

УДК 618.11-008.64-07

Гафурова Дилдорахон Камалидиновна

Железнодорожная больница станции Андижан

ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ У ЖЕНЩИН В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ

Резюме: У женщин с гипергонадотропным гипогонадизмом наблюдается преждевременная недостаточность яичников, которая встречается примерно у 40% женщин в возрасте до 1 года. Функция яичников может увеличиваться и уменьшаться; и беременность иногда может наступить спонтанно. У этих пациенток иногда может быть кровотечение во время теста на удаление прогестина, если есть остаточная функция яичников. Это натолкнуло некоторых исследователей на мысль, что это следует называть гипергонадотропной аменореей или первичной недостаточностью яичников. Однако у большинства пациенток с гипергонадотропным гипогонадизмом наблюдается недостаточность яичников.

В данной статье рассматриваются течение, лечение и профилактика заболевания у женщин репродуктивного возраста с гипергонадотропным гипогонадизмом.

Ключевая слова: репродуктивный возраст, гипергонадотропный гипогонадизм, аменорея.

Gafurova Dildorakhon Kamalidinovna

Andijan Station Railway Hospital

HYPERGONADOTROPIC HYPOGONADISM IN WOMEN IN THE REPRODUCTIVE AGE

Resume: In women with hypogonadotropic hypogonadism, premature ovarian insufficiency is observed, which occurs in about 40% of women under the age of 1 year. Ovarian function can increase and decrease; and pregnancy

can sometimes occur spontaneously. These patients may sometimes bleed during a progestin removal test if there is residual ovarian function. This has led some researchers to think that this should be called hypergonadotropic amenorrhea or primary ovarian insufficiency. However, most patients with hypergonadotropic hypogonadism have ovarian insufficiency. This article discusses the course, treatment and prevention of the disease in women of reproductive age with hypergonadotropic hypogonadism.

Keywords: reproductive age, hypergonadotropic hypogonadism, amenorrhea.

Введение. Гипогонадотропный гипогонадизм может быть приобретенным или врожденным заболеванием, органическим или функциональным. Приобретенные органические формы гипогонадотропного гипогонадизма развиваются в результате анатомо-функциональных расстройств гипоталамо-гипофизарной области при различных новообразованиях хиазмально-селлярной локализации (опухолях гипофиза, краниофарингиомах, и пр.) или других повреждениях (например, при формировании «пустого» турецкого седла) [4]. При этом могут возникать как органические нарушения нейронных путей гипоталамуса, так и изменения непосредственно в клетках аденогипофиза, что, в конечном счете, проявляется развитием функциональной несостоятельности гонадотрофов с нарушением секреции гонадотропинов. Снижение синтеза и секреции гонадотропинов может наблюдаться при геморрагических и ишемических инфарктах гипофиза, гранулематозных и инфильтративных заболеваниях с поражением гипоталамо-гипофизарной области (саркаидозе, туберкулезе, гистиоцитозе Х и др.). Кроме того, возможно развитие аутоиммунного поражения ткани гипофиза – так называемый лимфоцитарный гипофизит [1], при котором происходит диффузная инфильтрация ткани гипофиза лимфоцитами и лимфоидными

элементами с развитием деструкции нормальных гипофизарных клеток. Этот процесс может сопровождаться недостаточностью тропных гормонов, в том числе и гонадотропинов. Центральный гипогонадизм может также являться следствием черепно-мозговой травмы (развивается примерно у 25% лиц, перенесших тяжелую или средне-тяжелую травму головного мозга) [5].

Функциональная гонадотропная недостаточность (или так называемая «функциональная гипоталамическая аменорея») является причиной примерно 30–35% случаев вторичной аменореи. В этих случаях причиной гипогонадизма становится снижение частоты и/или амплитуды импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), возникающее в отсутствие органического поражения гипоталамо-гипофизарной области [2]. Диагностическими критериями функциональной гонадотропной недостаточности можно считать отсутствие менструаций более 6 мес на фоне низких (<5 Ед/л) концентраций ЛГ и ФСГ при исключении других причин нарушений менструального цикла (гиперпролактинемии, гипотиреоза, гиперандрогении и пр.) и при отсутствии изменений гипоталамо-гипофизарной области, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [64].

Одной из самых распространенных причин функциональной гонадотропной недостаточности является хронический стресс («психогенная» или «стрессорная» аменорея). Другими причинами также считаются чрезмерные физические нагрузки (профессиональный спорт) и критическое снижение массы тела, крайняя форма которого наблюдается при нервной анорексии [3].

В формировании функциональной гипоталамической аменореи принимают участие различные нейропептиды: нейропептид Y (NPY), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), лептин, грелин и β-эндорфин,

влияющие на секрецию ГнРГ. Патогенез функциональной аменореи при стрессе, избыточных физических нагрузках и потере массы тела сходен, хотя при различных заболеваниях являются ведущими те или иные нарушения секреции нейропептидов. Например, при физических нагрузках и потере массы тела в бóльшей степени наблюдается нарушение секреции НРУ, при стресс-индуцированной аменорее и на фоне физических нагрузок – чрезмерная активация КРГ и т.д.

