

Особенности становления пубертата у девочек с сахарным диабетом 1 типа и нарушения менструальной и овариальной функций

О.Р. Григорян, А.А. Охотникова, Е.Н. Андреева

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Сахарный диабет 1 типа (СД1) оказывает негативное воздействие на становление и функционирование репродуктивной системы молодых девушек. Время дебюта СД1 (особенно в препубертатном периоде), длительность заболевания и отсутствие компенсации углеводного обмена являются причиной задержки пубертата, отрицательно влияют на возраст начала менархе, а также увеличивают частоту нарушений менструального цикла (преимущественно по типу олиго- и аменореи).

В настоящее время, несмотря на большое количество исследований на данную тему, основную причину репродуктивной дисфункции выявить не удается, однако достоверно известно отрицательное влияние СД1 на различные звенья гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Патогенетические механизмы репродуктивных нарушений заключаются в подавлении импульсной генерации гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ) за счет повышения центральной допаминэргической и опиатной активности, снижения концентрации инсулиновых рецепторов на нейронах, продуцирующих Гн-РГ, изменения концентрации гормона лептина в сыворотке больных девочек. При СД1, помимо гипоталамических влияний, возможно непосредственное воздействие на гипофиз продуктами свободнорадикального окисления липидов, ведущих к снижению продукции тропных гормонов.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, репродуктивная система, пубертат

Specific features of the establishment of puberty in girls with type 1 diabetes mellitus and related disturbances of menstrual and ovarian functions

O.R. Grigorian, A.A. Okhotnikova, E.N. Andreeva
Endocrinological Research Centre, Moscow

Type 1 diabetes mellitus (DM1) exerts negative impact on the formation and functioning of the reproductive system in young girls. The time of onset (especially in the prepubertal period) and duration of DM1 as well as the lack of metabolic control may cause delay of puberty, affect the age of menarche, and increase the frequency of menstrual disturbances (largely in the form oligo- and amenorrhoea). Despite extensive research devoted to this problem, the main cause of reproductive dysfunction in such patients remains unclear even though DM1 is known to negatively affect performance of the hypothalamo-pituitary axis. Pathogenetic mechanisms behind reproductive disturbances include suppression of GnRH pulses due to enhanced central dopamine and opiate activity, decreased expression of insulin receptors on neural cells, and altered plasma leptin level. Pituitary may be affected both by hypothalamic activity and by lipid free radical oxidation products decreasing production of tropic hormones (LH and FSH).

Key words: type 1 diabetes mellitus, reproductive system, puberty

Ведущее место среди эндокринной патологии детского и юношеского возраста занимает сахарный диабет (СД1), который в течение последних 20 лет имеет стойкую тенденцию к увеличению заболеваемости. СД1 представляет собой генетически детерминированное заболевание и является результатом клеточно-опосредованной аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы [1, 2]. Ежегодно число больных СД1 увеличивается на 5–7%, а каждые 12–15 лет удваивается. Наиболее часто СД1 выявляется в возрасте до 15 лет, что составляет 20 – 50% от всех заболевших СД1 [2].

Среди женщин репродуктивного возраста, больных СД1, репродуктивная дисфункция представляется одной из преобладающих проблем современной эндокринной гинекологии.

1. Особенности влияния СД1 на становление и течение физиологического пубертата и менструальной функции у девочек

СД1 неблагоприятно влияет на половое созревание, становление и течение пубертата, которое у девочек с СД1 проявляется в виде задержки полового развития (ЗПР), задержки возраста менархе и различных нарушений менструального цикла [3, 4, 5, 6]. Так, по данным некоторых исследователей, начало пубертата при СД1 задерживается в среднем на 0,51 года для телархе (вторая стадия по Tanner) и на 0,08 года для пубархе (вторая стадия по Tanner) по сравнению с общей популяцией. При этом дети с СД1 достигают половой зрелости одновре-

менно со своими здоровыми сверстниками, догоняя их к пятой стадии полового развития по Tanner [4]. Средний возраст начала менархе в общем в популяции здоровых девочек по Московскому региону составляет 12,4 года. У девочек с СД1 наступление менархе задерживается на 0,1–1,1 или 0,4–1,3 года (по данным различных авторов), причем наибольшая задержка определяется в случаях возникновения СД1 в возрасте 5–9 лет [4, 7, 8]. Задержка возраста менархе является фактором риска развития снижения минеральной плотности костной ткани и нарушений менструального цикла, приводящих впоследствии к снижению фертильности и остеопорозу [4]. В последующем нарушения менструального цикла встречаются у трети всех женщин, больных СД1 [4, 8, 9]. Среди основных нарушений менструального цикла у девушек и женщин с СД1, по сравнению с женщинами без эндокринопатий, на первое место выходят олигоменорея и аменорея [10].

