

## МАРКЕРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПОПИТУИТАРИЗМОМ

Михайлова Д.С., Иловайская И.А.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Актуальность.** Преждевременное старение снижает качество жизни человека, приводит к развитию «заболеваний старости» в молодом возрасте, а также укорачивает продолжительность жизни.

**Цель** – изучение маркеров преждевременного старения у женщин репродуктивного возраста с центральным нелеченым гипогонадизмом в сочетании с другими видами гипопитуитаризма и 52 практически здоровых женщин аналогичного возраста.

**Материал и методы.** Проведено исследование гормональных и биохимических показателей, определены индекс массы тела (ИМТ) и минеральная плотность кости (МПК) у 87 женщин репродуктивного возраста (медиана – 24 года) с центральным декомпенсированным гипогонадизмом в сочетании с другими компенсированными видами гипопитуитаризма.

**Основные результаты.** При гипопитуитаризме наблюдалось выраженное, статистически значимое по сравнению со здоровыми женщинами снижение концентраций не только эстрадиола, но и общего и свободного тестостерона, а также дегидроэпиандростерон-сульфата. Были выявлены следующие маркеры преждевременного старения: повышение показателей ИМТ ( $p=0,025$ ), общего холестерина ( $p<0,001$ ) и триглицеридов ( $p<0,001$ ), ионизированного кальция ( $p<0,001$ ), щелочной фосфатазы ( $p=0,006$ ), а также показателя активности костной резорбции СТх ( $p=0,025$ ); снижение МПК у 87% пациенток (преимущественно менее  $-2,5$  SD в поясничных позвонках). На основании проведенного корреляционного анализа было показано, что гипоандрогенемия наряду с гипострогенемией является патогенетической основой выявленных расстройств.

**Заключение.** У женщин репродуктивного возраста с нелеченым гипогонадизмом и другими компенсированными видами гипопитуитаризма выявляются такие маркеры преждевременного старения, как повышение ИМТ, дислипидемия, рост уровня маркеров костного метаболизма, снижение МПК. Компенсацию гипогонадизма в этой когорте пациенток необходимо рассматривать как профилактику преждевременного старения.

**Ключевые слова:** преждевременное старение, женщины репродуктивного возраста, гипопитуитаризм, центральный гипогонадизм.

### PREMATURE AGING MARKERS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH HYPOPITUITARISM

Mikhaylova D.S., Ilovayskaya I.A.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., 129110 Moscow, Russian Federation

**Background:** Premature aging reduces quality of human life, leads to development of “old age diseases” in younger age, and also shortens life expectancy.

**Aim:** Investigation of premature aging markers in women of reproductive age with central untreated hypogonadism in association with other compensated pituitary deficiencies.

**Materials and methods:** Hormonal and biochemical parameters, body mass index (BMI) and body mineral density (BMD) were investigated in 87 women of reproductive age (median – 24 y.o.) with the central untreated hypogonadism in association with other compensated pituitary deficiencies (hypopituitarism) and in 52 healthy age-matched controls.

**Results:** Low levels of estrogens as well as androgens (total and free testosterone, DHEA-S) were found in women with hypopituitarism as compared to the controls. Such markers of premature aging as increased BMI ( $p=0,025$ ), high levels of cholesterol ( $p<0,001$ ) and triglycerides ( $p<0,001$ ), ionized calcium ( $p<0,001$ ), alkaline phosphatase ( $p=0,006$ ), and CTx ( $p=0,025$ ) were revealed; low BMD was found in 87% of patients with hypopituitarism (mainly  $<-2,5$  SD in lumbar vertebra). Correlation analysis elucidated that hypoandrogenemia as well as hypoestrogenemia was pathogenetic basis of premature aging in women with hypopituitarism and untreated hypogonadism.

**Conclusion:** Such markers of premature aging as BMI increase, dyslipidemia, increased levels of bone metabolism markers, and low BMD were revealed in women of reproductive age with uncured hypogonadism and other compensated types of hypophysial insufficiency. Treatment of hypogonadism in this cohort of patients needs to be considered a prevention of the premature aging.

