функции у девочек-подростков с разной степенью ожирения. Значение киссептина плазмы крови выше 53,56 пг/мл (специфичность 87,5 %, чувствительность 55%,  $p=0,001$ ) может быть использовано в качестве нового диагностического маркера для прогнозирования риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Впервые установлены положительные корреляции умеренной силы между уровнем киссептина и уровнем общего тестостерона, индексом свободных андрогенов, 17(OH) прогестероном, размерами яичников и количеством в них фолликулов, а также отрицательные корреляции между уровнем киссептина и уровнем глобулина, связывающего половые гормоны.
2. Получены новые данные, что при сопоставимо высокой частоте инсулинорезистентности у девочек-подростков с ожирением, нарушения углеводного и липидного обмена, представленные нарушением толерантности к углеводам и гипертриглицеридемией, встречаются чаще при

сочетании ожирения и нарушений менструального цикла. Впервые показано, что группа девочек с ожирением и нарушениями менструального цикла характеризуется более высокими значениями лютеинизирующего гормона, антимюллерова гормона, общего тестостерона, а также индекса свободных андрогенов, при более низких значениях уровня эстрогена по сравнению с девочками с аналогичным по степени тяжести ожирением без нарушений менструального цикла.

3. Впервые установлено, что нарушения менструального цикла, представленные вторичной аменореей, либо олигоменореей, с сопоставимой частотой встречались при разной степени ожирения и не зависели от его тяжести. Получены новые данные о позитивном влиянии динамики массы тела на спонтанную нормализацию менструального цикла, независимо от исходного характера нарушений менструального цикла. Впервые разработаны методы количественного прогнозирования риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением в зависимости от динамики веса.

4. Получены новые данные о патогенетических механизмах формирования нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Установлено несколько независимых друг от друга патогенетических направлений, приводящих к формированию нарушений менструального цикла. Первое направление обусловлено прямым воздействием kissпептина на гонадотропные гормоны, при этом повышение уровня лютеинизирующего гормона прямо ассоциировано с повышением уровня тестостерона, который, в свою очередь, явился значимым предиктором формирования нарушений менструального цикла. Другая независимая патогенетическая цепь формирования нарушений менструального цикла была представлена повышением уровня лептина в ассоциации с увеличением жировой массы и уровнем тестостерона.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Установлено, что немедикаментозные методы терапии, направленные на снижение массы тела, могут явиться самостоятельным фактором, влияющим на восстановление менструального цикла независимо от исходного характера нарушений менструального цикла. Впервые разработаны методы количественного прогнозирования риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением в зависимости от динамики веса.

Уровень kissпептина плазмы крови выше 53,56 пг/мл рекомендовано использовать в качестве нового диагностического критерия для прогнозирования риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Практическому здравоохранению предложены дополненные алгоритмы амбулаторного наблюдения девочек-подростков с ожирением и нарушениями менструального цикла. Пациенткам с ожирением и нарушениями менструального цикла, а также пациенткам с высоким риском нарушения менструальной функции, рекомендованы персонализированные схемы диспансерного наблюдения с включением программ по немедикаментозным методам снижения массы тела, обоснована необходимость увеличения кратности амбулаторных приемов, направленных на скрининг нарушений углеводного и липидного обмена для своевременного их выявления и назначения терапии, включение в план диспансерного наблюдения таких узких специалистов как детский эндокринолог, подростковый гинеколог.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Исследование проводилось в два этапа. Первая часть исследования проведена в дизайне ретроспективного когортного наблюдательного исследования. В целях получения необходимой научной информации использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы, а также статистическая обработка полученных данных. Исследование выполнено на клинической базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (генеральный директор академик РАН Е.В. Шляхто) в период 2020-2023 гг. Объектом исследования были 80 девочек-подростков в возрасте 11-17 лет с

установленным экзогенно-конституциональным ожирением согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения и федеральным рекомендациям Российской Федерации, разделенные на две группы в зависимости от наличия или отсутствия нарушений менструального цикла, не имеющие эндокринных и тяжелых соматических заболеваний и обследованных через 12 и более месяцев после старта менструального цикла. Предметом исследования являлись анамнестические и клинические особенности данных групп девочек-подростков, информация о частоте и регулярности менструального цикла, а также результаты лабораторного и инструментального обследований.

На втором этапе было выполнено проспективное интервенционное исследование наблюдаемых 80 девочек-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением. Интервенция представляла собой немедикаментозную терапию в течение года, с оценкой эффективности данной терапии с точки зрения ее влияния на динамику массы тела и регулярность менструального цикла.

Все участники исследования подписывали информированное согласие. Проверка гипотез осуществлялась с использованием общепринятых методов статистического анализа. Выводы по результатам работы были сделаны на основании наличия или отсутствия достоверных различий и корреляций.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Половое созревание девочек с алиментарным ожирением характеризуется физиологическими по возрасту стартом пубертата и менархе с последующим развитием у части из них вторичных нарушений менструального цикла по типу олигоменореи и вторичной аменореи. Данные нарушения ассоциированы с динамическими характеристиками ожирения, могут развиваться и претерпеть обратное развитие при повышении или снижении массы тела и не зависят от статических характеристик ожирения, то есть степени его тяжести. При увеличении индекса массы тела шансы возникновения нарушений менструального цикла возрастают в 1,7 раз на каждую единицу индекса массы тела, прибавленную за 1 год, во столько же раз снижаясь при соответствующем снижении индекса массы тела.
2. Особенности метаболического статуса девочек-подростков с ожирением характеризуются сопоставимо высоким количеством пациенток с инсулинорезистентностью и гиперлептинемией, но значимо более частой представленностью нарушения толерантности к углеводам и гипертриглицеридемии в группе девочек, имеющих нарушения менструального цикла.
3. Нейроэндокринная регуляция гонадной оси у девочек-подростков с ожирением и нарушением менструального цикла представлена повышением уровня кисспептина и лютеинизирующего гормона. Кисспептин имеет положительные корреляции умеренной силы с уровнем андрогенов, размерами яичников и количеством в них фолликулов, а также отрицательные корреляции с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны. Уровень кисспептина плазмы крови выше 53,56 пг/мл. является диагностическим критерием отклонений от физиологического сценария полового развития для данного пола.

### **Степень достоверности и апробации результатов исследования**

Степень достоверности результатов работы определяется размером выборки, применением современных методов клинического, лабораторного и инструментального исследований, а также статистической обработкой данных.

Результаты исследования были представлены на 7 научно-практических конференциях: Третий Всероссийский педиатрический форум студентов и молодых ученых с международным участием (Москва, 2022, устный доклад); V Инновационный Петербургский Медицинский Форум ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, 2022, устный доклад); Научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в эндокринологии-2023» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, 2023, устный доклад); VI Инновационный Петербургский Медицинский Форум ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, 2023 год, устный доклад); Научно-практическая конференция молодых ученых с межрегиональным участием и привлечением профильных кафедр медицинских вузов Минздрава России «Актуальные вопросы педиатрической практики и детских инфекций» (Москва, 2023, устный доклад); XIII Российский конгресс с международным участием «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты» (Санкт-Петербург, 2023, устный доклад); XXI-ежегодная городская научно-практическая конференция с международным участием, Педиатрия и неонатология двух столиц «Современные проблемы педиатрии» (Санкт-Петербург, 2023, устный доклад).

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и правилами надлежащей клинической практики (ICH Good Clinical Practice). Протокол исследования, форма информированного согласия версия 01 от 23.09.2021 г. были одобрены Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России 03 ноября 2021 года (выписка № 1011-21). До включения в исследование у всех пациентов (их родителей) было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные результаты диссертации внедрены в работу СПб ГБУЗ «Детская поликлиника № 30», отделения медицинской реабилитации для детей с соматическими заболеваниями детского лечебно-реабилитационного комплекса Клиники материнства и детства и в учебный процесс Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Участие автора в диссертационном исследовании выразилось в проведении обзора литературы по теме работы, планировании дизайна исследования, наборе и обследовании участников исследования, подготовке биоматериала для лабораторных этапов работы, разработке компьютерной базы данных, анализе и обобщении полученных результатов, а также подготовке статей, устных докладов на конференциях и конгрессах. После окончания исследования автор участвовал в математической и статистической обработке полученных результатов.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, из них 2 статьи в журналах, индексируемых в базе Scopus.

