

И.А. Иловайская

## ОПУХОЛЕВЫЕ И НЕОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОФИЗА И РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

ГБУЗ МО Московский Областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва)

Деятельность репродуктивной системы находится под гипоталамическим и гипофизарным контролем, определяющую роль в развитии и нормальном функционировании гонад играет импульсная секреция ГнРГ и гонадотропинов. Врожденные генетические дефекты, приводящие к центральному гипогонадизму, могут быть выявлены на любом уровне гипоталамо-гипофизарной оси: от нарушения секреции ГнРГ до дефектов структуры гонадотропинов. Большинство выявляемых случаев заболевания спорадические, хотя встречаются и различные пути наследования. Приобретенные гипоталамо-гипофизарные нарушения могут быть органическими и функциональными. Органические виды поражения хиазмально-селлярной области включают различные новообразования ЦНС, локализующиеся в этом регионе (в первую очередь, опухоли гипофиза), последствия хирургического или лучевого вмешательства по поводу этих новообразований, травмы головного мозга, а также аутоиммунные, инфильтративные и другие, более редкие виды заболеваний. Функциональные нейроэндокринные нарушения возникают на фоне отсутствия видимых изменений структуры головного мозга, основными причинами считают избыточные физические нагрузки, стрессы и критическое снижение массы тела.

**Ключевые слова:** центральный гипогонадотропный гипогонадизм, гонадотропин-рилизинг-гормон, гонадотропины, гипофиз

## TUMORAL AND NON TUMORAL PITUITARY LESIONS AND REPRODUCTIVE SYSTEM

I.A. Ilovaykaya

Moscow Regional Research and Clinical Institute named by M.F. Vladimirovsky, Moscow

Activity of reproductive system is under the hypothalamic and hypophysial control, defining role in development and normal functioning of gonads is played by impulsive secretion of GnRH and gonadotropins. The congenital genetic defects leading to the central hypogonadism can be found at any level of a hypothalamo-hypophysial axis: from disturbance of secretion of GnRH to structural defects of gonadotropins. The majority of cases are sporadic though various ways of inheritance have also been reported. The acquired hypothalamo-hypophysial disturbances can be organic and functional. Organic disorders of such lesion include different types of tumors localized at chiasmo-sellar region (first of all, pituitary tumors), consequences of surgical or radial intervention concerning these neoplasms, brain injuries, and also autoimmune, infiltrative and other more rare species of diseases. Functional neuroendocrine disturbances arise against absence of visible changes of structure of a brain, as the main reasons consider superfluous exercise stresses, stresses and critical depression of mass of a body.

**Key words:** central hypogonadotropic hypogonadism, gonadotropin-releasing-hormone, gonadotropins, pituitary

**Нейроэндокринная регуляция репродуктивной функции.** Деятельность репродуктивной системы находится под гипоталамическим и гипофизарным контролем, поэтому ее еще называют гипоталамо-гипофизарно-гонадной системой. Ключевым гипоталамическим гормоном, регулирующим репродуктивную функцию, является гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). Нейроны, секретирующие ГнРГ, определяются в обширной зоне гипоталамуса, простирающейся от преоптической зоны до преаммилярной. Значительные скопления этих нейронов определяются в медиобазальной и преоптической зонах, а также в области лимбической системы (перегородке, гиппокампе, обонятельных луковицах). Общая нейрональная сеть, продуцирующая ГнРГ, содержит от 1500 до 4000 нейронов [21]. В экспериментах на животных моделях было показано, что на разных стадиях онтогенеза требуется активация различного количества нейронов: так, для импульсной секреции ГнРГ и инициации пубертата достаточно функциональной активности около 12 % нормальных нейронов, в то время как для регуляции нормального фер-

тильного цикла необходимо включение 12 – 34 % нейронов [19]. В любом случае количество имеющих у здорового человека ГнРГ-продуцирующих нейронов превышает физиологическую потребность. Помимо гипоталамических нейронов, ГнРГ синтезируется в коре головного мозга, плаценте, гипофизе, гонадах [26].

