

РОЛЬ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ В ГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ДЕВОЧЕК С ПУБЕРТАТНОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

Московкина А.В.¹, Линде В.А.¹, Пузикова О.З.¹

¹*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростов-на-Дону, Россия (344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43), e-mail: moskangel@bk.ru*

Проведена оценка роли гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в генезе нарушений менструального цикла у девочек с пубертатной гиперандрогенией. Выявлены существенные отличия уровня базального КРГ и АКТГ у пациенток с ГА по сравнению с контрольной группой. Данный факт объясним тем, что чрезвычайная эмоциональная лабильность, воздействие различных внешних и внутренних факторов у подростков способна резко повышать активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Пусковым моментом является возбуждение гипоталамуса различными видами стресса, провоцирующее нарушение выработки КРГ, увеличение выброса АКТГ, и как следствие, активацию адrenaловых гормонов. Более выраженные изменения секреции данных пептидных регуляторов в группе с олигоменореей, а также корреляция их с повышением секреции адrenaловых андрогенов подтверждает патогенетическое участие системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники в формировании гиперандрогенной овариальной дисфункции у девочек-подростков. Возможными механизмами снижения функции яичников при синдроме гиперандрогении, таким образом, являются избыточная нейрогормональная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, увеличение выброса адrenaловых андрогенов и обусловленные этим нарушения ритма секреции гонадотропинов.

Ключевые слова: кортикотропин рилизинг гормон, гиперандрогения, девочки-подростки, овариальная дисфункция.

ROLE OF THE HYPOTHALAMIC- PITUITARY-ADRENAL AXIS IN GENESIS MENSTRUAL DISORDERS IN GIRLS WITH PUBERTAL HYPERANDROGENISM

Moskovkina A.V.¹, Linde V.A.¹, Puzikova O.Z.¹

¹*Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don, Russia, Rostov-on-Don (344012, Rostov-on-Don, street Mechnikova 43), e-mail: moskangel@bk.ru*

An assessment of the role of the hypothalamic -pituitary- adrenal axis in the pathogenesis of menstrual cycle in pubertal girls with hyperandrogenism. Revealed significant differences between the basal levels of CRH and ACTH in patients with HA compared with the control group. This fact is explained by the fact that extreme emotional lability, the impact of various external and internal factors in adolescents can dramatically increase the activity of the hypothalamic -pituitary -adrenal system. The trigger point is the stimulation of the hypothalamus by various kinds of stress , making provocative violation of CRH increased ACTH release , and as a result, activation of the adrenal hormones. More pronounced changes in the secretion of these peptide regulators in the group with oligomenorrhea , as well as their correlation with increased secretion of adrenal androgens confirms the pathogenetic involvement of the hypothalamic -pituitary -adrenal axis in the formation of ovarian dysfunction in hyperandrogenic adolescent girls. Possible mechanisms of declining ovarian function in the syndrome of hyperandrogenism , so are the excessive neurohormonal activation of the hypothalamic -pituitary- adrenal axis , increasing the release of adrenal androgens and due to this arrhythmia secretion of gonadotropins.

Keywords: Corticotropin-releasing factor, hyperandrogenism, teenage girls, ovarian dysfunction.

Введение

Раннее выявление нарушений становления репродуктивной функции у девочек-подростков - важная проблема современной гинекологии. Принимая во внимание частоту гиперандрогенных состояний, присущих пубертатному периоду (по данным разных авторов, от 25 до 30%), а также высокую частоту формирования у данной категории пациенток различных нарушений репродуктивной системы, необходим поиск патологических звеньев в

эндокринной системе, которые могут обуславливать развитие всей гаммы функциональных и морфологических изменений [1].

Гипоталамус, передняя доля гипофиза и кора надпочечников функционально объединены в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС). Кортиколиберин - полипептид, содержащий 41 аминокислотный остаток. Как и другие пептидные гормоны, кортиколиберин синтезируется в виде прогормона. Основное количество образуется в гипоталамусе, однако гормон обнаруживается и в других отделах ЦНС, где выполняет роль медиатора, участвуя в ответной реакции на различные стрессовые ситуации. Кортикотропин (АКТГ) - пептидный гормон; состоит из 39 аминокислотных остатков; синтезируется в клетках передней доли гипофиза под влиянием кортиколиберина. При стрессе (травма, ожог, хирургическое вмешательство, интоксикация химическими веществами, кровотечение, боль, психическая травма) концентрация АКТГ в крови возрастает во много раз. Кроме того известно, что активация ГГНС во время стресса, действующая на уровне гипоталамуса, гипофиза, периферических желез и других органов и тканей способствует подавлению функций репродуктивной системы [8].