В патофизиологии стрессовой аменореи важную роль играет КРГ. У женщин с функциональной аменореей отмечается повышение секреции КРГ по сравнению со здоровыми женщинами [2], что, с одной стороны, считается косвенным подтверждением хронического стресса, а с другой – фактором нарушения секреции ГнРГ/гонадотропинов. Повышенная секреция КРГ прямо подавляет электрофизиологическую активность импульсного генератора ГнРГ [5]. Кроме того, повышение продукции КРГ стимулирует выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ) и β -эндорфина, обладающих самостоятельным ингибирующим действием на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось [8]. При аменорее, индуцированной стрессом и физическими нагрузками, отмечается бóльшее повышение опиоидергической активации по сравнению с аменореей на фоне потери массы тела [3].

При снижении массы тела следствием уменьшения доли жировой ткани является не только истощение энергетических запасов, но и нарушение регулярных механизмов репродуктивной функции, связанных с гормональной активностью адипоцитов (например, продукцией лептина и др. факторов). При индексе массы тела (ИМТ) от 18 до 25 кг/м² функциональные нарушения менструального цикла встречаются менее часто по сравнению с пациентками с ИМТ < 17 кг/м² [1]. Концентрация лептина коррелирует с массой тела, ИМТ и процентным содержанием жировой ткани в организме [5]. Снижение концентрации лептина

сопровождается снижением импульсной секреции ЛГ [6]. Кроме того, гиполептинемия приводит к активизации адренергической системы и повышению секреции КРГ и НРУ, что стимулирует секрецию АКТГ и кортизола и является дополнительными факторами подавления секреции ГнРГ и ЛГ [3]. Снижение массы жировой ткани у женщин с аменореей на фоне дефицита массы тела является наиболее важным фактором снижения концентрации лептина. Прием пищи и энергетический баланс у женщин с аменореей влияют на соотношения «масса тела/ лептин» и «ИМТ/лептин»: увеличение массы тела всего лишь на 1 кг тут же приводит к быстрому повышению концентрации лептина [2]. Однако лептин может участвовать в формировании аменореи и без снижения массы тела. Было показано, что у женщин, сравнимых по возрасту, массе тела и содержанию жировой ткани в организме, при аменорее имелись более низкие концентрации лептина, чем при нормальном менструальном цикле [5]. Есть сообщения об успешном лечении гипоталамической аменореи рекомбинантным лептином [3].

Цель исследования. Изучить клинико-диагностические критерии гипергонадотропного гипо-гонадизма у больных с гиперандрогенией в репродуктивном периоде.

Материал и методы исследования. Обследована 21 женщина с гиперандрогенией и гипергонадотропным гипогонадизмом (основная группа). В группу сравнения включено 20 практически здоровых женщин, находящихся в репродуктивном периоде. Средний возраст больных с гипергонадотропным гипо-гонадизмом составил $34,27 \pm 2,04$ года и колебался в пределах от 24 до 44 лет.

Результаты исследования. Изучение семейного анамнеза больных с гиперандрогенией и гипергонадотропным гипогонадизмом позволило установить, что средний возраст отца при рождении больной составил $33,1 \pm 1,61$ (23—40) года, матери — $28,31 \pm 1,43$ (20—35) года и практически не

отличался от среднего возраста родителей с различными генезами гиперандрогении. Масса тела ребёнка при рождении составляла $3366,67 \pm 184,77$ г (2200—4400 г). При этом 4 (19%) ребёнка имели массу тела более 4000 г, один (4,8%) ребёнок — 2500 г.

Таким образом, каждая пятая больная с гиперандрогенией и гипергонадотропным гипогонадизмом родилась с большой массой тела.

Исследование антропометрических показателей больных с гиперандрогенией и гипергонадотропным гипогонадизмом позволило установить, что масса тела больных составляла $62,78 \pm 2,86$ (52—76) кг, рост $1,61 \pm 0,02$ (1,51—1,68) м. Индекс массы тела до проводимой патогенетической терапии составлял $25,92 \pm 1,0$ (22,01—32,1) кг/м².

Изучение особенностей становления менструального цикла у этого контингента больных выявило, что средний возраст менархе составил $15,27 \pm 0,51$ (13—17) года. Возраст появления гирсутизма был в пределах $22,36 \pm 2,1$ (13—35) года.

У 23,8% (n = 5) больных с начала менструаций отмечался нерегулярный менструальный цикл, длительность которого составляла $54,73 \pm 3,37$ (40—65) дня, длительность менструации — $2,27 \pm 0,3$ (1—6) дня.