Определяющую роль в развитии и нормальном функционировании репродуктивной системы играет импульсная секреция ГнРГ и ЛГ. Роль пульсового генератора секреции ГнРГ отведена нейронам аркуатных ядер гипоталамуса. Выброс гонадотропинов происходит только после соответствующего импульса ГнРГ гипоталамусом, для нормальной секреции гонадотропинов важны как частота, так и амплитуда импульса ГнРГ. Экспериментальные данные свидетельствуют об автономности и синхронности функционирования клеток пульсового генератора. Импульс ГнРГ происходит каждые 60 – 90 мин в фолликулиновую фазу и каждые 120 – 360 мин в лютеиновую фазу менструального цикла [47]. Импульсный характер секреции является генетически запрограммиро-

ванном процессом, за правильное формирование и адекватную работу ГнРГ-продуцирующих нейронов отвечает множество генов, среди которых *KAL1*, *FGFR1*, *KISS1*, *GPR54*, а также ген самого гонадотропин-рилизинг гормона *GnRH* [23]. Важную роль в модуляции секреции ГнРГ играют различные нейропептиды – нейропептид Y (NPY), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), лептин, грелин и β-эндорфин.

Гонадотропины, как и все гликопротеиновые гормоны (к которым еще относятся человеческий хорионический гонадотропин и ТТГ), являются гетеродимерами, которые состоят из двух гликозилированных субъединиц: из общей α-субъединицы, нековалентно связанной со специфической β-субъединицей. Альфа-субъединица гомологична у всех гормонов этой группы и кодируется одним геном (6q12-q21), в то время как β-субъединица различается по строению у всех гормонов и кодируется другими генами, специфичными для каждого гликопротеинового гормона (ЛГ и ХГ – 19q13.32, ФСГ – 11p13, ТТГ – 1p22).

Особенности импульсной секреции ГнРГ обуславливают продукцию различных субъединиц гонадотропинов: редкие импульсы 1 раз в 2–4 часа стимулируют секрецию β-субъединицы ФСГ (ФСГβ), в то время как более частые импульсы стимулируют продукцию общей α-субъединицы и β-субъединицы ЛГ (ЛГβ) [31]. Секреция гонадотро-

пинов, так же, как и гонадолиберина, происходит в импульсном режиме: у здоровых женщин за 4 часа отмечается  $4,1 \pm 0,2$  пульса ЛГ и  $3,2 \pm 0,1$  пульса ФСГ в фолликулиновую фазу; и  $3,1 \pm 0,2$  пульса ЛГ и  $3,6 \pm 0,3$  ФСГ в лютеиновую фазу [45]. Для адекватного воздействия гонадотропинов на гонады крайне важна не только правильная цикличность, но и амплитуда их секреции: у здоровой женщины во время импульса концентрация ЛГ обычно увеличивается на 4–6 Е/л, концентрация ФСГ – на 1,7–2,9 Е/л [22].

Активность синтеза и секреции как ГнРГ, так и гонадотропинов по классическому принципу обратной связи зависит от концентраций периферических половых гормонов [2]. В регуляции секреции ГнРГ и гонадотропинов подтверждено существование механизмов «короткой» и «ультракороткой» обратной связи. Например, повышение концентрации ЛГ и ФСГ тормозит выработку ГнРГ [32], повышение концентрации ЛГ и ФСГ приводит к торможению их синтеза и секреции, а повышенная концентрация ГнРГ в гипоталамусе угнетает его собственный синтез и секрецию в портальную систему гипофиза [29].

**Врожденные варианты гипогонадотропного гипогонадизма** могут быть вызваны генетическими дефектами на любом уровне гипоталамо-гипофизарной оси: от нарушения секреции ГнРГ до дефектов гонадотропинов (табл. 1). Большинство

