

Нарушения липидного спектра и их коррекция у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом

Зекцер В.Ю., Иловайская И.А., Донина Е.Ю., Ильин А.В., Гончаров Н.П., Мельниченко Г.А.

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

Негативное влияние гипоэстрогении и возможные способы ее коррекции достаточно изучены у пациенток в период климактерия [10], при синдроме раннего истощения яичников, синдроме резистентности яичников, синдроме Шерешевского-Тернера. Однако контроль над структурной интеграцией и функцией гонад осуществляют структуры ЦНС гипоталамус и гипофиз [3,5,6]. Различные гипоталамо-гипофизарные нарушения, приводящие к недостатку гонадотропинов или их рилизинг-гормонов, также могут стать причиной женского гипогонадизма в репродуктивном периоде жизни. Клинический синдром, возникающий на фоне отсутствия, либо снижения частоты или амплитуды секреции гонадотропинов, называют гипогонадотропным гипогонадизмом (ГГ) или гипогонадотропной гипофункцией яичников. Гипогонадотропный гипогонадизм может быть изолированным синдромом, сочетаться с другими видами гипофизарной недостаточности, или являться сопутствующей патологией при различных заболеваниях [5,6]. Достоверно известно, что у этих пациенток имеется недостаточность эстрогенов. Несмотря на то, что отрицательные последствия дефицита половых гормонов возникают не так быстро, как симптомы недостаточности тиреоидных гормонов или кортизола, гипоэстрогения приводит к развитию тяжелых поздних осложнений.

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.

Целью работы явилась оценка жирового обмена у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом

без лечения (в условиях стойкой гипоэстрогении) и через 12 месяцев лечения двухфазным 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 гипогонадотропным гипогонадизмом (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, еще у 12 был гипогонадизм в сочетании с другими видами недостаточности гормонов аденогипофиза (гипотиреоз n=10, гипотиреоз+гипокортицизм n=2). Из исследования были исключены пациентки с декомпенсацией других видов недостаточности, гиперпролактинемией и врожденной множественной недостаточностью гормонов гипофиза. Во время исследования уровень свободного Т4 в группе 1 составил $14,9 \pm 5,8$ пмоль/л, клинических признаков надпочечниковой недостаточности не отмечалось.

Контрольную группу (группа 2) составили 23 здоровые женщины 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 ХС, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ в сыворотке периферической крови проводилось при использовании стандартных наборов фирмы Roche (Швейцария). Пробы

Таблица 1

Концентрация ЛГ, ФСГ и Э2 у пациенток с ГГ при первичном обследовании.

Показатель (ед. изм.)	Группа 1 n=20	Группа 2 n=23
ЛГ мЕд/л	0,1 (0,1÷1,2)*	3,5 (2,5÷7,2)
ФСГ мЕд/л	1,35 (0,7÷2,2)*	4,26 (3,5÷6,23)
Э2 нмоль/л	41,76±15,9*	162,7±35,7

Примечание: *p<0,001.

Таблица 2

Данные УЗИ органов малого таза у пациенток с ГГ

Размеры матки	Группа 1	Группа 2
Объем матки, см ³	22,0±9,7*	39,12±12,3
Объем яичников, мл	4,0±1,4*	8,8±1,6

Примечание: *p<0,001 по сравнению с контрольной группой

для определения этих показателей брались 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.

Всем пациенткам проводилось гормональное исследование, включавшее: определение эстрадиола (Е2), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) при помощи автоматизированной системы «Vitrus» фирмы «Johnson and Johnson company».

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

Противопоказаний для назначения ЗГТ у всех 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 дидрогестерона («Фемостон 2/10»).

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы: Statistica 6.0. Для оценки распределения содержания эстрадиола, биохимических показателей и объемов органов мало-

го таза 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 непараметрических данных и Т-тест – для параметрических данных. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Гипогонадотропный гипогонадизм был диагностирован на основании анамнестических данных, снижения базального содержания ЛГ и ФСГ (табл. 1) или отсутствия пиковой секреции в течение 4-х часов, отсутствия менструаций более 12 месяцев на фоне гипоплазии матки и яичников (табл. 2).

При определении ИМТ было выявлено, что в среднем этот показатель не отличался от такового у пациенток контрольной группы. В группе с ГГ средние показатели ИМТ составили $24,6 \pm 6,05$ кг/см², в контрольной группе $24,0 \pm 4,37$ кг/см². Избыточная масса тела (ИМТ от 26 до 30 кг/см²) встречалась у 5 пациенток (25%), ожирение 1 степени (ИМТ – 30,4 кг/см²) – у 1 пациентки (5%), ожирение 2 степени (ИМТ – 38 кг/см²) также у 1 пациентки (5%).

По данным биохимического анализа крови у всех больных отмечалось повышение содержания холестерина и липопротеинов низкой плотности, у 4 (20%) пациенток отмечалось повышение уровня триглицеридов выше референсных значений. Известно, что гипотиреоз может провоцировать нарушения липидного обмена [1]. В нашем исследовании были 12 пациенток с гипотиреозом, однако на момент включения в исследование гипотиреоз был компенсирован. Кроме того, тенденции к патологическим изменениям липидного спектра были одинаковыми как у пациенток с сопутствующим гипотиреозом, так и с изолированным гипогонадизмом.

