

КОРРЕКЦИЯ НЕЙРООБМЕННО-ЭНДОКРИННОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

И.О. Маринкин¹, В.М. Кулешов¹, Ю.В. Галкина², С.В. Айдагулова¹

*¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России (г. Новосибирск)*

*²ГБУЗ НСО «Государственный Новосибирский клинический диагностический центр»
(г. Новосибирск)*

Изучены особенности гормонального и липидного профиля у 70-ти женщин репродуктивного возраста при нейрообменно-эндокринном синдроме в динамике комплексной терапии с антиандрогенным эффектом. Пациенткам, не планирующим беременность, при избыточной массе тела назначали в течение 12 месяцев препарат Ярина (этинилэстрадиол + дроспиренон), при нормальной массе тела — препарат Жанин (этинилэстрадиол + диеногест), а также андрокур по 25 мг/сут с 1-го по 15-й день менструального цикла в течение шести циклов. Пациенткам с высоким уровнем пролактина предварительно проводили терапию достинексом по 250 мкг 2 раза в неделю до нормализации уровня пролактина. В результате комбинированной терапевтической коррекции нейрообменно-эндокринного синдрома получен позитивный клинический эффект: достоверная нормализация гормонального и липидного профилей, коррекция метаболических нарушений и массы тела, а также восстановление менструальной функции.

Ключевые слова: нейрообменно-эндокринный синдром, гормональный профиль, липидный профиль, антиандрогенные препараты.

Маринкин Игорь Олегович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ректор ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Кулешов Виталий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», контактный телефон: 8 (383) 315-98-65

Галкина Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, врач ГБУЗ НСО «Государственный Новосибирский клинический диагностический центр», e-mail: nrde@granch.ru

Айдагулова Светлана Владимировна — доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции

Введение. Нейрообменно-эндокринный синдром (НОЭС) развивается у 15–25 % женщин репродуктивного возраста, характеризуется нарушением гормональной функции надпочечников и яичников, прогрессирующей дизэнцефальной симптоматикой и гирсутизмом, сопровождается дисбалансом липидного и минерального обмена, нарушением овариально-менструального цикла по типу олиго- и вторичной аменореи, дисфункциональными маточными кровотечениями, а также бесплодием [4]. Повышение уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови длительное время рассматривалось как один из основных критериев диагностики НОЭС. Кроме того, избыточная масса тела, часто сопровождающая НОЭС, увеличивает риск развития гиперпластических процессов и рака эндометрия [2, 5]. В патогенезе НОЭС участвуют различные механизмы, поэтому не выработаны надежные алгоритмы эффективной терапии, приводящей к стойкому восстановлению репродуктивного здоровья пациенток [1, 3].

Цель исследования: провести комплексный клинический анализ коррекции нейрообменно-эндокринного синдрома у женщин репродуктивного возраста в условиях применения лекарственных препаратов с антиандрогенным эффектом.

Материалы и методы. Обследовано 70 пациенток с НОЭС и нарушением репродуктивной функции в возрасте от 18 до 36 лет ($25,00 \pm 4,41$ года). Контрольную группу составили 30 здоровых фертильных женщин от 18 до 34 лет ($25,6 \pm 0,49$ лет), обратившихся в клинику по вопросам контрацепции. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, регламентирующими проведение медицинских исследований с участием пациентов.

Пациенткам с НОЭС, не планирующим беременность, для коррекции гормональных и метаболических нарушений назначали комбинированную оральную контрацепцию с антиандрогенным эффектом в течение 12 мес по 1 табл. в контрацептивном режиме: препарат Ярина (этинилэстрадиол + дроспиренон) при избыточной массе тела либо Жанин (этинилэстрадиол + диеногест) при нормальной массе тела, а также андрокур по 25 мг/сут с 1-го по 15-й день менструального цикла в течение шести циклов. Пациенткам с высоким уровнем пролактина предварительно проводили терапию достинексом по 250 мкг 2 раза в неделю до нормализации уровня пролактина. Женщинам с избыточной массой тела рекомендовали снижение массы тела с помощью диетотерапии и физических нагрузок.

Общеклинические методы исследования включали сбор анамнеза, общий (тип телосложения и характер развития вторичных половых признаков) и гинекологический осмотры, консультацию невропатолога и эндокринолога. Степень выраженности ожирения определяли по индексу массы тела (ИМТ). При биохимическом исследовании крови изучали липопротеидный спектр и вычисляли коэффициент атерогенности. При уровне глюкозы крови натощак более 5,5 ммоль/л проводили стандартный тест толерантности к углеводам.

