

УДК 616.831.4-053.7

В.П. Ильин, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина,
А.В. Лабыгина, Л.Ф. Шолохов, Н.А. Курашова.

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА.

ГУНЦМЭ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

В результате обследования 52 женщин репродуктивного возраста, имеющих гипоталамический синдром и 28 здоровых женщин, были выявлены различия по уровню гормонально-метаболических показателей, что зависело от ИМТ. Построены модели формирования различных степеней ожирения.

Ключевые слова: гипоталамический синдром, гормонально-метаболические изменения, модели.

THE CHARACTERISTIC OF HORMONAL AND METABOLIC CHANGES OF WOMEN WITH HYPOTHALAMIC SYNDROME IN DEPENDENCE OF BODY WEIGHT INDEX.

V.P. Ilin, L.I. Kolesnikova, L.V. Suturina, A.V. Labygina, L.F. Sholohov, N.A. Kurashova.

Scientific center of medical ecology ESSC SD RAMS (Irkutsk)

As the result of examination of 52 women with hypothalamic syndrome and 28 healthy women hormonal and metabolic changes in dependence of body weight index were detected. The model of forming different degrees of adiposis were constructed.

Key words: hypothalamic syndrome, hormone, readjustment, modeling

Одним из ранних симптомов гипоталамического синдрома (ГС) является значительное увеличение массы тела за короткий промежуток времени. При этом отмечается дисбаланс в важнейших адаптационных системах, свидетельствующий об изменении регуляции гипоталамуса, функции гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-яичниковой и симпатoadреналовой систем, а также нарушения в системе СРО-АОЗ [4,8,10,11,12].

При ожирении часто встречаются гирсутизм, акне и акантоз, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), инсулинорезистентность, что в сочетании с артериальной гипертензией, дислипидемией говорит о наличии метаболического синдрома, который приводит к развитию таких гормонозависимых заболеваний, как эндометриоз, миома матки, гиперпластические процессы и рак эндометрия, в связи с чем уменьшается продолжительность жизни [2,3,6,7]. Гормонально-метаболические нарушения при ГС в 72,4% сопровождаются расстройствами овариально-менструального цикла от аменореи до дисфункциональных маточных кровотечений, приводя к бесплодию в 25-72%, что безусловно определяет актуальность проблемы [1,5,9,12].

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей функционирования гормонально-метаболической системы у больных ГС в зависимости от индекса массы тела.

Методика: На базе гинекологического отделения Иркутской областной клинической больницы нами было обследовано 52 больных ГС с репродуктивными нарушениями (средний возраст 26 ± 6 лет, индекс массы тела (ИМТ) (G.Brey, 1978) - $30,2 \pm 4,5 \text{ кг/м}^2$). Группу контроля составили 28 соматически здоровых женщин без репродуктивных нарушений (средний возраст $25,2 \pm 4$ г., ИМТ $21,7 \pm 1,7 \text{ кг/м}^2$).

Диагноз ГС устанавливался на основании регистрации не менее трех из перечисленных симптомов и симптомокомплексов: избыточная масса тела или ожирение с быстрыми темпами прибавки массы тела, трофические нарушения (стрии), нарушение менструального цикла, бесплодие, мотивационные, неврологические, терморегуляционные нарушения, расстройство вегетативного равновесия (А.М. Вейн, А.Д. Соловьева, 2000). Для подтверждения диагноза ГС всем больным проводилась ЭЭГ головного мозга на 16-ти канальном электроэнцефалографе «EEG – 16 – S». Для исключения органической патологии всем пациенткам проводилось ЯМРТ

