

УДК 612.433.62

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ У БОЛЬНЫХ С НОРМОГОНАДОТРОПНОЙ ЯИЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА

К.А. ТОХУНЦ*

Нормогонадотропная овариальная недостаточность, являясь одной из распространенных причин нарушений репродуктивной функции, характеризуется колебанием уровня гонадотропинов в пределах нормальных значений и нарушениями менструальной функции от сохраненного ритма до аменореи. Нормогонадотропная овариальная недостаточность гетерогенна по этиологии и патогенезу и может быть проявлением различных заболеваний, которые в 61,5% случаев связаны с центральными нарушениями регуляции яичников [2, 5–6]. Овариальные факторы обуславливают нормогонадотропную овариальную недостаточность в 34,9% случаев. Первичный уровень поражения репродуктивной системы – центральный (гипоталамус-гипофиз), периферический (яичниковый) или метаболически-эндокринный. Дефицит массы тела как причина недостаточности яичников и проблема аменореи на фоне потери массы тела достаточно освещена в литературе последних лет [1, 3–4]. В большинстве сообщений эта форма аменореи отнесена к гипогонадотропным функциональным гипоталамо-гипофизарным вторичным аменореям, а сообщения, касающиеся нормогонадотропных форм, единичны.

Таблица 1

Нарушения менструального цикла у обследованной группы больных

Нарушения менструального цикла	Абсолют. число больных	%
Первичная аменорея	2	3,5
Вторичная аменорея	46	80,7
Олигоопсоменорея	7	12,3
Сохраненный ритм месячных (ановуляция)	2	3,5

что среди больных с дефицитом массы тела выделяют 2 категории пациенток. Первая – контролирует свое поведение, большое внимание уделяет физическим упражнениям (зачастую это является формой деятельности), не увлекаясь перееданием и регулярным очищением кишечника. Для второй – страдающей так называемой булимической анорексией, характерно подавленное, депрессивное настроение, и при этом имеет место повышенная импульсивность. Прием пищи сочетается у них с регулярным очищением кишечника (применением очистительных клизм и слабительных средств) и индуцированной рвотой, приемом таблеток для похудения, а также тиреоидных гормонов. В процессе течения заболевания или выздоровления возможен переход от одной формы заболевания к другой. При гормональном мониторинге в первой группе обычно выявляется нормогонадотропная овариальная недостаточность, а во второй – гипогонадотропная.

Цель исследования – изучение клинико-лабораторных характеристик больных с нормогонадотропной яичниковой недостаточностью, обусловленной дефицитом массы тела (ДМТ).

Обследовано 57 женщин в возрасте от 16 до 25 лет (средний возраст 21,5±0,4 года). Начало заболевания приходилось в среднем на 17,4±0,3 года. Потеря массы тела составила в среднем 12-15% от нормальных значений, соответственно возрасту и росту. Длительность первичного снижения массы тела составляла от 5 до 8 месяцев (в среднем 6,7±1,5), а динамика снижения за год – в среднем 5,8±0,9 кг. Из обследованных женщин 31 жили регулярной половой жизнью и страдали бесплодием (первичным 27 и вторичным – 4). Из всех 57 человек 23 – учащиеся хореографического училища и артистки балета, 11 посещали спортивную школу, где занимались курсом профессиональной гимнастики. Причины снижения массы тела: ограничение диеты из косметических соображений – 11 чел.; эмоционально-психическое перенапряжение – 10 чел.; ограничение диеты и физическое перенапряжение – 22 чел.; заболевания желудочно-кишечного тракта – 9 чел.; следствие

перенесенного тяжелого соматического заболевания – 5 чел.. При изучении семейного анамнеза у изучаемой группы больных наследственной предрасположенности не было выявлено. Преморбид характеризовался превалированием перенесенных инфекций в 8-10 лет (56,1%), частых ОРВИ (75,4%) и физических травм (17,6%). Среди нарушений менструального цикла (табл. 1) превалировала вторичная аменорея (80,7%), а первичная была установлена только у 2-х больных. Длительность вторичной аменореи – от 6 мес. до 7 лет. В 40 случаях аменореи предшествовала олигоопсоменорея.

