

УДК: 618.176-053.6:577.175.3

С.А. Левенец, Т.А. Начетова,
Д.А. Кашкалда, О.Ю. Шелудько

ГУ «Институт охраны здоровья детей
и подростков Национальной академии
медицинских наук Украины»
(г. Харьков, Украина)

ОСОБЕННОСТИ ГОНАДОТРОПНОЙ И ПРОЛАКТИНОБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИЙ ГИПОФИЗА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ

Ключевые слова: вторичная аменорея, девочки-подростки, ЛГ, ФСГ, пролактин.

Резюме. На основании оценки содержания в крови ЛГ, ФСГ и пролактина у 135 девочек-подростков с вторичной аменореей (ВА), показано, что гиперпролактинемия имеет место у 15 % больных с ВА, а дисгонадоотропинемия (разнонаправленные изменения уровней ЛГ и ФСГ) регистрируется при ВА в три-пять раз чаще, чем гипер-, гипо- и нормогонадоотропинемия. Разработана математическая модель, отражающая взаимосвязь характера секреции ЛГ, ФСГ, пролактина и особенностей менструальной функции до возникновения ВА.

Вступление

Необходимым условием физиологического функционирования женской половой системы является функциональная целостность гипоталамо-гипофизарно-яичникового комплекса. При нарушении деятельности любого из его звеньев возникают различные нарушения ритмичности менструаций, в том числе и вторичная аменорея (ВА), которая входит в число причин серьезных расстройств репродуктивного здоровья у женщин детородного возраста [6].

За последние 30 лет распространенность вторичной аменореи среди девочек – подростков увеличилась более чем в два раза, что может стать одной из причин снижения репродуктивного потенциала сегодняшней молодежи [4]. Для снижения частоты неблагоприятных последствий этой патологии необходимо совершенствование методов лечения, которое невозможно без уточнения ее патогенетических механизмов.

Давно и хорошо известно, что гонадотропная активность гипофиза регулируется, главным образом, ЛГ-РГ гипоталамуса, а лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), в свою очередь, являются основными регуляторами гормонообразующей функции яичников. Немаловажное значение в этих процессах играет и пролактин (ПРЛ) [3,9].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей уровней гонадотропинов и пролактина в сыворотке крови у девочек-подростков с вторичной аменореей.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели 135 девочкам 13-17 лет с ВА определяли иммуноферментным методом (реактивы «Алкор» фирмы Био-Санкт-Петербург, Россия) содержание в сыворотке крови ЛГ и ФСГ и радиоиммунохимическим – ПРЛ (Установка для радиоиммунохимических исследований «Наркотест», реактивы фирмы «IMMUNOTECH», Чехия). Критериями включения в группу с ВА были задержка у девочек-подростков менструации не менее, чем 6 месяцев, и отсутствие тяжелых экстрагенитальных заболеваний, в том числе гипотиреоза. Группу сравнения (ГС) составили 68 девочек того же возраста с регулярным менструальным циклом, забор крови для исследования ЛГ, ФСГ и ПРЛ проводили у них на 5-7 день менструального цикла. У всех законных представителей больных с ВА и подростков из ГС, а также у девочек, достигших 14-летнего возраста, получены информированные согласия на проведение исследования. Проведение исследования одобрено Комитетом по биоэтике нашего института.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ «Statgraphics Centurion». Для оценки достоверности различий в сравниваемых группах применяли методы углового преобразования Фишера (ϕ) и Вилкоксона-Манна-Уитни (u).

Результаты исследования и их обсуждения

Как показали результаты исследования,

уровень ЛГ у больных с ВА был выше, чем у девочек-подростков с регулярным менструальным циклом – группы сравнения (ГС). В то же время, значения как уровня ФСГ, так и ПРЛ при ВА существенно не отличались от показателей у девочек с регулярным менструальным циклом (рис. 1).

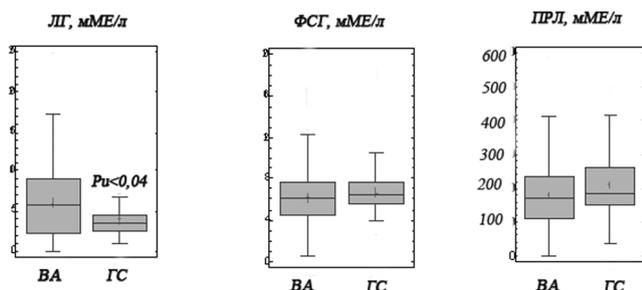


Рис.1. Уровни гонадотропных гормонов и пролактина у девочек-подростков с ВА

Еще в 1976 году было предложено выделять гипогонадотропную нормопр-

лактинемическую, нормогонадотропную нормопрлактинемическую, гипергонадотропную недостаточность эндокринной функции яичников, гиперпролактинемию. Почти десять лет назад нами была показана важная роль дисгонадотропинемии (разнонаправленных изменений уровней ЛГ и ФСГ) в сыворотке крови в формировании нарушений менструальной функции в период пубертата [1].