Гормональный скрининг в динамике лечения состоял в определении в сыворотке крови радиоиммунологическим методом уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, тестостерона, кортизола, 17-ОН-прогестерона, дегидроэпиандростерона сульфата, тиреотропного гормона и свободного тироксина на 5–7-й день, а также уровня прогестерона на 22–24-й день

менструального цикла. Проводили анализ результатов ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез, матки и яичников. При статистической обработке данных применяли критерий Стьюдента; различия считали значимыми, если вероятность ошибки Р была меньше 0,05.

Результаты исследования. У восьми пациенток (11 %) с НОЭС выявлена избыточная масса тела — от 80 до 110 кг, ИМТ — от 27-ми до 37-ми ($94,06 \pm 1,76$ кг, ИМТ $31,75 \pm 0,58$); в контрольной группе избыточная масса тела отмечена у одной пациентки (ИМТ = 26). У всех женщин выявлен нормальный кариотип — 46, XX.

У пациенток с НОЭС выявлены нарушения менструальной функции: у 51-й пациентки (72,8 %) — опсоменорея, у пяти (7 %) — вторичная аменорея, у 21-й (30 %) — дисменорея, у семи (10 %) — дисфункциональные маточные кровотечения. Нарушение становления менструальной функции зарегистрировано у 23-х (32,9 %) пациенток, причем менструальный цикл не был установлен в момент обследования; у 10-ти (14,3 %) больных с НОЭС менструальный цикл установился в течение шести месяцев, у семи (10 %) — в течение одного года, у 31-й (44,3 %) — менструальный цикл установился сразу. Длительность нарушения менструальной функции при НОЭС составила $4,00 \pm 0,08$ года. В контрольной группе нарушений становления менструальной функции не выявлено ни у одной пациентки; при этом у восьми женщин (27 %) менструальный цикл установился в течение 6 мес, у 22-х (73 %) — установился сразу. Медицинские аборт в анамнезе отмечены у 21-й (30 %) пациентки с НОЭС (из них у четырех с осложнениями) и у четырех женщин контрольной группы.

У пациенток с НОЭС имелись нарушения репродуктивной функции: невынашивание беременности — у восьми (11,4 %) пациенток, бесплодие — у девяти (13 %), из них вторичное бесплодие — у шести (8,5 %). Анализ результатов гистологического исследования соскоба эндометрия выявил железистую гиперплазию эндометрия у трех женщин, железисто-кистозную гиперплазию — у двух, по одному случаю — железистый полип эндометрия и железистый полип цервикального канала шейки матки. Кроме того, по данным УЗИ обнаружены фиброзно-кистозная мастопатия (83 % случаев), поликистозные изменения яичников (49 %), а также нарушения электропроводности (97 %) и кровенаполнения (89 %) головного мозга по данным функциональных исследований (ЭЭГ и РЭГ).

По данным изучения гормонального профиля, отношение ЛГ/ФСГ более 1,5 до лечения обнаружено у 18-ти пациенток с НОЭС (25,7 %) при норме в контрольной группе. У пациенток с НОЭС до лечения в 61-м случае (87,1 %) выявлено повышение 17-ОН-прогестерона в 1,1–8 раз (от 0,88 до 6,4 ng/ml); у 36-ти (51,4 %) пациенток — повышение уровня кортизола в 1,0–1,8 раза (от 630 до 1128 nmol/L); в 29-ти (41,4 %) наблюдениях — повышение тестостерона в 1,1–2,2 раза (от 4,15 до 9,1 nmol/L); 18 (25,7 %) случаев — повышение концентрации пролактина в плазме крови в 1,1–2,5 раза (от 566 до 1316 mIU/L).

Показатели эстрадиола у всех пациенток с НОЭС ниже по сравнению с контрольной группой, что, по-видимому, обусловлено снижением его продукции в клетках гранулы атретичных фолликулов. Повышение уровня тиреотропного гормона выявлено у одной (1,4 %) пациентки с НОЭС (в 1,7 раза — 6,94 uIU/ml), и в одном случае был повышен уровень свободного тироксина (в 3,6 раза — 90,5 pmol/L). В контрольной группе уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина был в пределах нормальных значений.