### **Объем и структура**

Диссертация состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственного исследования и заключений по ним, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 34 отечественных и 182 зарубежных источников. Работа изложена на 129 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами и 42 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы исследования

В исследование были включены 80 девочек-подростков в возрасте 11-17 лет с установленным первичным экзогенно-конституциональным ожирением согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения и федеральным рекомендациям Российской Федерации: индекс массы тела (ИМТ) более 2 стандартных отклонений (Standart Deviation Score (SDS)) выше медианы для соответствующего пола и возраста, не имеющие эндокринных, тяжелых соматических заболеваний и обследованных через 12 и более месяцев после старта МЦ. На момент обследования степень полового созревания по шкале Таннер у всех пациенток соответствовала IV. Девочки-подростки с ожирением были разделены на две группы в зависимости от характера МЦ. Группа 1 включала 40 пациенток с ожирением и нарушениями менструального цикла (НМЦ) по типу олигоменореи (53%), вторичной аменореи (47%), группа 2-40 пациенток с ожирением и отсутствием НМЦ. По возрасту на момент включения в исследование, а также возрасту менархе, пациентки обеих групп были сопоставимы ( $p=0,722$  и  $p=0,810$  соответственно).

**Критерии включения в группу 1:** женский пол; наличие диагностированного экзогенно-конституционального ожирения; самостоятельный старт МЦ; включение в исследование не менее чем через 12 месяцев после менархе; наличие НМЦ; согласие ребенка или законного представителя на участие в исследовании.

**Критерии включения в группу 2:** женский пол; наличие диагностированного экзогенно-конституционального ожирения; самостоятельный старт МЦ; включение в исследование не менее чем через 12 месяцев после менархе; отсутствие НМЦ; согласие ребенка или законного представителя на участие в исследовании. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

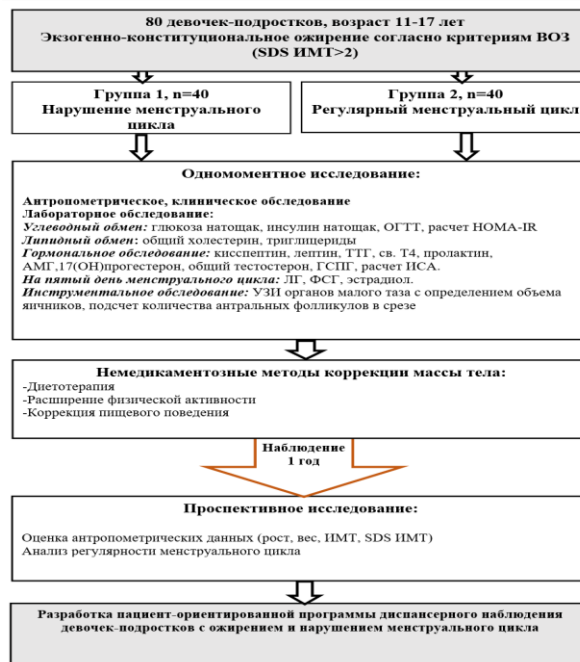


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, SDS ИМТ - Standart Deviation Score индекса массы тела, ОГТТ - оральная глюкозотолерантная проба, HOMA -IR – индекс инсулинорезистентности, ТТГ – тиреотропный гормон, св. Т4 – свободный тироксин, АМГ – антимюллеров гормон, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА – индекс свободных андрогенов, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, УЗИ – ультразвуковое исследование



**Критерии исключения:** гипергонадотропный гипогонадизм; дефицит массы тела, нервная анорексия; эндокринные болезни с очевидной причиной нарушения МЦ: тиреотоксикоз, гипотиреоз, синдром Кушинга, сахарный диабет тип 1 и другие; тяжелые соматические не эндокринные заболевания; прием препаратов, влияющих на систему гонадной оси и систему крови; гинекологические причины: органическая патология матки и яичников, операции на яичниках в течении последних трех месяцев, эндометриоз; отказ ребенка или законного представителя от участия в исследовании.

### Методы исследования

**Первый этап исследования** включал ретроспективный анализ анамнестических данных, полученных в беседе с пациентами и их родителями, проводилась оценка перинатального и наследственного анамнеза, а также анализ предоставленной медицинской документации. По показателям наследственного анамнеза принимались во внимание такие данные, как наличие ожирения или компонентов метаболического синдрома у родителей, наличие НМЦ в пубертате у матери, анамнез по синдрому поликистозных яичников (СПКЯ). Для определения частоты и регулярности МЦ проводился анализ дневников МЦ. Регулярной считалась продолжительность МЦ от 21 до 35 дней. При олигоменорее длительность МЦ составляла более 35 дней, диагноз вторичная аменорея устанавливался при отсутствии менструаций в течение 6 месяцев у ранее менструировавшей пациентки. Все девочки-подростки, включенные в исследование, прошли первичный клинический осмотр с оценкой соматического статуса по стандартной схеме клинического обследования.

**Антропометрическое обследование** включало измерение роста с помощью напольного ростомера Р-Сс-«МСК» (МСК 233). Степень отклонения роста пациента от среднего роста в популяции определялась с помощью вычисления коэффициента стандартного отклонения SDS. Измерение массы тела проводилось с помощью медицинских электронных напольных весов ВМЭН-200-50/100-СТ-А. Показатель ИМТ был рассчитан по формуле  $[\text{вес(кг)}/\text{Рост}^2(\text{м})]$  и оценивался по стандартизированным перцентильным таблицам (ВОЗ, 2007); отклонения ИМТ более чем на 2 SDS от медианы (Me) для данного пола и возраста оценивались как показатель ожирения. Оценка полового развития проводилась согласно стадиям шкалы Таннер. Оценка клинических признаков гиперандрогенемии (гирсутизма) проводилась с помощью подсчета количества баллов по шкале Ферримана-Галлвея.

**Лабораторное обследование** было проведено в клиничко-диагностических лабораториях ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Заведующий—Е.Ю. Васильева). Уровень глюкозы в плазме крови оценивали глюкозооксидазным методом, набором реагентов GLUCL для анализатора Abbott Architect 8000 (США), содержание инсулина в плазме крови оценивали иммуноферментным методом, набором реагентов и калибраторов производства ELECSYS Insulin для анализатора Roche Diagnostics Cobas e411 (Roche, Германия). Всем пациенткам был проведен стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ, нагрузка глюкозой 1,75 г/кг, но не более 75 г) с определением уровней глюкозы и инсулина натощак и глюкозы плазмы крови через 120 мин после нагрузки глюкозой. Нарушение гликемии натощак (НГТ) было диагностировано при гликемии натощак более 5,6 ммоль/л; нарушение толерантности к углеводам (НТУ) при уровне гликемии через 120 мин более 7,8 ммоль/л. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR-Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали по формуле:  $\text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}/22,5$ . За нормативный показатель НОМА-IR принимали значения менее 3,4 у подростков (Таннер IV-V). Содержание общего холестерина и триглицеридов (ТГ) плазмы крови исследовано иммуноферментным методом, набором реактивов, калибраторов и преципитатов Roche Diagnostics (Германия) для анализатора Cobas Integra 400 (США). Определение лептина проводилось набором реагентов Human Adiponectin ELISA, фирмы BioVendor (США), методом иммуноферментного анализа.

Для оценки гормонального профиля определялся уровень тиреотропного гормона (ТТГ),

свободного тироксина (св. Т4) в плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе Abbott Architect 2000 (США). Уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), пролактина, общего тестостерона в плазме крови определялся хемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas E 601 (Roche, Швейцария). 17(ОН) прогестерон в плазме крови был определен с помощью ручного планшетного иммуноферментного анализа. Уровень антимюллерова гормона (АМГ) в плазме крови определен набором калибраторов для автоматического иммунохимического анализатора Westan Access (США). На пятый день МЦ, в раннюю фолликулиновую фазу, в плазме крови был определен уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола хемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas E 601 (Roche, Швейцария). Концентрацию кисспептина в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора Elisa для Kisspeptin 1 (KISS1) (CEC559Hu) (Cloud-Clone Corp) методом иммуноферментного конкурентного ингибирования. В случае НМЦ и толщине эндометрия более 5 мм, по данным ультразвукового исследования, пациенткам была проведена индукция менструации путем назначения препаратов группы гестагенов на 10 дней (капсулы Прогестерон 10 мг для приема внутрь) с последующей отменой препарата и определением плазменных уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола на пятый день МЦ на фоне кровотечения отмены. Расчет индекса свободных андрогенов (ИСА) проводился по формуле: (общий тестостерон/ГСПГ) \*100%. При выявлении повышения ИСА пациенткам было проведено молекулярно-генетическое исследование для исключения неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников методом секвенирования по Сэнгеру.