гипофиза (томограф «Magnetom Open» фирмы Siemens.). Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на аппарате «SDL-310 SHIMADZU» фирмы SHIMADZU, с абдоминальным датчиком 3,5 МГц, влагалищным датчиком 5,0 МГц. Диагноз СПКЯ устанавливался при увеличении объема яичников больше 8,8 см³ (у 73% больных), соотношении ЛГ/ФСГ >2 (у 70 % больных) и повышении уровня тестостерона (у 42 % больных). Забор крови для гормональных и биохимических исследований осуществлялся натощак, с 8 до 9 часов утра, с 5 по 9 день менструального цикла. Гормональный статус оценивался по содержанию в крови гормонов (ПРЛ, ЛГ, ФСГ, Т4, ТТГ, кортизола, тестостерона) с помощью радиоиммунологического и иммуноферментного методов. О метаболических изменениях судили по содержанию в сыворотке крови интермедиатов СРО, изменению общей антиокислительной активности и некоторых показателей ферментативного и неферментативного звеньев системы антиокислительной защиты организма (двойные связи (Дс), кетодиены и сопряженные триены, диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА), антиоксидантная активность (АОА), витамины «А» и «Е», супероксиддисмутаза (СОД), глутатион окисленный (GSSG) и восстановленный (GSH). При этом использовали общепринятые спектрофотометрические и флуорометрические методы. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica». Достоверность различий оценивали по статистикам Стьюдента и Фишера на 5% уровне значимости ($\alpha=0,05$). Информативность отдельных показателей гормональной и метаболической систем выявляли методами многофакторного дискриминантного анализа, на основании выявления наиболее информативных из них строились канонические величины.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По индексу массы тела все обследованные пациентки распределились на 2 группы. В первую группу вошли 30 женщин с ГС с избыточной массой тела (ИМТ < 30 кг/м² (27,09 ± 2,21 кг/м²), средний возраст 24,6 ± 4,0 года, длительность заболевания 5,24 ± 2,77 года), во 2-ю группу вошли 22 (42%) женщины с ГС и ожирением (ИМТ > 30 кг/м² (34,33 ± 2,89 кг/м²), средний возраст 25,9 ± 6,0 лет, длительность заболевания 8,78 ± 5,71 лет).

При анализе особенностей клинических проявлений ГС у больных 1 и 2 групп отмечено, что частота артериальной гипертензии составила 12% и 67%, СПКЯ 62% и 89%, бесплодие 54% и 72% соответственно, таким образом группа жен-

щин с ожирением характеризовалась более тяжелыми репродуктивными нарушениями.

Сравнения показателей, описывающих состояние гормональной системы, по Т и F статистикам в соответствующих группах, отличающихся по степени изменения индекса массы тела, приведены в таблице 1. По сравнению с контрольной группой, в 1 группе выявлены различия по показателям пролактина и кортизола. Данные изменения в гормонально-метаболической системе характеризуют начальные проявления, что обусловлено активизацией гипоталамо-гипофизарной системы. Также отмечены разнонаправленные изменения величин ЛГ, ФСГ, ТЗ, Т4 и тестостерона по F-критерию, характеризующие тип реагирования. В группе больных ГС с ожирением (группа 2), было выявлено значимые отличия от контрольной группы наряду с пролактином и кортизолом, ЛГ и тестостерона по Т-и F- критерию, что может быть связано со значительной частотой обнаружения СПКЯ в данной группе больных. Сохраняются отличия по уровням ФСГ, ТЗ, Т4 по F- критерию, характеризующие разные степени одного патологического процесса. При прогрессировании ожирения (сравнение 1 и 2 групп) нами не выявлено однонаправленных изменений в гормональной системе (Т-критерий), однако имеющиеся различия показателей пролактина, ЛГ, ТЗ, Т4 и тестостерона по F- критерию являются количественным выражением различного типа адаптивных реакций. При исследовании состояния системы СРО - АОЗ у больных ГС как 1-й, так и 2-й групп были выявлены значимые отличия от контрольной группы по содержанию продуктов СРО (Дс, ДК, МДА) по Т- и F- критерию (табл.2).

Оценку патогенетической значимости изучаемых показателей перспективно проводить с использованием многофакторных методов статистического анализа и, построенных с их помощью канонических величин, которые можно рассматривать в виде комплексных показателей (Дж.Джефферс, 1981).

Таблица 1

Содержание гормонов в сыворотке крови у больных ГС с избыточной массой тела и ожирением в сравнении со здоровыми