Таблица 1

Причины врожденного центрального гипогонадизма

Вид нарушения	Клинические проявления (помимо гипогонадизма)
<b>Гипоталамические нарушения, моногенные варианты синдрома Каллмана</b>	
KAL-1, мутации гена <i>KALIG1</i>	Агенезия почки, синкинезия пальцев рук, деформация стопы
KAL-2, мутации гена <i>FGFR1</i>	Расщелина губы и неба, агенезия зубов, атрезия хоан и тугоухость, ВПС, синкинезия пальцев рук, низкорослость
KAL-3, мутации гена <i>PROKR2</i>	Дефекты сращения срединной линии, расщелина губы и неба, гипертелоризм глаз, агенезия почки
KAL-4, мутации гена <i>PROK2</i>	
KAL-5, мутации гена <i>CHD7</i>	Колобома, ВПС, атрезия хоан, задержка роста, глухота
KAL-6, мутации гена <i>FGF8</i>	
<b>Другие гипоталамические нарушения</b>	
Мутации гена рецептора ГнРГ	
Мутации гена <i>GPR54</i>	
Септико-оптическая дисплазия (синдром Morsier) аномалия среднего мозга (мутации гена <i>HESH1</i> ?)	Гипоплазия зрительных нервов, оптической хиазмы, воронки гипофиза, гипоплазия или аплазия <i>septum pellucidum</i>
Мутации гена лептина	Ожирение
<b>Гипофизарные расстройства и нарушения секреции гонадотропинов</b>	
Дефект гена <i>PROP-1</i>	Пангипопитуитаризм
Мутации гена <i>DAX1</i>	Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм и врожденная гипоплазия надпочечников (X-сцепленный тип наследования, встречается только у мальчиков)
Мутации гена альфа-субъединицы	Недостаточность гликопротеиновых гормонов (ТТГ, ЛГ, ФСГ)
Мутации гена бета-субъединицы ХГ	Бесплодие
Мутации гена бета-субъединицы ФСГ	Изолированная недостаточность ФСГ
Мутации гена бета-субъединицы ЛГ	Изолированная недостаточность ЛГ

выявляемых случаев заболевания спорадические, хотя встречаются и различные пути наследования.

Частота так называемого гипоталамического гипогонадизма (т.е. возникающего на фоне врожденного нарушения секреции ГнРГ) составляет 1 : 10 000, у женщин это заболевание встречается в 5 – 7 раз реже, чем у мужчин. Имеются Х-сцепленная, аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная формы наследования. Сочетание гипоталамического гипогонадизма с аносмией носит название синдрома Каллманна. На сегодняшний день известно шесть моногенных вариантов заболевания, на которые приходится до 30 % описанных случаев [37]. Кроме того, у некоторых пациентов с мутацией *KAL-1*, обнаруживается и мутация в гене *PROKR2* [30], что свидетельствует о полиэтиологичности гипогонадотропного гипогонадизма.

В случае формирования центрального гипогонадизма при отсутствии анатомических повреждений локализации ГнРГ-нейронов и при нормальном обонянии клинический синдром называют «изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом», из причин которого могут быть мутации гена *GPR54* в пределах короткого плеча 19 хромосомы (19p13) с аутосомно-рецессивным типом наследования [28].

К гипоталамической дисфункции с развитием гипогонадотропного гипогонадизма также может приводить низкая концентрация лептина в крови [13]. Strobel с соавт. описали мутацию гена, кодирующего лептин, у трех родственников, страдающих ожирением и гипогонадизмом [46].

В условиях нормальной секреции ГнРГ, причиной центрального гипогонадизма могут быть мутации в гене рецептора ГнРГ, которые передаются по аутосомно-рецессивному пути [42]. Частичная утрата функции рецептора наблюдается также у других G-связанных белковых рецепторов, таких как рецепторы к ТТГ и ЛГ [27]. Выявлено несколько типов замены аминокислот в гене рецептора ГнРГ, которые передаются по аутосомно-рецессивному пути наследования и приводят к снижению связывания ГнРГ со своим рецептором и/или снижению продукции вторичных мессенджеров.

Исследования последних лет показали, что изолированный гипогонадотропный гипогонадизм не является «заболеванием одного поврежденного гена», и, помимо генетических особенностей, важную роль играют и различные внутриклеточные сигнальные системы [41].

**Приобретенный гипогонадотропный гипогонадизм** может быть органическим и функциональным (табл. 2). К органическим видам поражения хиазмально-селлярной области относятся различные новообразования ЦНС, локализующиеся в этом регионе, последствия хирургического или лучевого вмешательства по поводу этих новообразований, травмы головного мозга, а также аутоиммунные, инфильтративные и другие, более редкие виды заболеваний. Функциональные нейроэндокринные нарушения возникают на фоне отсутствия видимых изменений структуры головного мозга, и в ряде случаев могут быть транзиторными.

