

ОСОБЕННОСТИ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА У ДЕВОЧЕК ОТ МАТЕРЕЙ С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В статье приведены данные о течении пубертата у девочек, рожденных женщинами с нейроэндокринной формой гипоталамического синдрома.

Авторами изучалось их физическое, половое развитие, гормональный статус, проводилась ультразвукография органов малого таза.

В результате проведенных исследований у этих девочек обнаружены значительные отклонения в течении пубертата, что приводит к снижению их репродуктивного потенциала и требует разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Пубертат — один из наиболее ответственных периодов жизни, включающий несколько последовательных ступеней развития, контролируемых комплексом нейроэндокринных факторов. В этот период происходит созревание нейронов и аксонов гипоталамуса, развиваются синаптические связи, облегчается передача нервных импульсов [2]. Пубертатный период предрасполагает к развитию гипоталамической дисфункции, особенно у детей, уже имеющих конституционально обусловленную неполноценность нейроэндокринных систем. Особая важность своевременного выявления и лечения гипоталамического синдрома пубертатного периода (ГСПП) связана со вторичным вовлечением яичников в патологический процесс, что проявляется не только функциональными, но и морфологическими изменениями — поликистозом яичников и приводит к нарушению репродуктивной функции [3, 5, 6, 7]. Вопросы, посвященные формированию репродуктивной функции у девочек, рожденных женщинами с гипоталамическим синдромом, мало изучены и отражают лишь отдельные фрагменты этой проблемы.

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей течения пубертата у девочек от матерей с нейроэндокринной формой гипоталамическим синдромом (НЭГС).

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 72 девочки, рожденные женщинами, которые на момент наступления беременности страдали НЭГС (I группа — основная). 26 девочек было в возрасте 9–11 лет,

12 девочек — в возрасте 12–13 лет, 16 девочек — в возрасте 14–16 лет, 18 девочек — в возрасте 17–18 лет. II группу (контрольную) составили 56 девочек, рожденные женщинами, не имеющими хронической соматической патологии.

Изучение физического развития подростков проводилось с помощью антропометрии с последующей оценкой результатов по центильным таблицам. Индекс массы тела (ИМТ) определялся в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1998). Уровень полового развития определялся путем вычисления суммарного балла полового развития, предложенного Тумилович Л. Г. (1974). Уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРЛ), С-пептида, лептина, секссвязывающего глобулина (ССГ), эстрадиола (Е2), кортизола, тестостерона (Т) в сыворотке крови исследовался на 5–6 день менструального цикла, уровень прогестерона (П) оценивался на 21–22 день менструального цикла. Гормональные исследования проводились методом ИФА с использованием стандартных наборов «Алкор Био» (Россия), «Diagnostic» (USA). Ультразвуковое сканирование органов малого таза проводилось аппаратом «Алока — 630» при помощи трансабдоминального и у ряда пациенток — трансвагинального датчиков.

Средняя оценка при рождении по шкале Ангар в I группе составила $5,63 \pm 1,48$ балла (во II группе — $7,66 \pm 0,78$, $p < 0,05$). Макросомия при рождении в I группе встречалась у 33,3% детей, во II группе — у 8,9% ($p < 0,05$). Гипотрофия в I группе имела место у 11,1% девочек, во II груп-

Клинические проявления ГСПП у девочек, рожденных от матерей с НЭГС

Клиническое проявление	9 - 11 лет (n = 26) абс.(%)	12 - 13 лет (n = 12) абс.(%)	14 - 16 лет (n = 16) абс.(%)	17 - 18 лет (n = 18) абс.(%)
Ожирение	9(34,6)	5(41,7)	11(68,7)	9(50,0)
Вегето-сосудистая дистония	19(73,1)	10(83,3)	14(87,3)	12(66,7)
Головная боль	18(69,2)	7(58,3)	12(75,0)	8(44,4)
Артериальная гипертензия	11(42,3)	6(50,0)	10(62,5)	7(38,9)
Ангиопатия сосудов сетчатки	5(19,2)	3(25,0)	5(31,3)	6(33,3)
Стрии	14(53,8)	7(58,3)	13(81,2)	15(83,3)
Гиперпигментация	5(19,2)	3(25,0)	4(25,0)	8(44,4)
Гирсутизм	—	1 (8,3)	3(18,7)	5(27,8)
Ускоренное половое созревание	9(34,6)	2(16,6)	—	—
Нарушения менструального цикла	—	2(16,6)	5(31,3)	15(72,2)