гормоны	Пациентки с ГС М±σ		Контр группа(3) М±σ n=28	Т критерий (1-2, 2-3, 1-3)	F-критерий (1-2, 2-3, 1-3)
	Группа 1 (ИМТ=26,91 кг/м²) n=30	Группа 2 (ИМТ=35,08 кг/м²) n=22			
Прл МЕД/мл	424,9±323,5 n=30	395,6 ±227,47 n=22	229±63 n=28	p2-3* p1-3*	P1-2**; P2-3** P1-3**
ЛГ МЕД/мл	6,2±7,68 n=30	7,01±5,6 n=20	3,96±2,31 n=28	p2-3*	P1-2**; P2-3** P1-3**
ФСГ МЕД/мл	5,41 ±3,28 n=30	6,06 ±2,28 n=22	5,59±2,05 n=28		P1-3**
ТЗ нМ/л	1,88± 1,26 n=30	1,78 ±0,44 n=21	1,70±0,34 n=28		P1-2** P1-3**
Т4 нМ/л	114,5±50,96 n=30	111,94±27,42 n=22	106,11±23,4 n=28		P1-2** P1-3**
ТТГ МЕД/мл	1,65±0,74 n=22	1,84 ±0,9 n=19	1,87±0,77 n=24		
Кортизол нМ/л	434,2±178,1 n=30	446,2±184,84 n=21	305,2±67,8 n=28	p2-3* p1-3*	P2-3** P1-3**
Тестостер. пМ/л	0,71±0,43 n=15	1,65±1,78 n=13	0,58±0,23 n=20	p2-3*	P1-2**; P2-3** P1-3**

Примечание: * при p(T)<0,05; ** при p(F)<0,05.

Таблица 2

Показатели СРО-АОЗ в сыворотке крови больных ГС с избыточной массой тела и ожирением в сравнении со здоровыми

СРО-АОЗ	Больные ГС М±σ		Контр. группа 3 М±σ n=28	Т критерий (1-2, 2-3, 1-3)	F критерий (1-2, 2-3, 1-3)
	Группа 1 (ИМТ=26,91 кг/м²) n=30	Группа 2 (ИМТ=35,08 кг/м²) n=22			
Двойные связи у.е.	1,89±0,94 n=27	2,09±1,20 n=20	1,30±0,69 n=27	P2-3* P1-3*	p2-3**
ДК мкмоль/л	1,61 ±0,97 n=27	1,97±1,20 n=21	1,13±0,58 n=27	P2-3* P1-3*	p2-3** p1-3**
Кетодиены у.е.	0,51±0,42 n=27	0,57±0,60 n=20	0,34 ±0,46 =27		
МДА мкмоль/л	2,33±1,07 n=20	2,84±1,96 n=18	1,94±0,6 n=26	P2-3*	P1-2** p2-3** p1-3**
АОА у.е.	14,56±9,50 n=27	12,84±7,82 n=21	12,50 ±7,1 n=27		
Токоферол мкмоль/л	5,7±2,51 n=27	7,56±4,71 n=19	6,66±3,03 n=25		P1-2** p2-3**
Ретинол мкмоль/л	2,15 ±0,93 n=27	2,21±0,89 n=18	1,96±0,79 n=25		
СОД у.е.	1,54±0,17 n=18	1,43±0,26 n=14	1,54±0,1 n=18		p2-3**
GSH мкмоль/л.	2,85±0,56 n=16	2,79±0,43 n=11	2,9±0,46 n=13		
GSSG мкмоль/л.	1,67 ±0,49 n=15	2,11±0,55 n=11	1,92±0,5 n=13		
GSH /GSSG у.е.	1,79±0,62 n=17	1,40±0,39 n=11	1,61±0,5 n=13		

Примечание: * при p(T)<0,05; ** при p(F)<0,05.

Методами дискриминантного анализа выявлены ранние наиболее информативные изменения у женщин с ГС 1 группы, которыми явились 4 гормональных показателя (пролактин, кортизол, ЛГ и тестостерона), и 2 системы СРО-АОЗ (кетодиены и СОД).

Уравнение канонической величины (для отнесения обследуемой женщины к группе с ГС с избыточным весом или к группе здоровых) имеет следующий вид:

$$K(0-1) = -13,5753 - 0,0238 \cdot x_1 - 0,0108 \cdot x_2 + 0,3945 \cdot x_3 + 13,0325 \cdot x_4 + 2,8461 \cdot x_5 + 3,2816 \cdot x_6$$

Где: X1- пролактин, X2-кортизол, X3-ЛГ, X4-СОД, X5- кетодиены, X6-тестостерон.

Диаграммы распределения по значениям канонической величины приведены на рисунке 1. На построенной диаграмме видно, что все значения в группе больных расположены левее 0 (от -3,6 до -1,6), в то время как значения канонической величины у здоровых расположены правее 0 (от 0 до 10), что может характеризовать переходное состояние от нормы к начальной патологии.