**Key words:** premature aging, women of reproductive age, hypopituitarism, central hypogonadism.

В соответствии с концепцией Всемирной организации здравоохранения под физиологическим старением понимается развивающееся в определенном возрасте угасание тех или иных физиологических функций организма, являющееся результатом

воздействия экзогенных и эндогенных факторов. Старение приводит к ограничению приспособительных возможностей организма, снижению его надежности

и повышению факторов риска развития определенных заболеваний. Под преждевременным старением следует понимать любое частичное или более общее ускорение темпа старения, приводящее к тому, что индивидuum опережает средний уровень старения той здоровой группы людей, к которой он принадлежит [1]. Преждевременное старение снижает качество жизни человека, в молодом возрасте приводит к развитию «заболеваний старости», а также укорачивает продолжительность жизни. Преждевременное старение организма может зависеть от влияния многих причин – как внутренних (в том числе и наследственности), так и внешних (средовых).

Одним из факторов физиологического старения женщин считается естественное угасание репродуктивной функции – менопауза. В период пери- и постменопаузы повышается индекс массы тела (ИМТ), развиваются дислипидемия и остеопороз [2]. Однако снижение содержания эстрогенов может наблюдаться в ряде случаев у женщин репродуктивного возраста с повреждением гонадотропной функции – центральным (гипогонадотропным) гипогонадизмом. Это относительно редкое заболевание, которое выявляется примерно у 10% женщин с первичной аменореей и 35% – со вторичной [3, 4]. Центральный гипогонадизм может быть изолированным или сочетаться с другими видами гипофизарной недостаточности (гипопитуитаризмом). По сведениям наиболее крупных баз данных пациентов с гипопитуитаризмом KIMS и НуроССS, его самыми распространенными причинами являются опухоли гипофиза – 39,6 и 45,6% соответственно. Краниофарингиомы служат причинами данного заболевания в 11,4-12,2% случаев, синдром Шиена – в 5,3-5,6% [5, 6].

Целью работы было изучение патогенетических, клинических, метаболических и гормональных маркеров преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом в сочетании с другими видами гипофизарной недостаточности.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 87 пациенток с декомпенсированным гипогонадотропным гипогонадизмом в сочетании с другими видами недостаточности гормонов

аденогипофиза (гипопитуитаризмом). Сочетание гипогонадизма и вторичного гипотиреоза было отмечено в 50,6% случаев, гипогонадизма, гипотиреоза и вторичного гипокортицизма – в 18,4%, гипогонадизма, гипотиреоза и верифицированной недостаточности соматотропного гормона – в 31%. На момент исследования гипотиреоз и гипокортицизм были компенсированы, все пациентки получали адекватную дозу левотироксина натрия и при необходимости гидрокортизона, содержание свободного  $T_4$  составило 12,5 [11,8; 13,4] пмоль/л ( $p=0,8$  по сравнению с контрольной группой). Клинических признаков надпочечниковой недостаточности у больных не отмечалось. Лечение гормоном роста и половыми стероидами пациентки не получали. Уровень пролактина у всех был нормальным.

В контрольную группу вошли 52 практически здоровые женщины, не принимавшие в течение 12 месяцев оральные контрацептивы, с регулярным двухфазным менструальным циклом.

Возраст пациенток составил 24 [22; 29] года в группах с гипопитуитаризмом и контрольной ( $p=0,29$ ), возраст менархе существенно не различался – 12,8 [11,8; 15,2] и 13,2 [11,2; 15,1] года соответственно ( $p=0,9$ ). Длительность аменореи у женщин с гипопитуитаризмом составляла 6,5 [5,0; 9,0] года.

Всем женщинам проводились общеклиническое обследование, определение ИМТ, биохимический анализ крови, гормональные исследования. Биохимические исследования осуществлялись при помощи анализатора Hitachi 912 по стандартной методике с использованием стандартных наборов фирмы Roche (Швейцария). Гормональное обследование проводилось при помощи автоматизированной системы Vitros фирмы Johnson & Johnson. Пробы крови для исследования забирались в утренние часы (8-11) натощак при венепункции локтевой вены. В контрольной группе определение гормональных показателей проводилось в 1-ю (фолликулярную) фазу менструального цикла. Исследование минеральной плотности кости (МПК) в поясничных позвонках и проксимальном отделе части бедра выполнялось при помощи денситометра фирмы Hologic (США) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

**Михайлова Дарья Сергеевна** – врач-эндокринолог терапевтического отделения консультативно-диагностического отделения МОНИКИ. **Иловайская Ирэна Адольфовна** – канд. мед. наук, доцент курса диабетологии и частной эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ.