Олигоменорея наблюдается у 10,6 – 14% больных с нарушениями менструального цикла; полименорея встречается в 7,3% случаев, вторичная аменорея – в среднем от 8 до 28% случаев, первичная аменорея наблюдается у 4,9% больных, что в четыре раза чаще, чем у их здоровых сверстниц [11, 31, 9]. Всего 11% женщин с СД1 не имеют какой-либо гинекологической патологии и указывают на своевременное начало менархе [14].

Такие факторы, как время дебюта СД1, степень компенсации основного заболевания также играют важную роль в становлении функции репродуктивной системы у данной категории больных [31, 11, 9].

При исследовании факторов риска развития нарушений полового, физического развития и менструальной функции у больных СД1 особое значение имеет возраст дебюта заболевания, а именно препубертатный период (7–11 лет). Доля больных с выраженной задержкой полового и физического развития с дебютом СД1 в препубертатном периоде составляет 61,9%, в то время как в раннем периоде (3–7 лет) – 14,3%, в активном пубертатном периоде (11–14 лет) – 14,3% и в постпубертатном периоде (старше 14 лет) – 9,5% [31, 15, 9].

Контроль гликемии оказывает большое влияние на нарушения фертильности и менструального цикла [15]. Значения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), уровня гликемии в течение суток достоверно коррелируют с возрастом начала пубертата и возрастом менархе у девочек с СД1 [31]. При повышении уровня HbA_{1c} более 10% значительно увеличивается процент девушек с нарушениями менструальной функции, достигая достоверного уровня при значении данного показателя более 10% [34].

У девочек с СД1 контроль гликемии часто ухудшается в период пубертата в связи с быстрым ростом и физическим развитием, сопровождающимся гормональной перестройкой организма, включая повышение потребности в инсулине [16]. Недостаточное поступление экзогенно вводимого инсулина у подростков с СД1 приводит к снижению продукции инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и повышению продукции ИФР – связывающего пептида-1 в печени. Низкий уровень ИФР-1 в свою очередь (вследствие отсутствия механизма отрицательной обратной связи) приводит к гиперсекреции гормона роста (ГР), который активирует процессы глюконеогенеза. Происходит ухудшение контроля за метаболизмом глюкозы [16, 40, 21, 25]. Декомпенсация углеводного обмена оказывает отрицательное влияние на процесс полового созревания [11, 31, 9]. Гиперсекреция ГР у пациентов с плохо контролируемым уровнем гликемии может явиться триггерным механизмом развития сосудистых осложнений СД1 [21]. У девушек с микро- и макрососудистыми осложнениями диабета гораздо чаще встречаются эпизоды вторичной аменореи, а первая менструация наступает в более поздние сроки. Подобные нарушения менструального цикла могут являться своего рода маркером степени компенсации и тяжести течения основного заболевания [11, 31]. При этом большинство нарушений в системе ГР-ИФР может быть нивелировано с помощью адекватной инсулинотерапии [16].

Начало пубертата у девочек с СД1 достоверно ассоциируется с уровнем индекса массы тела (ИМТ) [31, 30]. Возраст менархе находится в обратной зависимости от индекса массы тела. При этом менструация начинаются раньше у девочек с более высоким ИМТ по сравнению с девочками с более низким ИМТ [31].

СД1 оказывает негативное воздействие на репродуктивную систему женщины посредством различных патогенетических механизмов, воздействующих на все уровни регуляции эндокринных структур (гипоталамус, аденогипофиз, гонады) и тесно взаимосвязанных [11]. В настоящее время не представляется возможным выделить в качестве ведущей какую-либо из форм хронической ановуляции (гипоталамическая, гипопизарная, яичниковая), преобладающей у данной категории больных [11]. При этом условно все патогенетические нарушения можно разделить на составляющие по влиянию на каждое из звеньев гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

2. Влияние различных нейропептидов на функционирование гипоталамического звена гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы у девочек с СД1

Олигоменорея и аменорея, ассоциированные с СД1, чаще всего имеют гипоталамическое происхождение, заключаю-

щиеся в нарушении пульсовой генерации Гн-РГ [3, 11, 31, 15, 41, 36]. Точные патофизиологические механизмы, способствующие дисфункции нейрональной системы передачи Гн-РГ, до конца не известны, однако у девушек с СД1 выявляется усиление активности центральных опиатных рецепторов, допаминэргической активности [11, 31]. Для определения допаминэргического влияния на лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и пролактин у женщин с СД1 с аменореей и / или нормальным менструальным циклом проводилось исследование с метоклопрамидом, блокирующим синтез дофамина. При введении метоклопрамида происходило достоверное повышение исходно низких (и базальных, и пиковых) уровней ЛГ и ФСГ в группе больных с аменореей [11].