Таблица 2

Значения фоновых показателей ФСГ, ЛГ, ПРЛ, E₂ и P в крови (5-7 д.м.ц.) у больных I кл. группы – ДМТ (M±m, I_{95%})

Показатели	Средняя концентрация, M±m		%
	Здоровые (норма), n=20	I кл. группа ДМТ n=27	
ФСГ, mIU/ml	7,10±0,69 4,5±9,6	2,82±0,10 2,4±3,3 p<0,0001	-60,3%
ЛГ, mIU/ml	13,73±0,40 11,9±15,3	5,61±0,15 4,9±6,2 p<0,0001	-59,1%
ПРЛ, ng/ml	10,52±0,52 9,1±13,2	7,73±0,44 4,1±10,5 p<0,0001	-26,5%
E ₂ , ng/ml	47,65±1,69 41,7±55,9	27,46±1,36 20,2±34,6 p<0,0001	-42,4%
P, ng/ml	0,90±0,16 0,3±1,5	0,11±0,06 0,01±0,81 p<0,0001	-88,3%
T, ng/ml	0,95±0,16 0,3±1,55	0,35±0,08 0,10±1,72 p<0,0001	-62,8%
ДНЕА, ng/ml	5,55±0,64 3,25±8,25	3,12±0,37 1,12±5,54 p<0,0001	-43,7%

Примечание: p – достоверность различия по отношению к норме

Только у 3-х больных, у которых кроме ведущих симптомов, таких как потеря веса и нарушения менструального цикла, отмечались общая слабость, обмороки, непереносимость холода, метеоризм, сухость кожи, алопеция, мягкая форма анемии, и т.д., т.е. симптомы, характерные для нервной анорексии. У остальных в 35% (20) случаев были выявлены проявления вегето-сосудистой дистонии, и 8 девушек отмечали депрессивное состояние с повышенной импульсивностью. Степень недоразвития вторичных половых признаков установлена в 64,9% (37) случаев, а гипоплазия гениталий – в 68,4% (39). Масса тела составила 50,9±1,3 кг, а ИМТ (индекс массы тела) равен 17,1±0,3. Зависимость заболевания от ИМТ подтверждена (p<0,05) корреляцией между ИМТ и сроком заболевания (r = -0,68) и ИМТ и степенью развития вторичных половых признаков (r = 0,71).

Таблица 3

Показатели импульсной секреции ФСГ, ЛГ и ПРЛ

	ФСГ, mIU/ml		ЛГ, mIU/ml		ПРЛ, ng/ml	
	Здоровые n=4	ДМТ n=9	Здоровые n=4	ДМТ n=9	Здоровые n=4	ДМТ n=9
Средний уровень гормона в крови	4,3±0,19 4,1±4,5	3,3±0,08 3,1±3,5 p<0,001	6,05±0,09 5,95±6,15	4,96±0,11 4,7±5,3 p<0,001	8,68±0,10 8,6±8,8	6,65±0,11 6,3±6,9 p<0,001
Частота импульсов, имп/час	0,8±0,08 0,7±0,9	0,8±0,07 0,6±1,0 p>0,5	1,0±0,08 0,9±1,1	0,8±0,07 0,6±1,0 p>0,05	0,8±0,08 0,7±0,9	0,7±0,05 0,55±0,8 p>0,05
Средняя амплитуда импульсов	3,13±0,10 3,0±3,2	1,18±0,06 1,0±1,4 p<0,001	3,84±0,05 3,7±4,1	2,72±0,10 2,5±3,0 p<0,001	3,89±0,12 3,8±4,1	2,27±0,10 2,0±2,5 p<0,0001
Макс. амплитуда колебаний	4,08±0,27 3,4±4,3	2,22±0,08 2,0±2,5 p<0,001	7,18±0,28 6,9±7,5	4,16±0,09 3,9±4,4 p<0,001	5,89±0,21 5,7±6,1	4,76±0,12 4,5±5,1 p<0,001

Результаты. При изучении базальной секреции гонадотропинов, эстрадиола, прогестерона (табл. 2) выявлено (p<0,001) снижение всех этих показателей по сравнению с данными здоровых женщин на 26,5–88,3%. Отмечено повышение концентрации гормона роста (в среднем выше верхних значений нормы), снижение уровня ИПФР-1 (205,4±24,8 при норме 265,3±21,7). Уровень инсулина и сахара в крови были снижены.