**Для корреспонденции:** Иловайская Ирэна Адольфовна – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 677 26 45. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

**Mikhailova Dar'ya Sergeevna** – MD, physician-endocrinologist, Therapeutic department, Consulting and Diagnostic Department of MONIKI. **Ilovayskaya Irena Adol'fovna** – PhD, Assistant Professor, the Course of Diabetology and Particular (Special) Endocrinology, the Faculty of Postgraduate Medical Training of MONIKI; senior scientific worker, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI.

**Correspondence to:** Ilovayskaya Irena Adol'fovna – 61/2 Shchepkina ul., 129110 Moscow, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 677 26 45. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистической программы Statistica 8.0 для Windows 7.0 с применением методов вариационной статистики для непараметрических данных. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Для проведения корреляционного анализа использовался метод Спирмена. Для определения достоверности в независимых группах использовался U-тест Манна – Уитни. Критический уровень значимости при статистической проверке гипотез в данном исследовании был принят равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток с гипопитуитаризмом наблюдалось выраженное, статистически значимое по сравнению со здоровыми женщинами снижение концентраций не только эстрадиола (39 [30; 55] и 150 [116; 218] пмоль/л соответственно,  $p < 0,001$ ), но и андрогенов: общего тестостерона (0,1 [0,1; 0,2] и 1,05 [0,8; 1,4] нмоль/л,  $p < 0,001$ ), свободного тестостерона (1,4 [0,6; 2,0] и 10 [7,0; 16,0] пмоль/л,  $p < 0,001$ ), а также дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) – 128,3 [73,3; 850] и 5590 [4030; 6630] нмоль/л,  $p < 0,001$ . Эти результаты согласуются с данными К.К. Miller о том, что при гипопитуитаризме отмечается значимая гипоандрогенемия [7].

Концентрации половых стероидов прямо и статистически значимо коррелировали с концентрациями гонадотропинов (лютеинизирующий гормон (ЛГ) и эстрадиол  $r = 0,67$ ; фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и эстрадиол  $r = 0,64$ ; ЛГ и общий тестостерон  $r = 0,47$ ; ФСГ и общий тестостерон  $r = 0,42$ ; для всех  $p < 0,001$ ). ЛГ и ДГЭА-С  $r = 0,33$  ( $p = 0,02$ ), ФСГ и ДГЭА-С  $r = 0,27$  ( $p = 0,03$ ). Выявленные корреляционные зависимости между концентрациями гонадотропинов и половых стероидов свидетельствуют о ключевой роли ЛГ и ФСГ в поддержании физиологического уровня как эстрогенов, так и андрогенов.

У женщин с гипопитуитаризмом по сравнению с контрольной группой показатели ИМТ были выше – 24,6 [21,4; 30] и 21 [19,5; 23,5] кг/м<sup>2</sup> соответственно,  $p = 0,025$ ; избыточная масса тела и ожирение встречались гораздо чаще (рис. 1). При проведении корреляционного анализа была выявлена обратная статистически значимая зависимость между ИМТ и уровнем тестостерона ( $r = -0,46$ ;  $p = 0,03$ ), что свидетельствует об участии гипоандрогенемии в формировании ожирения.

Изучение показателей липидного обмена продемонстрировало, что у пациенток с гипопитуитаризмом по сравнению со здоровыми женщинами отмечалось статистически значимое повышение концентраций общего холестерина (5,85 [5,3; 7,8] и 4,75 [4,2; 5,2] ммоль/л соответственно,  $p < 0,001$ )

и триглицеридов (1,42 [1,3; 2,6] и 0,7 [0,6; 0,9] ммоль/л,  $p < 0,001$ ). Отмечалась тенденция к повышению концентраций липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (3,4 [2,4; 4,0] и 2,75 [2,3; 3,3] ммоль/л,  $p = 0,15$ ) и снижению содержания липопротеидов высокой плотности (1,4 [1,04; 2,45] и 1,79 [1,44; 2,8]

