

На правах рукописи

Иловайская Ирэна Адольфовна

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ
У ЖЕНЩИН С ЦЕНТРАЛЬНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ**

14.01.30 – геронтология и гериатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Профессор, д.м.н. Лазебник Л.Б.

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор **Лазебник Леонид Борисович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент **Булгакова Светлана Викторовна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гериатрии и возрастной эндокринологии, заведующий кафедрой

доктор медицинских наук, профессор **Голованова Елена Дмитриевна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой

доктор медицинских наук, доцент **Горелик Светлана Гиршевна**

Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2019 года в 14:00 на заседании Диссертационного совета Д 208.072.16 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Ларина Вера Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования

К ведущим задачам современной геронтологии и гериатрии относятся такие актуальные медико-социальные проблемы, как своевременная диагностика, адекватное лечение и профилактика преждевременного старения человеческого организма [Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. с соавт., 2015; Лазебник Л.Б. с соавт., 2014; Позднякова Н.М., Логвинова Н.В., 2012; Шабалин В.Н., 2014]. Под преждевременным старением подразумевается любое ускорение темпов старения – частичное или более общее, – приводящее к «опережению» индивидуумом среднего уровня старения своей возрастной группы [Булгакова С.В., 2016; Донцов В.И. с соавт., 2015; Лазебник Л.Б. с соавт., 2014; Позднякова Н.М., Прощаев К.И., Ильницкий А.Н. с соавт., 2011; Шабалин В.Н. с соавт., 2016].

Одним из важных показателей жизнедеятельности организма является оптимальная работа репродуктивной системы. С точки зрения постнатального онтогенеза период роста женского организма завершается наступлением менархе, в период зрелости наблюдается стабильная менструальная и детородная функции, а период старости начинается с естественного прекращения репродуктивной функции (менопаузы) [Романов Ю.А., Ярыгин В.Н., Шабалин В.Н., 2010].

Менопауза – прекращение менструальной функции вследствие своевременного истощения овариального фолликулярного запаса – считается одним из основных проявлений физиологического старения у женщин. Согласно современной классификации стадий старения женской репродуктивной системы (STages of Reproductive Aging of Women – STRAW+10), главными критериями физиологической менопаузы служат признаки истощения фолликулярного аппарата яичников: аменорея на фоне повышения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >25 мЕ/л, отсутствие антральных фолликулов, выраженное снижение антимюллерова гормона (АМГ) [Сметник В.П., 2014; Юренева С.В. с соавт., 2014; Harlow S.D. et al., 2012].

Помимо органов репродуктивной системы, ключевыми точками приложения действия эстрогенов являются костно-мышечная, сердечно-сосудистая и центральная нервная система [Баранова И.А. с соавт., 2016; Сметник В.П., 2014; Юренева С.В. с соавт., 2014; Almeida M. et al., 2017; Rees M., 2014]. Именно поэтому в условиях гипозэстрогемии в постменопаузе у женщин в 1,5 раза и более ускоряются темпы появления таких признаков старения, как ожирение, атерогенная дислипидемия, метаболические заболевания скелета, увеличение жесткости сосудистой стенки и концентрации провоспалительных цитокинов, уменьшение силового индекса и снижение качества жизни [Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н. с соавт., 2016; Балан В.Е. с соавт., 2017; Баранова И.А. с соавт., 2016; Бирюкова И.В., Ильницкий А.Н. с соавт., 2018; Журавель А.С., Балан В.Е., Ткачева О.Н. с соавт., 2015; Голованова Е.Д. с соавт., 2014; Лопатина О.В., Балан В.Е., Ткачева О.Н. с соавт., 2015; Сметник В.П., Ильина Л.М., 2013; Юренева С.В. с соавт., 2014; Юренева С.В. с соавт., 2016; Collins P. et al., 2016; Crandall C.J. et al., 2103; de Villiers T.J., 2015; Rees M., 2014].

По данным эпидемиологических исследований у большинства здоровых женщин менопауза наступает в 50–52 года [Сметник В.П., 2014; Baber R.J. et al., 2016; Fenton A., Panay N., 2016; Greenblum C.A. et al., 2013; Li X. et al., 2017]. Прекращение овариальной функции у женщины в возрасте до 45 лет без гормональной терапии половыми стероидами приводит к повышению нейрокогнитивных расстройств, частоты сердечно-сосудистых заболеваний, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также общей смертности по сравнению с женщинами, получающими в таких случаях менопаузальную гормональную терапию или прекративших менструировать в возрасте 50–52 года [Лопатина О.В., Ткачева О.Н. с соавт., 2015; Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. с соавт., 2016; Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. с соавт., 2018; Юренева С.В. с соавт., 2016; Collins P. et al., 2016; Gong D. et al., 2016; Hogervorst E., 2014; Shuster L.T. et al., 2010; Soni M., 2014]. Сокращение длительности репродуктивного периода у женщины – значимый предиктор уменьшения продолжительности жизни [Лопатина О.В., Балан В.Е., Ткачева О.Н. с соавт., 2015; Shufelt C.L. et al., 2014; Shuster L.T. et al., 2010]. Таким образом, при сокращении периода эстрогенной насыщенности женского организма ускоряются темпы старения. Соответственно, прекращение менструальной функции на фоне истощения яичников у женщины в возрасте 40–48 лет называют ранней менопаузой, а в возрасте до 40 лет – преждевременной менопаузой [Сметник В.П., 2013; Rees M., 2014].

Среди причин стойкой гипоестрогемии у женщин в репродуктивном возрасте выделяют нарушение гонадотропной функции гипофиза – центральный (гипогонадотропный) гипогонадизм. Это относительно редкое состояние, которое выявляется примерно у 10% женщин с первичной аменореей и у 35% женщин со вторичной аменореей [Чернуха Г.Е. с соавт., 2018; Marsh C.A., Grimstad F.W., 2014; Tanmahasamut P. et al., 2012; Meczekalski B. et al., 2014]. Атерогенные изменения липидного спектра, сниженная минеральная плотность кости (МПК) отмечаются у пациенток с этим заболеванием чаще, чем в общей популяции [Баранова И.А. с соавт., 2016; Дедов И.И. с соавт., 2012; Зекцер В.Ю., 2008; Зыряева Н.А., 2004; Чернуха Г.Е. с соавт., 2018; Meczekalski B. et al., 2014]. Более того, наличие декомпенсированной гонадотропной недостаточности признано независимым фактором риска повышения смертности [Sherlock M. et al., 2010; Erfurth E.M. et al., 2013]. Однако проблема преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом до сих пор не рассматривалась.

Изучение стадий старения репродуктивной функции при центральном женском гипогонадизме группой международных экспертов названо приоритетным направлением научной деятельности [Harlow S.D. et al., 2012]. Стандартные критерии стадий старения репродуктивной системы STRAW+10 к пациенткам этой группы неприменимы, т.к. при центральном женском гипогонадизме повреждается гипоталамо-гипофизарное звено репродуктивной системы и никогда не будет отмечаться повышение уровня ФСГ, несмотря на наличие персистирующей аменореи [Harlow S.D. et al., 2012]. В этой связи необходим поиск других маркеров для определения стадий старения репродуктивной системы при центральном гипогонадизме.

На сегодняшний день не предложено комплексного подхода к диагностике преждевременного старения при центральном гипогонадизме и не изучены его возможные клиничко-патогенетические варианты, не разработан индивидуализированный подход к комплексному лечению преждевременного старения, ассоциированного с гонадотропной недостаточностью. Таким образом, выявление признаков преждевременного старения женского организма при центральном гипогонадизме на основе комплекса клинических и гормонально-метаболических нарушений представляется актуальной современной научной проблемой.

Цель исследования

Разработать алгоритм комплексной диагностики и предложить дифференцированный подход к коррекции клинических и гормонально-метаболических маркеров преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом.

Задачи исследования

1. Изучить, систематизировать клинические, гормональные и биохимические проявления центрального гипогонадизма у молодых женщин и соотнести их с феноменом преждевременного старения.
2. Сравнить клинические и гормонально-метаболические проявления центрального гипогонадизма у пациенток молодого возраста с аналогичными показателями здоровых женщин того же возраста и здоровых женщин старшего возраста с физиологической постменопаузой для оценки биологического возраста пациенток с центральным гипогонадизмом.
3. Определить влияние морфофункционального состояния гипоталамо-гипофизарной области, наличия других гипофизарных недостаточностей и времени формирования заболевания (до или после пубертата) на спектр и выраженность клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин.
4. Разработать критерии определения стадии старения репродуктивной системы у женщин с центральным гипогонадизмом.
5. Изучить влияние гормональной терапии 17 β -эстрадиолом и дидрогестероном на клинические и гормонально-метаболические признаки преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом.
6. Структурировать клиничко-патогенетические варианты преждевременного старения при центральном женском гипогонадизме и охарактеризовать их особенности.
7. Предложить дифференцированный подход к коррекции клинических и гормонально-метаболических маркеров преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом.

Научная новизна

Впервые в результате комплексного обследования пациенток показано, что центральный гипогонадизм у женщин молодого календарного возраста приводит к преждевременному старению, которое характеризуется нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями, гипоэстрогенемией и гипоандрогенемией, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, дефицитом МПК на фоне повышения костного метаболизма, а также снижением качества жизни.

Впервые продемонстрировано, что биологический возраст женщин с центральным гипогонадизмом значительно опережает их молодой/зрелый календарный возраст и соответствует биологическому возрасту средней/пожилой возрастной группы.

Впервые установлено, что выраженность клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин зависит от морфофункционального состояния гипоталамо-гипофизарной области, наличия других гипофизарных недостаточностей, а также от времени формирования заболевания (до или после пубертата).

Впервые показано, что у женщин с центральным гипогонадизмом для определения стадии старения репродуктивной системы необходимо использовать такие клинико-anamnestические факторы, как время формирования заболевания (до или после пубертата) и состояние гипоталамо-гипофизарной области (наличие или отсутствие органического поражения), но не стандартные гормональные и ультразвуковые критерии STRAW+10.

Впервые предложены обозначения стадий старения репродуктивной системы у женщин с центральным гипогонадизмом: «полное выпадение репродуктивного периода» для пациенток с отсутствием спонтанного пубертата (при первичной аменорее) и «центральная менопауза» для пациенток с необратимым прекращением менструальной функции на фоне органического поражения гипоталамо-гипофизарной системы.

Впервые в патогенезе центрального гипогонадизма у женщин без органических нарушений гипоталамо-гипофизарной системы доказана роль нарушений экспрессии мРНК генов, ответственных за центральную регуляцию репродуктивной системы.

Впервые обосновано лечение половыми стероидами 17β -эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме у женщин с центральным гипогонадизмом как патогенетическая лечебно-профилактическая стратегия, направленная против преждевременного старения.

Впервые выделены 2 клинико-патогенетических варианта преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом: «расширенный» (включающий широкий спектр клинических, гормональных и метаболических нарушений, ассоциированный с гипоэстрогенемией и выраженной гипоандрогенемией) и «редуцированный» (включающий менее выраженные клинические и гормонально-метаболические нарушения, ассоциированный с гипоэстрогенемией и незначительной гипоандрогенемией).

Впервые показана необходимость дифференцированного подхода к лечению признаков преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом и различными

клинико-патогенетическими вариантами преждевременного старения: при «редуцированном» варианте клинические и гормонально-метаболические маркеры преждевременного старения полностью купируются на фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном, в то время как при «расширенном» варианте клинические и гормонально-метаболические показатели улучшаются, но сохраняются отличия от здоровых женщин той же возрастной группы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Систематизация клинических и гормонально-метаболических патологических отклонений, выявляемых у женщин с центральным гипогонадизмом, позволила впервые научно обосновать наличие феномена преждевременного старения при этом заболевании.

Сравнительная характеристика клинических и гормонально-метаболических нарушений, выявляемых у женщин молодого возраста с центральным гипогонадизмом и у женщин среднего/пожилого возраста с физиологической постменопаузой, позволила установить сходство этих состояний, что доказывает опережение биологического возраста при центральном гипогонадизме.

Анализ клинических и гормонально-метаболических маркеров преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом показал, что органические изменения гипоталамо-гипофизарной системы и ассоциированный с ними множественный дефицит гипофизарных гормонов усугубляют частоту и выраженность нейровегетативных, психоэмоциональных и генитоуринарных нарушений, прибавку массы тела, гипоандрогенемию, липидные нарушения и снижение качества жизни, тогда как отсутствие пубертата способствует прибавке массы тела, усугубляет гипоплазию органов репродуктивной системы и снижение МПК осевого скелета.

Изучение клинико-anamnestических факторов центрального гипогонадизма позволило обосновать особенности определения стадии старения репродуктивной системы у женщин с центральным гипогонадизмом, которое должно проводиться на основании состояния гипоталамо-гипофизарной области (наличие или отсутствие органического поражения) и времени формирования заболевания (до или после пубертата), без учета стандартных критериев STRAW+10.

Оценка результатов длительного лечения (от 12 до 73 мес.) 17β-эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме позволила отметить регресс признаков преждевременного старения: улучшение клинической симптоматики, положительную динамику показателей жирового и минерального обмена, прибавку МПК, улучшение качества жизни. На основе полученных результатов впервые была обоснована необходимость эстрогенно-гестагенной терапии как лечебно-профилактической стратегии, направленной против клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения, определяемых у женщин с центральным гипогонадизмом.

Комплекс полученных клинических, гормональных и биохимических данных позволил впервые структурировать 2 клинико-патогенетических варианта преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом – «редуцированный» и «расширенный». Для обоих вариантов характерны гипозестрогенемия, гипоплазия органов репродуктивной системы,

активация костного обмена и снижение МПК. Помимо этого, «редуцированный» вариант включает менее выраженные клинические нарушения, незначительную гипоандрогенемию, умеренную гиперхолестеринемию, которые полностью купируются на фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном; характерен для пациенток без органического поражения гипоталамо-гипофизарной области. «Расширенный» вариант, напротив, включает широкий спектр клинических нарушений, выраженную гипоандрогенемию со снижением тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию, которые частично редуцируются на фоне гормональной терапии; характерен для пациенток с органическими повреждениями гипофиза.

Методология и методы исследования

Были изучены и обобщены данные отечественных и зарубежных клинических исследований, посвященных закономерностям преждевременного старения женского организма, а также клинико-диагностическим особенностям центрального женского гипогонадизма. На основе проанализированных данных были сформулированы цели и задачи данной диссертационной работы, разработан дизайн исследования: первый этап – поперечное исследование, изучение клинических, биохимических и гормональных особенностей пациенток с центральным женским гипогонадизмом в сравнении со здоровыми женщинами разных возрастных групп; второй этап – проспективное исследование эффективности и безопасности гормонального лечения преждевременного старения у пациенток с центральным женским гипогонадизмом. Дизайн исследования был одобрен на заседании Межвузовского комитета по этике (протокол № 02-14 от 27.02.2014).

Объектами исследования стали 176 пациенток молодого/зрелого календарного возраста с гипогонадизмом, обусловленным нарушением секреции гонадотропинов; диагноз центрального гипогонадизма был подтвержден на основании комплексного клинического и лабораторно-инструментального исследования. Женщины с центральным гипогонадизмом представляют собой модель преждевременной гипоестрогенемии. Для того чтобы выявить у них признаки старения, было проведено сравнение с двумя контрольными группами: первую составили 53 здоровые женщины аналогичного календарного возраста без нарушений менструального цикла (модель физиологической эстрогенной насыщенности), вторую – 58 здоровых женщин среднего/пожилого календарного возраста с физиологической менопаузой в анамнезе (модель физиологической возрастной гипоестрогенемии). В процессе работы были использованы различные клинические, лабораторно-инструментальные, генетические методы обследования. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных методов вариационной статистики для непараметрических данных.