не — у 11,1%. Продолжительность естественного вскармливания в I группе составляла $4,54 \pm 1,4$ мес, во II группе — $7,66 \pm 1,1$ мес ($p < 0,01$). Ранний неонатальный период у всех девочек I группы имел осложненное течение, во II группе — у 27,9% ($p < 0,001$). Хронические заболевания (тонзиллит, пиелонефрит, гастродуоденит, заболевания щитовидной железы) имели все девочки I группы и 32,1% — II группы ($p < 0,001$).

Результаты исследования

В периоде полового созревания клинические проявления гипоталамического синдрома пубертатного периода (ГСПП) выявлены у 60 (83,3%) девочек I группы. В контрольной группе этот показатель составил 5,4% ($p < 0,001$). Ожирение наблюдалось в I группе у 41 (56,9%) детей, во II группе — у 2 (3,4%), $p < 0,001$. Артериальной гипертензией страдали в I группе — 19 (26,4%) девочек, во II группе — 1 (1,8%), $p < 0,001$. Поражения кожи в виде розовых стрий в обследованных группах обнаружены в 76,7% и 3,6% случаев соответственно ($p < 0,001$). Проявления гирсутизма в I группе встречались в 61,1% случаев, гиперпигментации — 75,0%, во II группе данные проявления отсутствовали. Головные боли в I груп-

пе отмечались у 69,6%, во II группе — у 10,7% девочек ($p < 0,01$). Нарушения менструального цикла имели место у 38,5% подростков I группы и 5,5% — II группы ($p < 0,05$).

В возрасте 9–11 лет большинство девочек I группы отличались высоким ростом и опережали сверстниц, рожденных здоровыми женщинами, на 2–3 года. Их физическое развитие в этом возрасте характеризовалось резкой дисгармоничностью за счет избытка массы тела, который составлял 30–61% от должного веса. Индекс массы тела (ИМТ) составил $26,2 \pm 2,7$ кг/м² (во II группе — $17,1 \pm 1,8$ кг/м², $p < 0,05$). У всех пациенток с избытком массы тела имел место андройдный тип распределения жира. Ускоренное половое развитие выявлено у 1/3 девочек (таблица 1). Раннее менархе наблюдалось у 8,3% девочек I группы и отсутствовало во II группе. Вульвовагинитами страдала каждая четвертая девочка I группы.

В 12–13 лет у большинства девочек в I группе физическое развитие оставалось резко дисгармоничное за счет избытка массы тела. ИМТ в I группе составлял $26,7 \pm 3,9$ кг/м², (во II группе — $18,3 \pm 2,1$ кг/м², $p < 0,05$). Почти у всех обследованных на-

блюдался андройдный тип ожирения. У половины девочек имел место ускоренное половое развитие. Средний возраст менархе в I группе составил $12,5 \pm 0,5$ лет, что не отличалось от возраста менархе у девочек, рожденных здоровыми женщинами ($12,7 \pm 0,4$ лет, $p > 0,05$). Вульвовагинитами страдало 41,7% девочек I группы.

В возрасте 14–16 лет высоким ростом отличалась лишь 1/2 обследованных девочек I группы. В этом возрасте на первый план выходит прогрессирующее ожирение, при этом важно то, что скачок увеличения массы тела происходил в год менархе. Физическое развитие этих девочек было также в большинстве случаев резко дисгармоничное за счет избытка массы тела, который отмечался у 2/3 пациенток и достигал 76% от должного веса. ИМТ составлял $27,8 \pm 1,7$ кг/м² (во II группе — $20,2 \pm 2,2$ кг/м², $p < 0,05$). Ожирение по андройдному типу имело место у 72,7% подростков. В этой группе опережение полового развития обнаружено лишь в 16,6%. Нарушения менструального цикла наблюдались в 1/3 случаев, в основном, по типу аменореи и гипоменструального синдрома. Воспалительными заболеваниями гениталий