**Таблица 2**  
**Причины приобретенного центрального гипогонадизма**

<b>Органические гипоталамические нарушения</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Разрушение ножки гипофиза</li> <li>• Последствия облучения области гипоталамуса (телегамма- и рентгенотерапия)</li> <li>• Последствия нейрохирургического вмешательства</li> <li>• Опухоли ЦНС, локализующиеся в гипоталамической области (астроцитомы, краниофарингиомы, менингиомы и др.)</li> <li>• Поражение гипоталамуса токсического, инфильтративного, инфекционного и др. генеза</li> </ul>
<b>Органические гипофизарные нарушения</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Опухоли хиазмально-селлярной области</li> <li>• Ишемический или геморрагический некроз гипофиза</li> <li>• Последствия облучения области гипофиза (телегамма- и рентгенотерапия, протонотерапия)</li> <li>• Последствия нейрохирургического вмешательства</li> <li>• Лимфоцитарный гипофизит</li> <li>• Синдром «пустого» турецкого седла</li> <li>• Тромбоз кавернозного синуса</li> <li>• Прочие (гемосидероз, инфекционные и инфильтративные заболевания и др.)</li> </ul>
<b>Функциональные гипоталамические нарушения</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• На фоне стресса</li> <li>• На фоне избыточных физических нагрузок</li> <li>• На фоне критического снижения массы тела</li> </ul>

**Органические причины центрального гипогонадизма.** Из гормонально-активных опухолей гипофиза чаще всего симптомами гипогонадизма сопровождаются пролактиномы (до 95 % случаев) [5]. Стойкая гиперпролактинемия приводит к компенсаторному увеличению продукции дофамина, который является ингибитором не только пролактина, но и ГнРГ, однако на фоне медикаментозной терапии агонистами дофамина наблюдается восстановление нормальной работы репродуктивной функции в 88 – 92 % случаев [5, 44]. У больных с соматотропиномами половые нарушения на фоне сниженной секреции гонадотропинов встречаются в 32 – 87 % случаев [43, 16]. Причинами формирования гипогонадизма при акромегалии могут быть эффекты избытка гормона роста и ИРФ-1 с формированием синдрома поликистозных яичников, повышение содержания пролактина, отмечающееся примерно у 40 % больных, а также эффекты массы опухоли, приводящие к снижению продукции гонадотропинов [6, 16]. Достаточно часто симптомы гипогонадизма развиваются у больных с кортикотропиномами, так как тормозящее влияние на секрецию гонадотропинов оказывает избыточная секреция и кортизола, и тестостерона [18, 24]. В эксперименте было показано, что повышенные стрессиндуцированные концентрации АКТГ также ингибируют ЛГ-стимулированную секрецию эстрадиола [14]. Кроме того, у пациенток с гиперкортицизмом нарушения менструального цикла формируются не только за счет центральной дисрегуляции, но и за счет расстройства периферического синтеза половых стероидов. В любом случае, при гормонально-активных опухолях тактику лечения гипогонадизма определяют только после достижения стойкой ремиссии основного заболевания.

Центральный гипогонадизм может быть результатом аутоиммунного поражения гипофиза — так называемого лимфоцитарного гипофизита, при котором происходит диффузная инфильтрация ткани гипофиза лимфоцитами и лимфоидными элементами с развитием деструкции нормальных гипофизарных клеток. Начальная стадия заболевания проявляется головными болями и зрительными нарушениями, слабостью и утомляемостью; на МР-томограммах головного мозга отмечается увеличение размеров гипофиза с выбуханием верхнего контура [25]. Затем, на более поздних стадиях поражения, может развиваться полное или частичное выпадение функций адено- и/или нейрогипофиза [12, 17], в ряде случаев — с формированием «пустого» турецкого седла [25, 26]. Первые случаи лимфоцитарного гипофизита были описаны у женщин во время беременности и в послеродовом периоде, однако в настоящее время есть описание заболевания у женщин в постменопаузе и у мужчин. Маркером аутоиммунного поражения гипофиза считают присутствие в циркулирующей крови антител к поверхностным и/или цитозольным антигенам клеток аденогипофиза [26]. Показано, что антигипофизарные аутоантитела (АГАТ) статистически значимо чаще, чем в здоровой популяции, обнаруживаются при идиопатических вариантах таких гормональных нарушений, как недостаточность гормона роста, гипопитуитаризм, гиперпролактинемия [1, 15, 17, 36], что может быть свидетельством нарушений гуморального аутоиммунитета в формировании репродуктивной дисфункции центрального генеза.

Травмы головного мозга также могут быть причиной центрального гипогонадизма, который фиксируется через 12 мес. после тяжелой черепно-мозговой у 17 — 21 % пациентов [40, 42].

