

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ И ИМПУЛЬСНАЯ СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНОВ У ДЕВУШЕК – ВНУТРЕННИХ МИГРАНТОК С ПЕРВИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ

Исакова Ж.К., Теппеева Т.Х., Джетиженова С.А., Иманкулова Ч.Б.

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: Проведено изучение соотношения гонадотропных гормонов, пролактина и половых стероидных гормонов крови у 58 девушек – внутренних мигранток с первичной аменореей.

У трети больных выявлена гипергонадотропная аменорея, у каждой четвертой пациентки диагностирована нормогонадотропная аменореей, а у 15 больных выявлена гипогонадотропная аменореея. Проведение теста с люлиберином, определения импульсной секреции гонадотропинов и применения уроцитологического метода у больных первичной аменореей даст более детальную информацию об уровне и характере повреждения функции яичников.

Ключевые слова: Первичная аменорея, гипофиз, импульсная секреция, балл полового развития, уроцитологический метод, внутренняя миграция.

АЛГАЧКЫ ДЕНЭЭЛДЕГИ АМЕНОРЕЯ МЕНЕН ООРУГАН КЕЛГИН КЫЗДАРДЫН ГОРМОНДОРУННУН ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРДЫК ӨЗ АРА КАТНАШЫ ЖАНА ИМПУЛСТУК СЕКРЕЦИЯСЫ

Исакова Ж.К., Теппеева Т.Х., Джетиженова С.А., Иманкулова Ч.Б.

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
Бишкек, Кыргызская Республикасы

Корутунду: Алгачкы денгеелдеги аменорея менен ооруган 58 оорулуу келгин кыздардын канындагы жыныстык стероиддуу гормондоруна жана пролактин, гормондорунун өз ара катнашына изилдөө жүргүзүлдү. Ар бир үчүнчү оорулудан гипергонадотроптуу аменорея, ар төртүнчү кыздан нормогонатроптуу аменорея, ал эми 15 оорулудан гипогонадотроптуу аменорея табылган. Гонадотропиндердин импульстук секрециясын аныктоо учун люлиберин аркылуу тест өткөрүлдү жана алгачкы денгеелдеги аменорея менен ооругандардын аналык бездеринын функциясын бузулуу денгээли жана мүнөзү тууралуу тагырак маалымат алуу үчүн уроцитологиялык метод колдонулду.

Негизги сөздөр: алгачкы аменорея, гипофиз, импульстук секреция, жыныстык өсүүсүнүн баллы, уроитологиялык метод, келгин кыздар, ички миграция.

HYPOTHALAMIC-PITUITARY RELATIONSHIP AND IMPULSE HORMONE SECRETION IN GIRLS-TINAIDGERS- INTERNAL MIGRANTS WITH PRIMARY AMENORRHEA

Isakova J.K., Teppeeva T.Kh., Djetigenova S.A., Imankulova Ch.B.

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
Bishkek, Kyrgyz Republic

Summary: Ratio of gonadotropic hormones, prolactin and sex steroid hormones in blood of 58 patients with primary amenorrhea have been studied. Hypergonadotropic amenorrhea has been revealed in one third of patients, normogonadotropic amenorrhea has been diagnosed in every fourth patient, and hypogonadotropic amenorrhea has been found in 15 patients. Test with luteinizing hormone releasing hormone, determination of impulse secretion of gonadotropins and using urological method will give more detailed information on level and nature of alteration of ovarian function.

Key words: Primary amenorrhea, pituitary, impulse secretion, score of sexual development, urocytological method, internal migrants.

В последние годы произошло заметное изменение структуры гинекологической заболеваемости девочек-подростков. Среди нарушений менструального цикла чаще встречаются аменореи, олиго- и дисменореи (2,3,8).

Анализ структуры первичной аменореи

свидетельствует о преобладании в ней первичных эстроген дефицитных состояний, обусловленных генетической патологией (более 40%) и пороком развития аплазии матки и влагалища более 15% (1,7). Частота первичной аменореи за последние 5 лет выросла от 7 до 15%, достигая в некоторых наблюдениях до 33% (3,8,9).