В результате проведенного лечения у пациенток с НОЭС отмечено снижение уровня ЛГ в 1,5 раза ($5,4 \pm 0,31$ до $3,56 \pm 0,13$ mIU/ml; $p < 0,05$); некоторое повышение уровня

ФСГ — в 1,1 раза ($6,4 \pm 0,88$ до $7,15 \pm 0,20$ mIU/ml; $p > 0,05$); достоверное снижение соотношения ЛГ/ФСГ — в 2,1 раза ($1,0 \pm 0,09$ до $0,47 \pm 0,02$; $p < 0,05$); достоверное увеличение уровня прогестерона в середине II фазы менструального цикла — в 2,1 раза ($17,0 \pm 1,07$ до $36,0 \pm 0,61$ nmol/L; $p < 0,05$). Ни у одной пациентки не отмечено повышения уровня пролактина на фоне приема комбинированной оральной контрацепции.

Кроме того, у пациенток с НОЭС после проведенной терапии (по сравнению с показателями до лечения) обнаружено статистически значимое снижение показателей: тестостерона в 2 раза ($3,67 \pm 0,16$ до $1,85 \pm 0,06$ nmol/L, $p < 0,05$); 17-ОН-прогестерона в 2,7 раза ($1,42 \pm 0,12$ до $0,52 \pm 0,01$ ng/ml, $p < 0,05$); дегидроэпиандростерона сульфата в 1,5 раза ($5,94 \pm 0,20$ до $3,80 \pm 0,10$ umol/L, $p < 0,05$); кортизола в 1,2 раза ($630,93 \pm 18,80$ до $515,05 \pm 15,61$ nmol/L, $p < 0,05$). Повышение уровня кортизола в результате лечения выявлено у семи (10 %) пациенток — в 1,0–1,65 раза (от 630 до 1044 nmol/L). Гормональная терапия не оказывала влияния на уровни тиреотропного гормона и свободного тироксина, которые оставались в пределах нормы.

Для пациенток с НОЭС, в отличие от женщин контрольной группы, характерно изменение липидного спектра крови в сторону повышения факторов атерогенности. У пациенток с НОЭС после проведенной терапии (по сравнению с показателями до лечения) достоверно снизились показатели общего холестерина в 1,2 раза ($4,66 \pm 0,08$ до $4,29 \pm 0,07$ ммоль/л; $p < 0,05$) и коэффициента атерогенности в 1,9 раза ($3,5 \pm 0,33$ до $1,82 \pm 0,75$; $p < 0,05$). После проведенной терапии снижение липопротеинов низкой плотности статистически недостоверно, но значимо увеличились показатели липопротеинов высокой плотности, обладающие антиатерогенным потенциалом, в 1,5 раза ($1,03 \pm 0,03$ до $1,52 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,05$).

У пациенток с НОЭС до и после лечения уровень глюкозы крови натощак был в пределах нормы — $4,64 \pm 0,08$ ммоль/л, в контрольной группе — $4,37 \pm 0,05$ ммоль/л. Гипергликемия имела место у девяти (12,8 %) женщин с НОЭС, после лечения не выявлена ни в одном случае. В целом нарушения толерантности к глюкозе у пациенток с НОЭС с нормальной и избыточной массой тела в динамике лечения не выявлены.

У восьми женщин с НОЭС с исходно избыточной массой тела (до лечения $94,06 \pm 1,76$ кг, ИМТ — $31,75 \pm 0,58$ (от 80 до 110 кг, ИМТ от 27 до 37) после проведенной терапии масса тела статистически достоверно ($p < 0,05$) снизилась — $76,87 \pm 1,53$ кг, ИМТ — $26,81 \pm 0,28$ (от 60 до 86 кг, ИМТ от 24,6 до 28). Снижение массы тела после лечения в среднем составило $14,25 \pm 1,11$ кг, ИМТ снизился на $4,93 \pm 0,43$.

Важно отметить, что комплексная терапия с включением препаратов с антиандрогенным эффектом препятствовала развитию рецидивирующих дисфункциональных маточных кровотечений. В течение полугода после отмены препаратов из девяти женщин с бесплодием у шести возникла беременность, в остальных случаях выявлен мужской фактор бесплодия.

Выводы. У пациенток с нейрообменно-эндокринным синдромом доминировали нарушения овариально-менструального цикла (олигоменорея — 73 %, дисменорея — 30 %), дисфункциональные маточные кровотечения (10 %) и нарушения репродуктивной функции (бесплодие — 13 % и невынашивание беременности — 11 %).