Синдром Шиена развивается у каждой 4-й женщины после кровопотери во время родов до 800 мл, у каждой 2-й — при кровопотере до 1000 мл и у 2-х женщин из 3-х, перенесших массивную кровопотерю более 1000 мл [7]. Патогенетической причиной заболевания считается ишемический некроз гипофиза, который приводит к гибели клеток аденогипофиза, рассматриваются и возможные аутоиммунные механизмы повреждения: частота обнаружения антигипофизарных антител у пациенток с синдромом Шиена составляет 35 %, что существенно чаще, чем в популяции (до 1 %) [15].

Независимо от этиологии поражения гипофиза, степень нарушения функции гипофиза зависит от объема поврежденной гипофизарной ткани. Клинические проявления той или иной недостаточности тропных гормонов гипофиза возникают, когда необратимо разрушено не менее 70 — 75 % клеток аденогипофиза. Признаки пангипопитуитаризма развиваются в тех случаях, когда разрушено не менее 90 % клеток.

**Функциональная гонадотропная недостаточность** является причиной примерно 35 % случаев вторичной аменореи. Условно выделяют три основных варианта функциональной аменореи:

стресс-амеорея, аменорея на фоне избыточных физических нагрузок и аменорея на фоне сниженной массы тела. Причиной заболевания является неорганическое и в большинстве случаев обратимое расстройство импульсной секреции ГнРГ [29]. Функциональная гипоталамическая аменорея возникает на фоне различных видов секреции ГнРГ: описаны снижение частоты импульсов ЛГ, снижение частоты и амплитуды импульсов ЛГ, полное отсутствие импульсов, нормальная импульсная секреция, а также повышение средней частоты импульсов [9, 29]. Диагностическими критериями функциональной гонадотропной недостаточности можно считать аменорею более 6 мес. на фоне низких (< 5 Ед/л) концентраций ЛГ и/или ФСГ при отсутствии признаков органического поражения головного мозга [29].

Патогенез функциональной аменореи при стрессе, избыточных физических нагрузках и потере массы тела сходен, хотя при различных заболеваниях являются ведущими те или иные нарушения секреции нейропептидов, влияющих на секрецию ГнРГ (NPY, КРГ, лептин, грелин и β-эндорфин) [44]. Например, при физических нагрузках и потере массы тела в большей степени наблюдается нарушение секреции NPY, при стресс-индуцированной аменорее и на фоне физических нагрузок — чрезмерная активация КРГ, и т.д. Значительную роль в этиопатогенезе функциональной аменореи играет β-эндорфин, который в избыточных концентрациях подавляет продукцию ГнРГ и таким образом нарушает секрецию ЛГ. При аменорее, индуцированной стрессом и физическими нагрузками, отмечается большее повышение опиоидергической активации по сравнению с аменореей на фоне потери массы тела [29].

**Клиническая картина центрального гипогонадизма.** У женщин с гипогонадизмом отмечают нарушения регулярности менструального цикла по типу олиго/опсоменореи или аменореи (в 100 % случаев), бесплодие, атрофические изменения слизистой гениталий, приводящие к урогенитальным расстройствам (до 70 % случаев), гипоплазия молочных желез (40 — 60 % случаев), скудное половое оволосение (20 — 40 %). Кроме того, дефицит эстрогенов приводит к развитию остеопении той или иной степени (86 % пациенток), и дислипидемических нарушений (до 45 % пациенток) [3, 8]. Вазомоторные нарушения, ассоциирующиеся с дефицитом эстрогенов в постменопаузе, возникают при центральном гипогонадизме редко — не более 10 % случаев, однако бывают ярко выраженными и существенно ухудшают самочувствие женщины. Было отмечено снижение качества жизни пациенток с центральным гипогонадизмом, не получающих гормональную терапию половыми стероидами, по сравнению со здоровыми женщинами [4].

**Диагностические исследования** включают определение содержания эстрадиола в крови (для подтверждения гипоестрогении), определение уровней ФСГ, ЛГ (для исключения гипергонадотропного гипогонадизма) и пролактина (для исключения

гиперпролактинемического гипогонадизма). Обязательно нужно проводить определение уровней ТТГ и св. Т4 для исключения гипотиреоза, который может протекать с симптоматикой репродуктивной дисфункции. Ультразвуковое исследование органов малого таза уточнит исходное состояние матки и яичников, а также будет простым и доступным методом контроля за проводимым лечением. Для пациенток с первичной аменореей обязательно исследование кариотипа для исключения или диагностики генетических отклонений. Учитывая тот факт, что нарушения функции репродуктивной системы могут быть следствием органического поражения гипоталамо-гипофизарных структур, больным с низкими уровнями гонадотропинов показано проведение МРТ головного мозга для уточнения его состояния.