Разнообразие причин первичной аменореи долгое время ошибочно позволяло рассматривать эту патологию, как функциональное состояние и оправдывало выжидательную тактику. Последние научные изыскания не связывают ее с конституциональными особенностями подростка, а расценивают как серьезное проявление патологии репродуктивной системы, вплоть до тяжелого, нередко наследственно обусловленного заболевания (5,6)

Причиной позднего выявления первичной аменореи в большинстве случаев является врачебная пассивность и позднее обращение, обусловленное неграмотностью родителей и подростков в вопросе этапов полового созревания(4,9). Диагностика нарушений функции яичников в подростковом возрасте наталкивается на определенные трудности, связанные, в частности, с индивидуальными отличиями в пубертатном развитии.

Основной целью данной работы явилась диагностика гипоталамо -гипофизарно - овариальных нарушений у девочек-подростков с задержкой полового созревания.

Задачи исследования:

1. Изучение соотношения гонадотропных гормонов, пролактина и половых стероидных гормонов крови у больных с первичной аменореей.

2. Оценка информативности урочитологического метода, теста с люлиберином и определения импульсной секреции гонадотропинов у девушек с задержкой полового развития.

Материал и методы исследования

Проведено комплексное обследование 1000 студенток 1 курса КГМА . Всем студенткам проведено анкетирование. Особое внимание обращали на менструальную функцию. У 142- обследованных девушек выявили различные нарушения менструального цикла. Для получения более точной информации об уровнях поражения гипоталамо-гипофизарной системы обследовано 58 больных с различными формами первичной аменореи. Контрольную группу составили 20 девушек-подростков.

У 17 больных, то есть у трети больных, выявлена гипергонадотропная аменорея (содержание ФСГ варьировало от 22,4 МЕ/л до 77,6 МЕ/л, содержание ЛГ от 20,0 МЕ/л до 63,5 МЕ/л). Анамнестические данные указывают на высокую частоту перенесенных детских

заболеваний. Проведенное кариотипирование у 8 из них выявило различные хромосомные аномалии (45/XO, 45XO/46XX и другие). У 13 больных имелись различные степени недоразвития вторичных половых признаков. Средний балл полового развития составил- 1,6. При гинекологическом исследовании у 11 из 17 больных диагностирована гипоплазия гениталий и у 3- инфантилизм. Урочитологическое исследование выполненное у двух девочек - подростков, установило атрофический тип мазков. Данные гормональных исследований у больных с первичной аменореей представлены в таблице 1.

Среднее содержание ФСГ и ЛГ было достоверно ($p < 0,05$) выше у больных с первичной гипергонадотропной аменореей по сравнению с их уровнями в контрольной группе в фолликулярную фазу цикла. Содержание эстрадиола в этой группе было достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольной группе. Уровень прогестерона соответствовал его значениям в фолликулярную фазу цикла у здоровых женщин. Содержание пролактина в крови существенно не отличалось от контрольных показателей.

Группу больных с первичной гипогонадотропной аменореей составили 15 больных. Оценка развития вторичных половых признаков у 10 больных выявила различную степень недоразвития. Балл полового развития составил 1,7. При гинекологическом исследовании у 10 из 15 больных обнаружена гипоплазия гениталий и у 3 – инфантилизм. При урочитологическом исследовании, проведенном одной больной, обнаружены атрофические типы мазков.

Среднее содержание гонадотропинов, пролактина и эстрадиола в крови больных с первичной гипогонадотропной аменореей было достоверно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с их уровнями в крови здоровых женщин в фолликулярную фазу цикла. Содержание прогестерона было достоверно ($p < 0,05$) выше значений в контрольной группе (таблица 1).

Группу больных с первичной нормогонадотропной аменореей составили 23 больные. При гинекологическом исследовании у 7 больных зарегистрирована гипоплазия гениталий и у 7- инфантилизм. Кольпоцитологическое и урочитологическое исследования, проведены у 13 больных, выявили различную степень эстрогенной недостаточности. При оценке

Таблица 1

Уровень ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола и прогестерона в крови здоровых женщин в фолликулярную фазу цикла и у больных с различными формами первичной аменореи ($M \pm m$)