Гормональный статус девочек, рожденных от матерей с НЭГС

Гормон	9 – 11 лет M ± m		12 – 13 лет M ± m		14 – 16 лет M ± m		17 – 18 лет M ± m	
	I группа (n = 10)	II группа (n = 6)	I группа (n = 6)	II группа (n = 8)	I группа (n = 10)	II группа (n = 6)	I группа (n = 8)	II группа (n = 10)
ЛГ, мМЕ/мл	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,2	2,1 ± 0,3	2,6 ± 0,2	8,5 ± 0,9*	4,8 ± 1,2	6,9 ± 1,4*	4,2 ± 1,1
ФСГ, мМЕ/мл	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,1	4,2 ± 1,1	3,6 ± 0,8	4,9 ± 1,6*	3,5 ± 0,9	3,4 ± 0,7	4,1 ± 1,8
ЛГ/ФСГ	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,35 ± 0,1	0,55 ± 0,2	1,74 ± 0,7	1,2 ± 0,4	2,1 ± 0,8	1,1 ± 0,2
ПРЛ, мМЕ/л	299 ± 74,4*	136 ± 12,9	275 ± 129,5	252 ± 22,6	579 ± 142*	327 ± 48,8	370 ± 59*	235 ± 24,4
кортизол, нмоль/л	607 ± 123*	160,3 ± 89	317 ± 81,8	208 ± 36,6	590 ± 123*	209 ± 14,5	403 ± 56,7	369 ± 24,4
лептин, нг/мл	20,9 ± 9,7	10,2 ± 3,5	27,9 ± 14,5	12,2 ± 5,6	40 ± 6,8*	16,2 ± 4,4	26,6 ± 7,6	14,2 ± 4,2
ССГ, нмоль/л	29,2 ± 6,6	26,6 ± 4,1	12,5 ± 3,1	16,2 ± 5,1	17,6 ± 3,9	22,6 ± 4,2	15,6 ± 5,6*	32,8 ± 5,1
С-пептид, нг/мл	0,2 ± 0,05	0,2 ± 0,05	0,84 ± 0,4	0,8 ± 0,2	0,49 ± 0,13	0,6 ± 0,1	0,66 ± 0,1*	0,36 ± 0,11
Е2, нг/мл	12,0 ± 1,6	16,4 ± 4,4	41,5 ± 4,6	46,2 ± 9,6	41,0 ± 12,8	45,6 ± 8,8	58,2 ± 4,6*	120,2 ± 13
П, Нмоль/л	0,4 ± 0,05	0,42 ± 0,15	2,7 ± 0,3	3,6 ± 1,2	10,4 ± 5,1	8,8 ± 2,4	1,4 ± 0,45*	12,6 ± 1,2
Тст, нмоль/л	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,64 ± 0,1	1,2 ± 0,4	2,1 ± 0,3*	1,1 ± 0,2	3,1 ± 1,2*	1,61 ± 0,3

* $p < 0,05$ – по сравнению с контрольной группой

(вульвовагиниты, сальпингоофориты, в том числе специфической этиологии) страдала почти половина (43,8%) девочек.

В возрасте 17–18 лет прослеживалась тенденция к гармоничному физическому развитию. ИМТ составлял $26,9 \pm 1,5$ кг/м² (во II группе – $19,4 \pm 2,5$ кг/м², $p < 0,05$). Избыток массы тела выявлялся у половины девочек и был от 6,5 до 34% от должного веса. Половое развитие этих девочек не отличалось от сверстниц. Частота нарушений менструальной функции возросла до 72,2% (нарушения ритма менструаций, вторичная аменорея, гипоменструальный синдром, дисфункциональные маточные кровотечения). Даже при сохраненном ритме менструаций у большинства пациенток базальная тем-

пература была монофазной, что свидетельствовало об ановуляции.

Данные ультразвукового сканирования органов малого таза у девочек 9–11 лет не отличались от возрастной нормы и результатов аналогичных исследований у девочек контрольной группы. В 12–13 лет у 3 девочек определялся диффузный мелкоячеистый фолликулогенез [4], размеры матки соответствовали возрастной норме, но отмечалось увеличение яичниково-маточного индекса. В 14–15 лет аналогичные изменения наблюдались у 1/4 девочек. В 17–18 лет у половины девочек обнаружена мелкокистозная трансформация яичников, у 16,6% выявлена гипоплазия матки и утолщение капсулы яичников. В 2 случаях наблюдались фолликулярные кисты яичников.