Положения, выносимые на защиту

- Женщины молодого возраста (медиана возраста 25 лет) с центральным гипогонадизмом характеризуются высокой частотой психоэмоциональных, нейровегетативных и генитоуринарных расстройств, повышением индекса массы тела, гипоестрогенемией и гипоандрогенемией, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, дефицитом костной

массы, а также снижением качества жизни на фоне инволюции органов репродуктивной системы с утратой менструальной и детородной функций, что доказывает наличие феномена преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин.

- Состояние женщин молодого возраста (медиана возраста 25 лет) с центральным гипогонадизмом характеризуется комплексом клинических и гормонально-метаболических нарушений, не типичных для здоровых женщин сходного возраста, но сопоставимых с характеристиками здоровых женщин, находящихся в физиологической постменопаузе (медиана 56 лет), что свидетельствует об опережении биологического возраста у пациенток с центральным гипогонадизмом.

- При центральном женском гипогонадизме можно выделить 2 клинико-патогенетических варианта преждевременного старения:

- «редуцированный» – характеризуется низкой частотой клинических проявлений, гипоэстрогемией, гиперхолестеринемией, нарушениями минерального обмена и потерей МПК, часто выявляется у пациенток без органических изменений гипоталамо-гипофизарной области;
- «расширенный» – характеризуется высокой частотой и большей выраженностью клинических нарушений и, в дополнение к вышеописанным признакам, прибавкой массы тела, гипоандрогемией, гипертриглицеридемией; наблюдается у пациенток с органическими изменениями гипоталамо-гипофизарной области и другими видами гипофизарной недостаточности.

- Терапия 17 β -эстрадиолом и дидрогестероном при центральном гипогонадизме у женщин приводит к полному (при редуцированном клинико-патогенетическом варианте) или частичному (при расширенном клинико-патогенетическом варианте) регрессу признаков преждевременного старения и должна считаться основой антивозрастного лечения.

Степень достоверности результатов

Высокая степень достоверности научных выводов и положений основана на достаточном по количеству клиническом материале, современных методах исследования и оптимальной статистической обработке данных. Объем выборки пациентов соответствует поставленным целям и задачам. Полученные результаты исследования проанализированы с помощью современных методов статистического анализа с позиции доказательной медицины. Результаты работы обсуждены и положительно оценены на многих российских и зарубежных форумах.

Апробация работы

Результаты работы были доложены в виде устных докладов на следующих российских и международных конференциях: I Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии (Москва, 2014); XVI Мировой конгресс по гинекологической эндокринологии (Италия, 2014); IV Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения» (Казань, 2014); II Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, 2014); XIV Европейский конгресс по внутренним болезням (Россия, 2015);

XI Европейский конгресс по гинекологии (Чехия, 2015); X Национальный конгресс терапевтов (Россия, 2015); XVII Мировой конгресс по гинекологической эндокринологии (Италия, 2016); III Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии (Москва, 2016); II Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы. Московские чтения» (Москва, 2017); IV Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии (Москва, 2017); III Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2017); XVIII Мировой конгресс по гинекологической эндокринологии (Италия, 2018); II Терапевтический форум «Междисциплинарный больной» (Москва, 2018); XV Мировой конгресс по антивозрастной и эстетической медицине (Монако, 2018).

Апробация диссертации состоялась 12 октября 2018 г. на совместном заседании кафедр поликлинической терапии, эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Личный вклад автора

Автором лично проведен анализ источников литературы по теме исследования, самостоятельно сформулированы цели и задачи исследования, разработан дизайн исследования, проведен отбор больных для включения в исследование, лично проведено общеклиническое обследование.

Автором лично обобщены данные проведенного лабораторно-инструментального обследования, заполнена база данных обследованных женщин, осуществлены статистическая обработка данных, анализ и научное обоснование полученных результатов. Автором лично разработан алгоритм обследования пациенток с центральным гипогонадизмом для выявления признаков преждевременного старения, обоснована необходимость патогенетического лечения преждевременного старения половыми стероидами, сформулированы показания к такому лечению. Автором лично разработаны критерии оценки клинико-патогенетического варианта преждевременного старения.

Некоторые фрагменты диссертационного исследования выполнены совместно с сотрудниками кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедры эндокринологии и кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО

«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедры генетики биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Результаты этих исследований отражены в совместных публикациях и докладах. Личный вклад автора оценивается в 95%.

Связь темы диссертации

с планом научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Номер государственной регистрации темы – 0120090610, проблема 16.00, шифр 036-18.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.30 – «Геронтология и гериатрия» по нескольким областям:

- 2. Изучение процесса старения и старости. Основные механизмы физиологического, преждевременного, патологического старения, процессы антистарения. Разработка методов определения биологического возраста.*
- 3. Морфологические и функциональные возрастные особенности органов и систем. Роль различных факторов в развитии старческих изменений в организме и механизмах формирования старческой полипатии.*
- 4. Разработка принципов профилактической геронтологии и гериатрии, методов и средств в профилактике преждевременного старения и продления жизни.*

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены и активно применяются в клинической работе для ведения пациенток с центральным гипогонадизмом в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко».

Кроме того, результаты исследования внедрены в учебный процесс и применяются при обучении слушателей на кафедре поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, на кафедрах эндокринологии и общей семейной практики (семейной медицины) с курсом гериатрии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 29 печатных работ, из которых 21 публикация в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также приложения. Работа изложена на 210 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу и 31 рисунок. Список литературы содержит 369 источников, из них 84 российских и 285 зарубежных публикаций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на клинической базе кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова (зав. кафедрой – член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Бойцов С.А.) в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

В исследование вошли 176 пациенток с центральным женским гипогонадизмом (основная группа обследуемых): с изолированным центральным гипогонадизмом (n=85) и с гипопитуитаризмом, т.е. сочетанием центрального гипогонадизма и другими видами тропных недостаточностей (n=91). В группе с гипопитуитаризмом сочетание гипогонадизма и вторичного гипотиреоза было у 59 пациенток; гипогонадизма, гипотиреоза и вторичного гипокортицизма у 33; гипогонадизма, гипотиреоза и верифицированной недостаточности соматотропного гормона – у 26. На момент исследования гипотиреоз и гипокортицизм были компенсированы: содержание свободного тироксина (св. Т4) было в пределах референсных значений для здоровых лиц, клинических признаков надпочечниковой недостаточности у больных не отмечалось.

Основная группа. Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет; отсутствие менструаций в течение 12 мес.; уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и/или ФСГ менее 5 Ед/л; компенсация других видов гипофизарной недостаточности (если они есть); отсутствие приема эстроген-гестагенных препаратов в течение предшествующих 12 мес. Критерии исключения: наличие гормонально-активной опухоли любой локализации в момент обследования; концентрации гонадотропинов более 5 Ед/л; облучение гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе; наличие врожденной множественной недостаточности гормонов аденогипофиза; диагностированный синдром поликистозных яичников; наличие тяжелых соматических заболеваний с поражением печени и почек.

Кроме того, были обследованы 53 здоровые женщины репродуктивного возраста (группа сравнения 1) и 58 здоровых женщин в постменопаузе (группа сравнения 2).

Группа сравнения 1. Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет; регулярный менструальный цикл; отсутствие приема оральных контрацептивов в течение предшествующих 12 мес. Критерии исключения: периоды аменореи в анамнезе; ановуляторное бесплодие в анамнезе.

Группа сравнения 2. Критерии включения: возраст старше 50 лет; физиологическая менопауза в возрасте 50 лет и старше; отсутствие приема менопаузальной гормональной терапии. Критерии исключения: периоды аменореи в анамнезе; ановуляторное бесплодие в анамнезе; хирургическая менопауза.

Возраст здоровых женщин репродуктивного возраста и пациенток с центральным гипогонадизмом статистически значимо не отличался ($p=0,93$). Длительность аменореи при центральном гипогонадизме варьировала от 1 года до 22 лет, длительность физиологической постменопаузы – от 1 года до 20 лет, статистически значимых различий в длительности гипоэстрогемии не было.

Общая характеристика обследованных женщин дана в табл. 1.

Таблица 1 – Общая характеристика обследованных женщин

Показатель Me [25; 75]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	p^1	Основная группа Центральный гипогонадизм (n=176)	p^2	Группа сравнения 2 Здоровые в постменопаузе (n=58)	p^3
Возраст, годы	24 [23; 28]	0,93	25 [21; 30]	<0,001	56 [53; 58]	<0,001
Возраст менархе*, годы	12,8 [11,8; 15,2]	0,01	14 [13; 16]	0,03	13,2 [11,2; 15,1]	0,02
Длительность аменореи, годы	-		5,4 [2,3; 10,1]	0,90	6,0 [2,1; 10,0]	

* – для пациенток со вторичной аменореей

p^1 – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 1

p^2 – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 2

p^3 – значимость различий показателей всех изучаемых групп

Общеклинический осмотр пациенток включал стандартный терапевтический осмотр, оценку психоэмоциональных, нейровегетативных, вазомоторных и урогенитальных жалоб, определение индекса массы тела (ИМТ) по стандартной формуле: ИМТ = МАССА ТЕЛА (кг) / РОСТ (m^2), оценку качества жизни.

Оценка качества жизни проводилась с помощью Анкеты общего состояния здоровья (General Health Questionnaire — GHQ-28), которая направлена на выявление минимальных психоэмоциональных расстройств и определяет связанное со здоровьем качество жизни. Качество жизни оценивалось по 4 основным группам параметров: А – общительность, положительные эмоциональные реакции; В – тревожность, нервозность, С – социальная и физическая активность, D – депрессия. Производилось суммирование баллов по каждой группе вопросов и в целом, наименьший балл соответствует наилучшим показателям качества жизни.

Ультразвуковое исследование органов малого таза выполнено при помощи прибора Ultrasound Scanner Type 2012 ADI The Panther фирмы “B&K Medical” (Великобритания), работающего в реальном масштабе времени с использованием трансабдоминального датчика 3,5 мГц и трансвагинального датчика 5–7,5 мГц. Определялись положение матки, ее размеры, оценивалась структура миометрия; толщина, эхогенность и структура эндометрия; размер и структура яичников, объем яичников подсчитывался по формуле $V = [длина \times ширина \times высота] \times 0,479$, где 0,479 – коэффициент поправки на эллипсоидность.

Биохимические показатели исследовались на анализаторе Roche Diagnostics Hitachi 912 (“Roche Diagnostics”, Швейцария) по стандартной методике. Определение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов, щелочной фосфатазы (ЩФ), ионизированного (ион.) кальция, фосфора, гамма-глутамин-транспептидазы (ГГТП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы 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.

Гормональные исследования: уровни эстрадиола, ЛГ и ФСГ, общего тестостерона, пролактина, тиреотропного гормона и св. Т4 исследовались иммуноферментным методом при помощи анализатора Immulite 2000 (“Diagnostic Products Corporation”, США). Определение концентрации ЛГ, ФСГ и половых стероидов у женщин из группы сравнения 1 проводилось на 5–7-й день менструального цикла. Содержания глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) определяли при помощи автоматического иммуно-химического флюориметрического анализатора Autodelphia (“Wallac”, Финляндия), ДГЭАС – иммунохимическим методом с электрохемилюминесцентной детекцией (ECLIA) при помощи анализатора Cobas 6000 (“Roche Diagnostics”, Швейцария).

Подсчет концентрации св. тестостерона осуществлялся по формуле: $cT = ([T] - N[cT])/Kt\{ГСПГ - [T] + N[cT]\}$, где cT – концентрация св. тестостерона в крови; T – концентрация общего тестостерона в крови; $N = KaCa + 1$; Ka – константа ассоциации альбумина с тестостероном ($3,6 \times 10^4$ л/моль); Ca – концентрация альбумина (43 г/л); Kt – константа ассоциации ГСПГ с тестостероном (10^9 л/моль).

Магнитно-резонансная томография головного мозга с прицельным исследованием гипофиза проводилась на высокопольном аппарате Intera Achieva (фирмы “Philips”) со сверхсильной напряженностью магнитного поля 3,0 Тл, в режимах T1- и T2-взвешенных изображений, с использованием импульсных последовательностей SE, TSE, до и после внутривенного введения внеклеточных гадолинийсодержащих контрастных препаратов, в аксиальной, сагитальной и фронтальной плоскостях. Толщина среза составляла 2 мм. Исследование осуществлялось без предварительной подготовки в положении лежа на спине.

Денситометрическое исследование: содержание МПК определяли на денситометре (“Holodgic Discovery A”, США) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Оценку МПК проводили по Z-критерию и T-критерию.

Молекулярно-генетические методы исследования (кафедра генетики биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова) проведены 21 пациентке с центральным гипогонадизмом. Выделение геномной ДНК из цельной венозной крови проводили, используя набор реактивов DNA Prep100 (DIAtom™), по методике, рекомендованной изготовителем. Полимеразная цепная реакция (ПЦР): подбор олигонуклеотидных праймеров осуществляли из данных нуклеотидной последовательности генов, приведенной в базе данных NCBI. Амплификацию всех исследуемых фрагментов генов проводили методом ПЦР.

Олигонуклеотидные праймеры были синтезированы метокси-фосфоамитидным методом в НПФ «Литех» и в Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина. Анализ полученных ПЦР-фрагментов осуществляли методом электрофореза в 2,5% агарозном и/или 8% полиакриламидном гелях с последующей визуализацией в ультрафиолетовом свете после окрашивания бромистым этидием. Метод SSCP-анализа: поиск мутаций в кодирующей последовательности и областях экзон-интронных соединений гена *FGFR1* осуществляли методом анализа конформационного полиморфизма однострессовой ДНК (SSCP-анализа) [Orita M. et al., 1989]. Определение нуклеотидной последовательности ДНК: определение нуклеотидной последовательности ПЦР-фрагментов с выявленной при SSCP-анализе измененной электрофоретической подвижностью проводили методом прямого секвенирования ДНК с использованием прямого или обратного праймеров. Автоматическое секвенирование проводилось согласно протоколу фирмы производителя на приборе ABI Prism 3100 (“Applied Biosystems”, США).

Критерии преждевременного старения и оценка биологического возраста у женщин с центральным гипогонадизмом. Так как критерии старения женской репродуктивной системы по STRAW+10 (стойкая аменорея, уровень ФСГ, число антральных фолликулов, уровни АМГ и ингибина В) не применимы при центральном женском гипогонадизме, для оценки преждевременного старения нами были выбраны следующие параметры: частота психоэмоциональных, нейровегетативных, урогенитальных жалоб и вазомоторных нарушений, показатели ИМТ, состояние органов репродуктивной системы, уровни периферических половых стероидов; показатели липидного и минерального обмена, показатели МПК, качество жизни.

