

Гипоталамический синдром пубертатного периода

(обзор литературы)

Т.С. Боровская-Стрюк

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В статье обсуждаются особенности патогенеза, клинических проявлений и возможности лечебной тактики у пациентов с гипоталамическим синдромом в период полового созревания. Показано, что, несмотря на разночтение теорий возникновения данной распространенной патологии пубертатного возраста, в настоящее время существуют реальные возможности профилактики нарушений специфических функций женского организма в репродуктивный период.

Ключевые слова: гипоталамический синдром, пубертатный период, ожирение.

Гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) – это патологический симптомокомплекс, возникающий в результате дисфункции гипоталамуса и сопряженных с ним структур центральной нервной системы в период полового созревания.

Гипоталамическая недостаточность у детей 7–15 лет встречается в 5% случаев, причем 75% ее приходится на препубертатный и пубертатный периоды [5, 6]. Гипоталамус детей более чувствителен к регуляции по типу обратной связи со стороны половых желез, чем гипоталамус взрослых людей. У детей центр регуляции половой функции в гипофизотропной зоне гипоталамуса находится в тесной анатомической близости от центра регуляции жирового обмена, в процессе роста организма эти центры отдаляются.

Распространенность ГСПП среди подростков составляет 82,4 больных на 1000, причем у мальчиков 16,8, у девочек 131,3 на 1000; за последние 20 лет она возросла в 2 раза [1,2,4]. Гипоталамус обладает половой специфичностью: в гипоталамусе мужского организма имеется только тонический центр регуляции гонадотропной функции, в женском – циклический центр, локализующийся в переднем гипоталамусе. Такая сложность строения делает гипоталамус женского организма более уязвимым к вредным воздействиям.

Распространенность ГСПП зависит от экологической обстановки: чаще встречается в условиях промышленного города с многокомпонентным загрязнением среды – 99,3 на 1000 подростков [11].

Некоторые анатомические особенности гипоталамуса делают его уязвимым при ряде патологических процессов в ЦНС [18]. Гипоталамус имеет наиболее развитую сосудистую сеть, отличающуюся высокой проницаемостью для крупных белковых молекул. Это облегчает проникновение через сосудистую систему гипоталамуса нейротоксичных и нейротропных агентов (вирусов). Близость расположения ядер гипоталамуса к ликворноносным путям способствует получению химической информации из организма и облегчает удаление продуктов жизнедеятельности, но это делает гипоталамус чувствительным к колебаниям внутричерепного давления в желудочках мозга.

К этиологическим факторам ГСПП относятся психотравмирующие ситуации, черепно-мозговые травмы (ГСПП может возникнуть через 6 мес и более после травмы), менингит, интоксикации, тяжелые или часто повторяющиеся вирусные заболевания (грипп, ОРВИ, корь, герпес), тонзил-

лярная инфекция [1–3, 19] и другие очаги латентной инфекции, чрезмерная умственная нагрузка, родовая травма (реализующаяся в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома) [2, 17]. В литературе имеются указания на то, что главная роль в возникновении данной патологии принадлежит систематическому переяданию и наследственной предрасположенности к ожирению – гипоталамический синдром возникает вторично. Действительно, чрезмерное высококалорийное питание, неправильный пищевой режим могут приводить к дислипидемии у детей, к стойкому возбуждению центров гипоталамуса, первично контролирующих массу тела, что сопровождается вторичным потреблением пищи и нарушениями ежедневной и долгосрочной регуляции пищевого поведения [18]. Имеющиеся данные о генетической передаче ожирения во многом противоречивы. Так, по данным ряда авторов [8, 13, 15], вероятность развития ожирения у ребенка составляет 40–50%, если у одного из родителей имеется избыточная масса тела, но его частота возрастает до 70–80% при ожирении у обоих родителей. Однако некоторые авторы считают, что для развития выраженного ожирения наличия только лишь экзогенно конституциональных факторов недостаточно – ведущую роль играет патология гипоталамо-гипофизарной системы [8, 14, 16].