Женщинам с длительностью аменореи более года показано исследование плотности костной ткани, оптимальным методом обследования является дуальная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия. По нашим данным, у большинства пациенток (58 %) с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом часто отмечаются сниженные показатели МПК как в шейке бедра, так и в поясничных позвонках, поэтому целесообразно проводить исследование обеих точек скелета. Для пациенток с гипопитуитаризмом более характерно снижение МПК именно в позвоночнике ( $-2,5$  SD по Z-критерию у 50 % пациенток), поэтому этот отдел скелета является более важным для оценки [3].

Дополнительные исследования могут включать биохимический анализ крови (определение показателей липидного спектра, ферментов печени, показателей минерального обмена), определение содержания других тропных гормонов гипофиза, а также необходимые лабораторно-инструментальные исследования, направленные на уточнение эндокринных нарушений, сопутствующих гипогонадизму.

**Подходы к лечению центрального гипогонадизма.** В ряде случаев лечение заболеваний, сопровождающихся гипогонадизмом, приводит к восстановлению менструального цикла, и длительной заместительной терапии половыми гормонами в таких случаях не требуется. При функциональных нейроэндокринных расстройствах для восстановления нормальной менструальной функции необходимо исключение причин возникновения заболевания (ликвидация стресса, исключение физических нагрузок и/или восстановление нормального веса тела). У женщин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом лечение агонистами дофамина в подавляющем большинстве случаев (до 70 % случаев) позволяет добиться полной нормализации репродуктивной функции [5]. В тех случаях, когда восстановить нормальный уровень половых стероидов не удается (после удаления опухолей хиазмально-селлярной области, при синдроме «пустого» турецкого седла и пр.), необходимо назначить эстроген-гестагенную терапию с целью восстановления менструальной функции и предотвращения развития отдаленных последствий

гипоэстрогении. Для женщин репродуктивного возраста с гипогонадотропным гипогонадизмом наиболее приемлемыми являются циклические комбинированные препараты, содержащие 2 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и использующиеся для лечения климактерических расстройств в пременопаузе. Показанием к назначению эстроген-гестагенной терапии у этой группы пациенток является необратимое нарушение менструальной функции, отсутствие возможности восстановления менструального цикла. Противопоказания такие же, как при назначении гормональной терапии в пременопаузе.

Оптимальным видом терапии для двухфазного циклического применения является комбинация 2 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона — аналога прогестерона, не теряющего своей активности при пероральном введении: первые 14 дней принимают ежедневно по 1 таблетке, содержащей 2 мг 17 $\beta$ -эстрадиола, и следующие 14 дней — ежедневно по 1 таблетке, содержащей 2 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона.

17 $\beta$ -эстрадиол оказывает положительное влияние на состояние урогенитального тракта, показатели липидного спектра крови и плотность костной ткани в различных отделах скелета. Дидрогестерон не обладает побочными гормональными эффектами, и не оказывает отрицательного влияния на свертывающую систему крови, углеводный и липидный обмен. Более того, применение дидрогестерона в сочетании 17 $\beta$ -эстрадиолом усиливает защитный эффект эстрогенов на костную ткань.

Длительный (более 5 лет) опыт применения 2 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом свидетельствует о высокой эффективности и безопасности такого лечения. На фоне гормонального лечения у женщин существенно снижалось количество жалоб, улучшалось общее состояние, отмечалось статистически значимое снижение содержания холестерина, триглицеридов, ионизированного кальция и ЩФ, повышение МПК в поясничных позвонках на 8—10 % и в проксимальной части бедра до 5—6 % [3, 4, 8, 10].

Эстроген-гестагенную терапию женщинам с гипогонадотропным гипогонадизмом желательно проводить до 50 лет — то есть до возраста предполагаемой менопаузы. После этого рубежа подходы к проведению заместительной гормональной терапии должны быть такими же, как и для всех женщин в климактерическом периоде. Необходимо учесть, что женщины с длительным анамнезом гипогонадизма имеют более высокий риск развития остеопороза и раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний. Продолжить гормональную терапию в возрасте после 50 лет можно с помощью монофазных препаратов, содержащих 1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола (например, комбинация 1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона).