**Инструментальное обследование:** для оценки объем яичников, подсчета количества и размера антральных фолликулов в срезе яичника, всем пациенткам было выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза в раннюю фолликулиновую фазу на третий день МЦ с помощью стационарного ультразвукового аппарата, модель Philips EPIQ 7.

**Второй этап работы** был представлен проспективным интервенционным исследованием, в котором интервенция представляла собой немедикаментозную терапию в течение года. Пациенткам обеих групп была назначена немедикаментозная терапия, направленная на изменение образа жизни, контроль питания, дозированную физическую активность. Через двенадцать месяцев сопровождения и контроля всем пациенткам повторно была проведена оценка антропометрических данных (рост, вес, ИМТ, SDS ИМТ) и анализ регулярности МЦ по дневникам.

### Статистический анализ

Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ jamovi, версия 2.3.28. Численность выборки была рассчитана с помощью программы G-Power 3.1.9.7. При этом были указаны следующие параметры: задана большая выраженность эффекта (effect size  $d=0,8$ ), ошибка первого рода ( $\alpha \text{ err prob}=0,05$ ), ошибка второго рода ( $\beta=0,05$ ), статистическая сила при этом равна 0,95. Выборки были протестированы в соответствии с гипотезами о нормальном распределении с использованием показателей асимметрии и эксцесса. Для статистического анализа применялись методы параметрической и непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни, критерий Пирсона  $\chi^2$ , корреляционный анализ проведен с применением критерия корреляции Пирсона  $\chi^2$ , коэффициент ранговой корреляции Спирмена указывал направление и силу корреляционной связи. Определение порогового уровня кисспептина плазмы крови рассчитывалось при помощи анализа распределения под кривой ROC с определением AUC с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Расчет отношения шансов (ОШ) возникновения НМЦ был основан на построении математической модели с использованием уравнения множественной логистической регрессии. Различия были признаны статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5 % ( $p<0,05$ ). Построение математической модели патогенетических механизмов формирования НМЦ у девочек с ожирением проводилось с помощью моделирования структурных уравнений. Оценка выраженности эффекта выполнена с указанием значения стандартизованного коэффициента регрессии ( $\beta$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клиническая характеристика и оценка полового созревания у девочек-подростков с ожирением

Первый этап работы был посвящен изучению клинико-анамнестических особенностей, параметров наследственного анамнеза, данных лабораторного и инструментального обследования, включавших анализ метаболических и гормональных особенностей, а также состояние половой системы девочек-подростков с ожирением сопоставимых возрастных групп в зависимости от наличия или отсутствия нарушений менструальной функции.

Исследование наследственности не выявило значимых ассоциаций с наличием ожирения, другими компонентами метаболического синдрома у одного или обоих родителей, а также гестационным диабетом и СПКЯ у матери ( $p > 0,05$ ), однако в группе девочек с ожирением и НМЦ, матери чаще имели подобные нарушения в возрасте пубертата (30 % против 10 %,  $p = 0,025$ ).

При оценке данных раннего анамнеза, проанализированные параметры, такие как масса при рождении, срок гестации, наличие задержки внутриутробного развития (ЗВУР), возраст дебюта ожирения, в том числе дебют ожирения в возрасте до трехлетнего возраста, были сопоставимы в обеих группах ( $p > 0,05$ ).

По возрасту на момент включения в исследование, а также возрасту менархе, пациентки обеих групп были сопоставимы ( $p = 0,722$  и  $p = 0,810$  соответственно). Характеризуя исследуемую когорту пациентов, был проведен сравнительный анализ распределения по тяжести ожирения. Достоверных различий в значениях медиан SDS ИМТ в исследуемых группах получено не было (2,90 [2,10; 5,11] для группы 1 и 2,94 [2,09; 5,08] для группы 2 ( $p = 0,459$ )). Данные представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Характеристики исследуемых групп

Характеристика, медиана [25%;75%]	Группа 1, человек (n=40)	Группа 2, человек (n=40)	p
Возраст на момент включения в исследование, годы	16,0 [11,0;17,0]	15,0 [11,0;17,0]	0,722
Возраст на момент менархе, годы	12,0 [9,0;16,0]	12,0 [9,0;14,0]	0,810
SDS ИМТ	2,90 [2,10;5,11]	2,94 [2,09;5,08]	0,459
Гирсутное число, баллы	5 [2,00; 13,00]	4 [3,00; 9,00]	0,293
Примечание - SDS ИМТ - Standart Deviation Score индекса массы тела, p - уровень статистической значимости $< 0,05$			

Наибольшее количество пациенток как 1-й, так и 2-й групп имели ожирение I степени (35 % и 42 %, соответственно), однако в обеих группах были выявлены также пациентки с ожирением II, III и IV степеней, причем тяжелая степень диагностирована у 5 % подростков с НМЦ и у 13 %-без нарушений цикла, что значимо не различалось ( $p = 0,486$ ). Данные представлены на Рисунке 2.

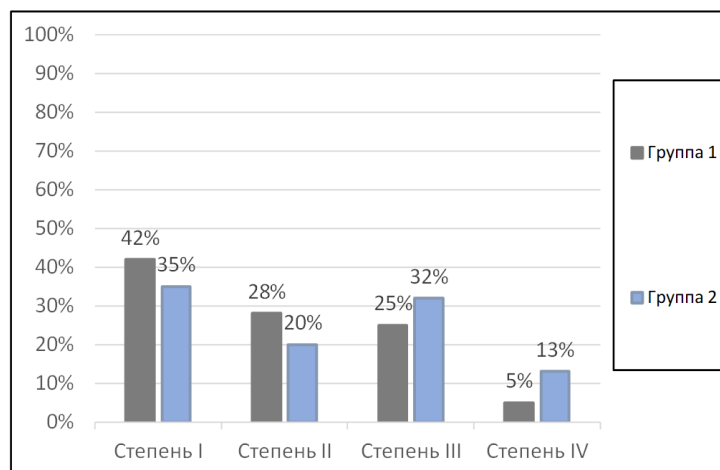


Рисунок 2 - Распределение пациенток по степени ожирения в исследуемых группах (человек, %) ( $p=0,486$ )

При оценке клинических проявлений гиперандрогенемии не выявлено достоверных различий по гирсутному числу, цифровые значения которого имели пограничные значения либо соответствовали легкой степени (5 [2,00; 13,00] в группе 1 и 4 [3,00; 9,00] балла в группе 2,  $p=0,293$ ). Пациентки исследуемых групп имели физиологические сроки старта пубертата, нормальное строение наружных и внутренних гениталий. НМЦ в группе 1 были представлены вторичной аменореей либо олигоменореей, которые с сопоставимой частотой встречались при разной степени ожирения в данной группе. При сравнительном анализе, проведенном в раннюю фолликулиновую фазу, у девочек с ожирением и НМЦ были выявлены больший объем яичников ( $p=0,015$  для правого, и  $p=0,001$  для левого яичников в группах) и количество антральных фолликулов в срезе ( $p=0,023$  для правого,  $p=0,005$  для левого яичников в группах), чем в группе девочек с ожирением без НМЦ.

Таким образом, в обследованной нами группе подростков факт НМЦ не зависел от статических характеристик ожирения, а именно от его тяжести, не был ассоциирован с синдромом СПКЯ у матери и с клиническими проявлениями гиперандрогенемии-гирсутизмом, который отсутствовал либо был представлен легкой степенью, что было сопоставимо с данным симптомом в группе девочек с ожирением, не имевших нарушений регулярности МЦ. При этом выявлена наследственная история функциональных нарушений установления МЦ по материнской линии в группе девочек с НМЦ.