Группа	ФСГ (МЕ/л)	ЛГ (МЕ/л)	Эстрадиол (пмоль/л)	Прогестерон (нмоль/л)	Пролактин (мМЕ/л)
Контрольная (n- 20)	5,1 \pm 0,2	13,0 \pm 0,9	355,3 \pm 35,6	2,4 \pm 0,1	376,7 \pm 31,1
Гипергонадотропная аменорея (n- 17)	48,2 \times \pm 3,6	35,1 \times \pm 3,6	94,5 \times \pm 28,0	2,5 \pm 0,4	316,1 \pm 42,7
Гипогонадотропная аменорея (n- 15)	0,7 \times \pm 0,1	1,4 \times \pm 0,2	124,0 \times \pm 32,3	4,2 \times \pm 0,9	205,6 \times \pm 63,0
Нормогонадотропная аменорея (n- 23)	2,3 \times \pm 0,5	8,8 \pm 2,4	182,9 \times \pm 25,7	2,9 \pm 0,4	273,1 \times \pm 36,5
Гиперпролактинемическая аменорея (n- 3)	4,3 \times \pm 0,1	8,8 \pm 7,8	129,9 \times \pm 20,2	9,8 \pm 7,7	2560,7 \times \pm 109,3

Примечание: \times – отличие от контрольной группы при $p < 0,05$.

Таблица 2

Среднее содержание ФСГ, ЛГ, эстрадиола, пролактина и прогестерона ($M \pm m$) в сыворотке крови двух здоровых женщин и трех больных с задержкой полового развития

	ФСГ (МЕ/л)	ЛГ (МЕ/л)	Пролактин (мМЕ/л)	Эстрадиол (пмоль/л)	Прогестерон (нмоль/л)	Достоверная (p < 0,05) Корреляция
Здоровые женщины						
7 день цикла	1,6 \pm 0,1	3,7 \pm 0,2	303,1 \pm 52,3	232,1 \pm 12,5	3,8 \pm 0,4	r ЛГ,Э = +0,66 r ФСГ,Э = +0,61 r ПРЛ,П = +0,65 r ПРЛ,Э = +0,62
20 день цикла	2,3 \pm 0,1	2,6 \pm 0,4	265,0 \pm 34,8	442,6 \pm 40,1	26,6 \pm 1,0	r ЛГ,П = +0,67
Больные с задержкой полового развития						
И.С.М.	0,1 \pm 0,3	1,6 \pm 0,1	503,0 \pm 47,7	209,7 \pm 35,5	3,4 \pm 0,2	r ЛГ,ПРЛ = +0,60
Ц.Е.Б	1,0 \pm 0,3	1,8 \pm 1,0	184,5 \pm 27,8	498,1 \pm 173,1	3,2 \pm 0,3	r ЛГ,Э = +0,67
П.Е.А	2,8 \pm 0,9	2,5 \pm 0,4	161,7 \pm 12,2	139,4 \pm 26,8	3,7 \pm 0,3	

вторичных половых признаков у 10 больных обнаружена различная степень их недоразвития. Общий балл полового развития составил 3,1.

В группе больных с первичной нормогонадотропной аменореей определялась достоверная ($p < 0,001$) положительная корреляция ($r = +0,44$) между содержанием ФСГ и ЛГ. Обнаружена также достоверная ($p < 0,001$) положительная корреляция ($r = +0,49$) между

содержанием эстрадиола и прогестерона. Среднее содержание ФСГ в крови больных с первичной нормогонадотропной аменореей (2,3 \pm 0,2 МЕ/л) было достоверно ($p < 0,05$) ниже этого показателя в крови здоровых женщин в фолликулярную фазу цикла (5,1 \pm 0,2 МЕ/л). Среднее содержание ЛГ в крови больных (8,8 \pm 2,4 МЕ/л) не отличалось достоверно от этого показателя в крови здоровых женщин (13,0 \pm 0,9 МЕ/л). Достоверной разницы

в уровнях пролактина в крови в сравниваемых группах не получено. Концентрация эстрадиола в крови больных ($182,9 \pm 25,9$ пмоль/л) была достоверна ($p < 0,05$) ниже этого показателя в крови здоровых женщин в фолликулярную фазу цикла ($355,3 \pm 35,6$ пмоль/л). Уровень прогестерона в крови больных с первичной нормогонадотропной аменореей ($2,9 \pm 0,4$ нмоль/л) незначительно ($p > 0,05$) превышал этот показатель в крови здоровых женщин ($2,4 \pm 0,1$ нмоль/л).