Для определения участия повышенного опиатного тонуса в патогенезе нарушения импульсной секреции Гн-РГ проводились тесты с налоксоном – опиатным антагонистом, увеличивающим секрецию гонадотропинов. При этом в одних исследованиях в группах больных с СД1 продолжительностью менее десяти лет и нормальным менструальным циклом происходило повышение исходно низких концентраций ЛГ и ФСГ, в других же работах в группах больных СД1 и аменореей при введении налоксона не было статистически значимого изменения уровня тропных гормонов [11].

Нарушение выработки Гн-РГ в гипоталамусе зависит от активности нескольких нейропептидов. Наряду с изменением функционирования описанных ранее опиатной и допаминовой систем, предполагаются также нарушения в работе GABA (гамма-аминобутировая кислота) – системы. В одном из исследований было обнаружено появление при СД1 антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD) – ключевого фермента в синтезе гамма-аминобутировой кислоты (GABA) и снижение концентрации GABA [24]. С другой стороны, GABA обладает стимулирующим действием на продукцию в гипоталамусе соматостатина – антагониста ГР [24]. А нарушение выработки соматостатина является одной из причин увеличения концентрации ГР при СД1, что ведет к нарушению метаболического контроля. В противоположность этому исследованию имеются данные об ингибирующем влиянии нейротрансмиттера GABA на импульсную секрецию Гн-РГ [3].

Одной из гипотез торможения импульсной секреции Гн-РГ, объясняющих зависимость тяжести нарушения менструального цикла от уровня метаболического контроля, является то, что при СД1 в сыворотке крови значительно повышается уровень продуктов гликозилирования [31]. Конечные продукты гликозилирования, в том числе различные белки, могут участвовать в процессе подавления в гипоталамусе волнообразной продукции Гн-РГ в пубертатном периоде, вследствие чего происходит задержка пубертата в общем и менархе – в частности [31]. Другая гипотеза заключается в том, что повышенные уровни гликированного гемоглобина свидетельствуют о хронической тотальной недостаточности инсулина в организме больных СД1 девочек [31]. Общеизвестно, что инсулин в гипоталамусе, помимо контроля за насыщением, участвует также в регуляции репродуктивной функции организма, что подтверждено рядом опытов *in vitro* и *in vivo* [32, 19, 18]. У мышей, не имевших рецепторов к инсулину, в исследовании отмечался центральный гипогонадизм и нарушение созревания овариальных фолликулов [18, 32]. Более того, при экзогенном повышении уровня инсулина в крови таких мышей происходило увеличение уровня ЛГ вследствие гипоталамических эффектов инсулина [19]. Имеется исследование показавшее, что инсулин способен регулировать продукцию Гн-РГ посредством экспрессии инсулиновых рецепторов на нейронах, продуцирующих Гн-РГ (эффекты инсулина на нейроэндокринную часть репродуктивной оси обеспечиваются за счет активации ферментативного пути

МАПК ЕРК ½) [32, 18]. У детей с СД1 может отмечаться нарушение нормального функционирования вышеуказанных нейронов вследствие недостаточного поступления экзогенно вводимого инсулина, что клинически проявляется задержкой полового развития [31].

В ряде исследований продемонстрировано, что СД1 сопровождается умеренным хроническим гиперкортицизмом, (выявлено статистически значимое повышение уровня адренотропного гормона (АКТГ) и β-эндорфинов в ответ на введение кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) у женщин с СД1 и аменореей по сравнению с женщинами с СД1 и нормальным менструальным циклом [11, 27]. Стресс индуцирует активацию гипоталамической секреции КРГ, повышение же уровня β-эндорфинов подавляет секрецию Гн-РГ и, следовательно, ЛГ и ФСГ, что, вероятно, является причиной ановуляции, а в более тяжелых случаях и аменореи [11, 27]. Повышение уровня кортизола отрицательно влияет на метаболический контроль [27].