Анализ особенности уровней гонадотропных гормонов и пролактина у девочек-подростков с ВА показал, что у девочек-подростков с ВА чаще имела место дисгонадотропинемия (дисГНТ) по сравнению с гипогонадотропинемией (гипоГНТ $P < 0,01$), гипергонадотропинемией (гиперГНТ $P < 0,01$) и нормогонадотропинемией (нормоГНТ) ($P < 0,05$), а гиперпролактинемия регистрировалась реже ($P < 0,04$), чем нормопрлактинемия (рис. 2).

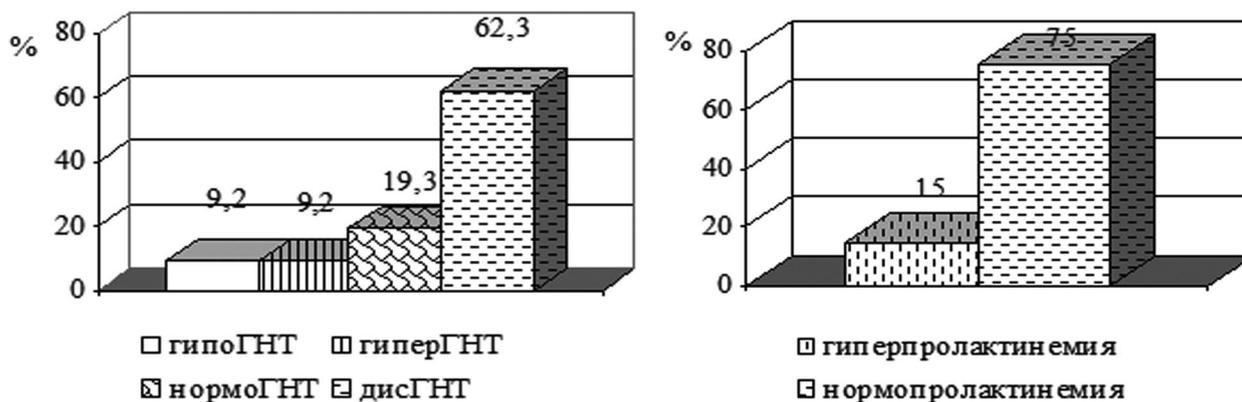


Рис.2. Особенности различных состояний функции гипофиза у девочек-подростков с ВА

На основании полученных результатов нами разработана математическая модель состояния гонадотропной и пролактинообразующей функции гипофиза у больных с ВА и девочек-подростков с регулярным менструальным циклом. В модель вошли такие переменные, как уровни ЛГ, ФСГ, ПРЛ и наличие дисгонадотропинемии, а классификационной переменной служило состояние менструальной функции в различных группах.

В группу I ($n = 53$) вошли больные с мен-

струациями не чаще 1 раза в 6 месяцев, в группу II ($n = 57$) - с ВА, возникновению которой предшествовали другие нарушения менструального цикла, в группу III ($n = 25$) - пациентки с ВА, возникшей после регулярного менструального цикла. Группу IV ($n = 68$) составили девочки-подростки с регулярным менструальным циклом. Математическая модель была построена с помощью дискриминантного анализа. Статистическая характеристика модели приведена в табл.1.

Таблица 1

Статистическая характеристика модели классификации объектов

Дискриминантная функция	Каноническая корреляция	χ^2	P
1	0,33357	40,9845	$P < 0,0003$
2	0,30869	20,5180	$P < 0,0085$
3	0,13400	3,1436	$P < 0,3700$

Коэффициенты канонических функций со значениями, превышающими 0,3, свидетельствуют о наличии взаимосвязи между особенностями гонадотропной и пролактинсинтезирующей функции гипофиза и сроком возникновения ВА относительно характера предшествующей менструальной функции. На это указывают и показатели величины χ^2 (хи – квадрат), а также уровень значимости

P (вероятность нулевой гипотезы).