Содержание эстрадиола исходно у пациенток с ГГ составило $41,76 \pm 15,9$ пмоль/л, на фоне лечения в сыворотке крови варьировало от 205 до 1015 пмоль/л (референсные значения определения эстрадиола в фолликулиновую фазу 90–500 пмоль/л). У 19 (95 %) больных отмечались регулярные кровянистые выделения с первого цикла приема замести-

Таблица 3

Характеристика липидного спектра у пациенток с ГГ исходно, на фоне циклической эстроген-гестагенной терапии и в контрольной группе

Показатель	Группа 1 (исходно)	Группа 1 (на фоне лечения)	Группа 2
Общ. Холестерин ммоль/л	5,65±1,26	5,2±1,23	4,2±0,8
Триглицериды ммоль/л	1,63±1,0	1,16±0,78	0,8±0,2
ЛПВП ммоль/л	1,34±1,0	1,82±0,45	2,5±0,6
ЛПНП ммоль/л	3,9±1,1	2,96±1,1*	1,8±0,7

Примечание: p<0,05 по сравнению с исходными цифрами.

тельной гормональной терапии, у одной пациентки с длительностью гипогонадизма 7 лет менструальная реакция на фоне приема ЗГТ отсутствовала.

На фоне лечения в течение 12 месяцев ни у одной из пациенток с ГГ не было отмечено увеличения массы тела, при сохранении прежнего режима питания и физической нагрузки.

Через 12 месяцев приема ЗГТ в циклическом режиме у пациенток с ГГ было выявлено достоверное снижение концентрации липопротеидов низкой плотности, а также снижение содержания триглицеридов, общего холестерина, повышение содержания липопротеидов высокой плотности (табл. 3).

Ранее описывались подобные нарушения липидного спектра у женщин с центральным гипогонадизмом [9], однако в нашем исследовании впервые были получены данные об изменениях липидного спектра у женщин с ГГ на фоне лечения. Учитывая нарушения липидного спектра у данного контингента пациенток, особенно важен выбор гестагенного компонента для гормональной заместительной терапии, так как известно, что в ряде случаев на фоне приема половых стероидов повышается уровень триглицеридов. В исследовании, посвященном изменениям липидного спектра на фоне лече-

ния эстрадиолом и дидрогестероном женщин постменопаузального возраста, было показано отсутствием отрицательных влияний дидрогестерона на содержание липидных фракций [2;8]. В нашем исследовании отмечено некоторое снижение уровня триглицеридов на фоне 12 месяцев лечения, а также нормализация содержания «атерогенных» ЛПНП.

Выводы

1. У пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом ИМТ в целом не отличался от показателей здоровых женщин репродуктивного возраста, и циклическая терапия эстроген-гестагенным препаратом «Фемостон 2/10» в течение 12 месяцев не привела к прибавке массы тела.

2. При гипогонадотропном гипогонадизме у женщин отмечалось повышение общего холестерина и атерогенных липидных фракций, и на фоне циклической терапии эстроген-гестагенным препаратом «Фемостон 2/10» в течение 12 месяцев наблюдалось снижение содержания холестерина, ЛПНП и триглицеридов, а также повышение ЛПВП.

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

Литература

1. Arafah B.M. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. // N Engl J Med (United States), 2001, V. 344(23): P.1743-1749.
2. Chabbert-Buffet N, Skinne DC, Caraty A, et al. Neuroendocrine effect of progesterone. // Steroids – 2000; 78:1029-1052
3. Franks S., D.M.White. Gonadotropin insufficiency in women: diagnosis and treatment. //in: The diagnosis and treatment of pituitary insufficiency, S.W.J.Lamberts, «BioScientifica», 1997.- p.131-138
4. Gray, GA, Sharif, I, Webb, DJ, Seckl, JR. Oestrogen and the cardiovascular system: the good, the bad and the puzzling. Trends Pharmacol Sci 2001; 22:152.
5. Jameson J.L. Inherited disorders of the gonadotropin hormones. //Mol Cell Endocrinol - 1996 - V.125, N.1-2 - P.143-149
6. Layman L.C. Mutations in human gonadotropin genes and their physiologic significance in puberty and reproduction. // Fertil Steril 1999 Feb; V.71, N.2 -P.201-218
7. Thorner M.O., Vance M.L., Laws E.R. et al. The anterior pituitary. // In Williams Textbook of Endocrinology 9th edition. Philadelphia: WB Saunders.- 1998.- P.249-340
8. Van der Mooren M.J., Demacker P.N.M., Thomas C.M.G., et al. A 2-year study on the beneficial effects of 17_β-estradiol-dydrogesterone therapy on serum lipoproteins and Lp(a) in postmenopausal women: no additional unfavourable effects of dydrogesteron. / Eur J Obst Gyn Reprod Biology.- 1993.- Vol. 52.- P. 117-123.
9. Зыряева Н.А. Системные изменения и их коррекция при гипогонадотропном гипогонадизме у женщин. Автореферат дис. На соискание уч. степени канд. мед. наук. Москва 2004 год.
10. Сметник В.П. Принципы заместительной гормональной терапии при климатерических расстройствах. // Акушерство и гинекология - 1995.- № 3.- С. 15-17.