При обследовании пациенток с НОЭС выявлены значимые изменения гормонального статуса — повышение концентраций 17-ОН-прогестерона (87 % пациенток), кортизола (51 %), тестостерона (41 %), пролактина (26 %), увеличение соотношения ЛГ/ФСГ более

1,5 за счет преобладания ЛГ на фоне нормального уровня ФСГ, а также метаболические нарушения, отражающие развивающуюся дислипидемию.

Комплексная терапевтическая коррекция, включающая антиандрогенные препараты, способствовала статистически достоверному ($p < 0,05$) снижению массы тела у пациенток с НОЭС (на $14,25 \pm 1,11$ кг) и индекса массы тела (на $4,93 \pm 0,43$), нормализации концентрации половых гормонов и соотношения ЛГ/ФСГ в сыворотке крови, коррекции дислипидемии и восстановлению овариально-менструального цикла и репродуктивной функции.

Список литературы

1. Лизнева Д. В. Приверженность пациенток различным методам гормональной контрацепции / Д. В. Лизнева, Л. М. Ильина // Status praesens. — 2011. — № 9. — С. 21–23.
2. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. — М. : Триада-Х, 2002. — 304 с.
3. Фролова О. Г. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы и репродуктивного здоровья / О. Г. Фролова, З. З. Токова // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 1. — С. 3–6.
4. Hans-Joachim A. Hormonal contraception / A. Hans-Joachim // Pract. Fortbid. Gynaecol. Endocr. — 2009. — Vol. 5. — P. 68–73.
5. Grimes D. A. Forgettable contraception / D. A. Grimes // Contraception. — 2009. — Vol. 80. — P. 497–499.

CORRECTION OF NEUROMETABOLIC ENDOCRINE SYNDROME AT WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

I.O. Marinkin¹, V.M. Kuleshov¹, Y.V. Galkina², S.V. Aigadulova¹

¹*SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)*

²*SBHE NR «Novosibirsk State clinical diagnostic center» (Novosibirsk c.)*

Features of hormonal and lipide profile at 70 women of reproductive age at neurometabolic endocrine syndrome in dynamics of complex therapy with antiandrogenic effect are investigated. The patients at overweight, who are not planning pregnancy, were prescribed Yarina preparation within 12 months (ethinylestradiol + drospirenone), at normal body mass — Jeanine preparation (ethinylestradiol + dienogest), and also androcur 25 mg/day from the 1st to the 15th day of menstrual cycle during six cycles. The patients with high level of prolactin previously were conducted therapy with dostinex on 250 mkg 2 times a week to normalization of prolactin level. The positive clinical effect is gained as a result of the combined therapeutic correction of neurometabolic endocrine syndrome: authentic normalization of hormonal and lipide profiles, correction of metabolic disturbances and body mass, and restoration of menstrual function.

Keywords: neurometabolic endocrine syndrome, hormonal profile, lipide profile, antiandrogenic preparations.

About authors:

Marinkin Igor Olegovich — doctor of medical sciences, professor, head of obstetrics and gynecology chair, rector at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Kuleshov Vitaly Mikhailovich — doctor of medical sciences, professor of obstetrics and gynecology chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», contact phone: 8 (383) 315-98-65

Galkina Julia Viktorovna — candidate of medical sciences, doctor of SBHE NR «Novosibirsk State clinical diagnostic center», e-mail: nrde@granch.ru

Aydagulova Svetlana Vladimirovna — doctor of biological sciences, professor, head of laboratory of cellular biology and fundamental bases of reproduction at CRSL SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: a_sv@ngs.ru

List of the Literature:

1. Lizneva D. V. Commitment of patients to various methods hormonal contraception / D. V. Lizneva, L. M. Ilyina // Status praesens. — 2011. — № 9. — P. 21-23.
2. Sidelnikova V. M. Habitual loss of pregnancy / V. M. Sidelnikov. — M: Triada-H, 2002. — 304 P.
3. Frolova O. G. Main indicators of activity of obstetric and gynecologic service and genesial health / O. G. Frolova, Z. Z. Tokova // Obstetrics and gynecology. — 2005. — № 1. — P. 3-6. Hans-Joachim A. Hormonal contraception / A. Hans-Joachim // Pract. Fortbid. Gynaecol. Endocr. — 2009. — Vol. 5. — P. 68-73.
4. Grimes D. A. Forgettable contraception / D. A. Grimes // Contraception. — 2009. — Vol. 80. — P. 497-499.