Изучение выраженности гирсутизма у больных с гиперандрогенией и гипергонадотропным гипогонадизмом позволило установить, что гирсутное число по шкале Ферримана—Голлвея составило $15,6 \pm 0,7$ (12—19) балла. Это соответствовало лёгкой степени гирсутизма. При этом гормональное число составляло $12,55 \pm 0,49$ (10—15) балла, индифферентное число — $2,82 \pm 0,3$ (2—4) балла.

Изучение детородной функции больных выявило высокую частоту бесплодия. Из 21 больной с гиперандрогенией и гипергонадотропным гипогонадизмом у 17 (81%) отмечалось женское бесплодие. При этом

частота первичного и вторичного бесплодия была практически одинаковой.

Для диагностики гипергонадотропного гипогона-дизма проводились исследования уровня гормонов ги-поталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы. Все исследования проводились в клинической лаборатории «Bioloji tababat» (Баку). У всех больных определяли уровень ФСГ, ЛГ, ТСГ, отношение ЛГ/ФСГ, уровень пролактина, кортизола, 17-ОП, ДГЭА-С, андростендиола, кортизола, общего тестостерона, СвТЗ, СвТ4, эстрогена, эстрадиола, ГСПГ, АМГ.

Обследование больных с гипергонадотропным ги-погонадизмом и гиперандрогенией, находящихся в репродуктивном периоде, позволило установить высокую частоту аутоиммунных заболеваний, включая аутоиммунный гипотиреоз, — у 10 (66,7%) больных, диффузный токсический зоб у 4 (19%), ревматоидный артрит у 6 (28,6%), системную красную волчанку у 5 (23,8%), а также наличие хронических воспалительных заболеваний, включая хронический бронхит с астмоидным компонентом, — у 4 (19%) больных, хронический гломерулонефрит у 3 (14,3%), хронический энтероколит у 6 (28,6%). Исследование частоты гинекологических заболеваний позволило установить высокую частоту бесплодия ($n = 18$), наличие хронических воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы — у 19 (90,5%), а также наличие генитального туберкулёза у 2 (9,5%) больных.

Таким образом, у больных с гипергонадотропным гипогонадизмом отмечается высокая частота аутоиммунных и хронических воспалительных процессов. Следует отметить, что из 21 больной с гипергонадотропным гипогонадизмом у 5 (23,8%) в семье и у ближайших родственников наблюдалась преждевременная менопауза в репродуктивном периоде. Это позволяет предполагать, что гипергонадотропный ги-погонадизм можно считать генетически детерминированным заболеванием, подтверждением

чего является наличие семейной формы гипергонадотропного гипогонадизма.

Таким образом, при клинической диагностике ги-пергонадотропного гипогонадизма на фоне гиперандрогении у женщин в репродуктивном периоде отмечаются высокие показатели гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и низкий уровень гормонов яичников.

Всем больным с гиперандрогенией и гипергонадотропным гипогонадизмом в репродуктивном периоде проводилась терапия для коррекции яичниковой недостаточности. С этой целью был назначен комбинированный эстроген-гестагенный препарат фемостон, содержащий 17β-эстрадиол, являющийся идентичным эндогенным эстрогеном, вырабатываемым яичником, и дидрогестерон 10 мг, не обладающий андрогенными и минералокортикоидными свойствами. Фемостон применялся в течение 6 мес, после чего повторно определялся уровень исследуемых гормонов.

Вывод. Таким образом, определение уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы у больных с гиперандрогенией в репродуктивном периоде предполагает своевременную диагностику гипергонадотропного гипогонадизма, своевременная коррекция которого существенно снижает риск развития ПНЯ и увеличивает вероятность наступления спонтанной беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Дедов И.И., Марова Е.И., Иловайская И.А., Манченко О.В. Гипогонадотропный гипогонадизм у женщин. Акушерство и гинекология. 2001; 3: 6-10.

2. Зыряева Н.А. Системные изменения и их коррекция при гипогонадотропном гипогонадизме у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004. 29 с.

3. Иловайская И.А., Зекцер В.Ю., Пищулин А.А., Гончаров Н.П., Марова Е.И. Эффективность заместительной гормональной терапии в лечении женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом. *Акушерство и гинекология*. 2005; 4: 53–4.

4. De Bellis A., Ruocco G., Battaglia M., Conte M., Coronella C., Tirelli G. et al. Immunological and clinical aspects of lymphocytic hypophysitis. *Clin. Sci. (Lond)*. 2008; 114(6): 413–21.

5. Bondanelli M., De Marinis L., Ambrosio M.R., Monesi M., Valle D., Zatelli M.C. et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2004; 21(6): 685–96.

6. Meczekalski B., Podfigurna-Stopa A., Warenik-Szymankiewicz A., Genazzani A.R. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24(1): 4–11.