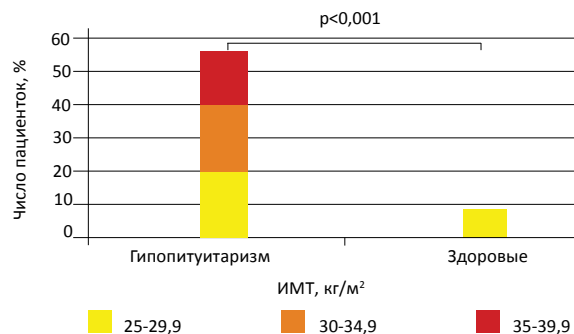


Рис. 1. Частота избыточной массы тела и ожирения

ммоль/л,  $p = 0,58$ ), однако различия были статистически незначимыми. При гипопитуитаризме была значительно выше частота дислипидемий (рис. 2).

При проведении корреляционного анализа были выявлены обратные статистически значимые зависимости средней силы между концентрациями эстрадиола и холестерина ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,001$ ), эстрадиола и триглицеридов ( $r = -0,55$ ;  $p = 0,0001$ ); общего тестостерона и холестерина ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,007$ ), общего тестостерона и триглицеридов ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,002$ ). На основании проведенного корреляционного анализа можно сделать вывод о том, что гипоандрогенемия наряду с гипоестрогенемией является фактором риска развития дислипидемий у пациенток с гипопитуитаризмом и некомпенсированным гипогонадизмом.

При оценке показателей минерального обмена было обнаружено, что содержание ионизированного кальция у всех пациенток с гипопитуитаризмом находилось в пределах референсных значений, однако статистически значимо превышало показатели контрольной группы (1,16 [1,11; 1,21] и 1,05 [1,03; 1,09] ммоль/л соответственно,  $p < 0,001$ ). Концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ) были также повышены по сравнению с показателями здоровых женщин (160 [142; 255] и 141 [119; 151] мкЕд/л соответственно,  $p = 0,006$ ). При этом концентрации фосфора существенно не различались (1,25 [1,12; 1,46] и 1,17 [1,13; 1,43] ммоль/л,  $p = 0,25$ ).

При проведении корреляционного анализа были выявлены обратные статистически значимые зависимости между уровнями эстрадиола и ионизированного кальция ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,001$ ), эстрадиола и ЩФ ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,033$ ), общего тестостерона и ионизированного кальция ( $r = -0,70$ ;  $p < 0,001$ ), ДГЭА-С и ионизированного кальция ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,006$ ), ДГЭА-С и ЩФ ( $r = -0,40$ ;  $p = 0,02$ ).

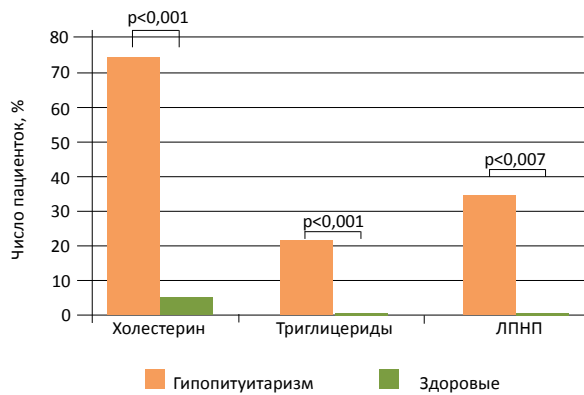


Рис. 2. Частота повышения уровня различных липидов

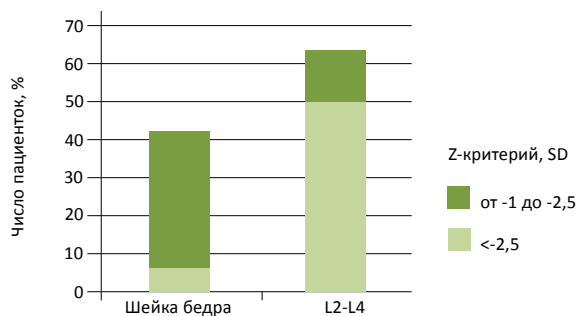


Рис. 3. Степень снижения МПК в различных отделах скелета у пациенток с гипопитуитаризмом