При декомпенсации СД1 энергетическое голодание в результате нарушения утилизации глюкозы клетками воспринимается организмом как стресс [11]. Стресс — неспецифическая нейрогормональная реакция организма, возникающая в ответ на действие различных чрезвычайных раздражителей, угрожающих нарушению гомеостаза [10]. Под влиянием стресса, наравне со снижением импульсной активности Гн-РГ, происходит чрезмерное увеличение стимуляции секреции гонадотропинов [26]. Оба эти действия оказывают пагубный эффект на менструальный цикл. Увеличивается частота пульсовых волн высвобождения ЛГ (частые, высокие и длительные пики ЛГ), при этом высокие концентрации ЛГ вызывают рефрактерное торможение стероидогенеза [26, 3].

Еще одним гормоном, влияющим на импульсную продукцию Гн-РГ, является лептин. Лептин представляет собой гормон, продуцируемый жировыми клетками, плацентой и яичниками, что говорит о его влиянии на репродуктивную функцию [29]. В период пубертата лептин передает в головной мозг сообщение о накоплении в организме минимума жировой ткани, необходимого для индукции полового созревания, обеспечения регулярных менструальных циклов и способности к репродукции. Механизм регулирующего влияния лептина на секрецию люлиберина и функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы до сих пор не известен [29]. По некоторым данным, лептин оказывает стимулирующее влияние на импульсную продукцию Гн-РГ, что подтверждается исследованиями, при которых введение лептина неполовозрелым мышам и низшим приматам ускоряет процессы полового созревания [29, 3]. У здоровых детей в препубертатном периоде уровень лептина повышается параллельно увеличению массы тела, достигая своего максимума с началом полового созревания, то есть играя роль своеобразного пускового фактора, инициирующего процессы полового созревания [29]. Последние годы интересной является гипотеза об участии лептина в адаптации организма к частичному и полному голоданию, согласно которой основными функциями этого гормона должны являться снижение расхода энергии и мобилизация энергетических ресурсов (в том числе за счет подавления репродуктивной функции), исключая затраты энергии, связанные с беременностью и лактацией [29].

Одним из клинических проявлений СД1 у детей и подростков является снижение массы тела, наблюдаемое в 80% случаев [4]. При этом исследования по изучению уровня лептина у детей и подростков, больных СД1, в настоящее время не проводились. Однако можно предположить, что снижение уровня лептина в сыворотке крови у данной категории больных может являться одним из патогенетических механизмов задержки пубертата у детей и подростков с нарушениями углеводного обмена.

3. Патогенетические аспекты снижения гонадотропной функции гипофиза в период пубертата у девочек с СД1

Повреждение пульсовой генерации Гн-РГ вызывает у девочек, больных СД1, снижение гонадотропной функции гипофиза. По результатам большинства исследований, концентрация ЛГ и его импульсная активность были достоверно ниже у девочек с СД1 по сравнению с их здоровыми сверстницами и у девочек с СД1 и аменореей по сравнению с больными девочками, но без нарушений менструального цикла [20, 11, 36, 9, 27]. Данные о секреции ФСГ очень противоречивы. Приводятся сведения как о нормальном, так и о пониженном базальном уровне ФСГ у женщин с СД1 и вторичной аменореей [11]. Не установлена зависимость между степенью и типом нарушений менструального цикла и характером изменений в секреции гонадотропных гормонов. Однако выявлено нарушение в циклической секреции гонадотропинов и половых гормонов в ходе менструального цикла у больных СД1 женщин, проявляющееся стойким, а не пиковым характером в секреции ЛГ, ФСГ в первую половину лютеиновой фазы цикла; при этом коэффициент ЛГ / ФСГ значительно ниже в сравнении со здоровыми женщинами [11]. В то же время стимуляция леупролидом (аналог Гн-РГ) вызывала нормальный ответ гонадотропинов у всех девочек, больных СД1 [20, 11, 27, 31].

Снижение импульсной активности ЛГ может происходить не только в результате нарушения гипоталамо-гипофизарных взаимодействий, но и вследствие дисфункции самого гипофиза [36]. Имелись предположения о том, что нормальная гипофизарная функция может ухудшаться с увеличением длительности СД1; выявлена положительная связь между снижением секреции ЛГ и длительностью СД1 [11]. В других исследованиях данная гипотеза не имела подтверждения [11, 31].