Правильность отнесения женщин с ГС первой группы и здоровых на основании полученного уравнения канонической величины составила 100%. Последовательность включения показателей в уравнение канонической величины указывает на адаптивную направленность гормональных изменений (пролактин, кортизол, ЛГ, тестостерон), активацию первого уровня СРО (кетодиены) и ферментативного звена АОЗ (СОД), являющегося начальным этапом антиоксидантной защиты.

Изменения, сформировавшиеся у женщин с ГС и ожирением, выявляли при сравнении контрольной и 2 группы. Наиболее значимыми оказались 2 показателя гормональной системы (пролактин, ЛГ) и 3 системы СРО-АОЗ (МДА, СОД и GSH/GSSG). Уравнение канонической величины имеет следующий вид

$$K(0-2) = -5,80315 - 0,00673 \cdot x_1 - 1,42963 \cdot x_2 + 6,27663 \cdot x_3 + 1,45778 \cdot x_4 - 0,13653 \cdot x_5$$

Где: X1- пролактин, X2-МДА, X3-СОД, X4-отношение GSH/GSSG, X5- ЛГ.

Как видно из уравнений, к ранее выявленным показателям пролактина, ЛГ, и СОД добавились МДА и отношение глутатионов, вместо утратив-

ших значимость показателей кортизола, тестостерона и кетодиенов.

Правильность отнесения женщин с ГС второй группы и здоровых на основании полученного уравнения канонической величины составляет 95,65%. Последовательность включения показателей в уравнение канонической величины указывает об уменьшении роли гормональной регуляции, усилении влияния вторичных продуктов СРО (МДА) и ферментативного звена АОЗ при более выраженном ожирении.

Сравнение больных ГС 1 и 2 групп указывает на вовлечение тех систем, которые способствуют прогрессированию ожирения. Уравнение канонической величины для отнесения больных ГС к 1 или 2 группе имеет следующий вид:

$$K(1-2) = -6,59768 + 2,00363 \cdot x_1 + 4,08882 \cdot x_2 + 1,70907 \cdot x_3 - 3,09199 \cdot x_4 + 0,00513 \cdot x_5 - 2,37558 \cdot x_6 + 0,32138 \cdot x_7$$

Где: X1- кетодиены, X2-ДК, X3-тестостерон, X4-Дс, X5- пролактин, X6-поликистоз яичников, X7- α-токоферол.

Правильность отнесения женщин с ГС к первой и второй групп на основании полученного уравнения канонической величины составляет 90,91%. Как видно из уравнения, при развитии ожирения у больных ГС (2 группа) являются значимыми 2 гормональных показателя (пролактин, тестостерон) и 4 показателя системы СРО-АОЗ (Дс, кетодиены, ДК и α-токоферол), указывающие на активацию пероксидации. Синдром поликистозных яичников, указывающий на прогрессирование репродуктивных нарушений, также характерен для больных с ГС и ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Получены новые результаты о нарушениях в гормональной и метаболической системах у женщин с ГС в зависимости от ИМТ.

При использовании многофакторного дискриминантного анализа значимыми характеристиками у женщин с ГС и избыточной массой тела (1 группа) явились изменения гормонального гомеостаза (пролактина, кортизола, ЛГ, тестостерона) с менее значимой активацией системы СРО-АОЗ, представленной кетодиенами и СОД. Таким образом, на ранних этапах заболевания изменения в гормональной системе имеют адаптивную направленность, в частности кортизол проявляет свою значимость, оказывая катаболическое действие,