Одной из наиболее важных задач современной клинической эндокринологии является нормализация метаболических изменений, возникающих при недостаточном содержании тех или иных гормонов в организме больного человека. Неполноценность

гормонального баланса может сопровождаться различной симптоматикой, и, в конечном итоге, приводить к значительному ухудшению качества жизни. Гипогонадизм является полиэтиологическим заболеванием, возникающим на фоне различных вариантов нарушений синтеза и секреции гонадотропинов. В большинстве случаев диагноз может быть подтвержден рутинными гормональными исследованиями без проведения специальных фармакодинамических тестов. Эстроген-гестагенная терапия должна проводиться большинству женщин с центральным гипогонадизмом. Своевременная диагностика гипогонадизма и назначение адекватного лечения помогут существенно улучшить качество жизни женщин репродуктивного возраста с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антигипофизарные антитела при идиопатической гиперпролактинемии и пролактиноме / Ю.М. Кеда [и др.] // Иммунология. — 2008. — № 5. — С. 298–301.
2. Бабичев В.Н. Нейроэндокринные эффекты половых стероидов // Успехи физиологических наук. — 2005. — Т. 36, N 1. — С. 54–67.
3. Влияние длительного применения эстроген-гестагенной терапии на массу тела и показатели липидного спектра у женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом / И.А. Иловайская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2009. — Т. 8, № 6. — С. 20–25.
4. Влияние заместительной гормональной терапии на качество жизни пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом / И.А. Иловайская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 48–55.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. — Тверь: Триада, 2004. — 304 с.
6. Иловайская И.А., Макарова Н.Л. Нарушения репродуктивной системы у больных с акромегалией // Фарматека. — 2008. — № 17. — С. 45–49.
7. Калинин А.С., Ласенецкая Л.С., Торгуя П.М. Синдром Шиена // Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1987. — 159 с.
8. Нарушения метаболизма и их коррекция у женщин с гипогонадотропной аменореей / И.А. Иловайская [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 4. — С. 54–57.
9. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при центральном гипогонадизме у женщин / И.А. Иловайская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т. 7, N 5. — С. 22–28.
10. Эффективность заместительной гормональной терапии в лечении женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом / И.А. Иловайская [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 4. — С. 53–56.
11. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity / A. Strobel [et al.] // Nature Genet. — 1998. — Vol. 18. — P. 213–215.
12. Abe T. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis and infundibulo-panhypophysitis regarded as lymphocytic hypophysitis variant // Brain Tumor Pathol. — 2008. — Vol. 25. — P. 59–66.
13. Ahima R.S. Body fat, leptin, and hypothalamic amenorrhea // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 959–962.
14. Alsop D., Ings J.S., Vijayan M.M. Adrenocorticotrophic hormone suppresses gonadotropin-stimulated estradiol release from zebrafish ovarian follicles // PLoS One. — 2009. — Vol. 4. — P. 63–64.
15. Anti-hypothalamus and anti-pituitary antibodies may contribute to perpetuate the hypopituitarism in patients with Sheehan's syndrome / A. de Bellis [et al.] // Eur. J. Endocrinol. — 2008. — Vol. 158. — P. 147–152.
16. Antipituitary antibodies as pathogenetic factors in patients with pituitary disorders / T. Kikuchi // Endocr J. — 2000. — Vol. 47. — P. 407–416.
17. Antipituitary Antibodies in Dutch Patients with Idiopathic Hypopituitarism / L.C. de Graaff // Horm Res. — 2008. — Vol. 71. — P. 22–27.
18. Breen K.M., Karsch F.J. New insights regarding glucocorticoids, stress and gonadotropin suppression // Front. Neuroendocrinol. — 2006. — Vol. 27. — P. 233–245.
19. Cloning, sequencing, and expression of human gonadotropin releasing hormone / S.S. Kakar [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. — 1992. — Vol. 189. — P. 289–295.
20. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: clinical spectrum, evaluation and genetics / H. Bry-Gauillard [et al.] // Ann Endocrinol. — Paris, 2010. — Vol. 71, N. 3. — P. 158–162.
21. Conn P.M., Hsueh A.J.W., Crowley W.F. Jr. Gonadotropin-releasing hormone: Molecular and cell biology, physiology, and clinical applications // Fed Proc. — 1984. — Vol. 43. — P. 2351–2361.
22. Cortisol reduces gonadotropin-releasing hormone pulse frequency in follicular phase ewes: influence of ovarian steroids / A.E. Oakley [et al.] // Endocrinology. — 2009. — Vol. 150. — P. 341–349.
23. Crowley W.F. Jr., Pitteloud N., Seminara S. New genes controlling human reproduction and how you find them // Trans Am Clin Climatol Assoc. — 2008. — Vol. 119. — P. 29–37.
24. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism / N. Pitteloud [et al.] // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117. — P. 457–463.
25. Empty sella may be the final outcome in lymphocytic hypophysitis / A. Gutenberg [et al.] // Endocr Res. — 2009. — Vol. 34. — P. 10–17.
26. Empty sella may be the final outcome in lymphocytic hypophysitis / Z. Karaca [et al.] // Endocr Res. — 2009. — Vol. 34. — P. 10–17.
27. Familial gonadotropin-releasing hormone resistance and hypogonadotropic hypogonadism in a family with multiple affected individuals / L.C. Layman [et al.] // Fertil Steril. — 2001. — Vol. 75. — P. 1148–1155.
28. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly / M. Grynberg [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95. — P. 45–18.

29. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations / B. Meczekalski [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* — 2008. — Vol. 24. — P. 4–11.
30. Genetic analysis in patients with Kallmann syndrome: coexistence of mutations in prokineticin receptor 2 and KAL1 / P. Canto [et al.] // *J. Androl.* — 2009. — Vol. 30. — P. 41–45.
31. GnRH pulse frequency modulation of gonadotropin subunit gene transcription in normal gonadotropes — Assessment by primary transcript assay provides evidence for roles of GnRH and follistatin / L.L. Burger [et al.] // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 143. — P. 3243–3249.
32. Gonadotropin-releasing hormone and the control of gonadotrope function / R. Counis [et al.] // *Reprod. Nutr. Dev.* — 2005. — Vol. 45. — P. 243–254.
33. Gonadotropin-releasing hormone neuron requirements for puberty, ovulation and fertility / A.E. Herbison [et al.] // *Endocrinology.* — 2008. — Vol. 149. — P. 597–604.
34. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study / L. Katznelson [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* — 2001. — Vol. 54. — P. 183–188.
35. Hypogonadotropic Hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54 / N. de Roux [et al.] // *Proc. Natl Acad Sci USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 10972.
36. Immunological and clinical aspects of lymphocytic hypophysitis / A. de Bellis [et al.] // *Clin Sci (Lond).* — 2008. — Vol. 114. — P. 413–421.
37. Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism // *Endocrinol Metab Clin North Am.* — 2007. — Vol. 36. — P. 283–296.
38. Lee V.H., Lee L.T., Chow B.K. Gonadotropin-releasing hormone: regulation of the GnRH gene // *FEBS J.* — 2008. — Vol. 275. — P. 5458–5478.
39. Loss-of-function mutations in the genes encoding prokineticin-2 or prokineticin receptor-2 cause autosomal recessive Kallmann syndrome / A.P. Abreu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 4113–4118.
40. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury / M. Bondanelli [et al.] // *J. Neurotrauma.* — 2004. — Vol. 21. — P. 685–696.
41. Prabhakar V.K., Davis J.R. Hyperprolactinaemia // *Best. pract. res. clin. obstet. gynaecol.* — 2008. — Vol. 22. — P. 341–353.
42. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury / A. Leal-Cerro [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 62. — P. 525–532.
43. Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations / A. Gutenberg [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 155. — P. 101–107.
44. Santoro N. Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea // *J. clin. endocrinol. metab.* — 2011. — Vol. 96, N. 11. — P. 3281–3288.
45. The GnRH receptor and the response of gonadotrope cells to GnRH pulse frequency code / R. Counis [et al.] // *Folia Histochem Cytobiol* — 2009. — Vol. 47, N. 5 — P. 81–87.
46. Tsutsumi R., Webster N.J. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction // *J. Endocr* — 2009. — Vol. 56. — P. 729–737.

#### Сведения об авторе

**Иловайская Ирэна Адольфовна** – ст.н.с. отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, к.м.н., доцент (129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 9, тел (901) 545 3809, эл. почта irena.ilov@yandex.ru, персональный сайт www.endocrin-help.ru)