У больных СД1 формируется универсальный спектр тканевых, органных и особенно сосудистых нарушений; установлено, что немаловажную роль здесь играют процессы свободнорадикального окисления (СРО) липидов и состояния антиоксидантной защиты (АОЗ) [9, 8, 11]. При СД1 происходит повышение концентрации продуктов СРО липидов, в первую очередь малонового альдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), снижается активность системы АОЗ, проявляющаяся снижением активности глутатиона и концентрации альфа-токоферола и ретинола [9]. Нарушение баланса в антиоксидантной системе влияет на гонадотропную функцию гипофиза и, наряду с другими факторами, может приводить к снижению продукции ЛГ, ФСГ, пролактина, вызывая задержку полового и физического развития детей, больных СД1 [9].

4. Значение овариальных аутоантител в первично-овариальном генезе нарушений менструального цикла у девочек с СД1 в период пубертата

В последние годы большое значение уделяется первично-овариальному генезу нарушений менструального цикла у девушек, больных СД1 [11].

У женщин детородного возраста, больных СД1, с сохраненным менструальным циклом отмечается сниженный уровень эстрадиола во всех фазах менструального цикла [2, 11]. Достоверное снижение уровня эстрогенов отмечено также и у девушек-подростков, больных СД1 [11].

Одним из возможных патогенетических механизмов преждевременного «угасания» и нарушений в функционировании яичников у девочек, больных СД1, является аутоиммунная «агрессия» против ткани яичников [10, 31]. Повышенные титры аутоантител к ткани яичников у девушек, больных СД1,

встречаются гораздо чаще, чем в группе здоровых сверстниц (у 14,1 и 2,5% соответственно) [10]. Овариальные антитела хотя бы к одному структурному элементу яичниковой ткани, по одним данным, обнаруживаются у 67,9% больных СД1 девочек, по другим — позитивные результаты получены в 14,1% случаев [31, 10]. Столь высокие показатели в первом случае объясняются исследователями наличием перекрестной реакции стероид-продуцирующих клеток как гонад, так и надпочечников, не исключая при этом наличия в сыворотке крови обследованных больных дополнительно аутоантител к ткани надпочечников [10, 5]. У девочек с СД1 имеется большой диапазон выявляемых циркулирующих антител [31]. Аутоантитела к ткани яичников в основном представлены антителами к желточной оболочке ооцитов (ЗР — *pellucid zone*) и ооплазме (ОО — *ooplasm*) и к различным структурам лютеиновых клеток, структурам внутренней теки фолликулов [10, 31].

Возраст менархе статистически значимо зависит от длительности СД1 [31]. И чем раньше дебютирует заболевание в препубертатном периоде, тем больше вероятность того, что антиовариальные антитела могут образоваться в организме девочек, больных СД1 и нарушать функционирование яичников, вызывая увеличение возраста менархе и нарушения менструального цикла [31]. Однако существуют исследования, при которых зависимости между временем дебюта СД1 и частотой определения овариальных антител обнаружено не было [10].

По данным зарубежной литературы, антитела к инсулину были выявлены в 67,8% случаев, а от 6 до 32% больных СД1 имеют повышенные титры антител к тиреоидной пероксидазе — маркеру хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ); в 10,4% случаев — к тиреоглобулину — маркеру болезни Грейвса. У 3–7% подростков с СД1 развивается какая-либо патология щитовидной железы [10, 31, 6, 13]. При этом у 75% пациентов с СД1 выявляется гипотиреоз, а у 25% — гипертиреоз [10]. По данным российских авторов, ХАИТ выявляется в 11,4% случаев у данной категории больных [10]. Антитела одновременно к овариальной ткани и тиреоидной пероксидазе встречаются довольно часто, даже тогда, когда нет клинических проявлений ХАИТ [31]. При этом наличие гипотиреоза при ХАИТ способствует нарушению продукции гонадотропинов и, как следствие, нарушению менструальной функции.

Особое внимание необходимо уделить носительству HLA DQ B1*0201 аллеля, присутствие которого в генотипе больного, возможно, оказывает определенное влияние на развитие полиорганной аутоиммунной патологии [10]. Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПГС) — аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, наиболее манифестными компонентами которого являются: гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, СД1. В одном из исследований носители HLA DQ B1*0201 аллеля имели патологию щитовидной железы и повышенные титры овариальных аутоантител к желточной оболочке ооцитов (ЗР) [10]. Также существуют работы, в которых изучался уровень антител к стероид-продуцирующим клеткам у больных с АПГС-1 и АПГС-2. При исследовании наличия аутоантител к цитохрому (стероид 17- и 21-гидроксилазе), которые являются основными ферментативными системами надпочечников, у больных СД1 было обнаружено повышение их титра в 2,3% случаев [12].