### Оценка метаболических и гормональных параметров в группах девочек-подростков с ожирением

Учитывая многообразие метаболических и гормональных изменений, установленных в большом количестве ранее проведенных исследований при ожирении у детей и подростков, а также продолжающуюся дискуссию об их роли в развитии серьезной коморбидности во взрослом возрасте, одной из задач проведенного нами исследования явилась сравнительная оценка метаболического и гормонального статуса в группах девочек с ожирением и расстройствами МЦ. Было установлено, что инсулинорезистентность, превышающая допустимую в пубертате, имела место более чем у половины пациенток обследованных обеих групп, не имея значимых различий ( $p=0,392$ ) (Рисунок 3), однако количество пациенток с нарушениями углеводного обмена в группе с НМЦ было существенно больше по сравнению с группой с регулярным МЦ (15 % против 2,5 %,  $p=0,048$ ) (Рисунок 4). Нарушения углеводного обмена заключались в синдроме НТУ, при этом пациенток с сахарным диабетом второго типа (СД тип 2) в обследованных группах выявлено не было.

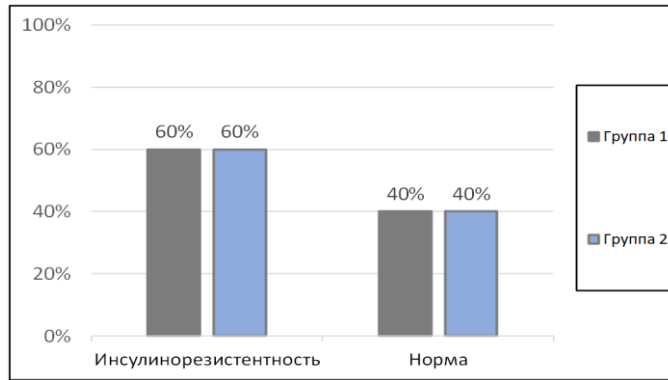


Рисунок 3 – Выраженность инсулинорезистентности в исследуемых группах (человек, %) ( $p=1,000$ )

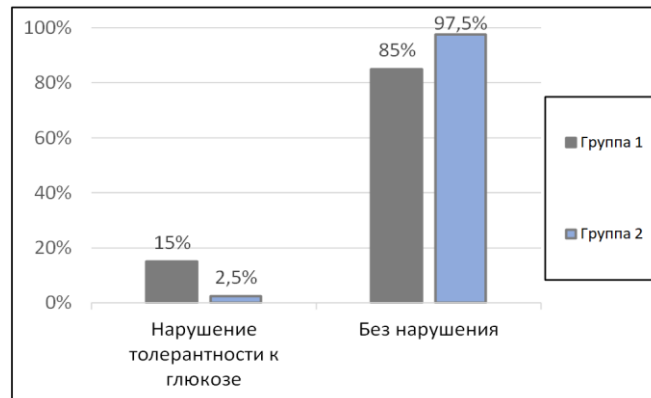


Рисунок 4 – Представленность нарушений углеводного обмена в исследуемых группах (чел., %) ( $p=0,048$ )

При оценке параметров липидного обмена установлено, что наиболее выраженным отклонением было повышение уровня ТГ в группе с НМЦ. Это касалось как медианы ТГ плазмы крови (1,61 ммоль/л в группе 1 и 1,23 ммоль/л в группе 2,  $p=0,037$ ) (Рисунок 5), так и количества пациенток с гипертриглицеридемией (37,5 % и 15 % соответственно,  $p=0,022$ ) (Рисунок 6).

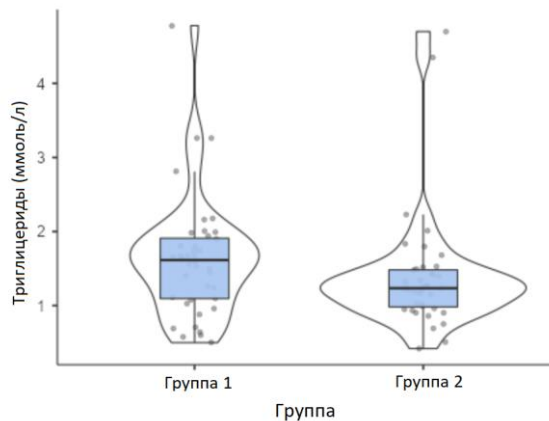


Рисунок 5 – Сравнительный анализ уровня триглицеридов плазмы крови в исследуемых группах (ммоль/л) ( $p=0,037$ )

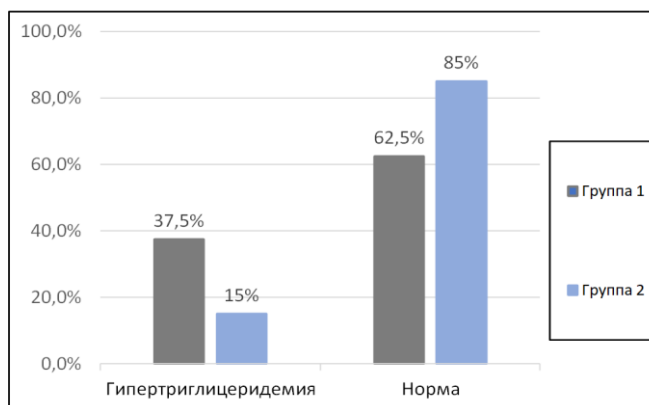


Рисунок 6 – Представленность гипертриглицеридемии в исследуемых группах ( $p=0,022$ )

В отношении других исследованных параметров (холестерин, лептин плазмы крови) достоверных различий в группах выявлено не было, медиана плазменного уровня холестерина находилась в референсном диапазоне. Данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительный анализ метаболических параметров у пациенток с ожирением в исследуемых группах

Параметр, медиана [25%;75%]	Группа 1, человек (n=40)	Группа 2, человек (n=40)	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,44 [3,48; 5,15]	4,44 [3,83; 6,07]	0,450
Глюкоза, через 120 мин., ммоль/л	5,95 [4,04; 10,40]	5,65 [3,70; 8,02]	0,142
Инсулин, пмоль/л	168,0 [27,4; 514,0]	140,0 [68,0; 319,0]	0,135
НОМА-IR	4,20 [2,0; 12,90]	3,75 [1,71; 8,60]	0,392
Холестерин, ммоль/л	4,37 [2,13; 6,50]	4,06 [2,80; 6,37]	0,086
ТГ, ммоль/л	1,61 [0,50; 4,78]	1,23 [0,42; 4,70]	0,037*
Лептин, нг/мл	35,10 [2,06; 89,90]	24,70 [2,49; 68,30]	0,189
Примечание - НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, ТГ – триглицериды, p - уровень статистической значимости <0,05; * - статистически значимые различия <0,05			

Таким образом, по анализу исследованных нами показателей углеводного и липидного обмена выявленные отклонения в основном соответствовали метаболическим нарушениям, описанным при избытке веса и ожирении. Однако в группе с НМЦ более часто отмечались клинически манифестные проявления расстройств углеводного обмена, представленные НТУ, и достоверно чаще диагностировалась гипертриглицеридемия.