* Институт курортологии МЗ Армении, Медцентр «Прометей», Ереван

Таблица 4

Реакция гипофиза на экзогенный люлиберин у больных I кл. группы (ДМТ)

Время	ФСГ, mIU/ml		ЛГ, mIU/ml	
	Здоровые, n = 5	I кл. группа, n = 12	Здоровые, n = 5	I кл. группа, n = 12
0	11,2±0,17 11,0±11,4	3,32±0,12 3,0±3,7 p<0,001	19,90±0,34 19,5±20,4	13,53±0,08 13,3±13,8 p<0,001
30'	13,2±0,21 13,0±13,5	8,74±0,10 8,5±9,0 p<0,001	43,40±1,50 41,8±45,6	31,53±0,90 28,5±34,1 p<0,001
60'	15,3±0,10 15,2±15,4	10,32±0,10 10,0±10,6 p<0,001	39,80±0,87 38,6±41,0	31,13±0,70 28,9±33,2 p<0,001
120'	15,5±0,18 15,3±0,19	9,92±0,18 9,3±10,4 p<0,001	36,50±1,45 35,1±38,5	26,73±1,00 24,2±30,1 p<0,001

Как показали наши исследования (табл. 4), характер ответной реакции гонадотрофов у больных с ДМТ повторял динамику кривой здоровых женщин, но абсолютные цифры были достоверно ($p<0,001$, $p<0,001$) снижены по отношению к норме. Максимальный прирост ФСГ по отношению к первоначальной величине отмечался на 60' (составлял в среднем $7,1 \pm 1,0$ mIU/ml), а ЛГ на 30' (составлял в среднем $18,3 \pm 2,1$ mIU/ml) и секреция лютеинизирующего гормона всегда преобладала над секрецией ФСГ. Выявленное снижение чувствительности гонадотрофов гипофиза к экзогенному люлиберину в этих случаях, по нашему мнению, связано, по всей вероятности, с различной степенью торможения секреции Гн-РГ опиоидной и дофаминергической системами.

Для определения механизма положительной обратной связи между яичником и гипофизом проведена проба с экзогенным эстрадиолом у 16 пациенток (табл. 5). Все они страдали вторичной аменореей сроком от 1 года до 5 лет.

Таблица 5

Результаты пробы с экзогенным эстрадиолом у больных I кл. группы (ДМТ)

Гормоны	Дни пробы				
	1 n = 16	2 n = 13	3 n = 14	4 n = 9	5 n = 11
	Введение E_2				
ФСГ, mIU/ml	2,72±0,24 2,3±3,1	1,82±0,10 1,4±2,1	1,52±0,19 1,2±1,9	2,15±0,08 1,95±2,40	2,69±0,27 2,4±3,0
ЛГ, mIU/ml	4,47±0,26 4,1±4,9	3,17±0,10 2,9±3,5	3,97±0,18 3,7±4,3	6,27±0,10 5,9±6,5	8,13±0,16 8,0±8,4
ПРЛ, ng/ml	8,05±0,24 7,6±8,4	8,76±0,12 8,3±9,2	9,16±0,23 8,8±9,6	11,69±0,11 11,4±11,9	13,20±0,30 13,0±13,7
E_2 , ng/ml	21,12±0,58 19,6±21,5	147,6±2,5 141±155	316,7±5,3 308±325	231,9±3,4 223±241	154,1±5,4 145±158
P, ng/ml	0,17±0,09 0,05±0,30	0,21±0,05 0,10±0,40	0,10±0,04 0,04±0,20	0,11±0,02 0,05±0,20	0,11±0,07 0,05±0,20

Выявленная положительная корреляция ($p<0,05$) между уровнем ФСГ и ЛГ ($r = 0,54$) указывает на единый механизм этого снижения. У женщин с наиболее значительным снижением массы тела уровни гонадотропинов и половых стероидов были особенно снижены (не выходя за рамки нормальных показателей). У них же и была выявлена достоверная ($p<0,05$) положительная корреляция между ФСГ и ИМТ ($r = 0,61$), между эстрадиолом и ИМТ ($r = 0,54$), что еще раз доказывает прямую зависимость нарушений репродуктивной функции от уменьшения массы жировой ткани и, соответственно, периферического метаболизма половых стероидов. Установленная достоверная корреляция между ПРЛ и ЛГ ($r = 0,57$), а также ПРЛ и ФСГ ($r = 0,84$) в этой группе больных доказывает, что как торможение лактоотрофной функции, так и секреция Гн-РГ обусловлены одним дофаминергическим механизмом. Дефицит эстрогенов определяет форму нормогонадотропной недостаточности яичников, что подтверждается корреляционной зависимостью ($r = 0,53$, $p<0,05$) между длительностью аменореи и содержанием эстрадиола. Изучение импульсной секреции гонадотропинов у 9 больных и 4 здоровых женщин показал (табл. 3), что импульсный характер секреции сохраняется при снижении средней и максимальной амплитуде секреции ФСГ и ЛГ и средней ПРЛ при сохраненной частоте их колебаний. Снижение базального уровня ПРЛ определяется ($p<0,001$) снижением средней амплитуды импульсов ($r = 0,86$) при сохраненной частоте импульсов ($p>0,05$). Таким образом, есть основание предполагать, что снижение базального уровня гонадотропинов у этой категории больных является

