

Нарушения метаболизма и их коррекция у женщин с гипогонадотропной аменореей

Зекцер В.Ю., Иловайская И.А., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Марова Е.И., Мельниченко Г.А.

ГУ Эндокринологический Научный Центр РАМН,
(дир. – доктор медицинских наук, академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Эстрогены оказывают различные положительные биологические эффекты на органы и ткани женского организма. Дефицит половых стероидов приводит не только к ухудшению состояния органов мочеполовой системы, но и к развитию нарушений костного метаболизма, минерального и жирового обмена.

Эстрогены оказывают прямое и опосредованное влияние на сердечно-сосудистую систему. Они участвуют в контроле метаболизма липопротеидов, оказывают прямое влияние на биохимические процессы в стенке сосудов через специфические рецепторы к эстрогенам, а также опосредованное влияние через обмен глюкозы, инсулина и другие механизмы.

Эстрогены оказывают многофакторное влияние на костную ткань. Они участвуют в процессах формирования скелета, в развитии полового диморфизма, в наборе пика костной массы, поддержании минерального гомеостаза и костного баланса в течение всего репродуктивного периода [2]. Рецепторы к эстрогенам обнаруживаются на поверхностных мембранах всех клеток – остеоцитах, остеокластах и остеобластах [3, 4, 7]. Имеются данные о положительном влиянии эстрогенов на костное формирование, обусловленное увеличением продукции м-РНК и протеина для ИРФ-1.

Эстрогены играют ведущую роль в регуляции костной резорбции, так как они непосредственно подавляют активность остеокластов, наиболее вероятным местом приложения действия эстрогенов являются остеокласты в стадии ранней дифференцировки [8]. Могут оказывать прямое ингибирующее действие на синтез лизосомальных ферментов в остеокластах, тормозя таким образом костную резорбцию остеокластами [5,6], также Непрямое влияние эстрогенов на остеокласты может осуществляться посредством переноса сигнала от остеобластов к клеткам-предшественникам остеокластов. Описано влияние женских половых гормонов на кальций-регулирующие гормоны.

Macyntire L. и соавт. высказали предположение, что защитное действие эстрогенов на кость может быть обусловлено кальцитонином, секреция которого вероятно стимулируется эстрогенами.

В настоящее время не возникает сомнения в решающей роли дефицита эстрогенов на развитие остеопороза у пациенток с гипоестрогенией. Однако, у остеобластов имеются рецепторы к андрогенам [1]. Андрогены оказывают анаболическое действие на костную ткань путем прямого влияния на функцию остеобластов, являясь стимуляторами костеобразования, оказывают не прямое воздействие на костную резорбцию, увеличивая кальциевую абсорбцию и снижая активность ПТГ, поэтому нельзя исключать влияния андрогенов на формирование остеопороза и остеопении у женщин. Высказано предположение, что андрогены усиливают продукцию СТГ и ИРФ-1 и тем самым оказывают дополнительное влияние на величину костной массы.

Целью работы явилась оценка нарушений метаболизма у пациенток с гипогонадотропной аменореей исходно и через 12 месяцев лечения комбинированным циклическим эстроген-гестагенным препаратом, в состав которого входили 14 таб., содержащих 2 мг 17-β-эстрадиола, и 14 таб., содержащих 2 мг 17β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Фемостон 2/10).

Материалы и методы

Было обследовано 20 пациенток с гипогонадотропной аменореей (группа 1), в возрасте от 18 до 45 лет (медиана 29 лет 3 месяца), с продолжительностью аменореи от 1 до 7 лет (медиана 5 лет 3 месяца). У 8 пациенток был изолированный гипогонадотропный гипогонадизм, у 12 – приобретенный центральный гипогонадизм в сочетании с другими видами недостаточности гормонов аденогипофиза (гипотиреоз n=10, гипотиреоз+гипокортицизм n=2), во время исследования гипотиреоз и гипокортицизм были компенсированы, содержание свободного Т4 у этих пациенток состави-

Таблица 1

Гормональный профиль пациенток с ГГ при первичном обследовании

Показатель (ед. изм.)	Группа 1 n=20 исходно	Группа 1 n=20 на фоне лечения	Группа 2 n=25	Референсные значения
ЛГ мЕд/л				
(med, 25%÷75%)	0,1 (0,1÷1,2)*		3,5 (2,5÷7,2)	2,5÷12,0
ФСГ мЕд/л				
(med, 25%÷75%)	1,35 (0,7÷2,2)*		4,26 (3,5÷6,23)	1,9÷11,6
Э2 нмоль/л				
(M±m)	41,76±15,9*	205±53,4	162,7±35,7	97÷592
Тестостерон нмоль/л (M±m)	0,3±0,04*	0,32±0,03*	1,2±0,08	0,2÷2,7
Св. тестостерон пмоль/л (M±m)	3,5±0,5*	3,34±0,6*	9,7±1,2	8,5÷10,9

*p<0,001 по сравнению с контрольной группой

ло 14,9±5,8 пмоль/л, клинических признаков надпочечниковой недостаточности не отмечалось.