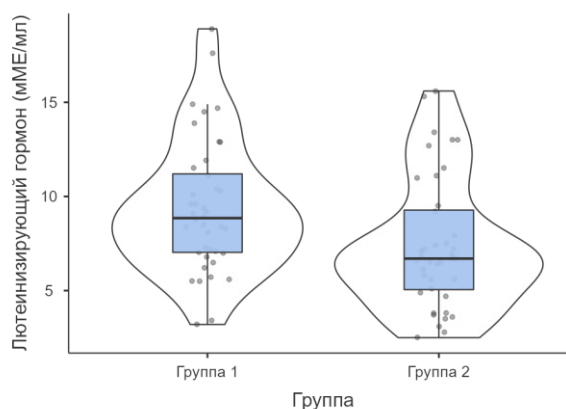
Сравнительный анализ гормональных параметров, проведенный в группах исследуемых девочек-подростков, показал, что по уровню пролактина, ТТГ и тиреоидных гормонов, ФСГ, лептина, 17(ОН) прогестерона достоверные различия отсутствовали. Данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительный анализ гормональных параметров у пациенток с ожирением в исследуемых группах

Параметр, медиана [25%;75%]	Группа 1, человек (n=40)	Группа 2, человек (n=40)	p
ТТГ, мМЕ/л	1,80 [0,40; 5,40]	1,75 [0,56; 5,70]	0,751
св. Т4, пмоль/л	12,10 [9,70; 19,90]	12,10 [9,60; 16,80]	0,644
ЛГ, мМЕ/мл	8,85 [3,20; 18,90]	6,70 [2,50; 15,60]	0,008*
ФСГ, мМЕ/мл	5,15 [1,00; 8,20]	5,25 [1,50; 14,30]	0,331
Эстрадиол, пг/мл	33,5 [10,6; 75,0]	45,0 [13,0; 116,0]	0,012*
Пролактин, нг/мл	22,10 [8,05; 46,0]	19,30 [7,36; 47,20]	0,338
17 (ОН) прогестерон, нг/мл	1,31 [0,59; 5,90]	1,20 [0,45; 6,10]	0,814
Общ. тестостерон, нмоль/л	1,90 [0,23; 3,12]	1,25 [0,09; 3,18]	0,026*
ГСПГ, нмоль/л	14,10 [2,36; 74,50]	14,9 [6,07; 71,0]	0,279
ИСА, %	14,50 [2,09; 84,30]	8,65 [0,30; 35,90]	0,027*
АМГ, нг/мл	6,61 [0,67; 20,90]	4,26 [0,01; 16,70]	0,014*

Примечание – ТТГ – тиреотропный гормон, св. Т4 – свободный тироксин, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА – индекс свободных андрогенов, АМГ – антимюллеров гормон, p - уровень статистической значимости <0,05; \* - статистически значимые различия <0,05

При этом медианы ЛГ, АМГ, общего тестостерона и ИСА в группе девочек с НМЦ были достоверно выше, составляя соответственно по ЛГ 8,85 мМЕ/мл в группе 1 и 6,70 мМЕ/мл в группе 2,  $p=0,008$  (Рисунок 7); по АМГ 6,61 нг/мл и 4,26 нг/мл,  $p=0,014$  (Рисунок 8); по общему тестостерону соответственно 1,90 нмоль/л и 1,25 нмоль/л,  $p=0,026$  (Рисунок 9); по ИСА 14,5 и 8,65,  $p=0,027$  (Рисунок 10).

Рисунок 7 – Сравнительный анализ уровня лютеинизирующего гормона плазмы крови в исследуемых группах (мМЕ/мл) ( $p=0,008$ )

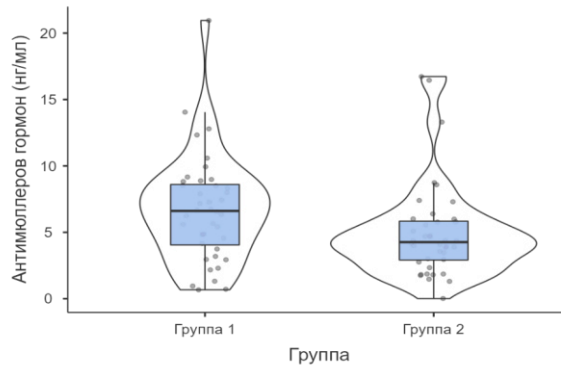


Рисунок 8 – Сравнительный анализ уровня антимюллерова гормона плазмы крови в исследуемых группах (нг/мл) ( $p=0,014$ )

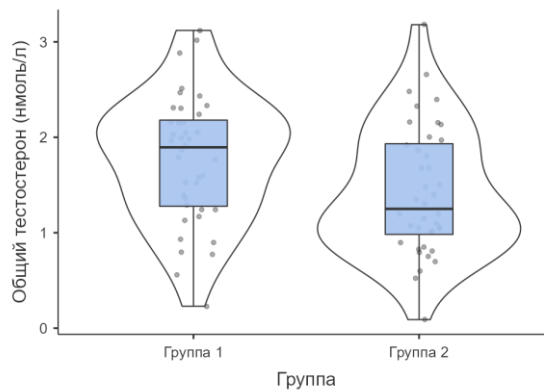


Рисунок 9 – Сравнительный анализ уровня общего тестостерона плазмы крови в исследуемых группах (нмоль/л) ( $p=0,026$ )

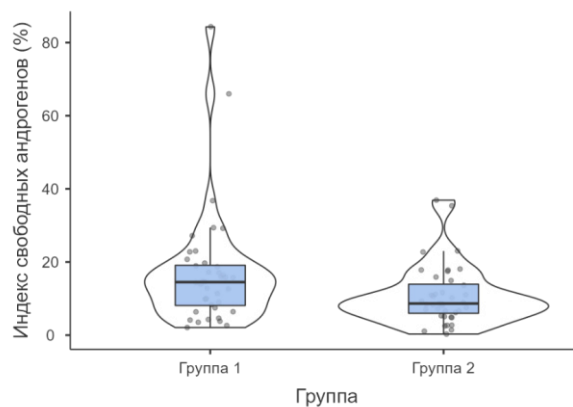


Рисунок 10 – Сравнительный анализ значений индекса свободных андрогенов в исследуемых группах (%) ( $p=0,027$ )

Однако следует подчеркнуть, что в количественном отношении медианы как ЛГ, так и тестостерона не выходили за пределы референсов, либо были повышены незначительно в обеих группах и имели различия только в сравнительном аспекте. При этом уровень эстрадиола плазмы, также не выходя за пределы референсных значений, был статистически значимо выше, напротив, в группе девочек-подростков без НМЦ (33,5 пг/мл в группе 1 и 45,0 пг/мл в группе 2,  $p=0,012$ ). Данные представлены на Рисунке 11.



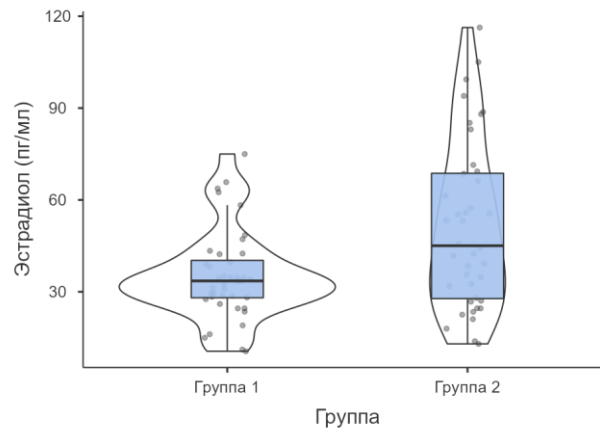


Рисунок 11 – Сравнительный анализ уровня эстрадиола плазмы крови в исследуемых группах (пг/мл) ( $p=0,012$ )

Таким образом, основные отличия в части гормонального профиля в группе девочек-подростков с НМЦ были выявлены в гормонах гонадной оси, при этом из гонадотропных гормонов различались уровни ЛГ, регулирующего в основном функцию стероидогенеза в гонадах, а сами половые стероиды имели разнонаправленные тенденции: умеренное нарастание андрогенов и снижение эстрогенов.

### Роль киспептина в нейрогормональной регуляции менструальной функции у девочек-подростков с ожирением

Следующей задачей нашего исследования являлось определение плазменного уровня киспептина в сравниваемых группах девочек-подростков. Результаты свидетельствовали о статистически значимом повышении его уровня в группе девочек с отклонениями в половом развитии в части регулярности МЦ, и были количественно представлены медианами 55,4 пг/мл и 38,3 пг/мл,  $p=0,001$ , в 1-й и 2-й группах соответственно. Данные представлены на Рисунке 12.