Гормональная терапия была назначена 96 женщинам, которые дали согласие на прием гормональной терапии половыми стероидами и у которых не было противопоказаний для ее применения. Проводилась эстроген-гестагенная терапия: перорально 17β-эстрадиол в индивидуально подобранной дозе от 1 до 4 мг/сут и дидрогестерон в индивидуально подобранной дозе 10–20 мг/сут в циклическом режиме: первые 14 дней прием только 17β-эстрадиола; затем 14 дней прием 17β-эстрадиола и дидрогестерона; без перерывов. Длительность наблюдения составила от 12 до 73 мес. (медиана длительности лечения 60 [36; 68] мес.). Противопоказаниями для гормональной терапии были: наличие опухолей половых и/или молочных желез; рост остаточной ткани опухоли хиазмально-селлярной области при динамическом наблюдении после оперативного лечения; тромбозэмболические заболевания в течение предшествующих 6 мес.; поражение функции печени, острый гепатит.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистической программы Statistica 13.0 для Windows 10.0 с применением методов вариационной статистики для непараметрических данных. Результаты представлены в виде медианы (Me) [интерквартильный размах Q25; Q75]. Для проведения корреляционного анализа использовался метод Спирмена. Для определения статистической значимости различий непрерывных переменных в независимых группах использовался метод Крускала – Уоллиса для множественного сравнения и U-тест Манна – Уитни с поправкой Бонферони для попарного

сравнения групп; в зависимых группах использовались метод Фридмана для множественного сравнения и метод Вилкоксона для сравнения двух групп. Для определения статистической значимости различий категориальных переменных в независимых группах использовался тест хи-квадрат (χ^2), в зависимых группах – тест МакНемара. Критический уровень значимости при статистической проверке гипотез в данном исследовании был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Феномен преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом

Нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы, обычно характерные для постменопаузы, со сходной частотой встречались у женщин постменопаузального возраста и у пациенток молодого возраста с центральным гипогонадизмом (рис. 1А и 1В). Частота выявления «горячих» приливов, которые беспокоили женщину более 5 раз в сутки и значительно нарушали ее самочувствие и работоспособность, также была сходной при центральном гипогонадизме и физиологической постменопаузе (рис. 1С). Однако были и отличия центрального гипогонадизма и физиологической постменопаузы. Умеренные/легкие «горячие» приливы, не нарушающие общее состояние и типичные для большинства женщин в постменопаузе, не беспокоили пациенток с центральным гипогонадизмом. Тахикардия и нарушения ритма сердца также встречались при центральном гипогонадизме значительно реже (см. рис. 1С).

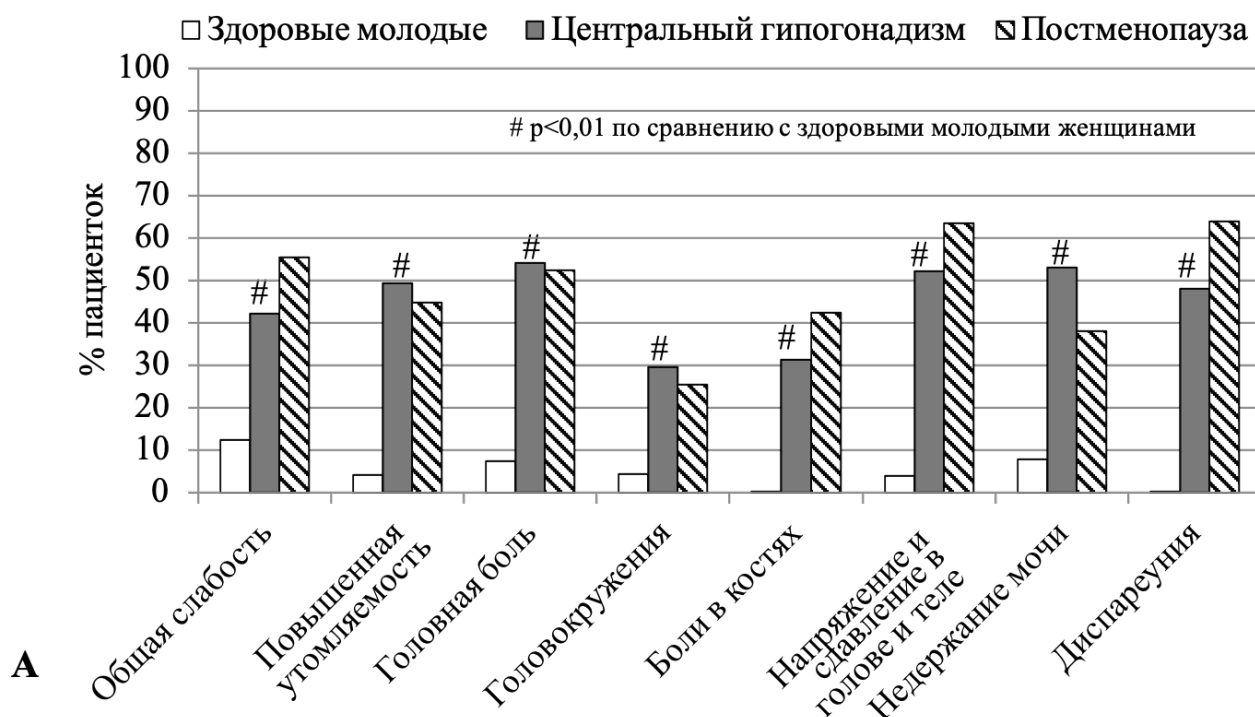


Рисунок 1А – Частота нейровегетативных и генитоуринарных симптомов у обследованных пациенток

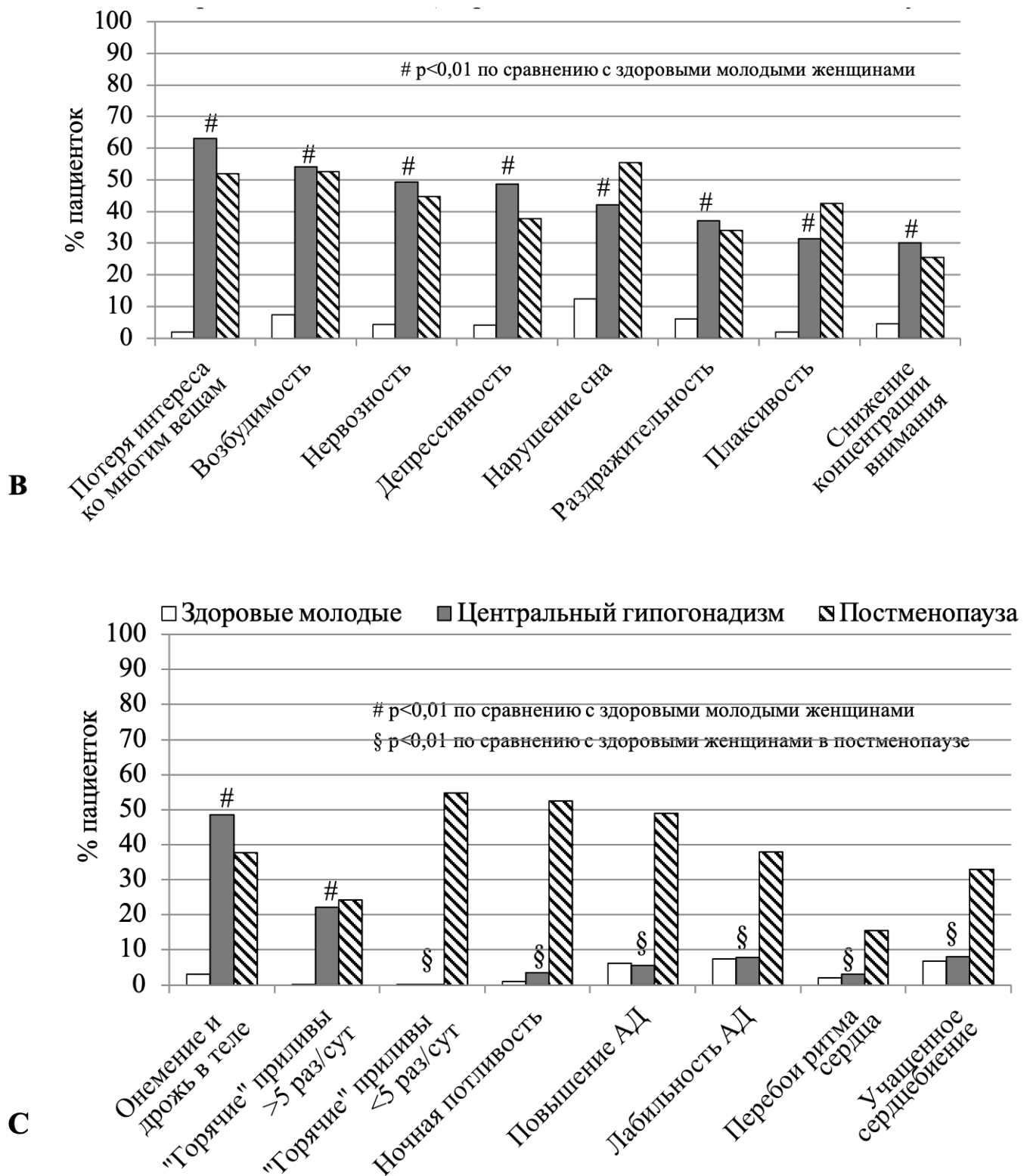


Рисунок 1В–С – Частота психоэмоциональных (В) и вазомоторных (С) симптомов у обследованных пациенток

Стойкое повышение артериального давления (АД) или лабильность АД, характерные для значительной части женщин в постменопаузе, не выявлялись у пациенток с центральным гипогонадизмом, у них отмечался гипотензивный синдром – уровень АД варьировал от 90/60 мм рт. ст. до 110/70 мм рт. ст. у 156/176 (88,6%) пациенток. У пациенток основной группы медиана систолического АД составила 100 [95; 105] мм рт. ст., диастолического АД – 65 [63; 70]

мм рт. ст., что было статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми женщинами сходного возраста (117 [110; 123] мм рт. ст. и 78 [75; 80] мм рт. ст., $p=0,02$ и $p=0,008$, соответственно) и по сравнению с женщинами в постменопаузе (125 [120; 130] мм рт. ст. и 80 [75; 85] мм рт. ст., $p=0,001$ для обоих показателей, соответственно).

Показатели ИМТ в целом в группе женщин с центральным гипогонадизмом равны 22,9 [21,1; 24,9] кг/м², у здоровых молодых женщин – 20,9 [20; 23,5] кг/м², у женщин в постменопаузе – 24,4 [23,2; 27,1] кг/м² ($p=0,002$ при множественном сравнении групп). Доля пациенток с ИМТ ≥ 25 кг/м² составила при центральном женском гипогонадизме 39,7%, среди молодых здоровых женщин – 11% ($p=0,003$ по сравнению с центральным гипогонадизмом) и у женщин в постменопаузе – 48% ($p=0,32$ по сравнению с центральным гипогонадизмом).

Была выявлена прямая корреляционная зависимость между показателями ИМТ и длительностью центрального гипогонадизма ($r=0,36$ $p<0,001$), что подчеркивает влияние длительности гипоэстрогемии на состояние жировой ткани.

По данным ультразвукового исследования органов малого таза отмечено, что объем матки у женщин с центральным гипогонадизмом (17 [12; 24] см³) был значимо меньше объема матки здоровых молодых женщин (41 [38; 46] см³, $p<0,001$) и женщин в постменопаузе (27 [22; 40] см³, $p<0,001$). Объем яичников при центральном гипогонадизме (2,2 [0,5; 4,4] см³) был значимо меньше по сравнению со здоровыми молодыми женщинами (9,2 [8,0; 9,8] см³, $p<0,001$), хотя и несколько превышал показатели женщин в постменопаузе (1,0 [0,5; 2,0] см³, $p=0,03$).

У пациенток с центральным гипогонадизмом концентрации как эстрадиола, так и общего и св. тестостерона, а также ДГЭАС были статистически значимо ниже по сравнению с таковыми у здоровых женщин сходного – молодого/зрелого – возраста, однако не отличались от аналогичных показателей женщин в постменопаузе (табл. 2).

Таблица 2 – Содержание периферических половых гормонов у обследованных женщин

Показатель Me [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	p^1	Основная группа Центральный гипогонадизм (n=176)	p^2	Группа сравнения 2 Здоровые в постменопаузе (n=58)	p^3
Эстрадиол, пмоль/л	167 [114; 248]	<0,001	37,5 [33; 58]	0,81	57 [50; 73]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	1,1 [0,8; 1,4]	<0,001	0,45 [0,1; 1,01]	0,32	0,54 [0,39; 0,6]	0,003
Св. тестостерон, пмоль/л	12,4 [9,15; 16,5]	<0,001	8,63 [2,7; 10,8]	0,11	8,6 [8,0; 9,7]	<0,001
ДГЭАС, нмоль/л	5430 [4490; 6750]	<0,001	2300 [230; 5690]	0,83	2311 [2160; 2900]	0,002

p^1 – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 1

p^2 – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 2

p^3 – значимость различий показателей всех изучаемых групп

По уровням периферических половых стероидов состояние женщин молодого/зрелого возраста с центральным женским гипогонадизмом соответствовало постменопаузе.

Были проанализированы взаимосвязи концентраций половых стероидов и ИМТ. Корреляций ИМТ с уровнем эстрогенов не отмечено, при этом обнаружены обратные статистически значимые взаимозависимости между ИМТ и концентрациями общего тестостерона ($r=-0,554$ $p<0,001$), а также ДГЭАС ($r=-0,434$, $p=0,002$), что свидетельствует о вкладе гипоандрогенемии в формирование ожирения у пациенток с центральным гипогонадизмом.

При анализе биохимических показателей у обследованных женщин отмечено, что содержание холестерина и триглицеридов у пациенток с центральным гипогонадизмом было статистически значимо выше показателей здоровых женщин молодого/зрелого возраста, и в то же время не отличалось от показателей женщин в постменопаузе (табл. 3).

Таблица 3 – Биохимические показатели крови у обследованных женщин

Показатель Me [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	p^1	Основная группа Центральный гипогонадизм (n=176)	p^2	Группа сравнения 2 Здоровые в пост- менопаузе (n=58)	p^3
Холестерин, ммоль/л	4,8 [4,0; 5,2]	<0,001	5,8 [5,1; 6,5]	0,79	6,1 [5,4; 6,6]	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	0,7 [0,6; 0,8]	<0,001	1,4 [0,8; 1,7]	0,88	1,6 [0,6; 1,9]	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,8 [1,4; 2,7]	0,27	1,7 [1,2; 2,6]	0,23	1,5 [1,2; 2,5]	0,064
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,3; 3,3]	0,51	3,1 [2,3; 3,5]	0,08	3,5 [2,8; 4,2]	0,054
Кальций ион., ммоль/л	1,06 [1,02; 1,11]	<0,001	1,16 [1,10; 1,19]	0,11	1,16 [1,14; 1,18]	<0,001
Фосфор, ммоль/л	1,27 [1,13; 1, 53]	0,07	1,11 [1,08; 1,2]	0,12	1,31 [1,23; 1,49]	0,06
ЩФ, Мед/л	139 [125; 150]	0,006	162 [141; 232]	0,08	183 [137; 240]	0,009

p^1 – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 1

p^2 – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 2

p^3 – значимость различий показателей всех изучаемых групп

Частота гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии при центральном женском гипогонадизме составила 73,2 и 41,5% соответственно, что было статистически значимо выше по сравнению с молодыми здоровыми женщинами (15,4 и 0%, $p<0,001$) и не отличалось от показателей женщин в постменопаузе (76,9 и 42,4%, $p=0,79$ и $p=0,81$). Относительный риск развития гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии был статистически значимо выше при центральном гипогонадизме у женщин молодого возраста (медиана календарного возраста

24 года) по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста и составлял 4,99 [доверительный интервал (ДИ) 95% 2,37–10,52 $p < 0,001$]. Относительный риск развития гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у женщин в постменопаузе (медиана календарного возраста 56 лет) по сравнению с молодыми здоровыми женщинами по данным нашего исследования составил 5,14 [ДИ 95% 2,39–11,05, $p < 0,001$], т.е. был сравнимым с аналогичным показателем у женщин с центральным гипогонадизмом.

При проведении корреляционного анализа выявлены обратные взаимозависимости между концентрациями эстрадиола и холестерина ($r = -0,402$, $p < 0,001$), триглицеридов ($r = -0,365$, $p < 0,001$).