Из исследования были исключены пациентки с врожденной множественной недостаточностью гормонов гипофиза, декомпенсацией вторичного гипотиреоза, вторичной надпочечниковой недостаточности, гиперпролактинемией.

Контрольную группу (группа 2) составили 25 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом и сохранной фертильностью в возрасте от 26 до 38 (медиана 27 лет).

Всем пациенткам проводилось общеклиническое обследование, определение индекса массы тела (ИМТ). Биохимические исследования проводились при помощи анализатора Hitachi 912 по стандартной методике. Определение концентрации ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ и ГГТП, ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ в сыворотке периферической крови проводилось при использовании стандартных наборов фирмы Roche (Швейцария). Пробы для определения этих показателей забирались в утренние часы (8–11 ч.), натощак при венепункции локтевой вены.

Ультразвуковое исследование органов малого таза производилось с использованием прибора Ultrasound Scanner Type 2002 ADI The Panther фирмы B&K Medical (Англия), работающего в реальном масштабе времени с использованием трансабдоминального датчика 3,5 мГц и трансвагинального датчика от 5,0 до 7,5 мГц. При УЗИ определялось положение матки, ее размеры, а также оценивалась структура миометрия. Измерялась величина передне-

заднего размера и объема матки. При исследовании яичников помимо размеров определяли их объем по формуле $V=[\text{длина} \times \text{ширина} \times \text{высота}] \times 0,479$, где 0,479 – коэффициент поправки на эллипсоидность.

Исследование содержания минеральной массы и МПКТ определяли на денситометре фирмы «Lunar» (США) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Всем пациенткам проводилось гормональное исследование, включавшее: определение эстрадиола (Е2), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также исследование пиковой секреции гонадотропинов (определение ЛГ и ФСГ в сыворотке крови через каждые 10 минут в течение 4 часов) при их нормальной базальной концентрации, при помощи автоматизированной системы «Vitrus».

Диагноз гипогонадотропного гипогонадизма ставился на основании анамнестических данных, лабораторных данных, снижения базального уровня ЛГ и ФСГ или нарушения их пиковой секреции (см. табл.1), гипоплазии матки и яичников по данным УЗИ органов малого таза.

В контрольной группе определение гормональных показателей производилось в I (фолликулярную) фазу менструального цикла.