При гормональном исследовании у девочек 9–11 лет определялось повышенное содержание пролактина и кортизола по сравнению с девочками контрольной группы (таблица 2). В возрасте 14–16 лет отмечалось значительное повышение ЛГ, умеренное повышение ФСГ и, вследствие этого, увеличение соотношения ЛГ/ФСГ. Уровень пролактина, кортизола и тестостерона у всех девочек был в пределах нормы, но существенно выше, чем у девочек контрольной группы. Содержание лептина определялось достоверно выше, чем в контрольной группе и у девочек 12–13 лет. У девушек 17–18 лет намечается тенденция к снижению уровня лептина и кортизола; значения пролактина, ЛГ, С-пептида превышали аналогичные показатели у девочек II группы;

содержание эстрадиола, прогестерона, ССГ было снижено (таблица 2).

Обсуждение

Состояние здоровья ребенка во многом определяется состоянием здоровья родившей его матери. Еще внутриутробно плод у больных НЭГС подвергается воздействию эндогенного метаболического стресса, обусловленного нейроэндокринными нарушениями [1]. Несбалансированность адаптивных реакций приводит к уязвимости этих детей при родоразрешении. Осложненное течение беременности и родов также оказывают неблагоприятное влияние на развитие детей у таких пациенток [9].

В детстве происходит становление общесоматического и репродуктивного здоровья женщины. Пубертат, являясь одним из критических периодов жизни, сопровождается клинической манифестацией конституционально неполноценных нейромедиаторных систем, приводя к развитию ГСПП у 83,3% девочек, рожденных женщинами с НЭГС. Первыми клиническими проявлениями ГСПП являлись головная боль, артериальная гипертензия, ожирение и стрии, которые наблюдались у большинства обследованных уже в возрасте 9–11 лет. В этом возрасте у девочек от матерей с ГС, определяется высокая частота ускоренного полового созревания и дисгармоничного физического развития по типу избытка массы тела. Гормональный статус в этом возрасте отличается относительной гиперпролактинемией и гиперкортизолиемией.

В 12–13 лет отмечается увеличение частоты ожирения, проявлений вегетососудистой дистонии, артериальной гипертензии, поражения кожи в виде стрий, гиперпигментации. У некоторых девочек уже имеет место развитие гирсутизма. Однако значительно реже встречается ускорен-

ное половое созревание. У 2 пациенток появились первые эхографические признаки формирования вторичных поликистозных яичников (увеличение яичниково-маточного индекса, диффузный мелкоячеистый фолликулогенез). Гормональные изменения характеризуются увеличением содержания лептина в сыворотке крови.

В 14–16-летнем возрасте отмечается прогрессирование практически всех проявлений ГСПП. Значительно возрастает ИМТ. Определяются выраженные изменения в гормональном и метаболическом статусе (гиперпролактинемия, гиперандрогения, повышение уровня ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, гиперлептинемия). Уникальной особенностью функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы ребенка является волнообразный характер ее активности. Главным определяющим механизмом пубертата ее активация с прогрессирующим увеличением яичниковых гормонов [8]. В этом возрасте у девочек от матерей с НЭГС имеет место значительное повышение уровня ЛГ и ПРЛ, являющееся, вероятно, следствием нарушения амплитуды и частоты пульсирующего выброса гонадолиберина, а также снижения допаминэргической активности в подкорковых структурах мозга [2], что может быть одним из патогенетических механизмов формирования у них поликистозных яичников. У девочек 14–16 лет, рожденных от матерей с НЭГС, содержание лептина, повышенное во всевозрастные периоды, достигает максимального значения.

В последние годы уделяется значительное внимание роли лептина в формировании метаболических нарушений. Лептин — белковый гормон, который вырабатывается преимущественно адипоцитами и циркулирует в крови в свободной и связанной формах. Поступая в кровь, а затем в гипоталамус, лептин связывается со специфическими рецепторами в аркуатных ядрах, что изменя-

ет экспрессию ряда нейропептидов, регулирующих нейроэндокринную функцию, потребление и расход энергии в организме [10,13]. Повышение уровня лептина предшествует прибавке массы тела у обследованных девочек в обеих группах, что указывает на возможность его участия в становлении репродуктивной функции. Выявлена прямая корреляционная зависимость между содержанием лептина и С-пептида в сыворотке крови ($r=0,8$, $p<0,01$), а также лептина и ИМТ ($r=0,76$, $p<0,05$). Многие другие исследователи также считают важной роль лептина в инициации процессов пубертата, предполагая, что лептин является связующим звеном между метаболическими изменениями и репродуктивной системой («метаболическим сигналом»), оказывая влияние на колебания овариального стероидогенеза [12, 13].