Кроме того, обнаружены обратные взаимозависимости между концентрациями общего тестостерона и холестерина ($r = -0,403$, $p < 0,001$), триглицеридов ($r = -0,371$, $p < 0,001$); ДГЭАС и холестерина ($r = -0,353$, $p = 0,002$), триглицеридов ($r = -0,434$, $p < 0,001$); а также прямая корреляция между концентрациями ДГЭАС и ХС ЛПВП ($p = 0,415$, $p = 0,017$).

Гипоэстрогемия и гипоандрогемия (в том числе снижение ДГЭАС) были факторами риска развития дислипидемии (т.е. маркера преждевременного старения) у пациенток молодого возраста с центральным гипогонадизмом.

Показатели кальция и фосфора у всех обследованных пациенток не выходили за пределы референсных значений (см. табл. 3, с. 19). Но при центральном женском гипогонадизме концентрации ион. кальция и ЩФ статистически значимо превышали показатели здоровых женщин аналогичного возраста, в то время как по сравнению с женщинами в постменопаузе значимых различий этих показателей не обнаружено. Повышение уровней ион. кальция и ЩФ можно расценить как косвенные маркеры повышения костного обмена (за счет усиления костной резорбции) на фоне дефицита половых стероидов вследствие центрального гипогонадизма. Это подтверждается данными исследования уровня маркера костной резорбции С-концевого телопептида: у пациенток с гипогонадизмом ($n = 28$) он был статистически значимо выше, чем у здоровых женщин молодого возраста ($n = 25$): 0,84 [0,54; 1,21] и 0,54 [0,53; 0,58] нг/мл соответственно ($p = 0,025$). Наблюдалась статистически значимая прямая корреляционная зависимость между длительностью аменореи и концентрацией С-концевого телопептида ($r = 0,78$, $p < 0,001$), что говорит о прогрессирующей активизации костной резорбции при персистенции центрального гипогонадизма. Взаимозависимостей между уровнями кальция, ЩФ и длительностью гипогонадизма не обнаружено. Однако были выявлены статистически значимые обратные корреляции между уровнями кальция и эстрадиола ($p = 0,375$, $p = 0,001$), ЩФ и эстрадиола ($p = 0,421$, $p = 0,002$), кальция и общего тестостерона ($p = 0,394$, $p = 0,001$), кальция и ДГЭАС ($p = 0,367$, $p = 0,004$), ЩФ и ДГЭАС ($p = 0,472$, $p = 0,002$). Это подчеркивает важную роль дефицита эстрогенов и андрогенов в активизации процессов минерального обмена, что в конечном итоге приводит к дефициту МПК.

По данным проведенной денситометрии оказалось, что у женщин с центральным гипогонадизмом Z-критерий в поясничных позвонках широко варьировал от -4,2 до 1,2 стандартного отклонения (SD), медиана -2,0 [-2,8; -1,0] SD, в бедре в целом – от -2,8 до 1,7 SD, медиана -1,0 [-1,8; -0,4] SD; выраженный дефицит костной массы (≤ -2 SD по сравнению

с возрастной нормой) отмечен в поясничных позвонках у 51,8% пациенток, и в бедре – у 18,4% пациенток; показатели МПК в пределах от -1 до -2 SD были отмечены еще у 24,7% пациенток в позвоночнике и у 24,5% пациенток – в бедре.

При проведении корреляционного анализа обнаружена обратная статистически значимая зависимость между продолжительностью гипогонадизма и МПК поясничных позвонков ($r=-0,623$, $p<0,001$), а также МПК в бедре ($r=-0,474$, $p=0,002$). Было также отмечено снижение МПК с возрастом, т.е. у пациенток с центральным гипогонадизмом не формировалась пиковая костная масса, и в дальнейшем усугублялся дефицит МПК.

Не было получено корреляций между МПК и содержанием эстрадиола, концентрациями кальция и ЩФ. Но были выявлены прямые статистически значимые корреляционные зависимости между показателями МПК (в $г/см^2$) в бедре и концентрациями общего тестостерона ($r=0,524$, $p=0,006$), ДГЭАС ($r=0,583$, $p=0,002$), а также показателями МПК в поясничных позвонках и концентрацией общего тестостерона ($r=-0,442$, $p=0,018$). Это свидетельствует о вкладе андрогенной недостаточности в формирование дефицита костной ткани у женщин при центральном гипогонадизме.

Была также проведена оценка МПК по Т-критерию у пациенток основной группы и у женщин в постменопаузе (рис. 2).

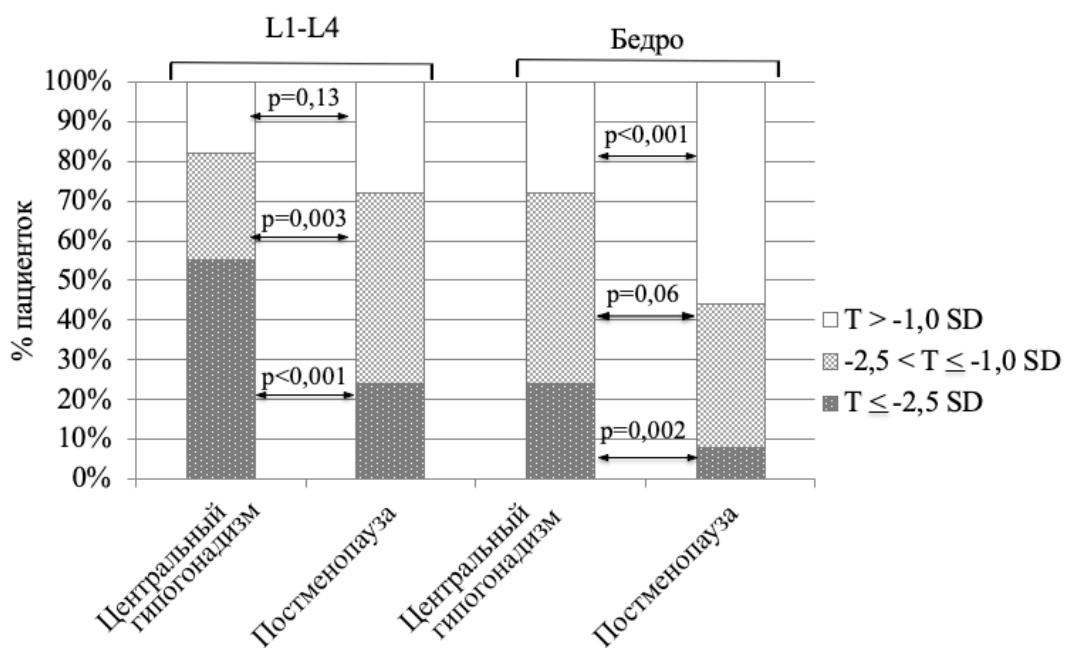


Рисунок 2 – Сравнение показателей Т-критерия при центральном женском гипогонадизме и в постменопаузе

Показатели Т-критерия >-1 SD в поясничных позвонках при центральном гипогонадизме и в постменопаузе встречаются с одинаковой частотой, при этом частота Т-критерия $\leq -2,5$ SD статистически значимо выше при центральном гипогонадизме. Доля женщин со сниженными показателями МПК в бедре статистически значимо больше при центральном гипогонадизме по сравнению с женщинами в постменопаузе. Показатели Т-критерия >-1 SD в поясничных позвонках при центральном гипогонадизме

и в постменопаузе встречаются с одинаковой частотой, однако частота Т-критерия $\leq -2,5$ SD статистически значимо выше при центральном гипогонадизме. Доля женщин со сниженными показателями МПК в бедре по Т-критерию статистически значимо больше при центральном гипогонадизме по сравнению с женщинами в постменопаузе.

Качество жизни при центральном женском гипогонадизме было снижено по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного календарного возраста (за счет снижения уровня положительных эмоциональных реакций, а также повышения уровня тревожности, нервозности и депрессии) (табл. 4), но не отличалось от показателей здоровых женщин в постменопаузе среднего/пожилого возраста.

Таблица 4 – Качество жизни согласно опроснику GHQ-28 у обследованных пациенток

Показатель, баллы Me [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=47)	p ¹	Основная группа Центральный гипогонадизм (n=90)	p ²	Группа сравнения 2 Здоровые в пост- менопаузе (n=50)	p ³
Положительные эмоциональные реакции	9 [8; 14]	<0,001	17 [14; 19]	0,6	15 [13; 18]	<0,001
Тревожность, нервозность	2 [0; 4]	<0,001	12 [4; 13]	0,4	13 [4; 14]	0,058
Социальная и физическая активность	14 [12; 15]	0,09	15 [14; 17]	0,12	15 [13; 17]	0,1
Депрессивность	2 [0; 4]	<0,001	6 [2; 12]	0,3	7 [3; 12]	<0,001
Общее качество жизни	28 [24; 32]	<0,001	51 [35; 60]	0,4	50 [34; 61]	<0,001

p¹ – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 1

p² – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 2

p³ – значимость различий показателей всех изучаемых групп

Уровни половых стероидов прямо коррелировали с социальной и физической активностью (эстрадиол $r=0,45$, $p=0,004$; общий тестостерон $r=0,54$, $p<0,001$; ДГЭАС $r=0,5$, $p=0,001$), качеством сна (эстрадиол $r=0,33$, $p=0,04$; общий тестостерон $r=0,47$, $p=0,02$; ДГЭАС $r=0,45$, $p=0,003$) и обратно – с нервозностью, тревожностью (эстрадиол $r=-0,44$, $p=0,005$; общий тестостерон $r=-0,57$, $p<0,001$; ДГЭАС $r=-0,45$, $p=0,004$) и депрессивностью (эстрадиол $r=-0,33$, $p=0,04$; общий тестостерон $r=-0,67$, $p<0,001$; ДГЭАС $r=-0,55$, $p<0,001$).

По результатами проведенного нами исследования видно, что частота нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений, генитоуринарных жалоб, состояние репродуктивной системы, уровни периферических половых стероидов – эстрогенов, тестостерона, ДГЭАС, а также показатели липидного спектра и минерального обмена значительно отличаются от показателей здоровых женщин аналогичного возраста и при этом сравнимы с таковыми у здоровых женщин в постменопаузе более старшего возраста,

претерпевающих физиологические изменения естественного возрастного старения. Схожие данные были получены при оценке МПК и качества жизни. Это дало основание документировать феномен преждевременного старения у пациенток этой группы (табл. 5).

Таблица 5 – Параметры определения биологического возраста при центральном женском гипогонадизме

Клинические и гормонально-метаболические параметры	Здоровые молодые	Центральный гипогонадизм	Здоровые постменопауза
Календарный возраст, годы (Me)	24	24	56
	<i>Не отличается</i>		
Частота психоэмоциональных жалоб	Низкая	Высокая	Высокая
	<i>Не отличается</i>		
Частота нейровегетативных жалоб	Низкая	Высокая	Высокая
	<i>Не отличается</i>		
Частота генитоуринарных жалоб	Крайне низкая	Высокая	Высокая
	<i>Не отличается</i>		
ИМТ	20,9	22,9	24,4
	<i>Менее выраженное повышение*</i>		
Признаки инволюции репродуктивной системы	Нет	Выражены	Выражены
	<i>Не отличаются</i>		
Уровни эстрогенов	Физиологические	Низкие	Низкие
	<i>Не отличаются</i>		
Уровни андрогенов	Физиологические	Низкие	Низкие
	<i>Не отличаются</i>		
Уровни холестерина и триглицеридов	Физиологические	Повышены	Повышены
	<i>Не отличаются</i>		
Маркеры костного обмена	Физиологические	Повышены	Повышены
	<i>Не отличаются</i>		
Дефицит МПК	Не исследовался	Повышены	Повышены
	<i>Более выраженное снижение*</i>		

* – по сравнению с менопаузой

При календарном возрасте пациенток с центральным гипогонадизмом от 18 до 44 лет (т.е. относящимся к молодому/зрелому возрастному периоду по критериям Всемирной организации здравоохранения) их многие биологические параметры соответствуют женщинам в постменопаузе с календарным возрастом от 51 до 66 лет (т.е. относящимся к среднему/пожилому возрастному периоду по критериям Всемирной организации здравоохранения). Это позволяет сделать вывод: биологический возраст пациенток с центральным гипогонадизмом соответствует таковому женщин старшей возрастной группы.

Дебют центрального гипогонадизма у обследуемых пациенток наблюдался в возрасте от 13 до 40 лет (медиана 21 [18; 26] год), тогда как возраст физиологической менопаузы составил

от 45 до 55 лет (медиана 51 [50; 52] год). Несмотря на это, через равный промежуток времени¹ их биологический возраст оказался схожим, что говорит о значительном ускорении темпов старения при центральном женском гипогонадизме.

Преждевременное старение при центральном гипогонадизме имеет особенности, отличные от естественного старения в постменопаузе, но так же, как физиологическое старение, характеризуется гетерохронностью и гетеротопностью.

Примером гетерохронности процессов старения при центральном женском гипогонадизме служит выраженная инволюция органов репродуктивной системы и «метаболическое» старение, при этом сохраняются темпы естественного старения кожных покровов.

Гетеротропность преждевременного старения характерна для клинических проявлений и состояния сердечно-сосудистой системы. У пациенток с центральным гипогонадизмом встречаются нейровегетативные и психоэмоциональные жалобы, а также генитоуринарные нарушения, похожие на проявления естественного климактерического синдрома, при этом редко встречаются вазомоторные симптомы, типичные для большинства женщин в естественной постменопаузе. Что касается естественного старения сердечно-сосудистой системы, с возрастом у большинства женщин наблюдается повышение уровня или лабильность АД, особенно часто эти явления начинаются в перименопаузе; кроме того, в этот период дебютируют значимые атерогенные изменения липидного спектра. У женщин молодого календарного возраста с центральным гипогонадизмом отмечаются изменения липидного спектра, сравнимые с женщинами в естественной постменопаузе, но для них не характерно повышение АД.

При центральном гипогонадизме также нарушается гетерокатефтенность естественного старения женского организма. У здоровых женщин в период менопаузального перехода и в ранней постменопаузе повышается уровень гонадотропинов, в первую очередь ФСГ. Это следствие старения яичника, которое проявляется в снижении продукции половых стероидов на фоне истощения овариального запаса. Эти процессы совпадают по времени с началом старения других органов и систем. Вместе с тем при центральном женском гипогонадизме выработка ФСГ и ЛГ повреждена, и поэтому даже при низких уровнях эстрогенов и андрогенов не наблюдается повышения секреции гонадотропинов вне зависимости от выраженности старения половых желез.

Факторы, влияющие на проявления преждевременного старения при центральном женском гипогонадизме

Были проанализированы клинические, гормональные и метаболические показатели преждевременного старения в зависимости от состояния гипоталамо-гипофизарной области (наличие или отсутствие органического поражения), наличия других видов гипофизарных

¹ Длительность гипогонадизма между этими группами пациенток не отличалась (см. табл. 1, с. 13).

дефицитов (гипопитуитаризм или изолированный гипогонадизм), а также от времени дебюта заболевания (до или после пубертата, первичная или вторичная аменорея).