Определенное значение в возникновении ожирения и развития ГСПП придается неправильному вскармливанию в детском возрасте [8, 17]. Избыточное питание в первые годы и месяцы жизни и даже в эмбриональный период способствует формированию в подкожном депо повышенного количества жировых клеток, в связи с чем у этих детей возникает гиперцеллюлярная форма ожирения [7, 8].

Имеются указания на этиологическую связь между хронической фетоплацентарной недостаточностью, внутриутробными инфекциями, угрожающим прерыванием беременности, поздним гестозом, лечением в анамнезе туриналом и развитием в дальнейшем ГСПП. Согласно данным Н.В. Кобозевой, Ю.А. Гуркина [2000], осложненное течение беременности может привести к нарушению в становлении коррелятивных взаимоотношений в системе эндокринных желез. Кроме того, пубертатный период сам по себе является предрасполагающим к развитию гипоталамической дисфункции. Начинается созревание нейронов и аксонов гипоталамуса, происходит развитие терминальных окончаний аксонов и абсорбация отростков нейронов. Благодаря этому развиваются синаптические связи и облегчается передача нервных импульсов в нейросенсорные нейроны, секретирующие люлиберины, которые поступают с током крови по портальной системе в аденогипофиз. Исследователи [10, 13] описали патогенез нейроэндокринных синдромов с нарушением репродуктивной функции, к которым можно отнести и ГСПП.

В развитии ГСПП участвуют система гипоталамус–гипофиз–яичники–надпочечники и жировая ткань. В ответ на этиологическое воздействие происходит увеличение синтеза и выброса β-эндорфинов, приводящее к уменьшению выделения дофамина, следствием чего является нарушение циклической (цирхоральной) секреции лютеинизирующего гормона

(ЛГ). В результате нарушается процесс фолликулогенеза в яичниках и развивается кистозная атрезия фолликулов. В свою очередь, в кистозно атрезиирующихся фолликулах нарушается синтез стероидов в сторону уменьшения образования конечного продукта – эстрогенов и накопления его предшественников – андрогенов. Уменьшение пула эстрогенов по механизму обратной связи вызывает увеличение выделения ЛГ и повышение его базального уровня в крови. На нарушение регуляции функции яичников оказывает большое влияние избыточная жировая ткань, в которой повышенное количество андрогенов яичникового происхождения интенсивно метаболизируется в эстрогены. Повышенный уровень экстрагонадных эстрогенов приводит к нарушению чувствительности передней доли гипофиза к люлиберину, что усугубляет нарушение механизма обратной связи и является вторым фактором, определяющим хроническое повышенное выделения ЛГ. Экстрагонадные эстрогены ответственны за развитие гиперпластических процессов эндометрия и, кроме того, способствуют гиперплазии самих адипозитов [19].

В развитии метаболических нарушений важную роль играет нарушение функции надпочечников. Под влиянием повышенного образования β-эндорфина увеличивается выделение адренкортикотропного гормона (АКТГ) и пролактина, усиливается синтез кортизола, способствующего ожирению и определяющего характер распределения жира. Гиперкортицизм способствует формированию таких симптомов, как гипергликемия, гипертензия, появление полос растяжения на коже. Воздействие повышенного уровня андрогенов на яичник проявляется увеличением числа атрезиирующихся фолликулов, утолщением и склерозом капсулы и стромы коркового слоя, т.е. формированием поликистозных яичников – морфологического субстрата нарушения менструального цикла и гиперандрогении, приводящих в итоге к бесплодию [17, 18].

Клиническая картина ГСПП характеризуется наличием ряда синдромов одновременно. Это приводит к полисимптомности висцеральных нарушений, как правило, с наличием вегетативных нарушений, эндокринной дисгармонии и нарушением метаболизма (ожирение, дистрофические нарушения). В начале заболевания поражения внутренних органов носят функциональный характер, затем развиваются дистрофические изменения.