Известно, что классификация переменных будет осуществляться тем лучше, чем меньше рассеяние точек относительно центроида внутри группы и чем больше расстояние между центроидами групп. Координаты центроидов распределения групп объектов в пространстве представлены на рис. 3.

Как видно из рисунка, первая и вторая

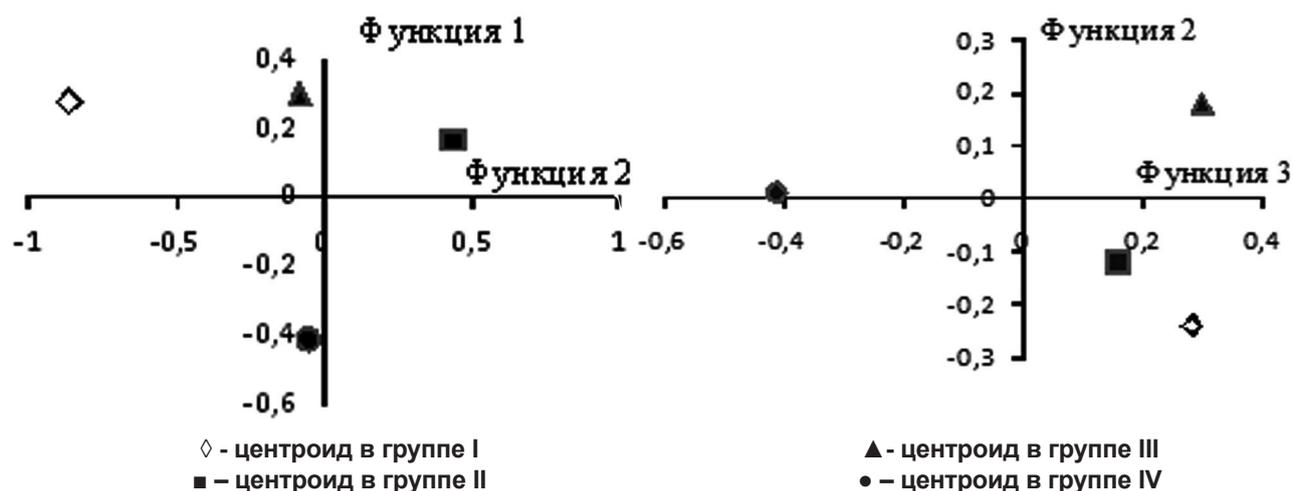


Рис. 3. Координаты центроидов распределения групп объектов в пространстве

дискриминантные функции значимо распределяет объекты на четыре класса, что подтверждают координаты центроидов группировки объектов.

В настоящее время хорошо изучены причины, приводящие к развитию гипо- и гипергондотропной аменореи, в то время как существуют различные точки зрения на механизмы формирования нормогонадотропной недостаточности яичников [10,8]. Есть мнение, что аменорея у таких больных гипогонадотропная, но дефицит гонадотропинов не является настолько выраженным, чтобы его можно было зафиксировать лабораторными методами [7]. Согласно данным В.О. Андреевой (2013), самой частой причиной нормогонадотропных олигоменореи и аменореи у девочек-подростков является аутоиммунное поражение яичников. Другие исследователи [5] полагают, что основным патогенетическим звеном формирования вторичной нормогонадотропной аменореи является расстройство импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) гипоталамусом, которое проявляется в первую очередь снижением частоты и/или амплитуды импульсов лютеинизирующего гормона гипофиза [5]. Нарушение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси при нормогона-

дотропной аменорее проявляется также в повреждении прямых и обратных связей между звеньями репродуктивной системы. Это, с нашей точки зрения, может обуславливать также и формирование разнонаправленных уровней ЛГ и ФСГ у девочек-подростков с ВА.

Выводы

Таким образом, полученные результаты подтвердили не только важность выделения группы девочек-подростков с дисгондотропинемией при ВА, но и свидетельствуют о влиянии особенностей состояния гонадотропной и пролактинсинтезирующей функции гипофиза не только на возникновение данного нарушения менструальной функции, но и на срок возникновения ВА относительно характера предшествующей менструальной функции, и на особенности ее манифестации.

Перспективой дальнейших исследований может явиться исследование особенностей содержания половых стероидов при дисгондотропинемии у девочек-подростков с вторичной аменореей, а также изучение частоты разнонаправленных уровней ЛГ и ФСГ у девочек-подростков с другими нарушениями менструальной функции.