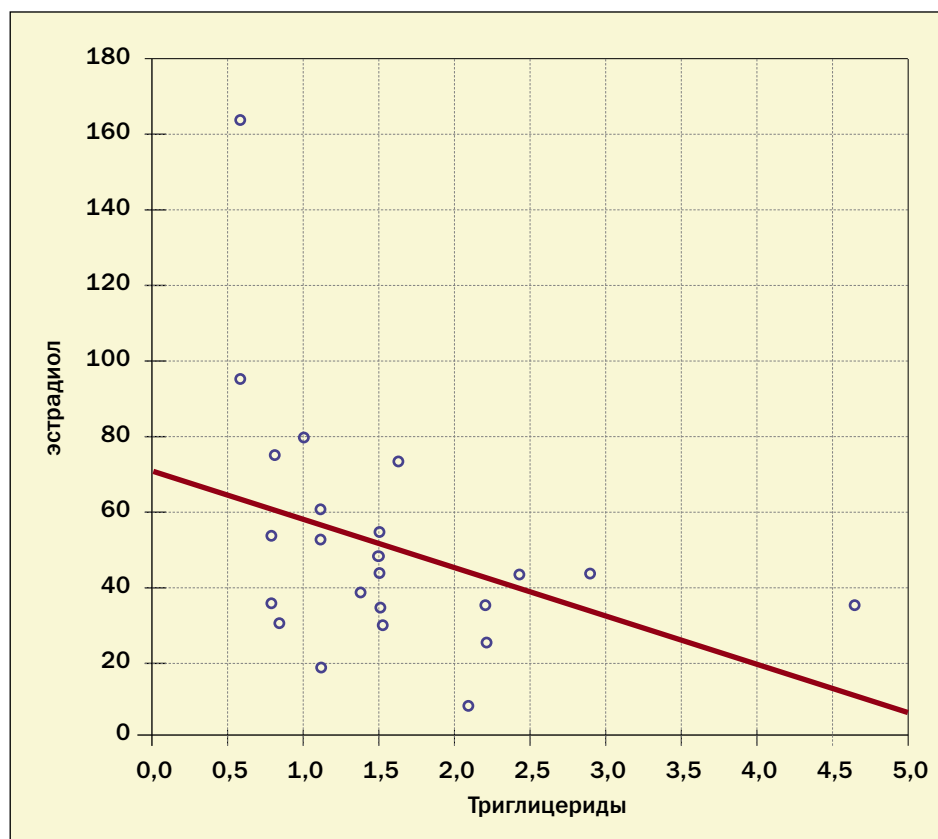


Рис. 1 Зависимость концентрации триглицеридов от концентрации эстрадиола в сыворотке крови.

Таблица 3

Биохимические показатели пациенток с ГГ до и после лечения и в контрольной группе			
Показатель	Группа 1 исходно	Группа 1 на фоне лечения	Группа 2
Кальций ион. ммоль/л	1,15 (1,04÷1,2)	1,12 (1,1÷1,25)	1,21 (1,17÷1,25)
Фосфор ммоль/л	1,16 (1,05÷1,2)	1,24 (1,16÷1,58)	1,34 (1,28÷1,41)
Активность ЩФ МЕд/л	227(185÷255) *	142,9 (128,6÷207)	139 (136÷147)
АСТ Ед/л	31,2 (12÷37,5)	30,4 (15,4÷36,2)	32,2 (13,2÷34,5)
АЛТ Ед/л	29,2 (5,6÷36,1)	24,4 (6,2÷35,8)	26,4 (5,9÷37,6)
ГГТП Ед/л	36,5 (18÷40,2)	37,2 (19÷41,1)	35,3 (16,2÷42,3)

Противопоказаний для назначения ЗГТ у обследованных пациенток выявлено не было. В качестве лечения пациентки в течение 12 месяцев получали двухфазный эстроген-гестагенный препарат, в состав которого входят 14 таб., содержащих 2 мг 17-β-эстрадиола, и 14 таб., содержащих 2 мг 17-β-эстрадиола и 10 мг гидрогестерона («Фемостон 2/10»).

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы: Statistica 6.0. Для оценки распределения содержания эстрадиола, биохимических показателей, а также объемов матки и яичников исследовали показатели среднего и отклонения от среднего ($M \pm m$), в то время как распределение данных ЛГ и ФСГ было непараметрическим и оценивалось с помощью медианы и перцентилей 25% и 75% (med, 25% и 75%). Для оценки значимости различий количественных признаков использовался метод Манн-Уитни для оценки независимых групп непараметрических данных, метод Вилкоксона для оценки зависимых групп непараметрических данных и Т-тест — для параметрических данных. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При детальном обследовании группы пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом удалось выявить ряд нарушений как жирового, так и костного метаболизма. В группе 1 повышение индекса массы тела было зафиксировано у 7 пациенток: из них избыточная масса тела (ИМТ от 26 до 30 кг/м²) была у 5 пациенток (25%), ожирение 1 степени (ИМТ 30,4 кг/м²) — у 1 пациентки (5%), ожирение 2 степени (ИМТ — 38 кг/м²) еще у 1 пациентки (5%). Однако в целом по группам достоверных различий по ИМТ у пациенток не было (24,6±6,05 кг/м² в группе с гипогонадотропной аменореей, 24,0±4,37 кг/м² — в контрольной группе).

При биохимическом исследовании крови у всех пациенток 1 группы отмечались изменения липидного спектра: повышение общего холестерина (5,65±1,26 — в группе 1, 4,85±0,36 — в группе 2), ЛПНП (3,9±1,1 — в группе 1, 1,8±0,7 — в группе 2), триглицеридов (1,63±1,0 — в группе 1, 0,78±0,07 — в группе 2), снижение ЛПВП (1,34±1,0 — в группе 1, 1,77±0,33 — в группе 2). Была выявлена отрицательная корреляция между концентрацией эстрадиола и триглицеридов в сыворотке крови (см. рис. 1).

На фоне проведенного лечения препаратом «Фемостон 2/10» произошло снижение атерогенных липидов: холестерина 5,2±1,23 ммоль/л, триглицеридов 1,16±0,78 ммоль/л и ЛПНП 2,96±1,1 ммоль/л, а также увеличение содержания ЛПВП 2,96±1,1 ммоль/л.