Для уточнения диагностических критериев центрального гипогонадизма у пациенток с интактным состоянием гипоталамо-гипофизарной области были проанализированы базальные уровни гонадотропинов у 46 женщин с идиопатическим центральным гипогонадизмом: у 19/46 (41,3%) пациенток зафиксирован сниженный уровень ЛГ на фоне уровня ФСГ в пределах референсных значений, у 15/46 (32,6%) отмечалось снижение обоих показателей, и у 12/46 (26,1%) оба показателя оставались в пределах формальных референсных значений. Ни у одной пациентки не было выявлено изолированного снижения уровня ФСГ. При проведении ROC-анализа было показано, что случайный базальный уровень ФСГ $<5,05$ Ед/л был маркером центрального гипогонадизма с чувствительностью 76,5% и специфичностью 74,3%, случайный базальный уровень ЛГ $<1,9$ Ед/л был маркером центрального гипогонадизма с чувствительностью 78,3% и специфичностью 94,6%. При совмещении этих двух показателей чувствительность и специфичность не возросла и оставалась такой же, как для базального уровня ЛГ (рис. 3).

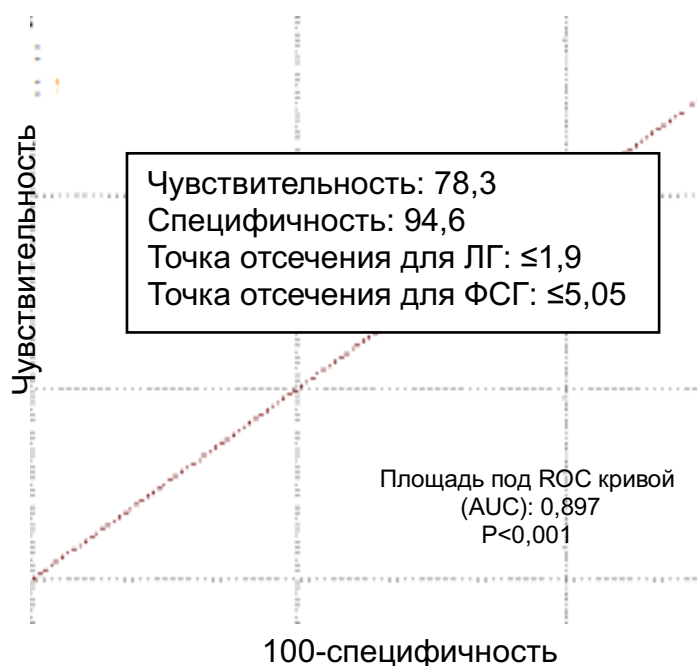


Рисунок 3 – Диагностическая ценность базальных уровней ФСГ и ЛГ в диагностике центрального гипогонадизма у женщин без органического поражения гипоталамо-гипофизарной области

Кроме того, было проведено исследование количественной экспрессии мРНК генов, участвующих в регуляции гонадотропной функции, – *WDR11*, *DUSP6*, *PROK2*, *CHD7*, *GNRHR* и *GNRHI* – у 15 женщин с идиопатическим центральным гипогонадизмом (возраст от 18 до 29 лет, длительность заболевания от 2 до 15 лет, 5 – с аменореей I, 10 – с аменореей II) и 19 здоровых женщин из группы сравнения 1 (возраст от 19 до 37 лет).

Сравнение экспрессионных профилей пациенток с идиопатическим центральным гипогонадизмом и женщин контрольной группы дано в табл. 6.

Таблица 6 – Индивидуальные особенности экспрессионных профилей исследованных генов у пациенток с идиопатическим центральным гипогонадизмом в сравнении с показателями контрольной группы

Пациенты	Гены					
	<i>GNRHR</i>	<i>GNRHI</i>	<i>PROK2</i>		<i>WDR11</i>	<i>DUSP6</i>
A	↓	↓		↑↑↑		
B	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑↑↑	↑
C	↑↑	↑↑↑			↑	↑
D	↓↓	↑↑↑		↑↑↑		↑
E		↑↑	↑	↑		↓
F		↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↓
G	↑↑↑		↑↑	↓		
H	↓↓	↑↑↑	↑↑↑↑↑↑	<i>CHD7</i>	↓	↑↑↑
I	↑			↓	↑	↑
J	↓↓	↓	↑↑↑		↑	↑↑↑
K	↓↓	↓↓	↑↑↑		↑↑↑	↓
L	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓↓	↓	↑↑↑
M	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑	↑↑↑
N	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓	
Q	↑	↑↑	↑↑↑↑↑↑	↑↑		↑↑↑

Количественная экспрессия вышеуказанных генов отличалась от нормальных паттернов экспрессии контрольной группы у каждой из пациенток. Наиболее часто отмечались изменения экспрессии генов *GNRHR* (у 13 из 15 пациенток), *GNRHI* (14/15) и *DUSP6* (12/15). Во всех представленных случаях регистрировали отклонения экспрессии не одного, а нескольких – от 2 до 5 – генов у каждой пациентки. Отклонения в экспрессии генов были разнонаправленными, и не было найдено сходных изменений в зависимости от типа аменореи и анамнестических факторов. Измерение мРНК-экспрессии определенных генов может стать перспективным методом диагностики центрального уровня нарушений при репродуктивных расстройствах у женщин с отсутствием органических изменений гипоталамо-гипофизарной области по данным магнитно-резонансной томографии.

У женщин с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области и сопутствующими (помимо гонадотропной) гипофизарными недостаточностями по сравнению с пациентками с идиопатическим и изолированным центральным гипогонадизмом большинство клинических симптомов отмечалось значительно чаще: соответственно, общая слабость у 76–74 и 18–16%, повышенная утомляемость – у 100–100 и 14–12%, головные боли – у 72–72 и 22–20%, головокружения – у 38–40 и 20–20%; боли в костях – у 46–44 и 24–22%, онемение и дрожь в теле – 62–62 и 38–36%, напряжение и чувство сдавления в голове и теле – у 74–76 и 62–64%, потеря интереса ко многим вещам – у 100–96 и 42–44%, возбудимость – у 74–72 и 36–38%, нервозность – у 100–90 и 32–30%, депрессивность – у 100–96 и 22–22%, нарушения сна – у 72–68 и 30–34%; раздражительность – у 38–36 и 36–32%, плаксивость – у 42–42 и 30–32%,

снижение концентрации внимания – у 100–100 и 8–6%, диспареуния – у 57–59 и 54–52%, недержание мочи у 74–78 и 10–8%. Различий в частоте общесоматических, нейровегетативных, психоэмоциональных жалоб в зависимости от времени дебюта заболевания не было.

ИМТ был статистически значимо выше при органическом поражении гипоталамо-гипофизарной области по сравнению с идиопатическим центральным гипогонадизмом – 23,5 [21; 29] и 20,4 [19,3; 23,0] кг/м² соответственно (p<0,001), а также при гипопитуитаризме по сравнению с изолированным гипогонадизмом – 24,6 [21,8; 28] и 20,2 [19,1; 22,8] кг/м² соответственно (p<0,001). ИМТ подгруппы с изолированным гипогонадизмом не отличался от показателей здоровых молодых женщин (p=0,37), а подгруппы с гипопитуитаризмом – от показателей женщин в постменопаузе (p=0,35). ИМТ был также выше у пациенток с первичной аменореей по сравнению со вторичной – 23,8 [21; 26,9] и 20 [19,1; 24,5] кг/м² соответственно (p=0,033).

Объем матки и яичников не различался у пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области и гипопитуитаризмом по сравнению с пациентками с идиопатическим и изолированным центральным гипогонадизмом, но был меньше у пациенток с первичной аменореей по сравнению со вторичной: объем матки 10,0 [8,0; 16,3] и 15,6 [12,5; 19,6] см³ (p=0,002); объем яичников – 1,2 [0,5; 2,4] и 3,3 [2,0; 5,8] см³ соответственно (p<0,001).

Различий в концентрациях эстрадиола между подгруппами выявлено не было, однако при органическом поражении гипоталамо-гипофизарной области и гипопитуитаризме по сравнению с изолированным вариантом центрального гипогонадизма было более выражено снижение концентрации андрогенов: при первых отмечалось значимое снижение общего / св. тестостерона и ДГЭАС (табл. 7А), тогда как при вторых – только умеренное снижение уровня тестостерона (табл. 7В).

Таблица 7А – Отличия гормонально-метаболических нарушений у различных подгрупп пациенток с центральным гипогонадизмом

Показатель Ме [25%; 75%]	Изолированный центральный гипогонадизм (n=91)	Гипопитуитаризм (n=85)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	0,85 [0,6; 1,0]	0,1 [0,1; 0,2]	<0,001
Св. тестостерон, пмоль/л	7,0 [4,8; 9,0]	1,4 [0,6; 2,0]	<0,001
ДГЭАС, нмоль/л	3590 [2747; 6630]	128 [73; 850]	0,002
Холестерин, ммоль/л	5,3 [4,8; 6,2]	5,9 [5,52; 6,6]	0,013
Триглицериды, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,11]	1,35 [1,1; 2,1]	<0,001

Таблица 7В – Отличия гормонально-метаболических нарушений у различных подгрупп пациенток с центральным гипогонадизмом

Показатель Ме [25%; 75%]	Идиопатический центральный гипогонадизм (n=85)	Органическое поражение гипоталамо- гипофизарной области (n=91)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	1,0 [0,7; 1,2]	0,1 [0,1; 0,5]	<0,001
Св. тестостерон, пмоль/л	7,0 [4,7; 9,1]	1,5 [0,6; 1,9]	<0,001
ДГЭАС, нмоль/л	5224 [3028; 6600]	265 [121; 1461]	<0,001
Холестерин, ммоль/л	5,25 [4,5; 6,1]	6,15 [5,3; 6,6]	0,013
Триглицериды, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,11]	1,4 [1,05; 2,45]	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л	1,89 [1,32; 2,2]	1,4 [1,11; 1,60]	0,023

Концентрации холестерина и триглицеридов были более высокими в подгруппах пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области и гипопитуитаризмом по сравнению с женщинами с идиопатическим и изолированным центральным гипогонадизмом (см. табл. 7А и 7В), но не различались у пациенток с первичной и вторичной аменореей.

Концентрации ион. кальция, фосфора и ЩФ статистически значимо не отличались между всеми подгруппами.

Показатели состояния костной ткани также не отличались в подгруппах пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области и гипопитуитаризмом по сравнению с женщинами с идиопатическим и изолированным центральным гипогонадизмом, но были ниже у пациенток с первичной аменореей по сравнению с пациентками со вторичной аменореей: L1–L4 Z-критерий -2,45 [-2,9; -1,9] и -1,2 [-1,9; -0,6] SD ($p < 0,001$), L1–L4 МПК 880 [0,840; 0,999] и 1,040 [0,963; 1,087] г/см² ($p = 0,003$), L1–L4 МПК 74 [72; 84] и 88 [82; 92]% ($p = 0,002$); бедро Z-критерий -1,6 [-2,35; -0,75] и -0,7 [-1,4; -0,3] SD ($p = 0,047$); бедро МПК 0,800 [0,731; 0,900] и 0,920 [0,823; 0,984] г/см² ($p = 0,039$), бедро МПК 84 [73; 91] и 94 [88; 96]% ($p = 0,037$) соответственно.

Количество баллов, характеризующих качество жизни, было выше у пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области по сравнению с идиопатическим центральным гипогонадизмом (60 [49; 65] и 32 [28; 36], $p < 0,001$), а также при гипопитуитаризме по сравнению с изолированным центральным гипогонадизмом (61 [48; 64] и 30 [27; 36], $p < 0,001$), но не отличалось у пациенток с первичной и вторичной аменореей (49 [35; 58] и 52 [37; 61], $p = 0,87$).

Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод, что такие патогенетические факторы, как органическое поражение гипоталамо-гипофизарной области, наличие других гипофизарных недостаточностей, а также отсутствие пубертата оказывали влияние на клиничко-биохимические проявления преждевременного старения (табл. 8). Органические изменения гипоталамо-гипофизарной области у большинства (91%) пациенток

были ассоциированы с наличием гипопитуитаризма (т.е. фактически это можно считать единым патогенетическим фактором).

Таблица 8 – Вклад различных патогенетических факторов в формирование клинической картины преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом

Проявления старения	Фактор		
	Органические повреждения гипоталамо-гипофизарной области по сравнению с отсутствием изменений	Гипопитуитаризм по сравнению с изолированным центральным гипогонадизмом	Первичная аменорея (отсутствие пубертата) по сравнению со вторичной аменореей
Нейровегетативные жалобы	Более выражены	Более выражены	<i>Нет различий</i>
Психоэмоциональные жалобы	Более выражены	Более выражены	<i>Нет различий</i>
Повышение ИМТ	Более выражено	Более выражено	Более выражено
Признаки инволюции репродуктивной системы	<i>Нет различий</i>	<i>Нет различий</i>	Более выражены
Уровни эстрогенов	<i>Нет различий</i>	<i>Нет различий</i>	<i>Нет различий</i>
Уровни андрогенов	Более низкие	Более низкие	Более низкие
Уровни холестерина и триглицеридов	Более высокие	Более высокие	<i>Нет различий</i>
Показатели минерального обмена	<i>Нет различий</i>	<i>Нет различий</i>	<i>Нет различий</i>
Дефицит МПК	<i>Нет различий</i>	<i>Нет различий</i>	Более выражен
Снижение качества жизни	Более выражено	Более выражено	<i>Нет различий</i>

Способ определения стадии старения репродуктивной системы при центральном женском гипогонадизме

При центральном женском гипогонадизме персистирующая аменорея и низкие уровни ФСГ являются клинико-лабораторными признаками заболевания и не отражают стадии старения репродуктивной системы. У большинства пациенток с центральным гипогонадизмом отмечено низкое число антральных фолликулов, однако это может отражать отсутствие центральной регуляции, а не истощение фолликулярного аппарата яичников. Именно поэтому при центральном женском гипогонадизме невозможно использовать стандартные критерии оценки стадии старения репродуктивной системы.

У пациенток с первичной аменореей (т.е. с отсутствием спонтанного менархе) отмечается *полное выпадение репродуктивного периода*. Из-за органического повреждения гипоталамо-гипофизарной системы в допубертатный период или из-за соответствующих генетических дефектов не происходит включения синтеза и секреции гонадотропин-рилизинг гормона и/или гонадотропинов. Отмечается задержка полового развития, не происходит развития

репродуктивной системы и созревания внерепродуктивных органов-мишеней половых стероидов. Без лечения состояние репродуктивной системы остается на допубертатном уровне, отсутствует ее дальнейшее развитие. Это обуславливает более грубые проявления гипогонадизма. Так как половые стероиды играют важную роль в формировании костной массы, такое состояние ассоциировано с более выраженным дефицитом костной плотности. Вне зависимости от причины центрального гипогонадизма – с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области или без – при таком состоянии невозможно спонтанное становление менструальной и детородной функций (табл. 9).

Таблица 9 – Критерии определения и обозначения стадии старения репродуктивной системы у пациенток с центральным гипогонадизмом

Критерии определения стадии старения	Органическое поражение гипоталамо-гипофизарной системы	Интактное состояние гипоталамо-гипофизарной системы
ПЕРВИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ (ОТСУТСТВИЕ МЕНАРХЕ)		
Виды центрального гипогонадизма	Гипопитуитаризм, изолированный гипогонадизм	Изолированный гипогонадизм
Обратимость утраты репродуктивной функции	Необратимая утрата репродуктивной функции	
Предлагаемое определение стадии репродуктивного старения	<i>Полное выпадение репродуктивного периода</i>	
ВТОРИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ		
Виды центрального гипогонадизма	Гипопитуитаризм, изолированный гипогонадизм	Изолированный гипогонадизм
Обратимость утраты репродуктивной функции	Необратимая утрата репродуктивной функции	В ряде случаев обратимая потеря репродуктивной функции
Предлагаемое определение стадии репродуктивного старения	<i>«Центральная постменопауза»</i>	<i>Неопределенная стадия старения</i>

У пациенток с формированием центрального женского гипогонадизма после пубертата (при вторичной аменорее) происходит спонтанное становление менструальной функции, однако, в зависимости от времени дебюта заболевания, значительно сокращается длительность репродуктивного периода (см. табл. 9).