Таким образом, представляется актуальным исследование взаимосвязи психоэмоционального состояния и нейроэндокринных реакций, а также их клинического использования в качестве диагностических критериев для раннего выявления регуляторных расстройств системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, лежащих в основе овариальной дисфункции у пациенток пубертатного возраста с гиперандрогенией ГА.

Цель исследования

Оценка роли центральных механизмов регуляции ГГНС в формировании овариальной дисфункции у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 104 девочек-подростков с в возрасте от 15 до 17 лет. 1-ю группу составили 42 пациентки с регулярным менструальным циклом, клиническими проявлениями ГА (акне, гирсутизм различной степени тяжести) и нормальным индексом массы тела. Во 2-ю группу были включены 42 девочки-подростка с аналогичными клиническими проявлениями гиперандрогении, нормальным индексом массы тела и нарушениями менструального цикла, преимущественно по типу олигоменореи. В 3-ю (контрольную) группу вошли 30 обследуемых 15-17 лет с нормальным менструальным циклом и без клинических проявлений гиперандрогении. Функциональное состояние гипофиза, яичников и надпочечников оценивалось методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на 5-7 день менструального цикла по уровню базальных показателей кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ), лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостиму-

лирующего (ФСГ), эстрадиола (Э₂), свободного тестостерона (Т_{св}), общего тестостерона (Т), дегидроэпиандростерона (ДЭА), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С), 17-оксипрогестерона (17-ОП), андростендиона (Δ4А), дигидротестостерона (ДГТ), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Забор крови проводился с 7 до 8 часов утра. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0. Применяли многофакторный анализ главных компонент и корреляционный анализ по Спирмену. Достоверность показателей определена по коэффициенту Стьюдента (t). За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ структуры нарушений менструальной функции у девочек-подростков показал, что наибольший удельный вес занимали различные проявления гипоменструального синдрома (81,2%), чаще всего в виде первичной или вторичной олигоменореи (78,1%). Частота вторичной аменореи составила 3,1%. У небольшого числа девочек отмечались нарушения менструального цикла по типу маточных кровотечений (18,7%). Основной дилеммой диагностики тяжести ГА являлось то, что в пубертате умеренная андрогензависимая дермопатия, себорея, кратковременная нерегулярность менструаций и эхографическая картина мультифолликулярных яичников являются у некоторых девочек-подростков вариантами физиологической нормы [4]. Длительность этого периода ранее составляла 3-5 лет, однако многие авторы в последнее время рекомендуют сократить этот срок до 1 года [5]. Клинические проявления ГА выявлялись у всех пациенток обеих клинических групп, при этом у 68,7% девочек-подростков отмечался гирсутизм различной степени выраженности, акне – у 57,8% обследуемых. У 40,2% пациенток с ГА степень гирсутизма по шкале Ферримана-Галлвея превышала 14 баллов, что свидетельствовало о гирсутизме средней и высокой степени. Однако тяжесть гирсутизма может не всегда соответствовать степени биохимической гиперандрогении. Незначительное повышение уровня андрогенов в периферической крови может сопровождаться выраженным гирсутизмом, и, напротив, выраженная биохимическая гиперандрогения может не сочетаться с явлениями гирсутизма. Такое несоответствие между уровнем андрогенов и степенью избыточного роста волос отражает разную индивидуальную чувствительность волосяных фолликулов к тестостерону [2].

Общность происхождения клеток, формирующих корковое вещество надпочечников и клеток, составляющих вещество яичников, обуславливает сходство синтезируемых в них гормонов и идентичность ряда ферментов, принимающих участие в стероидогенезе. В результате обследования было выявлено достоверное повышение у всех пациенток с гиперандрогенией по сравнению с контрольной группой концентрации 17-ОП ($p=0,034$), ДЭА-С

($p=0,041$), Тсв ($p=0,037$), ДГТ ($p=0,017$), $\Delta 4A$ ($p=0,019$), подтверждавшее усиление продукции андрогенов в основной группе больных.