Развитие симптоматики отмечается, как правило, в возрасте от 10 до 18 лет, причем чаще заболевание начинается в 11–13 лет. Основными клиническими проявлениями являются высокорослость, ожирение, ускоренное физическое и половое развитие, трофическое поражение кожи, нарушение менструальной функции, лабильность артериального давления (АД), различная вегетативная симптоматика. Постоянным симптомом ГСПП является наличие полос на коже, причем количество их не зависит от степени ожирения [2, 13].

Гирсутизм нередко сопровождает ГСПП. Возможно, большую роль при гирсутизме играет периферический метаболизм андрогенов с повышенной реакцией волосных фолликулов на нормальный уровень андрогенов. Неврологический статус больных ГСПП характеризуется неврозоподобными состояниями, что выражается головной болью, общей слабостью, раздражительностью, снижением памяти, вегетативными нарушениями: асимметрией АД, умеренной артериальной гипертензией, иногда постоянным субфебрилитетом и вегетативными кризами. Недостаточность периферической вегетативной нервной системы, характерная для ГСПП [11, 20], связана, по-видимому, с конституционально-приобретенными особенностями этой группы больных. Вероятно, в основе вегетососудистой дистонии (ВСД) лежат рассогласования между церебральными и периферическими механизмами вегетативной регуляции функций, а также эн-

докринная дисфункция и нарушения в соотношении неспецифических систем мозга. Изучение электроэнцефалограмм больных ГСПП выявляет нарушения на уровне диэнцефальных структур мозга.

При рентгенологическом исследовании черепа лишь у 5% больных [4] не выявляется патологических изменений. У большинства пациенток обнаруживаются признаки повышения внутричерепного давления. Нарушение процессов окостенения проявляется признаками краниостеноза и формирования «малого» турецкого седла. Обнаруживается тенденция к увеличению сагиттального размера гипофизарной ямки, уменьшению глубины турецкого седла. У ряда больных обнаруживаются симптомы повышения давления внутри турецкого седла: истончение четырехугольной пластинки турецкого седла или псевдотрещина.

У половины больных ГСПП определяются изменения на глазном дне: узкие извитые артерии, широкие полнокровные вены, бледность диска зрительного нерва. Неврологическая симптоматика скудная. Отмечаются слабость конвергенции, анизокория, горизонтальный нистагм, девиация языка, асимметрия глазных щелей и носогубных складок, понижение или повышение возбудимости, асимметрия глазных рефлексов и др. [12]. ГСПП нередко сопровождается психическими расстройствами, иногда носящими психотропный характер [10].

Изучению гормонального статуса больных ГСПП посвящены работы многих авторов. При ГСПП определяется нарушение нейротрансмиттерной регуляции тропных функций гипофиза, повышение уровня β-эндорфина [12], не исключена первичная недостаточность дофаминергической системы гипоталамуса и чрезмерная активация серотонинергической, наблюдается гиперактивация системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники, повышение уровня АКТГ, кортизола, альдостерона, вазопрессина, ангиотензина [6, 9]. По некоторым данным [13, 17], при ГСПП имеется снижение уровня трийодтиронина – Т₃. Н.Т. Старкова (2002) произвела исследования уровня гормонов в суточном ритме и в зависимости от фазы менструального цикла с учетом длительности заболевания.

Острая стадия заболевания характеризуется такими гормональными нарушениями: повышением уровня ЛГ, пролактина, АКТГ, ФСГ в лютеиновой фазе цикла. Соответственно повышается содержание кортизола, альдостерона, тестостерона. Регистрируются резкие колебания уровня соматотропного гормона, прогестерона, инсулина. Зависимость гормонального профиля от фаз менструального цикла в первые годы заболевания сохранена.