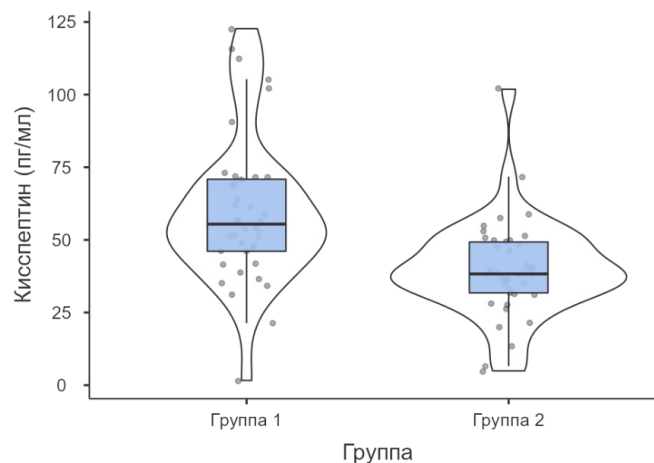


Рисунок 12 – Сравнительный анализ уровня киспептина плазмы крови в исследуемых группах (пг/мл) ( $p=0,001$ )

Для уточнения порогового значения плазменного уровня киспептина, которое можно считать оптимальным для распознавания изучаемой патологии полового развития, был проведен ROC-анализ и установлено, что данное значение соответствует 53,56 пг/мл (специфичность 87,5 %, чувствительность 55%,  $p=0,001$ ). Данные представлены на Рисунке 13.

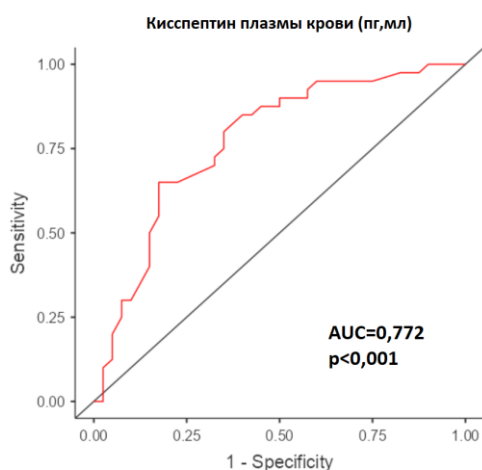


Рисунок 13 - Определение порогового уровня кисспептина плазмы крови (ROC-анализ)

Корреляционный анализ выявил наличие ряда достоверных положительных корреляций умеренной силы между уровнем кисспептина, с одной стороны, и уровнем общего тестостерона, ИСА, 17(ОН) прогестерона, размерами яичников и количества в них фолликулов, с другой. Выявлены статистически значимые отрицательные корреляции между уровнем кисспептина и уровнем ГСПГ ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, опираясь на результаты проведенного нами исследования, было сделано заключение о роли кисспептина плазмы крови как диагностического критерия отклонений в физиологическом сценарии полового развития у девочек-подростков с ожирением.

#### **Взаимосвязь динамики массы тела и динамики нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением на фоне немедикаментозных методов коррекции**

Следующим этапом исследования явился двенадцатимесячный период сопровождения пациенток обеих групп, которым была назначена немедикаментозная терапия, направленная на изменение образа жизни, контроль питания, дозированную физическую активность. Конечными точками данного этапа исследования были оценка динамики массы тела и ИМТ в ассоциации с регулярностью МЦ. Через год немедикаментозной терапии количество пациенток, снизивших массу тела, было примерно сопоставимым в двух группах (42% в группе 1, 36% в группе 2), равно, как и ее повысивших и не изменивших, что позволило сделать заключение об однонаправленном ответе на рекомендованные немедикаментозные мероприятия в обеих группах подростков. При этом изменения регулярности МЦ представили интерес, так как у большинства снизивших вес пациенток 1-й группы МЦ восстановился. Более того, у большинства пациенток 2-й группы, не имевших ранее НМЦ, при повышении массы тела появилась нерегулярность МЦ, подобно ранее наблюдаемой у подростков 1-й группы. Следует отметить, что в подгруппе пациенток из группы 1, сохранивших нарушения менструальной функции, характер НМЦ претерпел изменения за время наблюдения. Так, в подгруппе пациенток, исходно имевших НМЦ по типу вторичной аменореи, через год наблюдения 15 % процентов пациенток имели нормализацию МЦ на фоне снижения массы тела, 19 % пациенток возобновили МЦ (нерегулярный) на фоне снижения массы тела или отсутствия весовой динамики, НМЦ по типу вторичной аменореи продолжали регистрироваться у 13 % пациенток на фоне продолжающегося набора массы тела. В подгруппе пациенток, исходно имевших НМЦ по типу олигоменореи, через год наблюдения 14 % пациенток имели нормализацию МЦ на фоне снижения массы тела, НМЦ по типу вторичной аменореи появились в 8 % случаев на фоне продолжающегося набора массы, нарушения по типу олигоменореи сохранялись в 31 % случаев, из них у 13 % пациенток динамики веса не отмечалось, в 15 % имело место снижение массы тела и в 3 % случаев на фоне продолжающегося набора массы тела. Полученные результаты

могут свидетельствовать о наличии функциональной гипоталамической дисфункции у большинства пациенток с ожирением.

Данные закономерности носили статистически достоверный характер, что позволило количественно рассчитать риск возникновения НМЦ методом вычисления ОШ данного события, то есть возникновения нерегулярности цикла, в зависимости от динамики изменения веса. Так, было установлено, что повышение ИМТ на 1 единицу повышает риск НМЦ в 1,7 раз, во столько же раз его снижая при снижении данного показателя. Аналогично в отношении динамики массы было установлено, что рост ее на каждый 1 кг увеличивает риск НМЦ в 1,45 раз. Данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Оценка риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением в зависимости от динамики веса за 12 месяцев

Предиктор	ОШ	95% ДИ		р
		выше	ниже	
Константа	1,617	1,581	0,139	0,139
Динамика веса	1,455	1,110	1,880	0,005*
Рост (см.)	2,472	0,558	11,00	0,235
Рост через 12 месяцев (см.)	0,437	0,095	1,99	0,285
Возраст (лет)	1,060	0,689	1,63	0,792
Динамика ИМТ	1,696	1,285	2,240	0,001*

Примечание – ОШ - отношение шансов, ДИ - доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, р - уровень статистической значимости <0,05; \*- статистически значимые различия <0,05

Полученные результаты значительно изменили нашу интерпретацию исследуемых нарушений цикла у девочек-подростков, так как свидетельствовали о следующем. Во-первых, в ходе исследования было установлено, что НМЦ не связаны с тяжестью ожирения как статической характеристикой этой патологии. Во-вторых, и это главное, изменение массы тела, являясь динамическим показателем, как было показано, выступает в роли ключевого параметра, оказывающего влияние на регулярность МЦ, независимо от исходных его характеристик, причем риск изменений цикла возможен как в позитивном, так и в негативном направлениях в зависимости от тренда весовой динамики. При этом пациентки с ожирением, сохраняющие исходные НМЦ на фоне динамических изменений массы тела, требуют более пристального внимания в рамках амбулаторного наблюдения и являются угрожаемыми по развитию СПКЯ подросткового периода, что в дальнейшем может потребовать самостоятельного лечения.

#### **Математическое моделирование патогенетических механизмов, влияющих на формирование нарушений менструального цикла**

Стремление уточнить патогенетические механизмы, влияющие на формирование НМЦ при ожирении с точки зрения причинно-следственных взаимоотношений на основании исследованных факторов, легло в основу их анализа методом структурного моделирования уравнений с построением математической модели. Было установлено несколько независимых друг от друга патогенетических направлений, приводящих к формированию НМЦ. Первое было ассоциировано с нейрогормональной регуляцией гонадной оси и обусловлено прямым воздействием кисспептина ( $\beta=0,916$ ,  $p<0,001$ ) на гонадотропные гормоны, при этом повышение уровня ЛГ ( $\beta=0,528$ ,  $p=0,001$ ) было прямо ассоциировано с повышением уровня тестостерона ( $\beta=0,327$ ,  $p=0,005$ ), который в свою очередь явился значимым предиктором формирования НМЦ. Метаболические пути, влияющие на НМЦ, с одной стороны представлены независимым и ассоциированным с массой тела локальным гормоном жировой ткани лептином ( $\beta=0,230$ ,  $p=0,032$ ), с другой стороны, прямой взаимосвязью

между увеличением жировой массы и уровнем тестостерона ( $\beta=0,327$ ,  $p=0,005$ ). Взаимосвязь инсулинорезистентности с НМЦ не была прямой, а была опосредованной, через ассоциации с фактом увеличения массы тела и уровнем лептина. Таким образом, были установлены независимые пути, ассоциированные с развитием НМЦ—гормональный: ксипептин—ЛГ—половые стероиды (тестостерон), и метаболический: ИМТ—лептин и ИМТ—половые стероиды (тестостерон). При этом уровень ксипептина плазмы крови 53,56 пг/мл можно использовать, как диагностический предиктор НМЦ. Данные представлены на Рисунке 15.