Задержка менархе и / или нарушения менструального цикла могут быть следствием овариальной дисрегуляции [31]. Также как инсулиновые рецепторы играют значительную роль в функционировании яичников, повышенные значения гликированного гемоглобина вследствие отсутствия гликемического контроля могут влиять на созревание и функционирование яичников [31]. Опираясь на данное заключение, адекватные дозы инсулина могут оказывать по-

ложительный эффект на возраст начала полового развития и возраст наступления менархе [31].

Факторы роста — достаточно большая группа биологически активных веществ, стимулирующих или ингибирующих деление или дифференцировку различных клеток. ИФР-1 (соматомедин С), как и инсулин, способен оказывать влияние на функцию репродуктивной системы. В яичниках в культуре клеток гранулы инсулин и ИФР-1 повышают базальный и стимулированный (ЛГ, ФСГ, цАМФ) биосинтез прогестерона и эстрогенов, потенцируют стимулирующий эффект ФСГ, повышая ароматазную активность клеток гранулы и плотность ЛГ-рецепторов [12]. Снижение уровней ИФР-1 и инсулина у девочек с СД1 на данном уровне приводит к нарушению полноценного функционирования яичников.

Еще одним гормоном, влияющим на состояние репродуктивной системы, является грелин. Грелин — пептидный гормон, эндогенный лиганд рецепторов ГР типа 1a, стимулирует его продукцию [22]. Кроме этого, грелин способствует поддержанию энергетического гомеостаза, влияет на экзокринную и эндокринную функции поджелудочной железы, увеличивает уровень глюкозы в крови, влияет на сон и поведение, повышает аппетит, регулирует функцию репродуктивной системы: оказывает ингибирующее воздействие на секрецию гонадотропинов (ацетилированный грелин ингибирует как базальную импульсную секрецию ЛГ, так и ответ ЛГ на введение налоксона) [28]. Гормон также может влиять на время начала пубертата [22, 23].

Под его воздействием происходит значимое снижение продукции базального и стимулированного хорионическим гонадотропином прогестерона клетками желтого тела; снижаются базальная и стимулированная гипоксией концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста, необходимого для полноценного ангиогенеза с целью нормального развития и функционирования клеток желтого тела [38, 33, 39]. Имеются данные об обратной зависимости между концентрацией грелина и ИФР-1 при СД1 [17]. С другой стороны, отсутствует корреляция уровня грелина в сыворотке крови с уровнями глюкозы натощак, HbA_{1c}, экзогенно вводимых доз инсулина [17]. Таким образом, концентрация грелина либо не изменяется при СД1, либо нормализуется после начала инсулинотерапии. При этом существуют данные, что уровень грелина в плазме крови детей, больных СД1, постоянно понижен, что может свидетельствовать о защитных механизмах организма при гипергликемии [35]. В настоящее время действие грелина на репродуктивную систему организма здоровых и тем более больных СД1 детей освещено недостаточно и требует дальнейшего изучения.

Несмотря на значительное число научных исследований, освещающих вопросы патогенеза нарушений функции репродуктивной системы у девочек, больных СД1, в настоящее время основную причину, влияющую на то или иное звено гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, выявить невозможно. Особое внимание необходимо уделить открываемым в последнее время биологически активным пептидам (лептин, грелин и др.), синтезируемым эндокринной системой организма и оказывающим патологическое воздействие на функционирование гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у девочек, больных СД1. Это требует углубленного изучения репродуктивного здоровья данной категории больных. Нет единого алгоритма превентивной диагностики и предупреждения развития репродуктивных нарушений у девушек с нарушениями углеводного обмена с выявлением генетических и биохимических маркеров, способных влиять на инициацию и становление пубертата, на становление менструальной функции в свете дальнейшего углубленного изучения особенностей патогенеза нарушений функционирования репродуктивной системы у данной категории больных.