В хронической стадии ГСПП (через 3 года от начала заболевания) снижается активность гипоталамуса и соподчиненных звеньев репродуктивной системы. Снижается уровень кортизола, АКТГ, альдостерона, нарушается суточная секреция соматотропина, ФСГ, прогестерона, тестостерона, пролактина, эстрадиола, иногда наблюдается гиперинсулинизм [2, 9]. При ультразвуковом исследовании органов малого таза нередко обнаруживаются увеличение размеров яичников, особенно при продолжительном течении ГСПП. Однако, по данным ряда авторов [5, 17], в начале заболевания отмечается увеличение размеров матки и яичников (за счет мелкозернистых включений). Через 3 года отмечается уменьшение размеров внутренних половых органов. При лапаротомии у больных ГСПП обнаруживается поликистозное изменение яичников.

Функция яичников при ГСПП изменена. Нарушение образования и выделения нейротрансмиттеров в надгипоталамической области передних или медиобазальных структур гипоталамуса нарушает ритм выделения люлиберина и выброса ЛГ из клеток передней доли аденогипофиза. Следстви-

ем этого является ановуляторная дисфункция яичников с нарушением процесса фолликулогенеза. Функциональные нарушения яичников довольно часто сопровождаются анатомическими изменениями по типу кистозного их перерождения. Как правило, поликистозные изменения яичников обнаруживаются у девушек, длительно страдающих гипоталамическим синдромом в период полового созревания. Их развитие можно оценивать как вторичный процесс, проявляющийся реакцией овариальной ткани на нарушение функции гипоталамо-гипофизарной области [16].

В литературе отсутствует единый взгляд на целесообразность лечения больных, страдающих ГСПП, считая его «пубертатным эпизодом», по истечению которого якобы возникает полное выздоровление. Другие авторы предлагают проводить лечение только при тяжелой форме заболевания, третьи считают лечение обязательным [9]. По мнению И.В. Терещенко и соавторов [13], исходом ГСПП может стать гипоталамо-гипофизарная недостаточность.

В настоящее время применяются различные методы лечения при ГСПП, включающие антибактериальную, дегидратационную, рассасывающую терапию, улучшение трофики межучного мозга, витаминотерапию, снижение избыточной массы тела применением гипокалорийной диеты, анорексических и мочегонных средств, физические методы лечения.

Существует метод комплексной немедикаментозной терапии с использованием дозированного голодания. При отсутствии клинического эффекта от негормональной терапии использовалось гормональное лечение, а в случае неэффективности консервативного лечения – клиновидная резекция яичников при их вторичной дисфункции и стойких вегетативных расстройствах. Применение только диеты и дозированной физической нагрузки не ликвидирует ожирение при ГСПП, а голодание без патогенетической терапии даже приводит к ухудшению состояния при данном синдроме [12].

Применение гормонов для лечения нарушений менструальной функции не оправдано, т.к. причина кроется в нарушении церебральной функции, а дисфункция органов-мишеней и яичников – вторична. Терапия кломифеном не показана из-за способности этого препарата повышать уровень ЛГ. Клиновидная резекция при поликистозе яичников центрального генеза не эффективна.

Таким образом, ГСПП – это сложная патология, основным этиопатогенетическим фактором которого является дисбаланс нейротрансмиттеров. Нарушения в системе регуляции менструальной функции у больных с ГСПП приводят к поликистозному изменению яичников. Применяемая терапия не всегда является патогенетической, что побуждает продолжать поиск оптимального лечения данного синдрома.

Гипоталамический синдром пубертатного периода (огляд литературы)

Т.С. Боровська-Стрюк

У статті обговорюються особливості патогенезу, клінічних проявів та можливостей лікувальної тактики у пацієнток з гіпоталамічним синдромом в період статевого дозрівання. Незважаючи на суперечність теорій виникнення даної розповсюдженної патології пубертатного періоду, у наш час існує реальна можливість профілактики порушень специфічних функцій жіночої статеві системи в репродуктивний період.