результатом изменения параметров импульсной секреции. Чувствительность гонадотрофов гипофиза была установлена путем определения реакции их на экзогенный люлиберин у 12 женщин с ДМТ и у 5 здоровых.

Как видно из табл. 5, уровень эстрадиола в крови на 3 день пробы достигал максимальных значений (превышал первоначальный уровень в 14,9 раз) и превышал содержание E_2 в предовуляторный период здоровых женщин. Уровень ФСГ со второго дня начинал снижаться и до конца пробы не достигал первоначального уровня. Лютеинизирующий гормон достигал максимума на 5-й день, однако, по сравнению с данными здоровых женщин не достигал их значений. Содержание ПРЛ поступательно увеличивалось к последнему дню нагрузочной пробы. Прогестерон не претерпевал никаких изменений. Таким образом, на основании этих данных можно говорить о выпадении механизма положительной обратной связи между яичником и гипофизом у больных с нормогонадотропной яичниковой дисфункцией на фоне дефицита массы тела. У больных с потерей массы тела нормогонадотропная яичниковая дисфункция выявляется чаще у пациенток при снижении веса более чем на 15% от нормальных значений, с выраженными репродуктивными нарушениями (превалирование аменореи) и в отсутствии психосоматических нарушений. Снижение базального уровня гонадотропинов у этой категории больных – результат изменений параметров их импульсной секреции. Это обуславливает выпадение механизма положительной обратной связи между яичником и гипофизом.

Литература

1. Богданова Е.А. и др. // Акуш. И гинекол. – 1984. – № 5. – С.48–50.
2. Воробьева О.А. и др. Перспективы изучения патогенеза нормогонадотропной ановуляции / Тез. Докл. Научной сессии, посв. Памяти проф. Д.О.Отта. – Л., 1990. – С.30.
3. Долженко И.С. Состояние репродуктивной системы девушек-подростков, страдающих аменореей на фоне потери массы тела: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1988. – С.22.
4. Земченкова И.Г. Импульсная секреция гонадотропинов, пролактина, эстрадиола и прогестерона у больных с различными формами аменореи: Автореф. дис... канд. мед. наук. – СПб., 1992. – С.13.
5. Лозиненко Н.В. // Мед. реф. ж. – 1986. – Т. X, №9. – С.23–28
6. Inandi P. et al. // Fertil. Steril. – 1991. – Vol.56. – P.33–38

УДК: 618.2:616-055.23::612.751.3:616-007.17

ФИЗИЧЕСКОЕ И ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

О.И. КУЗЬМИНОВА, В.Д. ПЕТЕРСОН, Т.И. РЯБИЧЕНКО, В.Г. СЕЛЯТИЦКАЯ, Г.А. СКОСЫРЕВА, Е.Г. СМЕРНОВА*

Девочки-подростки с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани являются группой риска по дальнейшему осуществлению репродуктивной функции и с ранних этапов онтогенеза нуждаются в наблюдении и коррекции нарушений метаболизма соединительной ткани и гормональных сдвигов.

За последние 10–15 лет изменилась структура патологии у детей. Обсуждается вопрос о формировании нового неэпидемического типа патологии у детей с преобладанием хронических неинфекционных заболеваний, развитием полиорганной патологии, начиная с раннего возраста, особенно у детей с отягощенным антенатальным периодом. В генезе патологии центральной и вегетативной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной, органов пищеварения, мочевого выделения, опорно-двигательного аппарата лежат диспластические нарушения соединительной ткани вследствие дисморфогенеза в результате мультифакторного воздействия на генетический аппарат плода в период его внутриутробного развития [6].

В литературе широко представлены кардинальные проявления дисплазии соединительной ткани [4]. Полиорганный характер диспластических изменений с вовлечением сердечно-

* ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, г. Новосибирск