Если в физиологических условиях длительность репродуктивного периода составляет в среднем 37–40 лет, то в обследованной когорте пациенток с центральным гипогонадизмом молодого возраста она варьировала от 2 до 10 лет. Это значит, что было существенно сокращено время физиологического, протективного воздействия половых стероидов на репродуктивные и внерепродуктивные органы-мишени. Изменения, которые должны были быть ассоциированы с физиологическим снижением уровня эстрогенов в возрасте после 50 лет, развились гораздо

раньше положенного времени, т.е. речь идет о преждевременном старении на фоне преждевременного снижения половых стероидов.

У пациенток со вторичной аменореей для определения стадии старения репродуктивной системы необходимо учитывать состояние гипоталамо-гипофизарной области. Необратимое прекращение менструальной функции на фоне органического поражения гипоталамо-гипофизарной области можно считать «центральной менопаузой», а дальнейшее состояние репродуктивной системы можно определить как *постменопаузальное* вне зависимости от календарного возраста пациентки и состояния овариального резерва, уровней ФСГ и АМГ. Остается лишь подгруппа пациенток с постпубертатным центральным гипогонадизмом на фоне интактного состояния гипоталамо-гипофизарной области, у них в ряде случаев менструальная функция восстанавливается. В нашем исследовании у 10 из 50 (20%) пациенток с постпубертатным гипогонадизмом через 12–32 мес. приема гормональной терапии восстановилась спонтанная менструальная функция. По этой причине у женщин этой подгруппы стадию старения репродуктивной системы определить не удастся.

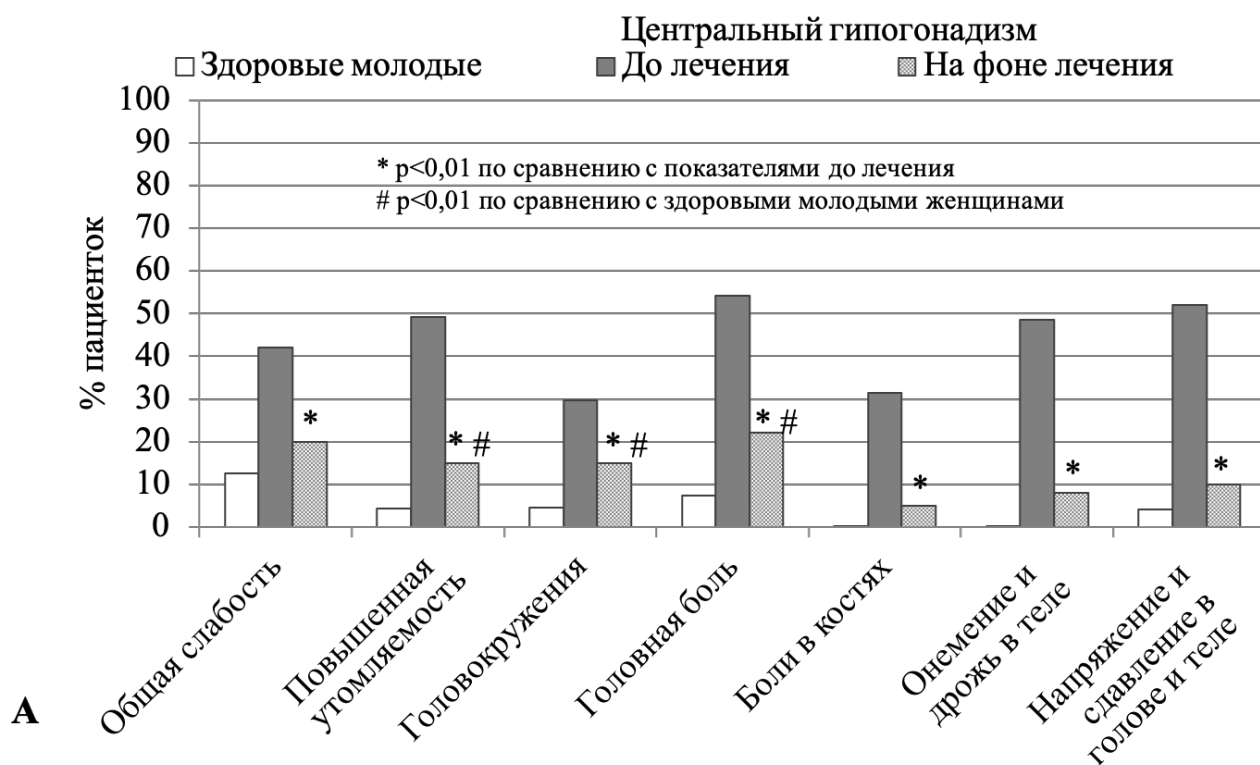
Регресс клинико-биохимических проявлений преждевременного старения на фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном

На фоне проводимой терапии 17β-эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме (в сроке от 36 до 73 мес.) пациентки отметили значительное улучшение самочувствия (рис. 4), полное купирование ряда жалоб (таких как «горячие» приливы, боли в костях, нарушение сна, генитоуринарные симптомы и пр.), сохраняющиеся жалобы (головные боли, головокружения, общая слабость и пр.) значительно уменьшились по своей частоте и интенсивности.

ИМТ на фоне лечения у пациенток с центральным гипогонадизмом составил 22,5 [20; 24,4] кг/м² (p=0,7 по сравнению с показателями до лечения).

По данным ультразвукового исследования органов малого таза на фоне лечения было отмечено увеличение объема матки до 24,4 [15,9; 32,6] см³ (p<0,001 по сравнению с параметрами до лечения), однако эти показатели оставались существенно меньше объема матки здоровых молодых женщин (p<0,001 по сравнению со здоровыми женщинами). У женщин с исходной первичной и вторичной аменореей различий в объеме матки на фоне лечения не было: 27,2 [13,7; 31,8] и 22,7 [18,4; 33,9] см³ соответственно (p=0,21). Объем яичников на фоне лечения не изменился.

Содержание эстрадиола в крови на фоне лечения повысилось с 52 [37;74] до 238 [151; 360] пмоль/л (p<0,001), которое статистически значимо не отличалось от показателей здоровых женщин молодого возраста (p=0,81). Концентрации общего и св. тестостерона существенно не изменились на фоне лечения: общий тестостерон 0,85 [0,6; 1,0] и 0,6 [0,1; 1,0] нмоль/л (p=0,09); св. тестостерон 7,0 [4,8; 9,0] и 6,9 [5,5; 8,3] пмоль/л (p=0,13) соответственно. Содержание ДГЭАС на фоне лечения значимо повысилось с 2360 [245; 5690] до 3785 [768; 6505] нмоль/л (p=0,002).



**Рисунок 4 – Динамика психоэмоциональных (А),
нейровегетативных и вазомоторных симптомов (В) у женщин
с центральным гипогонадизмом на фоне лечения половыми стероидам**

На фоне лечения половыми стероидами у пациенток с центральным гипогонадизмом отмечались положительные изменения биохимических показателей липидного и минерального обмена (табл. 10).

Таблица 10 – Биохимические показатели у пациенток с центральным гипогонадизмом до и на фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном

Показатель Ме [25; 75]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	p ¹	Центральный гипогонадизм до лечения (n=96)	p ²	Центральный гипогонадизм на фоне лечения (n=96)	p ³
Холестерин, ммоль/л	4,8 [4,1; 5,2]	<0,001	5,8 [5,2; 6,4]	0,032	5,1 [4,52; 5,83]	0,08
Триглицериды, ммоль/л	0,7 [0,6; 0,8]	<0,001	1,2 [0,8; 1,5]	0,031	1,0 [0,67; 1,4]	0,002
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,79 [1,44; 2,81]	0,081	1,68 [1,24; 2,11]	0,120	1,78 [1,41; 2,22]	0,890
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,3; 3,25]	0,518	2,83 [2,34; 3,5]	0,812	2,8 [2,3; 3,2]	0,831
Кальций ион., ммоль/л	1,06 [1,02; 1,11]	0,004	1,13 [1,08; 1,19]	0,004	1,05 [1,03; 1,10]	0,36
Фосфор, ммоль/л	1,27 [1,13; 1, 53]	0,68	1,15 [1,06; 1,4]	0,68	1,25 [1,07; 1,47]	0,12
ЩФ, Мед/л	139 [125; 150]	0,017	161,5 [141,8; 183]	0,013	139 [112; 143]	0,21
АСТ, Ед/л	29,3 [12,3; 34,1]	0,798	31,2 [12,0; 37,5]	0,923	30,1 [12,3; 32,4]	0,831
АЛТ, Ед/л	24,3 [6,3; 36,1]	0,562	29,2 [5,6; 36,1]	0,851	25,1 [6,1; 33,6]	0,932
ГГТП, Ед/л	37,4 [19,3; 39]	0,888	36,5 [18,3; 40,2]	0,895	34,8 [19,0; 39,0]	0,890

p¹ – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

p² – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до и на фоне лечения половыми стероидами

p³ – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом на фоне лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

Уровень общего холестерина на фоне лечения не отличался от такового у группы сравнения 1. Частота гиперхолестеринемии на фоне лечения значительно снизилась в 1,6 раза и составила 48% (p<0,001 по сравнению с частотой до лечения), но различия со здоровыми молодыми женщинами сохранились (p<0,001). Уровень триглицеридов также статистически значимо снизился на фоне лечения, при этом значимые отличия от группы сравнения 1 сохранились. Частота гипертриглицеридемии на фоне лечения составила 37%, что не отличалось от показателей до лечения (p=0,66).

На фоне лечения статистически значимо снизилось содержание ион. кальция и ЩФ. При сравнении параметров минерального обмена у пациенток с центральным гипогонадизмом с таковыми у здоровых женщин аналогичного возраста концентрации ион. кальция и ЩФ уже

не отличались. Для оценки безопасности проводимого лечения были также прослежены показатели активности печеночных ферментов на фоне проводимого лечения – все показатели находились в пределах референсных значений, и существенных изменений на фоне лечения выявлено не было (см. табл. 10).

Прибавка МПК на фоне лечения (прослежена у 53 пациенток с центральным гипогонадизмом) в поясничных позвонках составила от 1 до 11% (медиана 6 [3; 10]%), в проксимальном отделе бедра от 0 до 7% (медиана 2 [1; 6]%). Максимальная прибавка МПК отмечалась в течение первого года лечения и составила 8% в поясничных позвонках и 3% в бедре. Частота дефицита костной массы (Z-критерий ≤ 2 SD) за время лечения снизилась в поясничных позвонках с 28/53 (52,8%) до 17/53 (32,1%) и в бедре – с 10/53 (18,9%) до 2/53 (3,8%) ($p < 0,001$).

Отмечалось также значительное улучшение качества жизни на фоне лечения: 51 [34; 60] балл до терапии и 30 [23; 33] баллов на фоне лечения ($p = 0,002$ по сравнению с показателями до лечения), и эти показатели теперь не отличались от таковых у здоровых молодых женщин ($p = 0,71$).

Таким образом, на фоне лечения 17 β -эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме было уменьшение проявлений преждевременного старения, что выражалось в купировании клинических проявлений, значимом снижении показателей липидного обмена (уровней холестерина, триглицеридов), показателей минерального обмена (уровней кальция и ЩФ), увеличении МПК, а также улучшении качества жизни. Однако не наблюдалось регресса таких признаков преждевременного старения, как избыточная масса тела и ожирение, частота гипертриглицеридемии, выраженность гипоандрогенемии. Можно сделать вывод о том, что многие, но не все проявления преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин могут быть купированы приемом 17 β -эстрадиола и дидрогестерона.

Клинико-патогенетические варианты преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин

На основе комплекса выявленных клинико-anamnestических данных, гормональных и биохимических нарушений у пациенток с центральным гипогонадизмом были выделены 2 клинико-патогенетических варианта преждевременного старения: «редуцированный» и «расширенный».

Для обоих вариантов характерны гипоэстрогемия и гипоплазия органов репродуктивной системы, метаболические признаки ускорения минерального обмена и дефицит МПК, т.е. имеются признаки преждевременного старения репродуктивной и костной систем, обусловленного дефицитом половых стероидов.

Однако при *редуцированном* варианте менее выражены клинические симптомы, не отмечается значительного повышения массы тела, менее выражено снижение уровня общего тестостерона и нет снижения уровня ДГЭАС, у 50% пациенток отмечается умеренное повышение уровня холестерина и не характерна гипертриглицеридемия, качество жизни пациенток страдает не так значительно.

При *расширенном* варианте преждевременного старения отмечается более развернутый симптомокомплекс, выраженная гипоандрогенемия со значимым снижением уровней общего/св. тестостерона и ДГЭАС, повышение массы тела у 55,7% пациенток, повышение уровней холестерина (74%) и триглицеридов (43%), а также выраженное снижение качества жизни.

При проведении ROC-анализа было показано, что уровень общего тестостерона $\leq 0,5$ нмоль/л и уровень ДГЭАС ≤ 2805 нмоль/л являются статистически значимыми дифференциально-диагностическими критериями вариантов преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин (рис. 5).

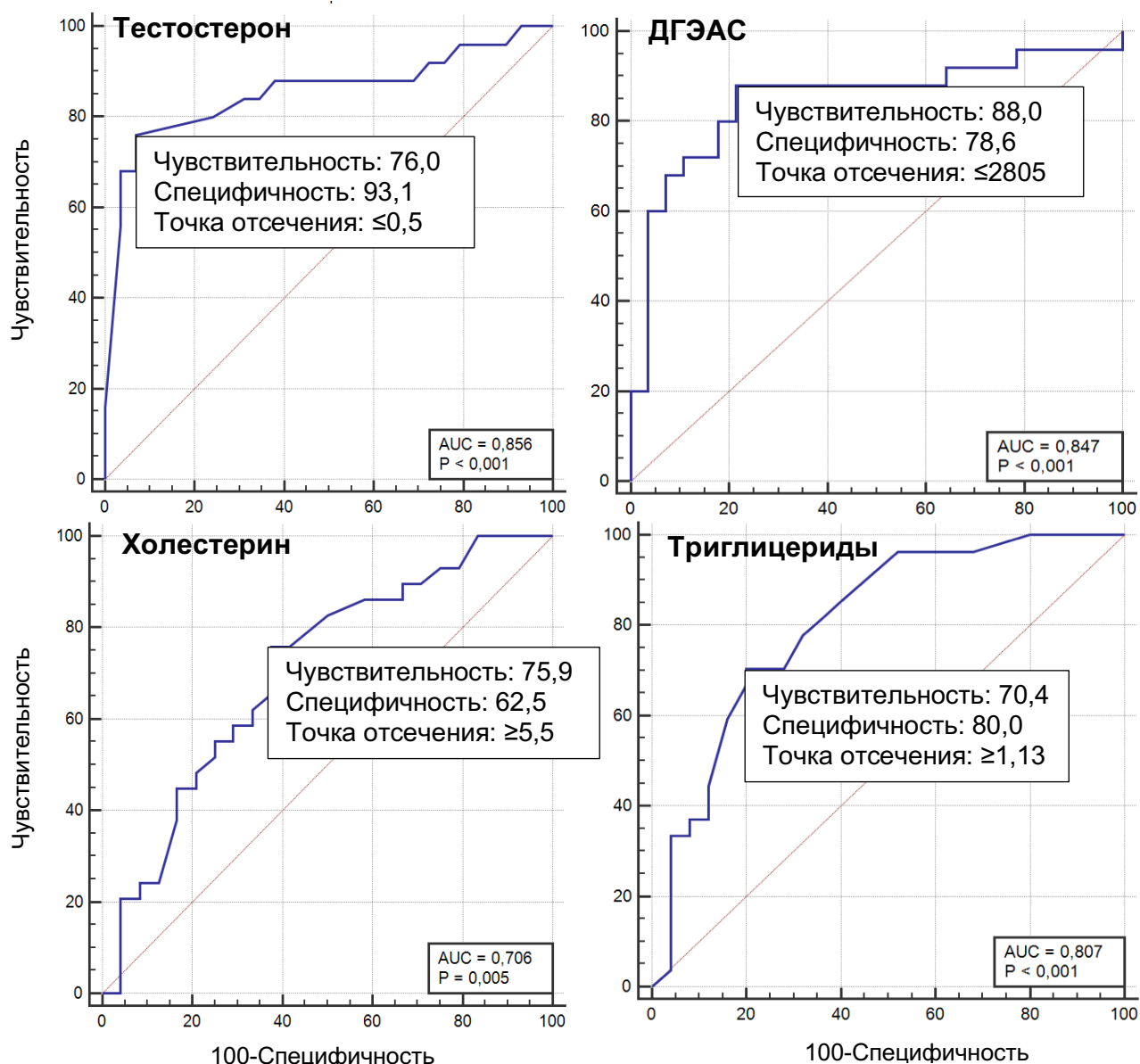


Рисунок 5 – Диагностическая значимость уровней тестостерона, ДГЭАС, холестерина и триглицеридов в дифференциальной диагностике клинично-патогенетических вариантов преждевременного старения при центральном гипогонадизме