Содержание Ca⁺⁺ и P в группе с гипогонадизмом не отличалось от показателей контрольной группы, в то время как концентрация ЩФ была достоверно выше в группе 1. В нашем исследовании определялась концентрация общей ЩФ, а не ее костная фракция. Однако в исследовании не было пациенток с нарушением функции печени в анамнезе, активность таких печеночных ферментов как АЛТ, АСТ, ГГТП была сравнима с показателями контрольной группы, что дает возможность интерпретировать компенсаторное повышение содержания ЩФ как маркера костеобразования в условиях повышенной костной резорбции (см. табл. 3)

На фоне проведенного лечения показатели содержания Ca⁺⁺ и P, в то время как активность щелочной фосфатазы значительно снизилась и стала сравнима с показателями контрольной группы, что свидетельствует об улучшении костного метаболизма. Кроме того, в ходе лечения прослежены концентрации печеночных ферментов у пациенток в группе 1, никаких изменений по сравнению с исходными показателями зафиксировано не было, применение данного гормонального препарата не оказывало негативного влияния на функциональное состояние печени.

Денситометрическое исследование состояния костной ткани выявило потерю костной массы у всех пациенток с гипогонадотропной аменореей, причем у 2 пациенток (10%) изменения были только в поясничном отделе позвоночника, у 4 пациенток (20%) — только в бедренной кости и у 14 (70%) — в обоих исследуемых отделах. Плотность костной ткани и степень ее потери составила: в поясничном отделе позвоночника от 0,7 г/см² (-4,2 SD) до 1,0 г/см² (-1,0 SD), в бедренной кости — от 0,6 г/см² (-3,9SD) до 0,88 г/см² (-1,0SD).

При этом среди обследованной группы пациенток остеопороз в поясничном отделе позвоночника был выявлен у 7 пациенток (36,5 % от пациенток 1 группы), у 9 (45%) — остеопения и у 4 пациенток (18,5%) МПК находилась в пределах нормальных величин. В

Таблица 4

Минеральная плотность костной ткани у пациенток с ГГ до и после 12 месяцев лечения препаратом фемостон 2/10

Отделы	Г/см ² M, 25÷75		SD M, 25÷75		%Z M, 25÷75	
	до	после	до	после	до	после
L1-L4	1,017 (0,87÷1,15)	1,034 (0,85÷1,076)	-2,4 (-3,1÷-1,5)	-2,0 (-2,3÷-1,2)	85 (72÷95)	87 (74,5÷97,5)
T Hip	0,87 (0,78÷0,96)	0,9 (0,8÷0,92)	-1,7 (-2,6÷-1,4)	-1,45 (-1,8÷-1,0)	88 (78÷99)	90 (84÷97)

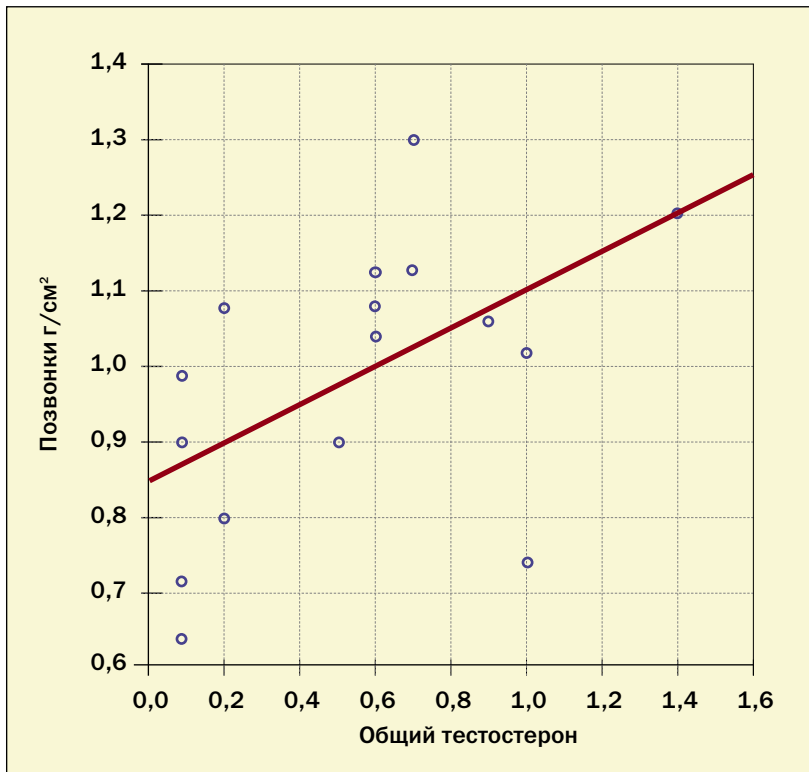


Рис. 2. Зависимость минеральной плотности костной ткани (г/см²) в поясничном отделе позвоночника от концентрации общего тестостерона в сыворотке пациенток с ГГ.