Группу больных с первичной гиперпролактинемической недостаточностью яичников составили 3 больные. Оценка вторичных половых признаков у всех обследованных больных выявила различную степень их недоразвития. Рентгенотомографическое исследование турецкого седла не выявило макроаденомы гипофиза.

Уровень пролактина варьировал от 1169,5 мМЕ/л до 3952,0 мМЕ/л. Среднее содержание ФСГ и эстрадиола в крови больных с первичной гиперпролактинемической аменореей ($4,3 \pm 0,1$ МЕ/л и $129,9 \pm 20,2$ пмоль/л) было достоверно ($p < 0,05$) ниже этих показателей в крови здоровых женщин в фолликулярную фазу цикла ($5,1 \pm 0,2$ МЕ/л и $355,3 \pm 35,6$ пмоль/л, соответственно).

Перспективным методом изучения гипоталамической регуляции функции яичников является определение спонтанных колебаний гонадотропинов в сыворотке крови. Нами проведено определение спонтанных колебаний в крови гонадотропинов, пролактина, эстрадиола и прогестерона у здоровых женщин в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла (таблица 2). На 7 день менструального цикла за 4 часа наблюдений отмечено 3 подъема ЛГ. Максимальная амплитуда колебаний ЛГ в крови за время исследования составила 2,0 МЕ/л (от 2,9 МЕ/л до 4,9 МЕ/л). За этот же период отмечено 3 повышения уровня ФСГ в сыворотке крови с максимальной амплитудой 1,5 МЕ/л (колебания от 0,9 МЕ/л до 2,4 МЕ/л). Содержание пролактина на протяжении исследования не было однородным. Среднее содержание эстрадиола составило 232,1 пмоль/л и прогестерона 3,8 нмоль/л. Определялась достоверная ($p < 0,05$) положительная корреляция ($r = +0,61$) между содержанием ФСГ и эстрадиолом и между содержанием ЛГ и эстрадиолом ($r = +0,66$). На 7 день менструального цикла определялась также достоверная ($p < 0,05$) положительная корреляция

($r = +0,65$) между содержанием пролактина и прогестерона, а также между содержанием пролактина и эстрадиола ($r = +0,62$). Эти данные указывают на возможное участие пролактина в стероидогенезе в яичниках в физиологических условиях.

На 20 день менструального цикла за 4 часа у здоровой женщины отмечено 2 подъема ЛГ в крови с максимальной амплитудой 5,3 МЕ/л (от 0,5 МЕ/л до 5,8 МЕ/л). За этот же промежуток времени зарегистрированы 3 менее выраженные колебания ФСГ с максимальной амплитудой 2,0 МЕ/л (от 1,7 МЕ/л до 3,7 МЕ/л). Среднее содержание прогестерона в крови ($26,6 \pm 1,0$ нмоль/л) подтверждает наличие функционально активного желтого тела. Достоверная ($p < 0,05$) положительная корреляция ($r = +0,56$) между уровнями ЛГ прогестерона подтверждает представление о регулирующем влиянии ЛГ на секрецию прогестерона желтым телом яичников.

Импульсная секреция гонадотропинов и их соотношение с пролактином и половыми стероидными гормонами изучены в крови 3 девушек с задержкой полового развития, проявляющейся отсутствием месячных. У одной больной выявлена гипогонадотропная аменорея. Максимальная амплитуда колебаний гонадотропинов была крайне незначительной и для ЛГ она составила 1,2 МЕ/л, а для ФСГ - 0,4 МЕ/л. Обращаем внимание на относительно высокий уровень пролактина (до 813,5 мМЕ/л), превышавший пределы колебаний пролактина в крови здоровых женщин репродуктивного возраста ($376,7 \pm 31,1$ мМЕ/л). У второй больной за 4 часа наблюдений определялся один подъем ЛГ. Максимальная амплитуда колебаний ЛГ была значительной и составила 13,6 МЕ/л. За это же время отмечено 2 подъема ФСГ с максимальной амплитудой колебаний 3,6 МЕ/л. Содержание эстрадиола в крови ($498,1 \pm 173,1$ пмоль/л) в среднем соответствовало уровню эстрадиола в крови здоровых женщин репродуктивного возраста ($355,3 \pm 35,6$ пмоль/л). Между уровнями ЛГ и эстрадиолом определялась достоверная ($p < 0,05$) положительная корреляция ($r = +0,67$), что свидетельствует о функционировании у данной больной механизма положительной обратной связи между гипоталамусом и яичниками. У первой больной через 4 месяца наблюдений и у второй больной через 6 месяцев самостоятельно пришли месячные. У третьей больной с первичной аменореей за 4 часа исследований