Степень гипоандрогенемии – одно из важных отличий этих клиничко-патогенетических вариантов преждевременного старения. С возрастом у женщин отмечается снижение уровня андрогенов – особенно ДГЭАС, что можно считать одним из гормональных маркеров старения. Симптомы андрогенодефицита у женщин являются неспецифичными, и к ним обычно, помимо снижения либидо, относятся различные психоэмоциональные жалобы, такие как снижение мотивации, низкий эмоциональный фон, депрессивность, нарушение сна и прочие. В нашем исследовании развернутая картина клинических и метаболических изменений отмечалась именно у пациенток с гипоандрогенемией, что свидетельствует о значимой роли уровня андрогенов в диагностике клиничко-патогенетического варианта преждевременного старения при центральном гипогонадизме. Биохимические критерии – уровни холестерина $\geq 5,5$ ммоль/л и триглицеридов $\geq 1,13$ ммоль/л – также оказались статистически значимыми в разграничении клиничко-патогенетических вариантов, хотя и с меньшей чувствительностью и специфичностью.

Анализ полученных результатов исследования позволил выявить критерии и точки отсечения гормональных и метаболических показателей для дифференциальной диагностики клиничко-патогенетических вариантов преждевременного старения при центральном женском гипогонадизме (табл. 11).

Таблица 11 – Дифференциально-диагностические признаки клиничко-патогенетических вариантов преждевременного старения при центральном гипогонадизме

Диагностические признаки	«Редуцированный» вариант	«Расширенный» вариант
<i>Общие признаки</i>		
МПК	Дефицит костной массы	
Репродуктивная система	Гипоплазия матки и яичников	
<i>Отличительные признаки</i>		
Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной области	Чаще отсутствуют	ДА
Другие виды гипофизарной недостаточности	НЕТ	ДА
Клинические жалобы	Не выражены	Выражены
Уровень общего тестостерона	$>0,5$	$\leq 0,5$
Уровень ДГЭАС, нмоль/л	>2805	≤ 2805
Уровень холестерина, ммоль/л	$<5,5$	$\geq 5,5$
Уровень триглицеридов, ммоль/л	$<1,13$	$\geq 1,13$

Редуцированный вариант преждевременного старения встречается у пациенток с идиопатическим и/или изолированным вариантом заболевания. Отличия клинических и гормонально-метаболических показателей у пациенток от таковых у здоровых женщин такого же возраста присутствуют, но они не так выражены, как у женщин в постменопаузе.

Расширенный вариант старения характерен для пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области, у которых имеются и другие (помимо центрального гипогонадизма) виды гипофизарных недостаточностей – центральный (вторичный) гипотиреоз,

центральный (вторичный) гипокортицизм, дефицит гормона роста. Многие клинико-биохимические показатели не отличаются от показателей здоровых женщин постменопаузального возраста.

В зависимости от клинико-патогенетического варианта преждевременного старения отличался и ответ на проводимое лечение. При редуцированном клинико-патогенетическом варианте преждевременного старения на фоне гормональной терапии 17β-эстрадиолом и дидрогестероном отмечался полный регресс клинических и гормонально-метаболических маркеров преждевременного старения, за исключением уровня тестостерона. Частота клинических симптомов, уровни эстрадиола, холестерина, триглицеридов, ион. кальция и ЩФ, а также качество жизни на фоне лечения уже не отличались от показателей здоровых женщин аналогичного возраста (табл. 12).

Таблица 12 – Значимые изменения гормонально-метаболических показателей на фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном при «редуцированном» клинико-патогенетическом варианте преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом

Показатель Ме [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	p ¹	«Редуцированный»			
			до лечения (n=47)	p ²	на фоне лечения (n=47)	p ³
Эстрадиол, пмоль/л	167 [114; 248]	<0,001	52,5 [37,0 ; 74,5]	<0,001	338 [251; 460]	0,81
Общий тестостерон, нмоль/л	1,1 [0,8; 1,4]	0,09	0,85 [0,6; 1,0]	0,29	0,95 [0,7; 1,2]	0,32
Св. тестостерон, пмоль/л	12,4 [9,15; 16,5]	0,013	7,0 [4,8; 9,0]	0,13	6,9 [5,5; 8,3]	0,011
ДГЭАС, нмоль/л	5430 [4490; 6750]	0,22	3590 [2747; 6630]	0,421	5001 [3430; 6510]	0,83
Холестерин, ммоль/л	4,8 [4,1; 5,2]	0,018	5,2 [4,3; 6,0]	0,015	4,8 [3,95; 5,1]	0,123
Триглицериды, ммоль/л	0,7 [0,6; 0,8]	0,132	0,8 [0,62; 1,3]	0,044	0,65 [0,6; 0,9]	0,221
Кальций ион., ммоль/л	1,06 [1,02; 1,11]	0,004	1,13 [1,08; 1,19]	0,003	1,05 [1,03; 1,10]	0,36
ЩФ, Мед/л	139 [125; 150]	0,017	161,5 [141,8; 183]	0,004	139 [112; 143]	0,21

p¹ – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

p² – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до и на фоне лечения половыми стероидами

p³ – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом на фоне лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

ИМТ на фоне лечения составил 20,5 [19,3; 22,5] кг/м² (p=0,7 по сравнению с показателями до лечения). Качество жизни этой подгруппы пациенток статистически значимо

улучшилось на фоне терапии за счет увеличения социальной и физической активности, улучшения качества сна, снижения раздражительности и нервозности. Общее количество баллов качества жизни на фоне лечения составило 25 [22; 29], различия с показателями до лечения были статистически значимым ($p=0,025$), и эти показатели не отличались от таковых в группе женщин молодого возраста ($p=0,5$). Некоторое снижение уровня тестостерона, сохраняющееся на фоне лечения, оказалось клинически не значимым, так как не препятствовало улучшению клинической симптоматики и качества жизни. Кроме того, у пациенток этой подгруппы отмечались физиологические концентрации ДГЭАС, как исходно, так и на фоне гормонального лечения, что, видимо, компенсировало некоторый дефицит тестостерона.

При расширенном клинико-патогенетическом варианте преждевременного старения на фоне лечения 17 β -эстрадиолом и дидрогестероном у пациенток также отмечалось существенное уменьшение частоты и выраженности клинической симптоматики. Вместе с тем такие жалобы, как общая слабость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружения, напряжение и сдавление в голове и теле, потеря интереса ко многим вещам, возбудимость и депрессивность, беспокоили пациенток чаще, чем здоровых женщин того же возраста. Медиана ИМТ на фоне лечения 24,6 [21,4; 30] кг/м² статистически значимо не отличалась от исходной ($p=0,08$).

Регистрировали положительные изменения гормонально-метаболических показателей на фоне лечения, но различия со здоровыми женщинами сохранились (табл. 13, с. 39). Концентрации общего и св. тестостерона были исходно гораздо ниже, чем у здоровых молодых женщин, и не изменились на фоне лечения. Медиана уровня ДГЭАС статистически значимо повысилась, однако показатели оставались значительно ниже референсных значений и показателей здоровых молодых женщин.

Отмечалось статистически значимое снижение уровней холестерина и триглицеридов, вместе с тем на фоне лечения сохранялись различия с аналогичными показателями у здоровых молодых женщин.

Показатели ион. кальция и ЩФ статистически значимо снизились и не отличались от таковых у здоровых женщин. Качество жизни пациенток этой подгруппы значительно улучшилось за счет увеличения социальной и физической активности, повседневной активности, улучшения качества сна, увеличения количества положительных эмоциональных реакций, снижения депрессивности и нервозности.

Общее количество баллов, характеризующих качество жизни, на фоне лечения составило 29 [25; 36], что также свидетельствовало о статистически значимом улучшении качества жизни по сравнению с исходным ($p=0,003$). Статистической значимости различий качества жизни по сравнению со здоровыми молодыми женщинами практически не было ($p=0,049$).

Итак, на фоне терапии 17 β -эстрадиолом и дидрогестероном выраженность клинических, биохимических и гормональных проявлений преждевременного старения, отмеченных при центрального женском гипогонадизме, уменьшалась. При этом у женщин с *редуцированным* вариантом преждевременного старения клиническая симптоматика, качество жизни, показатели холестерина, кальция и ЩФ на фоне лечения статистически значимо не отличались от показателей здоровых женщин аналогичного возраста, т.е. различия биологического возраста

практически полностью нивелировались. При *расширенном* варианте преждевременного старения на фоне лечения половыми стероидами также регистрировали положительную динамику клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения, однако не наблюдалось регресса избыточной массы тела и ожирения, частоты гипертриглицеридемии и выраженности гипоандрогенемии, т.е. сохранялось отставание биологического возраста (хотя и в меньшей степени).

Таблица 13 – Значимые изменения гормонально-метаболических показателей на фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном при «расширенном» клиничко-патогенетическом варианте преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом

Показатель Ме [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	p ¹	«Расширенный»			
			до лечения (n=49)	p ²	на фоне лечения (n=49)	p ³
Эстрадиол, пмоль/л	167 [114; 248]	<0,001	39,0 [30,0; 55,0]	<0,001	395 [262; 627]	0,81
Общий тестостерон, нмоль/л	1,1 [0,8; 1,4]	<0,001	0,1 [0,1; 0,2]	<0,001	0,1 [0,08; 0,3]	<0,001
Св. тестостерон, пмоль/л	12,4 [9,15; 16,5]	<0,001	1,4 [0,6; 2,0]	<0,001	0,75 [0,4 ; 1,6]	<0,001
ДГЭАС, нмоль/л	5430 [4490; 6750]	<0,001	128,3 [73; 850]	0,046	270 [94; 1357]	<0,001
Холестерин, ммоль/л	4,8 [4,1; 5,2]	<0,001	5,85 [5,3; 7,8]	0,041	5,4 [4,75; 6,1]	0,018
Триглицериды ммоль/л	0,7 [0,6; 0,8]	<0,001	1,46 [1,3; 2,6]	0,007	1,1 [0,8; 1,9]	0,002
Кальций ион., ммоль/л	1,06 [1,02; 1,11]	0,004	1,16 [1,11; 1,21]	0,004	1,08 [1,04; 1,12]	0,36
ЩФ, Мед/л	139 [125; 150]	0,012	157,5 [134; 245]	0,018	144,7 [127; 192]	0,21

p¹ – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

p² – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до и на фоне лечения половыми стероидами

p³ – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом на фоне лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

Перспективы дальнейшей разработки темы

Изучение маркеров преждевременного старения среди лиц молодого возраста с теми или иными гормональными отклонениями, а также их коррекция является составной частью нового направления в медицине – превентивной гериатрии. В нашей работе охарактеризованы клиничко-патогенетические варианты преждевременного старения при центральном

гипогонадизме у женщин, была доказана роль гипоандрогемии в формировании признаков преждевременного старения. Кроме того, было показано положительное влияние лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном на состояние здоровья и качество жизни пациенток с центральным гипогонадизмом. Тем не менее у пациенток на фоне лечения сохранялась гипоандрогемия. Более того, при расширенном варианте был достигнут только частичный регресс преждевременного старения на фоне проводимого лечения. Интересной перспективой представляется изучение эффективности и безопасности назначения терапии андрогенами – тестостероном и ДГЭА. Применение препаратов тестостерона у женщин в рутинной клинической практике остается предметом дискуссии в медицинском мире. Несмотря на это, есть заболевания, при которых доказано снижение уровня андрогенов (например, первичная надпочечниковая недостаточность, преждевременное истощение яичников и др.), и при этих заболеваниях возможно назначение препаратов андрогенов. Результаты проведенного исследования позволяют отнести к этим заболеваниям и центральный гипогонадизм. Возможности назначения препаратов тестостерона и/или ДГЭА – важное направление научных исследований.

Перспективным видится также изучение дополнительных терапевтических методов для регресса преждевременного старения у пациенток с расширенным вариантом заболевания. Поскольку у них сохранялись выраженные нарушения липидного спектра, интересно изучить эффективность статинов и фибратов в лечении липидных нарушений у пациенток этой группы. Среди возможных медикаментозных интервенций можно назвать применение и препаратов соматотропина. Гормон роста оказывает многообразные метаболические эффекты на взрослый организм, включая снижение уровня липидов. Кроме того, он влияет на психоэмоциональное состояние пациента. Так как среди пациенток с расширенным вариантом преждевременного старения были женщины с некомпенсированной недостаточностью гормона роста, возможно, дополнительное назначение препаратов соматотропина позволит добиться более выраженного регресса признаков преждевременного старения.

ВЫВОДЫ

1. Женщины молодого возраста (медиана возраста 25 лет) с центральным гипогонадизмом характеризуются высокой частотой психоэмоциональных (63%) и нейровегетативных (54%) нарушений, урогенитальных расстройств (53%), повышением ИМТ (39,7%), гипоэстрогемией (100%) и гипоандрогемией (63%), гиперхолестеринемией (73%) и гипертриглицеридемией (42%), дефицитом костной массы (51,5%), а также снижением качества жизни на фоне инволюции органов репродуктивной системы с утратой менструальной и детородной функций (100%), что доказывает наличие феномена преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин.
2. Выявленные при центральном гипогонадизме у женщин молодого возраста (от 18 до 44 лет, медиана 25 лет) клинические, гормональные, биохимические отклонения, а также снижение качества жизни не соответствуют показателям здоровых женщин аналогичного молодого календарного возраста, но сопоставимы с параметрами здоровых женщин

старшего/пожилого возраста, находящихся в физиологической постменопаузе (от 51 до 66 лет, медиана 56 лет), что свидетельствует о значительном опережении биологического возраста.

3. На спектр и выраженность клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин влияют:

- а) органические изменения гипоталамо-гипофизарной системы и ассоциированный с ними множественный дефицит гипофизарных гормонов – в этих случаях с более высокой частотой наблюдаются нейровегетативные и психоэмоциональные, а также генитоуринарные нарушения, прибавка массы тела, характерны гипоандрогенемия за счет резкого снижения уровня как общего тестостерона, так и ДГЭАС, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, отмечается более значимое снижение качества жизни;
- б) отсутствие пубертата – способствует прибавке массы тела, усугубляет гипоплазию органов репродуктивной системы и снижение МПК осевого скелета.