Содержание показателя активности костной резорбции СТх было статистически значимо выше у пациенток с гипопитуитаризмом по сравнению со здоровыми женщинами (0,84 [0,54; 1,21] и 0,54 [0,53; 0,58] мЕд/л,  $p=0,025$ ). Отмечена статистически значимая прямая корреляционная зависимость между длительностью аменореи и концентрацией СТх ( $r=0,78$ ;  $p<0,001$ ), что свидетельствует об активизации костной резорбции в условиях снижения уровня половых стероидов и прогрессирования потерь костной ткани при персистенции гипогонадизма.

Показатели МПК были снижены у 87% пациенток с гипопитуитаризмом, при этом у 50% женщин отмечалось снижение МПК только в поясничном отделе позвоночника, у 23% – только в проксимальном отделе бедренной кости и у 13% – в обоих отделах скелета (рис. 3). Была выявлена обратная зависимость между продолжительностью аменореи и МПК поясничных позвонков ( $r=-0,71$ ;  $p=0,001$ ), что подчеркивает необходимость своевременного начала лечения гипогонадизма. Корреляции между содержанием эстрогенов и степенью потери МПК получено не было, однако была обнаружена прямая статистически значимая зависимость между концентрацией

общего тестостерона и МПК поясничных позвонков (МПК  $r=0,62$ ;  $p=0,03$ ), что свидетельствует о важной роли андрогенов в поддержании нормальных показателей МПК.

Полученные данные свидетельствуют о непосредственном участии в формировании нарушений минерального обмена как гипоэстрогемии, так и гипоандрогемии и о необходимости раннего начала лечения половыми стероидами женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом, одной из целей которого является поддержание нормального гомеостаза костной ткани.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у женщин репродуктивного возраста с гипопитуитаризмом (декомпенсированным гипогонадизмом и другими компенсированными видами гипофизарной недостаточности) выявляются такие маркеры преждевременного старения, как повышение ИМТ, дислипидемия, повышение уровня маркеров костного метаболизма, снижение МПК. Гипоэстрогемии и гипоандрогемии в репродуктивном возрасте можно считать патогенетической основой преждевременного старения. Компенсацию гипогонадизма у женщин репродуктивного возраста с гипопитуитаризмом необходимо рассматривать как профилактику преждевременного старения.

## Литература

1. Лазебник Л.Б., Вёрткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С. Старение: профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо; 2014. [Lazebnik L.B., Vertkin A.L., Konev Yu.V., Li E.D., Skotnikov A.S. An aging: professional medical approach. Moscow: Eksmo; 2014 (in Russian)].
2. Сметник В.П., ред. Медицина климактерия. Ярославль: Литера; 2006. [Smetnik V.P., editor. Climacterim medicine. Yaroslavl: Litera; 2006 (in Russian)].
3. Tanmahasamut P., Rattanachaiyanont M., Dangrat C., Indhavivadhana S., Angsuwattana S., Techatrasak K. Causes of primary amenorrhea: a report of 295 cases in Thailand. J Obstet Gynaecol Res 2012;38(1):297-301.
4. Meczekalski B., Podfigurina-Stopa A., Warenik-Szymankiewicz A., Genazzani A.R. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. Gynecol Endocrinol 2008; 24(1):4-11.
5. Webb S.M., Strasburger C.J., Mo D., Hartman M.L., Melmed S., Jung H., Blum W.F., Attanasio A.F. HypoCCS International Advisory Board. Changing patterns of the adult growth hormone deficiency diagnosis documented in a decade-long global surveillance database. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(2):392-9.
6. Brabant G., Poll E.M., Jönsson P., Polydorou D., Kreitschmann-Andermahr I. Etiology, baseline characteristics, and biochemical diagnosis of GH deficiency in the adult: are there regional variations? Eur J Endocrinol 2009;161 Suppl 1:S25-31.
7. Miller K.K., Biller B.M.K., Beauregard C., Lipman J.G., Jones J., Schoenfeld D., Sherman J.C., Swearingen B., Loeffler J., Klibanski A. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(5):1683-90.