Литература

- Адамян Л.В., Сухих Г.Т. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 2007. – С. 37–41.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. – М.: Универсум Пабблишинг, 2003. – С. 63–772.
- Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. – М.: «Колор Ит Студио», 2002. – С. 12–15.
- Rohrer Tilman, Stierkorf Eva. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system // European Journal of Endocrinology. – 2007. – V. 157, Issue 5. – P.647–653.
- Журова М.В. Физическое и половое развитие детей и подростков, больных ИЗСД // Проблемы эндокринологии. – 1976. – №1. – С. 6–12.
- Зубкова Н., Михальская Е., Амирова Н., Динер Н. Репродуктивное здоровье и репродуктивное поведение девушек подростков // Врач. – 1998. – №7. – С. 25–26.
- Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей. – М.: Медицина, 1990. – С. 12–17.
- Лейфер А.И., Солун М.Н. Система перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита и роль ее нарушений в патогенезе сахарного диабета и ангиопатий // Проблемы эндокринологии. – 1993. – Т. 39. – №1. – С. 57–60.
- Лещенко О.Я. Сахарный диабет и репродуктивная система девочек-подростков // Лечащий врач. – 2004. – №6. – С. 24–31.
- Мешкова И.П., Григорян О.Р., Зилов А.В., Щербакова Л.Н., Анциферов М.Б., Дедов И.И. Роль аутоантител к ткани яичников и надпочечников в патогенезе нарушений менструального цикла // Проблемы репродукции. – 2000. – №5. – С. 34–43.
- Мешкова И.П., Григорян О.Р., Яровая И.С., Анциферов М.Б., Дедов И.И. Особенности периода полового созревания и овариально-менструальная функция у девушек // Проблемы репродукции. – 1999. – №6. – С. 54–59.
- Пищулин А.А., Бутов А.В., Удовиченко О.В. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 1999. – №3. – С. 6–16.
- Стекольников О.Д. Нарушение и возможные пути коррекции репродуктивной системы у пациенток с ИЗСД // Проблемы репродукции. – 1997. – №2. – С. 15–20.
- Стекольников О.Д., Григорян О.Р. Структура гинекологических заболеваний у женщин, страдающих сахарным диабетом // Акушерство и гинекология. – 1998. – №3. – С. 41–45.
- Arrais R.F., Dib S.A. The hypothalamus-pituitary-ovary axis and type 1 diabetes mellitus: a mini review // Human Reproduction. – 2006. – 21(2). – P. 327–337.
- Bereket A., Lang C.H., Wilson T.A. Alterations in the growth hormone-insulin-like growth factor axis in insulin dependent diabetes mellitus // Horm. Metab. Res. – 1999. – 31(2-3). – P. 172–181.
- Bideci A., Camurdan M.O., Cinaz P., Demirel F., Ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with type 1 diabetes mellitus // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2005. – 18(12). – P. 1433–1439.
- Bruning J.C., Gautam D., Burks D.J., Gillette J., Schubert M., Orban P.C., Klein R., Krone W., Muller-Wieland D., Kahn C.R. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction // Science. – 2000. – 289. – P. 2122–2125.
- Burcelin R., Thorens B., Glauser M., Gaillard R.C. & Pralong F.P. Gonadotropin-releasing hormone secretion from hypothalamic neurons: stimulation by insulin and potentiation by leptin // Endocrinology. – 2003. – 144. – P. 4484–4491.
- Codner E., Mook-Kanamori D., Bazaes R.A., Unanue N., Sovino H., Ugarte F., Avila A., I-guez G., Cassorla F. Ovarian function during puberty in girls with type 1 diabetes mellitus: response to leuprolide // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – 90(7). – P. 3939–3945.
- Dunger D.B., Regan F.M., Acerini C.L. Childhood and adolescent diabetes // Endocr. Dev. – 2005. – 9. – P. 107–120.
- Garc'a Mar'a C., Miguel L-pe, Clara V. Alvarez, Felipe Casanueva, Manuel Tena-Sempere and Carlos DiGuez. Role of ghrelin in reproduction // Reproduction. – 2007. – 133. – P. 531–540.
- Gaytan F., Barreiro M.L., Chopin L.K., Herington A.C., Morales C., Pinilla L., Casanueva F.F., Aguilar E., Diéguez C. and Tena-Sempere M. Immunolocalization of Ghrelin and Its Functional Receptor, the Type 1a Growth Hormone Secretagogue Receptor, in the Cyclic Human Ovary // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003 Vol. 88, №2. – P. 879–887.
- Giustina A., Desenzani P., Perini P., Bazzigalupi E., Bodini C., Bossoni S., Poiesi C., Wehrenberg W.B., Bosi E. Glutamate decarboxylase autoimmunity and growth hormone secretion in type 1 diabetes mellitus // Metabolism. – 1997, Apr. 46 (4). – P. 382–387.