В 17–18 лет намечается тенденция к гармонизации физического развития, снижается частота ожирения, вегетососудистой дистонии, головных болей. Несмотря на снижение частоты артериальной гипертензии, почти у всех девушек она сопровождается ангиопатией сосудов сетчатки. В этом возрасте чаще встречается поражение кожи в виде гирсутизма и стрий. Половое развитие девушек от матерей с НЭГС не отличается от сверстниц, но имеет место высокая частота нарушений менструального цикла. Гормональные нарушения характеризуются повышенной секрецией ЛГ, гиперинсулинемией и гипертестостеронемией, пониженным содержанием эстрадиола и прогестерона. Гиперинсулинемия приводит к повышению выработки андрогенов стромой яичников, а также снижению выработки ССГ, что в условиях гиперандрогении способствует усилению тканевого действия тестостерона. Кроме того, гиперинсулинемия влияет на преждевременную блокаду роста фолликулов вследствие непосредственного взаимодействия

инсулина и ЛГ, и постепенно приводит к завершению образования поликистозных яичников, что проявляется характерной ультрасонографической картиной [11].

Таким образом, течение пубертатного периода у девочек, рожденных женщинами с гипоталамическим синдромом, происходит с серьезными отклонениями, что приводит к значительному снижению их репродуктивного потенциала и делает необходимым разработку комплекса мероприятий, направленных на профилактику его нарушений.

Литература

1. Артымук Н. В., Ушакова Г. А. Гипоталамический синдром и беременность. — Кемерово.: Кузбассвуиздат, 1999. — 111 с.
2. Артюкова О. В., Коколина В. Ф. Гипоталамический синдром пубертатного периода // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1997. — № 2. — С. 45–48.

3. Гуркин Ю. А. Гинекология подростков. СПб: Фолиант, 1998. — 560 с.

4. Мгалоблишвили И. Б., Мгалоблишвили М. Б., Осидзе К. Р., Тугуши Т. Т., Татишвили М. Г. Различные формы поликистозных яичников и их ответ на лечение метформином // Проблемы репродукции. — 2000. — № 5. — С. 8–10.

5. Коколина В. Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. М.: МИА, 1998. — 112 с.

6. Кузнецова И. В., Стрижаков А. Н. Роль гипоталамического синдрома периода полового созревания в патогенезе поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 2. — С. 7–10.

7. Попов А. Д. Адаптивные реакции при беременности у женщин с нейроэндокринными синдромами: клинические аспекты. Пермь.: Звезда, 2000. 128 с.

8. Семичева Т. В. Гипоталамо-гипофизарные нарушения в патологии пубертатного периода // Материалы II Российской научно-

практической конференции «Актуальные проблемы нейроэндокринологии». — М. — 2001. — С. 61–68.

9. Терещенко И. В., Дзадзамия Л. С. Влияние пубертатно-юношеского диспитуитаризма родителей на развитие потомства // Педиатрия. — 1994. — № 3. — С. 15–17.

10. Dawson R., Pellemounter M. A., Millard W. J., Liu S., Eppler B. Attenuation of leptin-mediated effects by monosodium glutamate-induced arcuate nucleus damage // American Journal of Physiology. — 1997. — Vol. 273. — № 1. — P. 202–206.

11. Foreyt J. P., Poston W. S. Obesity: a never-ending cycle? // International Journal of Fertility & Womens Medicine. — 1998. — Vol. 43. — № 2. — P. 111–116.

12. Macut D., Micic D., Pralong F. P., Bischof P., Campana A. Is there a role for leptin in human reproduction? // Gynecol-Endocrinol. — 1998. — Vol. 12. — № 5. — P. 321–326.

13. Mantzoros C. S. Role of leptin in reproduction // Ann-N-Y-Acad-Sci. — 200; 900. — P. 174–83.