Анализ базальной секреции андрогенов по клиническим группам показал достоверное повышение уровня 17-ОП ($p=0,017$), ДЭА-С ($p=0,034$), Тсв ($p=0,049$), ДГТ ($p=0,022$), $\Delta 4A$ ($p=0,041$) в сыворотке крови во 2-й группе больных по сравнению с 1-й группой, что указывало на более глубокие нарушения в продукции андрогенов у пациенток с нарушенным менструальным циклом. При этом повышение уровня 17-ОП только в 4% случаев было обусловлено результатом точечных генных мутаций, выявленных методом молекулярно-генетического анализа, в связи с чем этим пациенткам был установлен диагноз неклассической формы врожденной гиперплазии надпочечников (ВГН). Уровень базального КРГ в плазме в общей группе пациенток с ГА в два раза превышал контрольные значения [710,0 (440,0; 970,0) пг/мл и 310,0 (120,0; 480,0) пг/мл, соответственно, $p=0,04$], при этом у девочек-подростков, имеющих нарушения менструального цикла, уровень КРГ (табл. 1) достоверно превышал соответствующие значения у пациенток без таковых ($p=0,02$).

Таблица 1.

Показатели КРГ и АКТГ в плазме крови
у подростков клинических групп (медианы, квантили)

Клинические группы (n=114)	КРГ (пг/мл)	АКТГ (пг/мл)
1-я группа (n=42)	525,0 (460,0;950,0)	32,7 (26,9;48,6)
2-я группа (n=42)	870,0 (520,0;1230,0)	47,6 (18,9; 64,0)
Контрольная группа (n=30)	310,0 (120,0;480,0)	27,0 (14,3; 38,4)
p_1	0,024	0,72
p_2	0,012	0,041
p_3	0,049	0,037

Примечание: p – статистические различия между группами: p_1 – 1-й и контрольной группой; p_2 – 2-й и контрольной группой; p_3 – 1-й и 2-й группой

У девочек-подростков 2-й клинической группы уровень КРГ превышал средние показатели контрольной группы более чем в 2,5 раза ($p=0,012$). Эти данные подтверждают мнение о том, что исходный дисбаланс регуляции в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники-яичники является фактором, формирующим многогранный симптомокомплекс, объединенный понятием «синдром гиперандрогении». Однако необходимо помнить о

том, что пубертат - период функциональной неустойчивости репродуктивной системы, и насколько это состояние будет носить транзиторный или затяжной характер, зависит от индивидуальных адаптационных возможностей созревающего организма и нейрогормональной реакции на различные эндо- и экзогенные факторы, в том числе и стресс [3].

Согласно некоторым данным, КРГ является мощным стимулятором секреции андрогенов надпочечников у девочек-подростков с гиперандрогенией, предполагая значительную роль нарушения путей адреналового стероидогенеза в развитии овариальной дисфункции и формирования ПКЯ у подростков с СГА [8]. Более того, хронически повышенный уровень КРГ у пациентов с неклассическими формами адреналовой дисфункции может явиться причиной формирования психоэмоциональных расстройств у данной категории пациентов [6]. Примечательно, что 42,1% пациенток с ГА в нашем исследовании исходно имели клинические проявления эмоциональных нарушений в виде повышения тревожности и/или наличия субклинической депрессии. Так, признаки легкой депрессии невротического генеза (УД от 50 до 59 баллов) были зарегистрированы у 13,1% пациенток 1-й группы и у 28,9% 2-й группы, в то время как среди пациенток контрольной группы – только у 5,5% ($p=0,05$ и $p=0,01$, соответственно). Также у 29,1% обследуемых с ГА имелось указание на предшествующую длительную психотравмирующую ситуацию (утрата близких, развод родителей, неблагополучие в семье), что является косвенным подтверждением участия хронического эмоционального стресса в развитии нарушений менструального цикла. Известно, что в период полового созревания организм особенно уязвим для различных воздействий и заболеваний, связанных с нарушением функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, таких как неврозы, депрессия, расстройства аппетита, сезонные аффективные расстройства, синдром хронической усталости, последствия постоянных чрезмерных спортивных нагрузок [7].

Изучение корреляции КРГ с показателями андрогенов у девочек-подростков с ГА и нарушениями менструального цикла позволило выявить достоверную связь его содержания с базальной концентрацией в сыворотке крови 17-ОП, ДЭА, ДЭА-С, Т_{св}, ДГТ (табл. 2). Данный факт объясним тем, что чрезвычайная эмоциональная лабильность, воздействие различных внешних и внутренних факторов у подростков способны резко повышать активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Пусковым моментом является возбуждение гипоталамуса различными видами стресса, провоцирующее нарушение выработки КРГ увеличению выброса АКТГ и, как следствие, активации адреналовых гормонов и возможному снижению функции яичников.

Таблица 2.