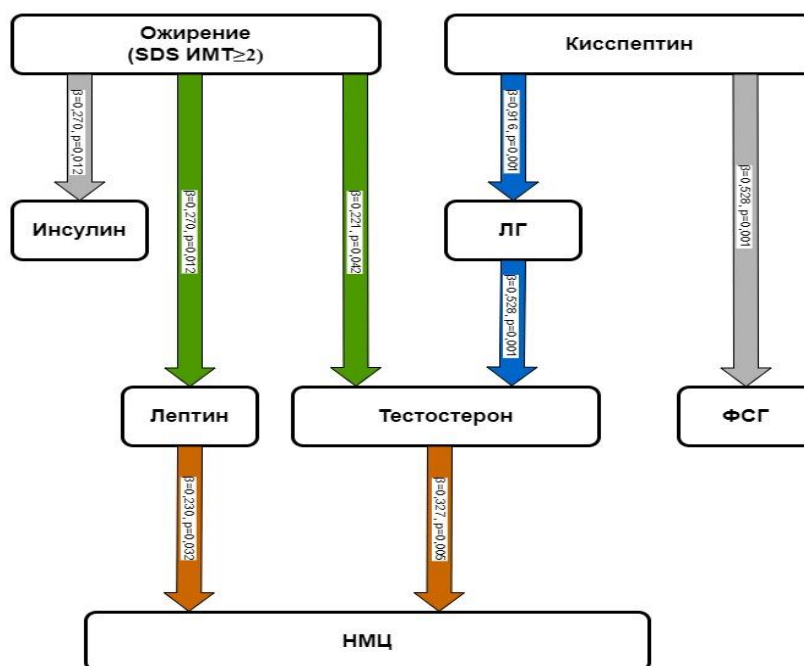


Рисунок 15 - Патогенетические механизмы нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением

Примечание -  $\beta$  - стандартизированные коэффициенты регрессии;  $p$  - уровень статистической значимости  $<0,05$ ; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон плазмы крови; ЛГ - лютеинизирующий гормон плазмы крови; ксипептин - ксипептин плазмы крови; тестостерон - общий тестостерон плазмы крови; инсулин - инсулин плазмы крови; лептин - лептин плазмы крови; инсулин - плазмы крови; ожирение (SDS ИМТ  $\geq 2$ ) - экзогенно-конституциональное ожирение

### Создание пациент-ориентированного алгоритма амбулаторного наблюдения девочек-подростков с ожирением

На основании вышеизложенного, нами был предложен алгоритм амбулаторного наблюдения девочек-подростков с ожирением. Девочкам подросткового возраста, имеющим ожирение и НМЦ, рекомендовано проведение комплексного обследования с оценкой гормональных (определение ЛГ, эстрадиола, общего тестостерона с оценкой ИСА, АМГ) и метаболических параметров (проведение ОГТТ, расчет индекса НОМА-IR, определение уровня ТГ), проведение УЗИ органов малого таза. Установленная в ходе исследования более высокая частота представленности нарушений углеводного и липидного обмена при сочетании ожирения и НМЦ, обуславливает необходимость более пристального диспансерного наблюдения с включением строго контролируемых программ по немедикаментозным методам коррекции массы тела в качестве первой линии терапии и обязательной оценкой менструальной функции на фоне изменения массы тела. Амбулаторное ведение пациенток данной группы должно включать регулярное наблюдение

такими узкими специалистами как детский эндокринолог, подростковый гинеколог. Кратность амбулаторных приемов должна быть выше именно у пациенток с ожирением и НМЦ, наблюдение за девочками данной группы должно осуществляться каждые три месяца в течении первого года и включать функциональные методы исследования для оценки пролиферации эндометрия и ооцитогенеза.

Девочкам подросткового возраста, имеющим ожирение и регулярный МЦ, рекомендовано включение в план обследования определение уровня киспептина плазмы крови. При значениях киспептина плазмы крови равном или более 53,56 пг/мл целесообразно проведение вышеописанного алгоритма лабораторно-инструментального обследования, наблюдения узкими специалистами. При значениях киспептина плазмы крови менее 53,56 пг/мл рекомендовано перейти немедикаментозным методам коррекции массы тела. Амбулаторное наблюдение пациенток с ожирением и регулярным МЦ должно осуществляться педиатром и детским эндокринологом каждые шесть месяцев с оценкой регулярности МЦ на фоне динамических изменений массы тела. Данные представлены на Рисунке 16.

По результатам проведенного исследования было сформировано заключение о клиническом «портрете» девочки подросткового возраста, имеющей наиболее высокий риск реализации НМЦ: сочетание ожирения ( $\text{ИМТ} \geq +2 \text{ SDS}$ ), отсутствие динамики веса на фоне немедикаментозных методов коррекции, значение уровня киспептина плазмы крови выше порогового уровня ( $\geq 53,56 \text{ пг/мл}$ ), наличие нарушений углеводного и липидного обмена.

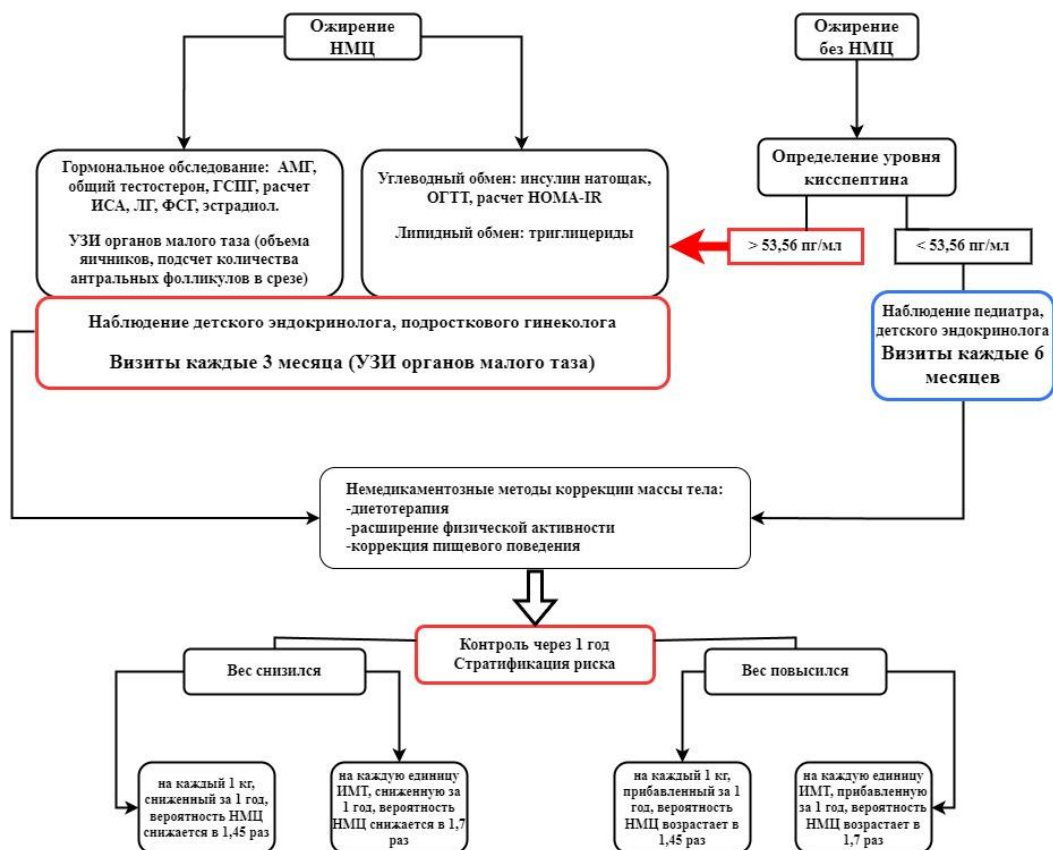


Рисунок 16 - Алгоритм амбулаторного наблюдения девочек-подростков с ожирением

Примечание – НМЦ - нарушения менструального цикла, АМГ – антимюллеров гормон, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА – индекс свободных андрогенов, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ОГТТ - оральный глюкозотолерантный тест, НОМА - IR – индекс инсулинорезистентности, УЗИ – ультразвуковое исследование, ИМТ – индекс массы тела

## Заключение

Клиническое значение проведенного исследования показало, главным образом, обратимость НМЦ при ожирении у подростков на фоне динамического снижения массы тела, не требуя при этом дополнительных фармакологических вмешательств, на фоне немедикаментозной терапии, направленной на выполнение мероприятий, составляющих понятие «здорового образа жизни». Полученные нами данные подтвердили вероятность у большинства подростков обратимых причин НМЦ и легли в основу практических рекомендаций, которые целесообразны для использования не только в амбулаторной клинической практике, но и при популяризации и обосновании здорового образа жизни в организованных коллективах детей и подростков.