Литература

1. Шелудько О.Ю. Клініко-гормональні паралелі та ефективність негормональних методів лікування при олігоменореї і вторинній аменореї у дівчат-підлітків: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / О.Ю. Шелудько. – Х., 2003. – 20 с.
2. Андреева В.О. Роль аутоиммунного поражения яичников в патогенезе вторичной олигоменореи у девочек-подростков / В.О. Андреева, И.А. Герасимова, В.А. Линде // Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек: I науч.-практ. конф., 2013. – М., 2013. – С. 17-18.
3. Бабичев В.Н. Половые гормоны и центральная нервная система / В.Н. Бабичев // Рос. хим. журнал. – 2005. – Т. XLIX, № 1. – С. 94-103.
4. Левенец С.А. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков / С.А. Левенец, В.А. Дынник, Т.А. Начетова. – Х.: Точка, 2012. – 196с.
5. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations / B. Meczekalski, A. Podfigurna-Stopa, A. Warenik-Szymankiewicz [et al.] // Gynecol/ Endocrinol. – 2008. – Vol.24, №1. – P. 4-11.
6. Halilova N. Improving the prognosis ways of central genesis and management option in infertile women / N. Halilova // Georgian. Med. News. – 2012. – № 212. – P.19-23.
7. Режим доступу: <http://www.myrtus.ru/catalog/amenorea.html?PHPSESSID=31cf578c5d2fc7c82a95cf284df457da>.
8. Meden-Vrtovec H. Distribution of etiological factors of hypergonadotropic amenorrhea / H. Meden-Vrtovec, K. Gersak, D. Franić // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 38, №4. – P. 369-372.
9. Prolactin--not only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone / A. Ignacak, M. Kasztelnik, T. Sliwa [et al.] // J.J. Physiol. Pharmacol. – 2012. – Vol. 63, № 5. – P. 435-443.
10. Skalba P. Hypogonadotropic hypogonadism in women / P. Skalba, M. Guz // Endokrynol. Pol. – 2011. – Vol. 62, №6. – P.560-567.

**ОСОБЛИВОСТІ ГОНАДОТРОПНОЇ
І ПРОЛАКТИНУТВОРЮЮЧОЇ ФУНКЦІЙ
ГІПОФІЗА У ДІВЧАТОК-ПІДЛІТКІВ
З ВТОРИННОЮ АМЕНОРЕЄЮ**

*С.О. Левенець, Т.А. Начьотова,
Д.А. Кашкалда, О.Ю. Шелудько*

**ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей
та підлітків Національної академії
медичних наук України»
(м.Харків, Україна)**

Резюме. На підставі оцінки вмісту в крові ЛГ, ФСГ і пролактину у 135 дівчаток-підлітків з вторинною аменореєю (ВА), показано, що гіперпролактинемія має місце у 15 % хворих з ВА, а дисгонадотропінемія (різноспрямовані зміни рівнів ЛГ і ФСГ) реєструється при ВА в три-п'ять разів частіше, ніж гіпер-, гіпо- і нормогонадотропінемія. Розроблено математичну модель, що відображає взаємозв'язок характеру секреції ЛГ, ФСГ, пролактину та особливостей менструальної функції до виникнення ВА.

Ключові слова: вторинна аменорея, дівчатка-підлітки, ЛГ, ФСГ, пролактин.

**PECULIARITIES OF GONADOTROPIC AND
PROLACTIN-GENERATING FUNCTIONS OF
HYPOPHYSIS IN ADOLESCENT GIRLS WITH
SECONDARY AMENORRHEA**

*S.A. Levenets, T.A. Nachotova,
D.A. Kashkalda, O.Yu. Sheludko*

**SI «Institute of Children and Adolescents
Health Care of the National Academy of Medical
Sciences of Ukraine»
(Kharkov, Ukraine)**

Summary. On the basis of the estimation of serum LH, FSH and prolactin in 35 adolescent girls with secondary amenorrhea (SA), it has been shown that hyperprolactinemia occurs in 15% of the patients, while dysgonadotropinemia (variously directed changings in the levels of LH and FSH) in the patients is in 3-5 times more frequent than hyper-, hypo- or normal gonadotropinemia. A mathematical model representing the correlation between the character of LH, FSH and prolactin secretion and the peculiarities of the menstrual function before the onset of SA, has been developed.

Keywords: secondary amenorrhea, adolescent girls, LH, FSH, prolactin.