- Halldin M.U., Tylleskär K., Hagenäs L., Tuvemo T., Gustafsson J. Is growth hormone hypersecretion in diabetic adolescent girls also a daytime problem? // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 1998, Jun; 48(6). – 785–94.
- Karsch F.J., Battaglia D.F., Breen K.M., Debus N., Harris T.G. Mechanisms for ovarian cycle disruption by immune/inflammatory stress // Stress. – 2002. – Jun; 5(2). – 101–12.
- La Marca A., Morgante G., De Leo V. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in amenorrhoeic women with insulin-dependent diabetes // Hum. Reprod. – 1999. – Feb; 14(2). – 298–302.
- Lanfranco Fabio, Lorenza Bonelli, Matteo Baldi, Elisa Me, Fabio Broglio and Ezio Ghigo. Acylated Ghrelin Inhibits Spontaneous Luteinizing Hormone Pulsatility and Responsiveness to Naloxone But Not That to Gonadotropin-Releasing Hormone in Young Men: Evidence for a Central Inhibitory Action of Ghrelin on the Gonadal Axis // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Vol. 93, №9. – P. 3633–3639.
- Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence // Ann. Intern. Med. – 1999. – 130. – P. 671–680.
- Pozzilli Paolo. // Fertility and Sterility. – 2008. – November.
- Бердыкльчева А.А. Репродуктивная функция у женщин, больных инсулинозависимым сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995.
- Salvi R., Castillo E., Voilard M.J., Glauser M., Rey J.P., Gaillard R.C., Vollenweider P. & Pralong F.P. Gonadotropin-releasing hormone-expressing neurons immortalized conditionally are activated by insulin: implication of the mitogen-activated protein kinase pathway // Endocrinology. – 2006. – 147. – P. 816–826.
- Sander van den Driesche, Michelle Myers, Eva Gay, K. Joo Thong and W. Colin Duncan. HCG up-regulates hypoxia inducible factor-1 alpha in luteinized granulosa cells: implications for the hormonal regulation of vascular endothelial growth factor A in the human corpus luteum // Molecular Human Reproduction. – 2008. – 14(8). – P. 455–464.
- Schroeder B., Hertweck S.P., Sanfilippo J.S., Foster M.B. Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents // J. Reprod. Med. – 2000, Jan; 45(1). – P. 1–5.
- Soriano-Guillén L., Barrios V., Lechuga-Sancho A., Chowen J.A., Argente J. Response of circulating ghrelin levels to insulin therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus // Pediatr. Res. – 2004. – May; 55(5). – P. 830–835.
- South S.A., Asplin C.M., Carlsen E.C., Booth R.A. Jr., Weltman J.Y., Johnson M.L., Veldhuis J.D., Evans W.S. Alterations in luteinizing hormone secretory activity in women with insulin-dependent diabetes mellitus and secondary amenorrhea // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – Apr; 76(4). – P. 1048–1053.
- Strotmeyer E.S., Steenkiste A.R., Foley T.P.Jr., Berga S.L., Dorman J.S. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes // Diabetes Care. 2003, Apr; 26(4): 1016–1021.
- Tattersall R.B. & Pyke D.A. Growth in diabetic children. Studies in identical twins // Lancet. – 1973. – №2. – P. 1105–1109.
- Tropea Anna, Federica Tiberi, Francesca Minici, Mariateresa Orlando, Maria Francesca Gangale, Federica Romani, Fiorella Miceli, Stefania Catino. Ghrelin Affects the Release of Luteolytic and Luteotropic Factors in Human Luteal Cells // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2007. – Vol. 92, №8. – P. 3239–3245.
- Tropea Anna, Fiorella Miceli, Francesca Minici, Federica Tiberi, Mariateresa Orlando, Maria Francesca Gangale, Federica Romani, Stefania Catino. Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Synthesis and Release by Human Luteal Cells in Vitro // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – Vol. 91, №6. – P. 2303–2309.
- Wacharasindhu S., Srivuthana S., Aroonparkmongkol S. Insulin-like growth factors and their binding proteins in children with IDDM // J. Med. Assoc. Thai. – 2002. – Jan; 85(1). – P. 41–52.
- Zarzycki W., Niewiecz M. Reproductive disturbances in type 1 diabetic women // Neuro. Endocrinol. Lett. – 2005. – Dec; 26(6). – P. 733–738.

Григорян Ольга Рафаэльевна

д.м.н., главный научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: iceberg1995@mail.ru

Охотникова Анна Александровна

клинический ординатор, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Андреева Елена Николаевна

д.м.н., профессор, заведующая отделением Эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва