

Эффекты длительного применения эстроген-гестагенной терапии у женщин репродуктивного возраста с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом

И.А. Иловайская^{1,2}, В.Ю. Зекцер², А.В. Ильин¹, Н.П. Гончаров¹, И.И. Дедов^{1,2}

¹ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

²Кафедра эндокринологии ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, Москва
зав. кафедрой – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. Было обследовано 56 женщин репродуктивного возраста (18–50 лет) с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом на фоне нормопролактинемии (группа 1) исходно и на фоне приема 2 мг 17β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона в циклическом режиме (ЗГТ), продолжительность ЗГТ была от 18 до 42 (медиана 36) мес.; 45 здоровых женщин (19–45 лет) были включены в контрольную группу 2. Первоначально гиперхолестеринемия наблюдалась в 50% случаев в группе 1 и у 6,6% – в группе 2 ($z=12,29$, $p=0,0005$); однако различия в содержании липидов между группами 1 и 2 не были статистически значимы: общий холестерин – 5,2 (4,3; 6,0) ммоль/л и 4,63 (4,15; 5,15) ммоль/л соответственно (1vs2, $p=0,1$); триглицериды – 0,8 (0,62; 1,3) ммоль/л и 0,76 (0,6; 0,85) ммоль/л (1vs2, $p=0,08$); ХС-ЛПВП – 1,89 (1,24; 2,1) ммоль/л и 1,79 (1,44; 2,8) ммоль/л (1vs2, $p=0,85$); ХС-ЛПНП – 2,7 (2,2; 3,2) ммоль/л и 2,75 (2,3; 3,3) ммоль/л (1vs2, $p=0,64$). В группе 1 на фоне ЗГТ было отмечено уменьшение концентраций общего холестерина и триглицеридов: холестерин – 4,8 (3,95; 5,1) ммоль/л (исходно vs на ЗГТ $p=0,041$), триглицериды – 0,65 (0,6; 0,9) ммоль/л (исходно vs на ЗГТ $p=0,044$) соответственно, изменения в ЛПВП и уровнях ЛПНП не наблюдались. Исходные концентрации Са⁺⁺, Р и щелочной фосфатазы (ЩФ) были в пределах референсных значений у подавляющего большинства обследованных женщин. Однако без ЗГТ концентрации Са⁺⁺ и ЩФ были статистически значимо выше в группе 1 по сравнению с группой 2: Са⁺⁺ – 1,13 (1,08; 1,19) ммоль/л и 1,05 (1,03; 1,09) ммоль/л соответственно (1vs2, $p=0,0016$); ЩФ – 161,5 (141,8; 183) мЕ/л и 141,0 (119; 151) мЕ/л (1vs2, $p=0,044$). На фоне проведения ЗГТ отмечалось статистически значимое снижение содержания концентраций Са⁺⁺ до 1,05 (1,03; 1,10) ммоль/л (исходно vs на ЗГТ $p=0,004$) и ЩФ – 139 (112; 143) мЕ/л (исходно vs на ЗГТ $p=0,004$). Проводимое лечение сопровождалось клиническим улучшением самочувствия пациенток, не повлияло на функцию щитовидной железы и вызвало физиологическое увеличение концентрации пролактина. Таким образом, несмотря на отсутствие выраженных расстройств биохимических показателей, изолированный гипогонадотропный гипогонадизм оказывает скрытое негативное влияние на липидный и минеральный метаболизм у женщин репродуктивного возраста с данным заболеванием. ЗГТ не сопровождалась побочными эффектами и значительно улучшила параметры липидного и минерального гомеостаза в этой когорте пациентов. *Ключевые слова:* гипогонадотропный гипогонадизм у женщин, липидный обмен, минеральный обмен, заместительная гормональная терапия.

Resume. We examined 56 normoprolactinemic women of reproductive age (18-45 y.o.) with isolated hypogonadotropic hypogonadism (group 1) initially and on treatment with 2 mg of 17beta-estradiol and 10 mg of dydrogesterone in sequenced manner (HRT), duration of HRT was from 18 to 42 (median 36) months; 45 healthy women (20-38 y.o.) were included in control group 2. Initially hypercholesterolemia was observed in 50% of cases in group 1 and 6.6% in group 2 ($z=12,29$, $p=0,0005$); nevertheless, the difference in lipid levels between groups 1 and 2 was not statistically significant: total cholesterol levels 5,2 (4,3; 6,0) mmol/l and 4,63 (4,15; 5,15) mmol/l respectively (1vs2, $p=0,1$); triglycerides 0,8 (0,62; 1,3) mmol/l and 0,76 (0,6; 0,85) mmol/l (1vs2, $p=0,08$); HDL 1,89 (1,24; 2,1) mmol/l and 1,79 (1,44; 2,8) mmol/l (1vs2, $p=0,85$); LDL 2,7 (2,2; 3,2) mmol/l and 2,75 (2,3; 3,3) mmol/l (1vs2, $p=0,64$). In group 1 decrease of total cholesterol and triglycerides concentrations was found on HRT: total cholesterol 4,8 (3,95; 5,1) mmol/l (before vs on treatment $p=0,041$), triglycerides 0,65 (0,6; 0,9) (before vs on treatment $p=0,044$) respectively, changes in HDL and LDL levels were not revealed. Initial concentrations of Ca⁺⁺, P, and alkaline phosphatase (AP) were within normal range in all women. However, concentrations of Ca⁺⁺ and AP were higher in group 1 compared to group 2: Ca⁺⁺ 1,13 (1,08; 1,19) mmol/l and 1,05 (1,03; 1,09) mmol/l (1vs2, $p=0,0016$); AP 161,5 (141,8; 183) IU/l and 141,0 (119; 151) IU/l (1vs2, $p=0,044$). On HRT reduce in Ca⁺⁺ and AP concentrations was observed: Ca⁺⁺ concentrations 1,05 (1,03; 1,10) mmol/l (before vs on treatment $p=0,004$), AP 139 (112; 143) IU/l (before vs on treatment $p=0,004$). HRT was accompanied by improvement of clinical symptoms, had no influence on thyroid function, and provoked physiological rise of prolactin levels. Thus, despite lacking the expressed biochemical disorders, isolated hypogonadotropic hypogonadism in women of reproductive age have hidden negative impact on lipid and mineral metabolism. Long term HRT is safe and significantly improved parameters of lipid and mineral homeostasis in this cohort of patients. *Key words:* hypogonadotropic hypogonadism in women, lipid metabolism, mineral metabolism, hormonal replacement therapy.

Эстрогены необходимы женскому организму для нормального роста, развития молочных желез, менструальной функции, достижения пика костной массы и нормального распределения жировой ткани по женскому типу [11]. Кроме того, эстрогены оказывают прямое и опосредованное влияние на сердечно-сосудистую систему и участвуют в формировании механизмов, обуславливающих в дальнейшем кардиоваскулярные риски. Негативное влияние гипострогении и возможные способы ее коррекции достаточно изучены у женщин в период климактерия [4], при синдроме раннего истощения яичников [13], синдроме Шерешевского-Тернера [7]. Однако женщинам репродуктивного возраста с гипогонадотропным гипогонадизмом посвящены единичные работы, и опыт применения эстроген-гестагенной терапии, описанный в литературе, не превышает 12 мес. у 10-12 женщин [1, 3]. Поэтому оценка изменений, возникающих на фоне более длительного применения такого лечения, является актуальной.

Цель работы

Оценить клинические, гормональные и биохимические нарушения у пациенток с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом без лечения и на фоне длительной циклической эстроген-гестагенной терапии.

Материалы и методы

Обследовано 56 пациенток с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом (группа 1), из них 51 женщина с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом на фоне нормального состояния гипоталамо-гипофизарной области – по данным МРТ (91,1%), и 5 женщин с гипогонадизмом на фоне «пустого» турецкого седла (8,9%); возраст пациенток – от 18 до 50 лет, медиана – 27,5 (23; 29) лет; продолжительность аменореи – от 1 до 18 лет, медиана – 5,7 (1,3; 15,0) лет. Первичная аменорея была у 20 (35,7%) пациенток, вторичная – у 36 (64,3%). Гипогонадотропный гипогонадизм был диагностирован на основании анамнестических данных, отсутствия менструаций более 12 месяцев, стойкого снижения базального содержания ЛГ, ФСГ и эстрадиола (табл. 1). Из исследования были исключены пациентки с гиперпролактинемией, нарушениями функции щитовидной железы, синдромом поликистозных яичников, гипергонадотропным гипогонадизмом, гипопитуитаризмом, недостатком массы тела.

Контрольную группу 2 составили 45 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом и сохранной фертильностью, в возрасте от 19 до 45 лет, ме-

диана – 25 лет (23; 28) (по сравнению с группой 1, $p=0,84$).

Всем женщинам исходно и затем пациенткам на фоне лечения проводилось общеклиническое обследование, определение индекса массы тела (ИМТ), биохимический анализ крови, гормональные исследования.

Биохимические исследования проводились при помощи анализатора Hitachi 912 по стандартной методике. Определение концентрации холестерина (ХС), липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов (ТГ) в сыворотке периферической крови проводилось при использовании стандартных наборов фирмы Roche (Швейцария). Пробы крови для исследования забирались в утренние часы (8-11 ч.), натощак при венепункции локтевой вены.

Гормональное обследование, включавшее определение эстрадиола (Е2), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, тестостерона (Т), проводилось при помощи автоматизированной системы «Vitros» фирмы «Johnson and Johnson company». Пробы крови для исследования забирались в утренние часы (8-11 ч.), натощак при венепункции локтевой вены. В контрольной группе определение гормональных показателей производилось в I (фолликулярную) фазу менструального цикла.

Противопоказаний для назначения ЗГТ у женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом выявлено не было. В качестве лечения пациентки получали двухфазный эстроген-гестагенный препарат, в состав которого входят 14 таблеток, содержащих 2 мг 17β-эстрадиола, и 14 таблеток, содержащих 2 мг 17β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона («Фемостон 2/10»). Длительность лечения составила от 18 до 42 месяцев (медиана – 36 месяцев).

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием статистической программы Statistica 6.0 для Windows XP с применением методов вариационной статистики для непараметрических данных. Результаты представлены в виде медианы (Me), интерквартильный размах (Q25; Q75). Для проведения корреляционного анализа использовался метод Спирмана. Для определения достоверности различия признаков в независимых группах использовался U-тест Манна-Уитни, в зависимых группах – метод Вилкоксона. Критический уровень значимости при статистической проверке гипотез в данном исследовании был принят равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Клиническая симптоматика. Без лечения основными жалобами у женщин в группе 1, помимо отсутствия менструаций, были диспареуния ($n=40$; 71,4%), скудное половое оволосение ($n=26$; 46,4%) и недостаточное развитие молочных желез, соответствующее 1-3 стадии по Таннеру ($n=28$; 50%). У меньшего числа пациенток встречались: усталость, слабость ($n=8$; 14,3%); быстрая утомляемость ($n=8$; 14,3%); расстройства памяти ($n=8$; 14,3%); головокружения ($n=11$; 19,6%), головные боли ($n=8$; 14,3%); «горячие приливы» ($n=4$; 7,1%). На фоне ЗГТ субъективно отметили значитель-

Таблица 1

Базальные концентрации гонадотропинов, пролактина и св. Т4 у обследованных женщин

| Показатель (ед. изм.) | Группа | | p 1vs2 |
|--------------------------|-----------------------|----------------------------|----------|
| | Группа 1 ИГТ, n=56 | Группа 2 Контроль, n=45 | |
| ЛГ (Е/л) | 0,9 (0,4; 1,7) | 4,9 (3,3; 6,7) | 0,000025 |
| ФСГ (Е/л) | 3,65 (2,1; 5,0) | 5,6 (5,1; 6,2) | 0,0003 |
| ПРЛ (мЕд/л) | 189,5 (117; 269) | 286 (220; 400) | 0,008 |
| ТТГ (мМЕ/л) | 1,12 (1,01; 1,87) | 1,2 (0,9; 1,93) | 0,79 |
| Св. Т4 (пмоль/л) | 12,1 (11,5; 13,0) | 11,4 (10,3; 13,0) | 0,46 |

Таблица 2

Базальное содержание периферических половых стероидов и ГСПГ у обследованных женщин

| Показатель (ед. изм.) | | Группа 1 ИГГ n=56 | Группа 2 Контроль n=45 | p ^a |
|--------------------------|---------|----------------------|---------------------------|----------------|
| | | | | p ^b |
| Эстрадиол (пмоль/л) | Исходно | 53 (37; 75) | 150 (116; 218) | 0,00001 |
| | На ЗГТ | 339 (213; 591) | | 0,008 |
| Общий Т (нмоль/л) | Исходно | 0,85 (0,6; 1,0) | 1,05 (0,8; 1,4) | 0,044 |
| | На ЗГТ | 0,95 (0,7; 1,2) | | 0,29 |
| Св. Т (пмоль/л) | Исходно | 7,0 (4,8; 9,0) | 10,0 (7,0; 16,0) | 0,01 |
| | На ЗГТ | 6,9 (5,5; 8,3) | | 0,75 |
| ГСПГ (нмоль/л) | Исходно | 79 (58; 107) | 79 (64; 93) | 0,7 |
| | На ЗГТ | 104 (54; 152) | | 0,87 |
| ДГЭА-С (нмоль/л) | Исходно | 3590 (2747; 6630) | 5590 (4030; 6630) | 0,46 |
| | На ЗГТ | 5001 (3430; 6510) | | 0,4 |

p^a – сравнение показателей 1 и 2 группp^b – сравнение показателей исходно и на фоне лечения

ное улучшение самочувствия 32 (57,4%) женщины, ухудшения самочувствия не отметил никто. При этом на фоне ЗГТ диспареуния беспокоила только 5 (8,9%) женщин, причем в меньшей степени; скудное половое оволосение сохранялось у 16 (28,6%) женщин, гипоплазия молочных желез – у 14 (25%) женщин. «Горячие приливы» не беспокоили никого, остальные жалобы были отмечены в 2-3 случаях, т.е. не более чем у 3,6-5,4% женщин.

ИМТ между группами значительно не отличался: в группе 1 показатели ИМТ составили 22 (19 ; 25), в группе 2 – 21 (19,5; 23,5) (1 vs 2, p=0,83). Однако частота повышения ИМТ более 25 отмечалась статистически значимо чаще в группе 1 по сравнению с группой 2: 28,6% и 8,9% соответственно (z=11,73, p=0,0006). На фоне ЗГТ изменений массы тела пациенток в группе 1 зафиксировано не было, медиана ИМТ на фоне лечения составила 22 (19;25) (p=0,7 по сравнению с показателями до лечения).

Гормональные изменения. У пациенток группы 1 исходно отмечалось статистически значимое, по сравнению с контрольной группой, снижение содержания эстрадиола и общего тестостерона (табл. 2). Так как в нашем исследовании применялись иммуноферментные методы определения гормонов, концентрация св. Т рассчитывалась по формуле, требующей определение концентраций ГСПГ. Несмотря на то, что у ряда пациенток группы 1 индивидуальные показатели содержания ГСПГ превышали референсные значения, статистически значимых различий в концентрации этого глобулина между обследуемыми группами выявлено не было (табл. 2). Расчет содержания св. Т показал, в группе с гипогонадизмом имеется существенное снижение концентрации этого гормона, статистически значимое по сравнению с контрольной группой. Медиана концентрации ДГЭА-С в группе 1 была несколько ниже по сравнению с контрольной группой, однако различие оказалось статистически незначимым, индивидуальные показатели ДГЭА-С находились у всех лиц этой группы в пределах референсных значений.

На фоне проводимого лечения у пациенток повысилось в крови содержание эстрадиола, содержание

общ. Т существенно не изменилось (табл. 2). Известно, что на фоне приема эстрогенных препаратов повышается концентрация ГСПГ [15], что может стать причиной дальнейшего снижения содержания св. Т в крови [5]. Повышение концентрации ГСПГ отмечалось и в данном исследовании (табл. 2), однако различия концентраций ГСПГ исходно и на фоне ЗГТ оказались статистически незначимыми, медиана содержания св. Т в группе 1 практически не изменилась. Медиана содержания ДГЭА-С на фоне лечения несколько возросла, однако различия также были статистически незначимыми. Таким образом, в ходе настоящего исследования на фоне данного вида ЗГТ у пациенток не наблюдалось усугубления гипогонадизма, что можно считать важным положительным моментом.

Известно, что эстрогены способствуют также повышению концентрации тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) [14], вследствие чего повышается потребность в тиреоидных гормонах. На фоне ЗГТ, проводимой в постменопаузе, у части пациенток с первичным гипотиреозом необходимо повышать дозу тиреоидных гормонов, требуемую для компенсации функции щитовидной железы [6, 12]. Однако у женщин с нормальной функцией щитовидной железы подобных изменений не отмечается. В связи с этим у наших пациенток была прослежена функциональная активность щитовидной железы на фоне эстроген-гестагенной терапии. В группе 1 содержание ТТГ и св. Т4 существенно не изменилось и на фоне лечения составило 1,2 (1,0; 2,3) мкМЕ/мл (по сравнению с показателями до лечения p=0,9) и 12,3 (11,4; 14,3) пмоль/л (p=0,4) соответственно.

Кроме того, было исследовано содержание пролактина до и на фоне лечения. До лечения показатели содержания пролактина в группе пациенток с изолированным гипогонадизмом были статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1). Эстрогены обладают прямым пролактин-стимулирующим действием [7], что обуславливает разницу в содержании пролактина у мужчин и женщин репродуктивного возраста [2], это отразилось на содержании пролактина у пациенток, больных гипопозестрогией вследствие изолированного гипогона-

Таблица 3

Биохимические показатели обследованных женщин

| Показатель (ед. изм.) Ме (25; 75) | Группа 1 ИГГ n=56 | Группа 2 Контроль n=45 | p ^a | |
|--------------------------------------|----------------------|---------------------------|------------------|---------------|
| | | | p ^b | |
| Холестерин (ммоль/л) | Исходно | 5,2 (4,3; 6,0) | 4,75 (4,2; 5,2) | 0,07 |
| | На ЗГТ | 4,8 (3,95; 5,1) | | 0,015 |
| Триглицериды (ммоль/л) | Исходно | 0,8 (0,62; 1,3) | 0,7 (0,6; 0,9) | 0,08 |
| | На ЗГТ | 0,65 (0,6; 0,9) | | 0,044 |
| ХС-ЛПВП (ммоль/л) | Исходно | 1,89 (1,24; 2,1) | 1,79 (1,44; 2,8) | 0,85 |
| | На ЗГТ | 1,9 (1,3; 2,2) | | 0,9 |
| ХС-ЛПНП (ммоль/л) | Исходно | 2,7 (2,2; 3,2) | 2,75 (2,3; 3,3) | 0,64 |
| | На ЗГТ | 3 (2,3; 3,5) | | 0,46 |
| Кальций ион. (ммоль/л) | Исходно | 1,13 (1,08; 1,19) | 1,05 (1,03; 1,1) | 0,0016 |
| | На ЗГТ | 1,05 (1,03; 1,10) | | 0,004 |
| Фосфор (ммоль/л) | Исходно | 1,15 (1,06; 1,4) | 1,17 (1,13; 1,4) | 0,15 |
| | На ЗГТ | 1,25 (1,07; 1,47) | | 0,64 |
| ЩФ (Ед/л) | Исходно | 162 (142; 183) | 141 (119; 151) | 0,044 |
| | На ЗГТ | 139 (112; 143) | | 0,004 |
| АСТ (Ед/л) | Исходно | 31,2 (12; 37,5) | 30 (15,4; 36,2) | 0,9 |
| | На ЗГТ | 30 (12,3; 32,4) | | 0,74 |
| АЛТ (Ед/л) | Исходно | 29,2 (5,6; 36,1) | 24,4 (6,2; 35,8) | 0,85 |
| | На ЗГТ | 25,1 (6,1; 33,6) | | 0,55 |
| ГГТП (Ед/л) | Исходно | 36,5 (18; 40,2) | 37,2 (19; 41) | 0,89 |
| | На ЗГТ | 34,8 (19; 39) | | 0,9 |

p^a – сравнение показателей 1 и 2 группp^b – сравнение показателей исходно и на ЗГТ в группе 1

дотропного гипогонадизма и в нашем исследовании. На фоне проведения эстроген-гестагенной терапии содержание пролактина у женщин группы 1 составило 263 (175; 311) мЕд/л. Несмотря на то, что индивидуальные показатели содержания пролактина у всех женщин группы 1 находились в пределах референсных значений, были выявлены статистически значимые различия показателей содержания пролактина исходно и на фоне лечения ($p=0,02$). Повышение содержания эстрогенов на фоне ЗГТ в физиологической манере стимулировало повышение концентрации пролактина, и его содержание на фоне лечения не имело отличий от показателей в контрольной группе 2 ($p=0,1$).

Биохимические изменения. Медианы содержания различных липидных фракций в группе 1 статистически значимо не отличались от показателей здоровых женщин (табл. 3). Тем не менее было отмечено, что частота гиперхолестеринемии значительно выше в группе 1 по сравнению с группой 2 – 50% и 13,3% соответственно ($z=12,29$, $p=0,0005$).

На фоне применения ЗГТ отмечалось статистически значимое снижение содержания холестерина и триглицеридов (табл. 3). Существенных изменений концентраций других показателей липидного спектра не наблюдалось. Частота выявления повышенных концентраций различных липидов в группах несколько снизилась, однако различие оказалось статистически не достоверным. В некоторых исследованиях отмечалось повышение содержания триглицеридов на фоне ЗГТ в постменопаузе, что считается нежелательным побочным эффектом, который связывают в основном с различиями гестагенного компонента комбинированных препаратов [8]. В нашем исследовании в качестве ЗГТ применялся метаболически нейтральный гестаген дидрогестерон, содержание холе-

стерина и триглицеридов на фоне лечения статистически значимо снижалось, при длительном лечении отрицательных изменений липидного спектра отмечено не было. Полученные данные свидетельствуют, с одной стороны, о безопасности применения комбинации 17 β -эстрадиола и дидрогестерона, а с другой стороны – о положительном влиянии проводимой эстроген-гестагенной терапии на показатели липидного спектра женщин репродуктивного возраста с гипогонадотропным гипогонадизмом.

Индивидуальные показатели концентрации ионизированного кальция и фосфора находились в пределах референсных значений у всех обследованных женщин. Тем не менее медиана содержания ионизированного кальция в группе 1 статистически значимо превышала показатели контрольной группы (табл. 3). На фоне ЗГТ медиана содержания ионизированного кальция снизилась (табл. 3), причем это снижение оказалось статистически значимым. Эстрогены относятся к группе антирезорбтивных остеотропных препаратов, особенностью которых является возможное снижение содержания ионизированного кальция на фоне их применения. (Все пациенткам в нашем исследовании, как лицам с остеопеническим синдромом или повышенным риском его развития, было рекомендовано дополнительно принимать 1000 мг элементарного кальция и 800 МЕ витамина D ежедневно.) Концентрация фосфора статистически значимо не различалась исходно и на фоне лечения. Концентрация ЩФ также в подавляющем большинстве случаев находилась в пределах референсных значений, повышение этого показателя было зафиксировано только у 3 (5,4%) женщин группы 1, однако в целом по группе 1 отмечалось статистически значимое повышение активности ЩФ по сравнению

с контрольной группой 2 (табл. 3). Содержание ЩФ также статистически значимо снижалось на фоне лечения. В нашем исследовании определялась концентрация общей ЩФ, а не ее костные фракции. Тем не менее пациенток с нарушением функции печени в анамнезе не было, показатели активности печеночных ферментов у всех пациенток находились в пределах референсных значений (табл. 3), что дает возможность интерпретировать снижение содержания ЩФ как признак улучшения костного метаболизма. При оценке эффекта различных антирезорбтивных препаратов в лечении постменопаузального остеопороза снижение активности щелочной фосфатазы также интерпретировалось как признак положительного изменения костного метаболизма [9].

Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм у женщин репродуктивного возраста принято считать малосимптомным заболеванием, существенно не влияющим на общее состояние женщины. Действительно, при этом заболевании большинство биохимических параметров формально находится в пределах референсных значений. Видимо, это является одной из причин отсутствия мотивации для назначения ЗГТ. Обследованные нами пациентки с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом неоднократно обращались к гинекологу по месту жительства, 46 (82,1%) женщин никогда не получали заместительной гормональной терапии, 8 (14,3%) пациенток получали эпизодически (по 2-3 мес. с перерывами до 12-15 мес.) низкодозированные монофазные эстроген-гестагенные препараты и только 10 женщин принимали по назначению врача циклическую эстроген-гестагенную терапию в течение более длительного периода времени (от 6 до 24 мес.), однако затем по тем или иным причинам самостоятельно прекратили прием препаратов.

Анализируя полученные данные, можно сказать, что это заболевание оказывает скрытые негативные эффекты, которые выявляются при более детальном исследовании, т.е. при сравнении данных обследования пациенток с гипогонадизмом с аналогичными показателями здоровых женщин, а также при динамиче-

ской оценке изменений тех или иных параметров на фоне эстроген-гестагенной терапии. К сожалению, в литературе — как в отечественной, так и зарубежной, — нет официальных рекомендаций по назначению эстроген-гестагенной терапии при центральном гипогонадизме у женщин репродуктивного возраста. По нашему мнению, женщины с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом нуждаются в проведении эстроген-гестагенной терапии сразу после подтверждения диагноза, и одной из целей такой терапии является коррекция гормональных и метаболических нарушений. Лечение в циклическом режиме препаратами, содержащими 2 мг 17β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, является эффективным и безопасным при длительном (более трех лет) применении у данной когорты пациенток.

Выводы

1. Для изолированного гипогонадотропного гипогонадизма у женщин репродуктивного возраста наиболее характерны жалобы на диспареунию (71,4%), скудное половое оволосение (46,4%) и недостаточное развитие молочных желез (50%); на фоне ЗГТ (2 мг 17β-эстрадиола, 10 мг дидрогестерона в циклическом режиме более 18 мес.) скудное половое оволосение сохранялось в 28,6% случаев, гипоплазия молочных желез — в 25%, остальные жалобы встречались менее чем у 9% женщин.

2. Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм у женщин репродуктивного возраста характеризуется не только гипоестрогемией, но и гипоандрогемией за счет дефицита общего и свободного тестостерона; на фоне ЗГТ (2 мг 17β-эстрадиола, 10 мг дидрогестерона в циклическом режиме более 18 мес.) усугубления андрогенодефицита не отмечалось.

3. При изолированном гипогонадотропном гипогонадизме у женщин репродуктивного возраста отмечалась гиперхолестеринемия в 50% случаев, однако другие показатели липидного и минерального обмена находились в пределах референсных значений; тем не менее на фоне ЗГТ (2 мг 17β-эстрадиола, 10 мг дидрогестерона в циклическом режиме более 18 мес.) отмечалось статистически значимое снижение содержания холестерина, триглицеридов, ионизированного кальция и ЩФ.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии // Тверь, Триада, 2004, 304 с.
2. Зыряева Н.А., Назаренко Т.А., Кузнецов С.Ю., Бурлев В.А. Эффективность заместительной гормональной терапии в лечении остеопороза у женщин с гипогонадотропной аменореей // Акушерство и гинекология, 2003, №6, С. 50–55.
3. Сметник В.П., Ильина Л.М. Коррекция климактерического синдрома (индивидуализация терапии) // В кн.: Медицина климактерия. Под. ред. В.П. Сметник. Косметика и медицина, М., 2006: С. 50–67.
4. Ali I., James T., Meston N., et al. Age and hormone replacement therapy as factors influencing androgen levels in the postmenopausal female // Clin. Chem. Lab. Med., 2009; 47(2): P. 202–207.
5. Arafah B.M. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy // N. Engl. J. Med., 2001, Jun. 7; 344(23): P. 1743–9.
6. Bondy C.A. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2007, Jan.; 92(1): P. 10–25.
7. Erberich L.C. Alcántara V.M., Picheth G., Scartezini M. Hormone replacement therapy in postmenopausal women and its effects on plasma lipid levels // Clin. Chem. Lab. Med., 2002, May; 40(5): P. 446–51.
8. Jordan N., Barry M., Murphy E. Comparative effects of antiresorptive agents on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women // Clin. Interv. Aging. 2006; 1(4): P. 377–387.
9. Lamberts W.J., McLeod R.M. Regulation of prolactin secretion at the level of lactotroph // Physiol. Rev. 1990, 70(2): P. 279–308.
10. Mah P.M., Webster J., Jonsson P. et al. Estrogen replacement in women of fertile years with hypopituitarism // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005, 90(11): P. 5964–9.
11. Mazer N.A. Interaction of estrogen therapy and thyroid hormone replacement in postmenopausal women // Thyroid. 2004; 14 Suppl 1: P. S27–34.
12. Rebar R.W. Premature ovarian failure // Obstet Gynecol., 2009, Jun.; 113(6): P. 1355–63.
13. Utiger R.D. Estrogen, thyroxine binding in serum, and thyroxine therapy // N. Engl. J. Med., 2001, Jun. 7; 344(23): P. 1784–5.
14. Waaseth M., Bakken K., Dumeaux V., et al. Hormone replacement therapy use and plasma levels of sex hormones in the Norwegian Women and Cancer postgenome cohort — a cross-sectional analysis // BMC Womens Health, 2008, Jan. 14; 8:1.

| | |
|-----------------|---|
| Иловайская И.А. | к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр E-mail: ilov@endocrincentr.ru |
| Зекцер В.Ю. | к.м.н., научный сотрудник, кафедра эндокринологии лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова E-mail: zektservita@mail.ru |
| Ильин А.В. | зав. биохимической лабораторией, ФГУ Эндокринологический научный центр E-mail: biochem@endocrincentr.ru |
| Гончаров Н.П. | д.м.н., проф., зав. гормональной лабораторией, ФГУ Эндокринологический научный центр E-mail: horm@endocrincentr.ru |
| Дедов И.И. | академик РАН и РАМН, директор, ФГУ Эндокринологический научный центр E-mail: post@endocrincentr.ru |