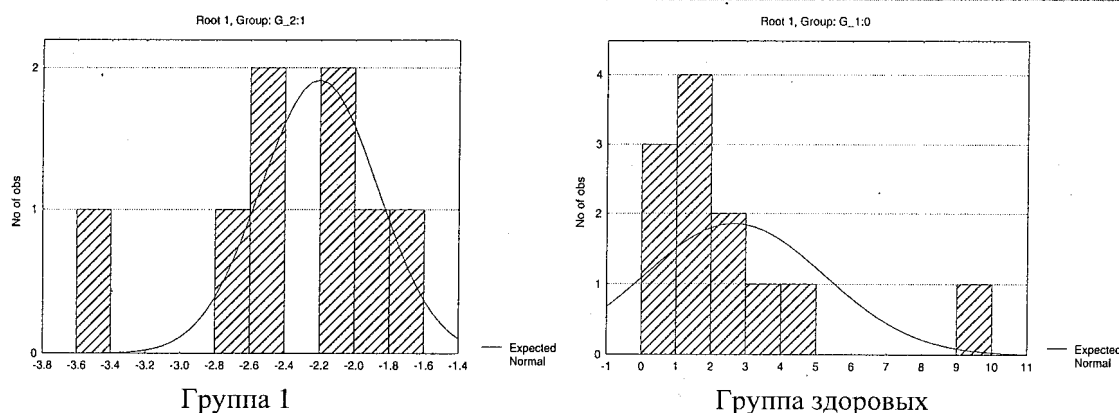


Рис.1 Группы контроля.

тем самым сдерживая развитие метаболического синдрома. У больных с избыточной массой тела происходит активация первого уровня СРО (кетодиены) с параллельной активацией ферментативного звена АОЗ (СОД), являющегося начальным этапом антиоксидантной защиты.

При прогрессировании патологического процесса (группа 2) наибольшую значимость приобретают процессы СРО как первого, так и второго уровней (Дс, кетодиены, ДК, МДА) с вовлечением структурных антиоксидантов (α -токоферол). Происходит уменьшение роли гормональной регуляции, тем не менее пролактин сохраняет свою ключевую роль в патогенезе ГС как на начальных этапах, так и при выраженном ожирении. Таким образом выявлена роль отдельных звеньев изучаемых систем на различных этапах формирования патологической системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артымук Н.В. Репродуктивное здоровье женщин с гипоталамическим синдромом. Система профилактики и реабилитации его нарушений: Автореф. дис. ...докт. мед наук:14.00.01.- Москва,- 2003.- 33 с.
2. Гегечкори М. Инсулинорезистентность при различных формах ожирения / М. Гегечкори, Т. Гулбани, М. Сабахтарашвили, Н.Сичинава.// Сборник тезисов «Новые горизонты гинекологической эндокринологии».- М.,2002.-С.31.
3. Гинзбург М.М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение / М.М. Гинзбург, Н.Н. Крюков.- Москва: Медпрактика-М, 2002.- 127 с.
4. Гогаева Е.В. Ожирение и нарушения менструальной функции / Е.В. Гогаева// Гинекология.-2001.-Т. 3.-№5.-С.174-176.
5. Кан Н.И. Особенности функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у

женщин с различными формами ожирения / Н.И. Кан, Д.Ф. Каримова// А. и Г.-2001.-№5.- С.35-38.

6. Карпова Е.А. Инсулинорезистентность и гиперандрогения при синдроме поликистозных яичников / Е.А Карпова, А.А. Пищулин// Сборник тезисов «Новые горизонты гинекологической эндокринологии».- М.,-2002.- С. 42.

7. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф / В.П. Лупанов // РМЖ.- 2003.-Т.11.- №6 (178).-С. 331-337.

8. Плохая А.А. Антропометрические и гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении / А.А. Плохая, А.В. Воронцов, Ю.В. Новолодская, С.А. Бутрова, И.И. Дедов // Проблемы эндокринологии.- 2003.-Т.49.- №4.- С. 18-22.

9. Прилепская В.Н. Ожирение и репродуктивная функция женщины/ В.Н. Прилепская, Е.В. Гогаева, Е.А. Межевитинова// Материалы 4 Российского форума «Мать и дитя», часть 2, 21-25 октября 2002 г.- М.-С.311-313.

10. Попов А.Д. Адаптивные реакции при беременности у женщин с нейро-эндокринными синдромами. Клинические аспекты / А.Д. Попов.- Пермь: «Звезда», 2000.-128 с.

11. Соколов Е.И. Влияние инсулиновой нагрузки на некоторые гормонально-метаболические параметры у больных с гипоталамическим синдромом / Е.И. Соколов, А.П. Заев, Т.П. Хованская и др.// Проблемы эндокринологии.- 1995.-Т. 41.- №6.-С.16-19.

12. Сутурина Л.В. Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическими синдромами / Л.В. Сутурина, Л.И. Колесникова.- Новосибирск: Наука, 2001.-132с.