Показатели коррелятивной связи уровня КРГ
у девочек-подростков клинических групп с синдромом гиперандрогении

Показатели Группы обследуемых (n=94)	17-ОП (нг/мл)		ДЭА (мкг/мл)		ДЭА-С (мкг/мл)		Т _{св} (пг/мл)		Δ4А (нг/мл)		ДГТ (пг/мл)	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Клин. ГА без НМЦ	0,20	0,47	0,85	0,01	0,09	0,75	0,13	0,64	0,16	0,66	0,21	0,57
Клин. ГА с НМЦ	0,65	0,01	0,62	0,05	0,66	0,01	0,69	0,008	0,15	0,63	0,70	0,02

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену;
знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;
p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Известно, что нейроны гипоталамуса, секретирующие КРГ, иннервируют расположенный здесь же, в гипоталамусе, центр регуляции половой системы, прямо подавляя его активность или действуя опосредованно, через проопиомеланокортиновые нейроны. Этот факт доказывает наличие корреляционной связи КРГ (табл. 3) с уровнем ЛГ в сыворотке крови у подростков с НМЦ, возможно, обусловлено патогенетической связью между повышенной реактивностью нейроэндокринной системы и изменением цирхорального ритма секреции гонадолиберина [9].

Таблица 3.

Показатели коррелятивной связи уровня КРГ
у девочек-подростков клинических групп с синдромом гиперандрогении

Показатели Группы обследуемых (n=94)	ЛГ (мМЕ/мл)		ФСГ (мМЕ/мл)		Эстрадиол (пг/мл)	
	R	p	R	p	R	p
Клин.ГА без НМЦ	-0,75	0,10	-0,92	0,11	-0,85	0,56
Клин.ГА с НМЦ	-0,57	0,03	-0,80	0,19	-0,55	0,04

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену:

знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;

p – значимость корреляционной связи по Спирмену

В свою очередь изменение циклической секреции гонадотропинов на фоне уже имеющегося ферментного дефекта стероидогенеза приводит к тому, что концентрация эстрадиола в крови не достигает необходимого уровня и имеет монотонный характер. Необходимо также отметить, что у девочек-подростков без нарушений менструального цикла значимых корреляционных связей КРГ с вышеуказанными гормональными показателями выявлено не было.

Таким образом, у пациенток с клинической гиперандрогенией отмечаются выраженные нарушения гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, проявляющиеся в достоверном повышении секреции КРГ и АКТГ. Более выраженные изменения секреции данных пептидных регуляторов в группе с олигоменореей, а также корреляция их с повышением секреции адреналовых андрогенов подтверждает патогенетическое участие системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники в формировании гиперандрогенной овариальной дисфункции у девочек-подростков. Возможными механизмами снижения функции яичников при синдроме гиперандрогении, таким образом, являются избыточная нейрогормональная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, увеличение выброса адреналовых андрогенов и обусловленные этим нарушения ритма секреции гонадотропинов.

Список литературы

1. Малявская С.И. Физиологические механизмы развития гиперандрогенных состояний в процессе полового созревания, ранняя диагностика и прогнозирование возникновения // Проблемы эндокринологии. — 2004. — № 5. — С. 25-30.
2. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. - М. : МЕДпресс-информ, 2005. — 208 с.
3. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // Междунар. эндокринолог. журн. - 2006. — № 3. — С. 2-9.
4. Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2007. — № 6. — С. 41-61.

5. Шаргородская А.В., Пищулин А.А., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников в возрастном аспекте (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2003. — № 1. — 28 с.
6. Cetinkaya E., Ocal G., Berberoğlu M. The risk of functional ovarian hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in patients with hyperandrogenism // J. Pediatr Endocrinol Metab. — 2003 Sep; 16 (7). — P. 1011-1016.
7. Davis J. Prolactin and reproductive medicine // Curr. Opin. Obstet. Gyn. - 2004. - Vol. 16. - № 3. — P. 331-337.
8. Ibáñez L., Potau N., Marcos M. Corticotropin-releasing hormone: a potent androgen secretagogue in girls with hyperandrogenism after precocious pubarche // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. - Dec; 84 (12). — P. 4602-4606.
9. Laroche J., Gasbarro L., Herman J. Enduring Influences of Peripubertal / Adolescent Stressors on Behavioral Response to Estradiol and Progesterone in Adult Female Mice // Endocrinol. — 2009. - Vol. 8, № 150. — P. 3717–3725.

Рецензенты:

Дубровина С.О., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Каушанская Л.В., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.