то время как в бедренной кости остеопороз встречался у 5 (27%) пациенток, остеопения — у 13 пациенток (64%), у 2 (8%) оставшихся пациенток МПК находилась в пределах нормальных значений.

На фоне приема заместительной гормональной терапии в течение 12 месяцев отмечено выраженное улучшение показателей минеральной плотности костной ткани. Прибавка костной массы в поясничном отделе позвоночника составила от min +0,1SD (1%) до max +1,0 SD (7%), в бедренной кости от min +0,2SD (1%) до max +0,7 (3%). Количество пациенток с остеопорозом поясничного отдела позвоночника уменьшилось с 7 (36,5%) до 2 (8%), а с остеопорозом бедренной кости — с 5 (27%) до 1 (4%).

Ранее описывались подобные изменения МПК у пациенток в менопаузе, однако в нашем исследовании впервые получены данные у пациенток с центральным гипогонадизмом до и после лечения. Не у всех пациенток с ГГ на фоне лечения эстроген-гестагенными препаратами удалось достигнуть нормализации МПКТ. Одной из вероятных причин такого явления может быть дефицит тестостерона у этих женщин. В нашем исследовании была выявлена прямая

зависимость костной массы от степени выраженности дефицита тестостерона (см. рис.2) и от длительности заболевания, при этом достоверной зависимости между дефицитом эстрогенов и дефицитом костной массы получено не было.

Из опубликованных данных известно, что сопоставление содержания эстрогенов и андрогенов с количеством переломов у женщин в постменопаузе позволило установить, что у женщин с переломами уровень свободных (несвязанных) андрогенов в сыворотке был ниже (при одинаковом содержании эстрогенов), чем у женщин без переломов в анамнезе. Необходимо добавить, что в нескольких исследованиях обнаруживалась прямая взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани и уровнем свободных андрогенов в сыворотке крови [9]. В нашем исследовании компенсация дефицита тестостерона не проводилась. Возможно, при замещении всего спектра половых стероидов удалось бы достичь нормализации МПКТ в большем проценте случаев.

Выводы

1. При гипогонадотропной аменорее у женщин без лечения отмечались изменения липидного спектра в виде повышения концентрации общего холестерина и атерогенных липидных фракций (выявлена отрицательная корреляция уровня триглицеридов и гипоестрогемии), а также повышение активности маркера костного образования ЩФ.

2. Снижение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника отмечалось у 16 (81,5%), в бедренной кости — у 18 (91%) пациенток с ГГ, была выявлена прямая корреляция между МПКТ, степенью дефицита тестостерона и длительностью аменореи.

3. На фоне лечения препаратом «Фемостон 2/10» в течение 12 месяцев произошло снижение концентрации общего холестерина и его атерогенных фракций, снижение активности ЩФ, а также прибавка костной массы в поясничном отделе позвоночника min +0,1SD (1%) до max +1,0 SD (7%), в бедренной кости от min +0,2SD (1%) до max +0,7 (3%).

Работа проведена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда. Грант №05-06-06519а.

Литература

- Colvard, DS, Eriksen, EE, Keeting, PE, et al. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:854.
- Demster D, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* — 1993; 341: 797 — 801.
- Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* — 1988; 241:84-86.
- Komm B.S., Terpening C.M., Benz N.J., et al. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* — 1988 — v.241:81-84.
- Kremer M., Judd J., Ritkin B., et al. Estrogen modulation of osteoclast lysosomal enzyme secretion. *J. Cell Biochem.* — 1995; 57:271-279.
- Levy A., Lightman SL The pathogenesis of pituitary adenomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1993 Jun; 38(6):559-70.
- Oursler M, Osoby P, Pyfferoen J et al. Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc.Natl.Acad.Sci USA* — 1991;88:6613-6617.
- Pfeilschifter J., Chenu C., et al. Interleukin 1 and tumor necrosis factor stimulate the formation of human osteoclast — like cells in vitro. *J.Bone Miners Res* — 1989 — v.4: p.113-118.
- Steinberg, KK, Freni-Titulaer, LW, DePuey, EG, et al. Sex steroids and bone density in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:533., Slemenda, C, Longcope, C, Peacock, M, et al. Sex steroids, bone mass bone loss. *J Clin Invest* 1996; 97:14.]