## Выводы

1. Нарушения полового созревания в части формирования менструальной функции представлены нарушением менструального цикла по типу олигоменореи в 53% и вторичной аменореи в 47% случаев. Распределение пациенток по тяжести ожирения встречалось сопоставимо в обеих группах и не зависело от факта нарушения менструального цикла.
2. Инсулинорезистентность и гиперлептинемия были сопоставимо высокими в группах девочек-подростков с ожирением, независимо от нарушения менструального цикла, однако клинические проявления в виде нарушения толерантности к углеводам и гипертриглицеридемии чаще встречались в группе девочек с нарушением менструального цикла.
3. Гормональный статус в группе девочек-подростков с ожирением и нарушением менструального цикла характеризовался более высокими значениями уровней лютеинизирующего гормона, антимюллера гормона, общего тестостерона за счет индекса свободных андрогенов и более низкими значениями уровня эстрадиола, по сравнению с соответствующими показателями в группе с ожирением без нарушений менструального цикла.
4. Уровень киспептина плазмы крови значимо возрастает у девочек-подростков с ожирением и нарушением менструального цикла, имеет положительные корреляции умеренной силы с уровнем общего тестостерона, индексом свободных андрогенов, размерами яичников и количеством в них фолликулов, а также отрицательные корреляции с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны. Установлен пороговый уровень киспептина плазмы крови, определяющий риски возникновения нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением.
5. Риск нарушений менструального цикла связан с динамическим изменением массы тела: при увеличении индекса массы тела на каждую прибавленную единицу за год, шансы нарушения менструального цикла возрастают в 1,7 раз, во столько же раз снижаясь при соответствующем снижении индекса массы тела. Восстановление менструального цикла на фоне снижения массы тела, независимо от исходного характера нарушения менструального цикла, было расценено как функциональная гипоталамическая дисфункция.
6. Нарушения менструального цикла у девочек-подростков с ожирением имеют сложный патогенетический механизм, реализуются посредством нескольких независимых путей, объединенных влиянием на повышение плазменного уровня тестостерона ( $\beta=0,327$ ,  $p=0,005$ ) посредством прямого влияния киспептина ( $\beta=0,916$ ,  $p=0,001$ ) на гонадотропные гормоны с повышением уровня лютеинизирующего гормона ( $\beta=0,528$ ,  $p=0,001$ ) в первом варианте, и повышением индекса массы тела и лептина во втором ( $\beta=0,230$ ,  $p=0,032$ ).
7. Диспансерное наблюдение пациенток с ожирением и нарушением менструального цикла, а также пациенток с ожирением и высоким риском нарушений менструального цикла, должно включать программы, направленные на снижение массы тела, включающие немедикаментозные методы коррекции в качестве первой линии терапии, а также дополнительные программы по лабораторному и инструментальному исследованию, наблюдению узкими специалистами (детский эндокринолог, подростковый гинеколог).

### Практические рекомендации

1. Определение уровня киспептина крови рекомендовано для включения в план обследования девочек-подростков с ожирением при диспансерном наблюдении. Уровень киспептина плазмы крови выше 53,56 пг/мл рекомендуется расценивать в качестве дополнительного диагностического критерия риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением.
2. Девочки подросткового возраста с ожирением и высоким риском нарушений менструального цикла должны наблюдаться педиатром и детским эндокринологом с проведением программ немедикаментозного снижения веса (контроль питания, учет двигательной активности, воспитание пищевого поведения) с целью снижения риска возникновения нарушений менструальной функции и популяризации здорового образа жизни.
3. При выявлении нарушений менструального цикла у девочек с ожирением необходимо проводить строго контролируемые программы по немедикаментозным методам коррекции массы тела, а также контролем показателей углеводного и липидного обмена, для своевременного выявления нарушений и назначения терапии.
4. Пациентки с ожирением и нарушениями менструального цикла, резистентные к немедикаментозным методам терапии, требуют более пристального внимания в рамках амбулаторного наблюдения и являются угрожаемыми по развитию синдрома поликистозных яичников подросткового периода, что в дальнейшем может потребовать самостоятельного лечения.

### Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы лежат в продолжении изучения механизмов функционального созревания половой системы в период пубертата, особенно в части становления менструальной функции девочек подросткового возраста. Представляется актуальным продолжение проведения проспективного наблюдения за исследуемыми группами пациенток с ожирением и нарушениями менструального цикла для изучения эффективности разработанной программы амбулаторного наблюдения и оценки менструальной функции в течение более длительного времени наблюдения.

### Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Первичная аменорея: один синдром, разные болезни / И. Л. Никитина, Т. С. Никулина, А. С. Лискина [и др.] // Лечение и профилактика. -2013. -№ 3. - С. 114-120.**
2. **Врожденная резистентность к инсулину в практике педиатра и детского эндокринолога / И. Л. Никитина, А. М. Тодиева, А. С. Лискина [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – №. 17. – С. 272-281.**
3. **К вопросу о характеристике менструального цикла у девочек-подростков с ожирением / А. С. Лискина, И. Е. Зазерская, Т. И. Антошина [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. – № 3. – С. 249-254.**
4. Особенности становления менструального цикла у девочек-подростков с ожирением / Т. И. Антошина, А.С. Лискина, И. Л. Никитина [и др.] // Трансляционная медицина. Сборник тезисов V Инновационный Петербургский медицинский форум. - 2022. - приложение №2. - С. – 88.
5. Особенности становления менструального цикла у девочек-подростков с ожирением / А. С. Лискина, Т. И. Антошина, И. Л. Никитина [и др.] // Третий Всероссийский педиатрический форум студентов и молодых ученых с международным участием. Сборник тезисов. – 2022. – С. – 88.
6. Лискина, А. С. Гормональный и метаболический статус у девочек-подростков с ожирением и нарушением менструального цикла / А. С. Лискина, О. Е. Колбасина, И. Л. Никитина // Сборник тезисов X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием Персонализированная медицина и практическое здравоохранение. – 2023. – С. – 230.

7. Кисспептиновый сигналинг при нарушении менструального цикла у девочек - подростков с ожирением / А. С. Лискина, И. Е. Зазерская, И. Л. Никитина [и др.] // Трансляционная медицина. – 2023. – № 3. – С. 154-165.
8. Ожирение и нарушения менструального цикла у девочек-подростков: есть ли взаимосвязь? / И. Л. Никитина, А. С. Лискина, И. А. Кельмансон [и др.] // Медицинский совет. - 2024. - Т. 18, № 1. - С.144–151.

#### Список сокращений

АМГ - антимюллеров гормон  
ГСПГ - глобулин, связывающий половые гормоны  
ДИ - доверительный интервал  
ЗВУР - задержка внутриутробного развития  
ИМТ - индекс массы тела  
ИСА - индекс свободных андрогенов  
ЛГ - лютеинизирующий гормон  
МЦ - менструальный цикл  
НГТ - нарушение гликемии натощак  
НМЦ - нарушения менструального цикла  
НТУ - нарушение толерантности к углеводам  
ОГТТ - оральная глюкозотолерантная тест  
ОШ – отношение шансов  
Св.Т4 - свободный тироксин  
СД тип 2 - сахарный диабет второго типа  
СПКЯ - синдром поликистозных яичников  
ТГ - триглицериды  
ТТГ - тиреотропный гормон  
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон  
НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance  
Me - медиана  
SDS - Standart Deviation Score