4. Определение стадии старения репродуктивной системы у женщин с центральным гипогонадизмом должно проводиться без учета стандартных критериев STRAW+10 на основании таких клиничко-anamнестических факторов, как время формирования заболевания (до или после пубертата) и состояние гипоталамо-гипофизарной области (наличие или отсутствие органического поражения), которые отражают возможность спонтанного восстановления репродуктивной функции:

- а) у пациенток с центральным гипогонадизмом и первичной аменореей вне зависимости от причин заболевания полностью отсутствует репродуктивный период («полное выпадение репродуктивного периода»);
- б) у пациенток с центральным гипогонадизмом, сформировавшимся после пубертата на фоне органического поражения гипоталамо-гипофизарной системы, потеря менструальной функции является необратимой, и поэтому состояние можно расценивать как «центральную постменопаузу»;
- в) у пациенток с центральным гипогонадизмом, сформировавшимся после пубертата на фоне интактного состояния гипоталамо-гипофизарной системы, определить стадию старения репродуктивной системы невозможно.

5. Основой лечения преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин является гормональная терапия 17β -эстрадиолом и дидрогестероном, на фоне которой отмечается восстановление менструальной функции, купирование общесоматических, нейровегетативных, психоэмоциональных и генитоуринарных клинических симптомов, значимое снижение уровней биохимических показателей (холестерина, триглицеридов, кальция и ЩФ), увеличение МПК, значительное улучшение качества жизни.

6. При центральном женском гипогонадизме можно выделить 2 основных клиничко-патогенетических варианта преждевременного старения, для обоих вариантов характерны гипоестрогенемия (100%), гипоплазия органов репродуктивной системы (100%), нарушения минерального обмена (100%) и дефицит МПК (52,8%), при этом:

- а) «редуцированный» вариант – характеризуется редкими клиническими симптомами: быстрой утомляемостью (14%), общей слабостью (17%), головными болями (21%), болями в костях (25%), нарушением концентрации внимания (15%), чувством напряжения и нервозностью (25%), нарушениями сна (15%); напряжением и чувством сдавления в голове и теле (23%), головокружениями (20%), прибавкой массы тела (28,2%), гиперхолестеринемией (50%); часто выявляется у пациенток без органических изменений гипоталамо-гипофизарной области;
- б) «расширенный» вариант – характеризуется высокой частотой клинических симптомов: быстрой утомляемостью (89%), общей слабостью (75%), головными болями (72%), болями в костях (46%), нарушением концентрации внимания (89%), чувством напряжения и нервозностью (78%), нарушениями сна (66%); напряжением и чувством сдавления в голове и теле (72%), головокружениями (39%), прибавкой массы тела (55,7%), гипоандрогемией (100%), гиперхолестеринемией (74,5%) и гипертриглицеридемией (42%); выявляется у пациенток с органическими изменениями гипоталамо-гипофизарной области и другими гипофизарными недостаточностями.
7. Эффективность гормонального лечения преждевременного старения зависит от его клинико-патогенетического варианта:
- а) при редуцированном варианте отмечается полный регресс признаков преждевременного старения, что проявляется купированием клинических симптомов, снижением уровней холестерина, кальция и ЩФ, улучшением качества жизни, и эти параметры на фоне лечения не отличаются от показателей здоровых женщин аналогичного возраста;
- б) при расширенном варианте отмечается частичный регресс признаков преждевременного старения (значительное улучшение клинической симптоматики, снижение уровней холестерина, триглицеридов, кальция и ЩФ, однако эти гормонально-метаболические параметры на фоне лечения продолжают отличаться от показателей здоровых женщин такого же возраста, сохраняются гипертриглицеридемия и гипоандрогемия).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для подтверждения диагноза центрального (гипогонадотропного) гипогонадизма у пациенток с интактным состоянием гипоталамо-гипофизарной области целесообразно использовать такие диагностические критерии, как снижение базального уровня ЛГ $\leq 1,9$ Ед/л и нарушение количественной экспрессии мРНК генов *WDR11*, *DUSP6*, *PROK2*, *CHD7*, *GNRHR* и *GNRHI*.
2. У пациенток с центральным гипогонадизмом целесообразно определять клинико-патогенетический вариант преждевременного старения, для чего в план обследования рекомендуется включать определение уровней общего тестостерона и ДГЭАС, холестерина и триглицеридов; уровни общего тестостерона $\leq 0,5$ нмоль/л, ДГЭАС ≤ 2805 нмоль/л, холестерина $\geq 5,5$ ммоль/л, триглицеридов $\geq 1,13$ ммоль/л свидетельствуют о наличии расширенного клинико-патогенетического варианта преждевременного старения.

3. У пациенток с редуцированным клинико-патогенетическим вариантом преждевременного старения с целью антивозрастной терапии достаточно проводить гормональную терапию 17 β -эстрадиолом и дидрогестероном, на фоне которой отмечается полный регресс клинических и метаболических признаков преждевременного старения.

4. У пациенток с расширенным клинико-патогенетическим вариантом преждевременного старения основой антивозрастного лечения можно считать гормональную терапию 17 β -эстрадиолом и дидрогестероном, однако таким пациенткам требуются дополнительные методы лечения для снижения массы тела, нормализации уровней холестерина и триглицеридов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и/или цитируемые в базах данных Scopus и Web of Science:

1. Иловайская, И.А. Кардиоваскулярные аспекты действия половых гормонов и их клиническое значение в постменопаузе / И.А. Иловайская // Гинекология. – 2012. – Т. 14. – № 4. – С. 68–71. eLIBRARY ID: 17962098

2. Иловайская, И.А. Опухолевые и неопухолевые заболевания гипофиза и репродуктивная система / И.А. Иловайская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3 (58). – Ч. 1. – С. 120–126. eLIBRARY ID: 17930306

3. Михайлова, Д.С. Маркеры преждевременного старения у женщин с гипопитуитаризмом / Д.С. Михайлова, И.А. Иловайская // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 31. – С. 25–28. eLIBRARY ID: 22149037; DOI: 10.18786/2072-0505-2014-31-25-28

4. Енева, Н.Г. Роль генетических факторов в патогенезе гипогонадотропного гипогонадизма / Н.Г. Енева, Л.Н. Нефедова, А.С. Локтионова, И.А. Иловайская, А.И. Ким // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 6. – С. 38–44. eLIBRARY ID: 22926805; DOI: 10.14341/probl201460638-44

5. Иловайская, И.А. Генетическая основа гипогонадотропного гипогонадизма / И.А. Иловайская, А.В. Древаль, А.С. Локтионова, Л.Н. Нефедова, А.И. Ким // Доктор.Ру. – 2014. – № 1 (89). – С. 89–94. eLIBRARY ID: 21982590

6. Иловайская, И.А. Состояние костной ткани и минеральная плотность кости у пациенток с центральным гипогонадизмом как показатели преждевременного старения / И.А. Иловайская, Л.Б. Лазебник, В.Ю. Зекцер, А.В. Древаль, Г.А. Мельниченко // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – № 1. – С. 10–13. eLIBRARY ID: 26294654; DOI: 10.14341/osteo20151

7. Иловайская, И.А. Центральный женский гипогонадизм как модель преждевременного старения / И.А. Иловайская, Л.Б. Лазебник, А.В. Куликов // Успехи геронтологии. – 2015. – Т. 28. – № 4. – С. 669–673. eLIBRARY ID: 25471644; PubMed ID: 28509453

8. Иловайская, И.А. Феномен преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом / И.А. Иловайская, В.Ю. Зекцер, Л.Б. Лазебник // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15. – № 6. – С. 82–87. eLIBRARY ID: 25382953; DOI: 10.17116/rosakush201515682-87

9. Иловайская, И.А. Прекращение менструальной функции в репродуктивном возрасте и преждевременное старение / И.А. Иловайская // Доктор.Ру. – 2015. – № 1 (102). – С. 52–54. eLIBRARY ID: 24041120
10. Иловайская, И.А. Центральный гипогонадизм у молодых женщин ассоциирован с преждевременным старением (англ.) / И.А. Иловайская, В.Ю. Зекцер, Л.Б. Лазебник // Gynecol. Endocrinol. – 2016. – Vol. 32. – Suppl. 1. – P. 48. PubMed ID: 26933895; WoS ID: 000372180000214; DOI: 10.3109/09513590.2016.1150635
11. Иловайская, И.А. STRAW+10 и гипогонадотропный гипогонадизм у женщин: может ли быть «центральная менопауза»? (англ.) / И.А. Иловайская, В.Ю. Зекцер, А.В. Древаль, Л.Б. Лазебник // Proceedings of the 20th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility. – 2015. – P. 111–116. WoS: 000362354600015; DOI: 10.12894/COGI/201412/15
12. Иловайская, И.А. Состояние костного метаболизма у молодых женщин с центральным гипогонадизмом такое же, или даже хуже по сравнению со здоровыми женщинами в постменопаузе (англ.) / И.А. Иловайская, В.Ю. Зекцер, Л.Б. Лазебник // Gynecol Endocrinol. – 2016. – Vol. 32. – Suppl. 1. – P. 90. PubMed ID: 26933895; WoS ID: 000372180000213; DOI: 10.3109/09513590.2016.1150635
13. Иловайская, И.А. Стадии репродуктивного старения и гипогонадотропный гипогонадизм: существует ли «центральная менопауза»? (англ.) / И.А. Иловайская, Л.Б. Лазебник // Climacteric. – 2016. – Vol. 19. – Suppl. 1. – P. 43. PubMed ID: 27672713; DOI: 10.1080/13697137.2016.1242242
14. Зекцер, В.Ю. Ультразвуковые характеристики матки и яичников у женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом до и на фоне гормональной терапии (англ.) / В.Ю. Зекцер, И.А. Иловайская, Н.А. Мазеркина и др. // Gynecol Endocrinol. – 2016. – Vol. 32. – Suppl. 1. – P. 103. PubMed ID: 26933895; WoS ID: 000372180000257; DOI: 10.3109/09513590.2016.1150635
15. Енева, Н.Г. Исследование роли генетической составляющей в этиологии и патогенезе гипогонадотропного гипогонадизма / Н.Г. Енева, А.С. Локтионова, К.А. Хусниярова, И.А. Иловайская, А.В. Древаль, Л.Н. Нефедова, А.И. Ким // Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 56–57. eLIBRARY ID: 24498924
16. Локтионова, А.С. Анализ экспрессии генов, ответственных за развитие идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма / А.С. Локтионова, Н.Г. Енева, К.А. Хусниярова, Л.Н. Нефедова, А.И. Ким, А.В. Древаль, И.А. Иловайская // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – № 5. – С. 40–41. eLIBRARY ID: 26731920; DOI: 10.14341/probl201662540-41
17. Иловайская, И.А. Влияние прогестерона и его аналогов на функциональное состояние центральной нервной системы / И.А. Иловайская, Д.С. Михайлова, В.Ю. Зекцер // Доктор.Ру – 2016. – № 7 (124). – С. 73–77. eLIBRARY ID: 26697336
18. Енева, Н.Г. Проблема женского бесплодия: поиск генетических маркеров / Н.Г. Енева, Л.Н. Нефедова, А.С. Локтионова, К.А. Хусниярова, И.А. Иловайская, А.И. Ким // Журнал общей биологии. – 2017. – Т. 78. – № 2. – С. 3–13. eLIBRARY ID: 29040599; PubMed ID: 30024674; WoS ID: 000402948900001; DOI: 10.1143/S2079086418030040
19. Иловайская, И.А. Сходство женского центрального (гипогонадотропного) гипогонадизма и постменопаузы (англ.) / И.А. Иловайская, В.Ю. Зекцер, Л.Б. Лазебник //

Climacteric. – 2017. – Vol. 20. – N 4. – P. 356–361. eLIBRARY ID: 30999784; PMID: 28438051; WoS: 000405486100010; DOI: 10.1080/13697137.2017.1315086

20. Лазебник, Л.Б. Определение стадии репродуктивного старения у женщин с центральным гипогонадизмом / Л.Б. Лазебник, И.А. Иловайская // Клиническая геронтология. – 2018. – Т. 24. – № 1–2. – С. 32–38. eLIBRARY ID: 32596096; DOI: 10.26347/1607-2499201801-02032-038

21. Иловайская, И.А. Факторы формирования признаков преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом / И.А. Иловайская // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25. – № 5–6. – С. 57–62. DOI: 10.26347/1607-2499201905-06057-062

В других изданиях:

22. Иловайская, И.А. Проблемы женского здоровья в аспекте антивозрастной медицины (англ.) / И.А. Иловайская // Материалы 16-го Мирового конгресса по эстетической и антивозрастной медицине. – Монте-Карло (Монако), 5–7 апреля 2018 г. – С. 95.

23. Иловайская, И.А. Определение стадии репродуктивного старения у женщин с центральным (гипогонадотропным) гипогонадизмом (англ.) / И.А. Иловайская, Л.Б. Лазебник // Сборник абстрактов 16-го Мирового конгресса по менопаузе. – Ванкувер (Канада), 6–9 июня 2018 г. – ID7635.

24. Иловайская, И.А. Симптомы и биохимические маркеры преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом (англ.) / И.А. Иловайская, Л.Б. Лазебник // Сборник абстрактов 16-го Мирового конгресса по менопаузе. – Ванкувер (Канада), 6–9 июня 2018 г. – ID7871.

25. Локтионова, А.С. Диагностическое значение уровней ЛГ и ФСГ у женщин с центральным гипогонадизмом (англ.) / А.С. Локтионова, Н.Г. Енева, А.В. Древаль, А.А. Глазков, И.А. Иловайская // Сборник абстрактов 18-го Мирового конгресса по гинекологической эндокринологии (электронная версия). – Флоренция (Италия), 7–10 марта 2018 г. – ID7000.

26. Иловайская, И.А. Факторы формирования признаков преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом / И.А. Иловайская, Л.Б. Лазебник // В кн.: Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин – 2018». – С. 17. eLIBRARY ID: 35205743

27. Иловайская, И.А. Восстановление фертильности у пациенток с гипопитуитаризмом (англ.) / И.А. Иловайская, Т.А. Назаренко, Я.З. Зайдиева, Л.С. Логутова // Endocrine Abstracts. – 2018. – Vol. 56 – P933. DOI: 10.1530/endoabs.56.P933

28. Иловайская, И.А. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм у женщин / И.А. Иловайская // В кн.: Сборник статей «Алгоритмы диагностики и лечения гипофизарной недостаточности». – М: Торус-Пресс. – 2014 – С. 19–21.

29. Арсенадзе, Н.Г. Гетерогенность генетической основы гипогонадотропного гипогонадизма (англ.) / Н.Г. Арсенадзе, А.С. Локтионова, Л.Н. Нефедова, И.А. Иловайская, А.И. Ким, А.В. Древаль // Сборник тезисов 16-го конгресса Европейской нейроэндокринной ассоциации. – София (Болгария), 10–13 сентября 2014. – P. 89 (263).

Список сокращений

АД	– артериальное давление
АМГ	– антимюллеров гормон
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ГГТП	– гамма-глутамин-транспептидаза
ГСПГ	– глобулин, связывающий половые гормоны
ДГЭАС	– дегидроэпиандростерона сульфат
ДИ 95%	– 95%-ный доверительный интервал
Ион.	– ионизированный
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МПК	– минеральная плотность кости
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
Т4	– тироксин
св.	– свободный
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеиды низкой плотности
ЩФ	– щелочная фосфатаза