имелось 3 подъема ЛГ с максимальной амплитудой колебаний его в крови 3,8 МЕ/л. За это же время выявлены 2 подъема ФСГ с максимальной амплитудой колебаний 10,9 МЕ/л. Обращало на себя внимание низкое содержание пролактина ($161,7 \pm 12,2$ мМЕ/л) и эстрадиола в сыворотке крови ($139,4 \pm 26,8$) (таблица 2). Достоверной корреляционной связи между изучаемыми гормонами не установлено. В течение 7 месяцев наблюдений менструальный цикл у больной не появился.

Таким образом, определение гонадотропинов в крови позволяет дифференцировать первичные и вторичные поражения функции яичников. С помощью изучения импульсной секреции гонадотропинов и теста с люлиберинном можно составить представление о секреции эндогенного люлиберина гипоталамусом и о чувствительности к нему гонадотрофов гипофиза. Определение пролактина в сыворотке крови помогает выявить гиперпролактинемическую недостаточность яичников, относительно редко, по нашим данным, встречающуюся в младших возрастных группах.

Выводы:

1. Анализ гипоталамо – гипофизарно – овариальных взаимоотношений у

больных с первичной аменореей показал, что у $29,3 \pm 5,9\%$ она обусловлена первичным поражением яичников, у $25,9 \pm 5,7\%$ – гонадотропной недостаточностью, у $39,6 \pm 6,4\%$ содержание гонадотропинов не отличается от их базального уровня в крови здоровых девушек, и у $5,2 \pm 2,9\%$ больных диагностирована гиперпролактинемическая недостаточность яичников.

2. Информативным и наиболее приемлемым функциональным

диагностическим тестом при обследовании девочек-подростков является уроцитологический метод определения характера менструального

цикла.

3. При отсутствии в 14-15 возрасте месячных и недоразвитии вторичных половых признаков уровень повреждения в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе может быть установлен путем определения гонадотропинов и пролактина в сыворотке крови, а также с помощью теста с люлиберинном и определения импульсной секреции ЛГ гипофизом.

Литература:

1. Адамян Л.В., Богданова Е.А. *Оперативная гинекология детей и подростков*. Москва: Изд.-во ЭликсКом, 2004. -150-153с

2. Богданова Е.А. *Клиника, диагностика и патогенез аменореи у подростков*. Дис. д-ра мед. наук. Москва-1982. - 27 с

3. Богданова Е.А. *Проблемы репродуктивного здоровья девочек и девушек/Гезисы 1-й конференции Ассоциации гинекологов-ювенологов*. -1995.-С. 6-10.

4. Киселева И.А., Уварова Е.В. *Особенности ведения больных с дисгенезией гонад// Репродуктивное здоровье детей и подростков 2006*.- №1 - С. 16-26.

5. Пискорская В.М., Д.А. Бижанова, Т.Г. Дядик. *Принципы диагностики и лечения девочек - подростков с первичной аменореей и задержкой полового развития // Детская больница*. - Москва, 2005 - №2(24) - С.28-31.

6. *Первичная аменорея у девочек - подростков современное состояние проблемы / В.М. Пискорская, Д.А. Бижанова, Т.Г. Дядик//Детская больница -Москва, 2007 - №3(29) - С.44-47*

7. Пишеничникова Т.Я. *Бесплодие в браке*. Москва: Медицина - 1991. – 90-91, 127с.

8. Abu E.O., Morner A., Kusec J.T. et al. *The localization of androgen receptors in human bone// J. Clin. Endocrin.Metab.*- 1997.- P.3493-3497

9. Conte F.A., Grumbach et al. *A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase// J. Clin.Endocrinol.Metab.* -2004.- Vol.78.-P. 1287-1292.