Ключові слова: гіпоталамічний синдром, пубертатний період, ожиріння.

Hypothalamic syndrome of puberty. (review of literature)

T.S. Borowskaya-Striuk

The article discusses the features of the pathogenesis, clinical manifestations and possible treatment strategy in patients with hypothalamic syndrome during puberty. It is shown that, despite the discrepancy among the theories of the origins of this common puberty disorder, presently there are real opportunities for the prevention of disorders, of specific functions of the female organism in the reproductive period.

Key words: hypothalamic syndrome, puberty, obesity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богослав Ю.П., Чайка Ф.В. Некоторые особенности репродуктивного здоровья у девочек и девушек с ожирением // Мед. соц. проб. семьи. – 2005. – Т. 10, № 3, 4. – С. 57–61.
2. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. – СПб.: Изд-во «Фолиант», 1998. – С. 117–182.
3. Жукровский М.А. Детская эндокринология. – М: Медицина, 1995. – 216 с.
4. Малиновська Т.М. Клініко-гормональні зміни у дітей та підлітків з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду // Педіатрія, акуш. і гінек. – 2008. – № 5. – С. 25–28.
5. Миняйлова Н.Н., Казакова Л.М. Диагностические аспекты гипоталамического и метаболического синдрома у детей // Педиатрия. – 2002. – № 4. – С. 98–101.
6. Пилюпенко В.М., Тронько М.Д. Гипоталамічний синдром пубертатного періоду. // Ендокринологія. – 2007. – № 12 (2). – С. 305–316.
7. Плехова О.І., Хижняк О.О., Косовцова Г.В. Прогноз перебігу гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у хлопців // Пробл. ендокринної патології. – 2005. – № 1. – С. 3–10.
8. Строев Ю.А., Чурилов Л.П., Чернова Л.А., Бельгов А.Ю. Ожирение у подростков (второе издание). – СПб.: ЭЛБИ, 2006. – 216 с.
9. Соколов Е.И., Старкова Н.Т., Заев А.П. Влияние инсулина на секрецию соматотропного гормона у больных с синдромом пубертатно-юношеского диспитуитаризма // Педиатрия. – 1994. – № 3. – С. 12–14.
10. Соловьева А.Д., Вознесенская Т.Г. Современные представления о гипоталамическом синдроме // Невропатология и психиатрия. – 1998. – № 10. – С. 12–16.
11. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии. – М., 1996. – 544 с.
12. Старкова Н.Т., Малыгина Е.В., Мураховская Е.В. Применение орлистата при гипоталамическом ожирении у лиц молодого возраста // Пробл. эндокринологии. – 2002. – № 48 (3). – С. 27–30.
13. Терещенко И.В., Кривошекова О.Ю. Состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у больных пубертатно-юношеским диспитуитаризмом // Пробл. эндокринологии. – 1999. – № 46 (5). – С. 18–21.
14. Туракулов Я.Х., Муртазаева Л.А., Жукова Л.А. Взаимоотношения β-эндорфина и тиреоидного статуса у больных с нейроэндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома пубертатного периода // Пробл. эндокринологии. – 1998. – № 35 (4). – С. 11–13.
15. Фортуна И.О. Особливості розродження жінок з гіпоталамічним синдромом // Акушер. та гінек. – 2004. – № 2. – С. 97–101.
16. Хижняк О.О., Плехова Е.И., Сулима Т.Н., Багацкая Н.В. Роль наследственных и средовых факторов в формировании гипоталамического синдрома пубертатного периода у мальчиков // Эндокринология. – 2003. – № 8 (2). – С. 221–237.
17. Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 544 с.
18. Maccario M., Aimaretti G., Grotto S. et al. Effects of hour fasting on GH/IGF-1 axis and metabolic parameters in patients with simple obesity. Comparison with normal subjects and hypopituitary patients with severe GH deficiency // Int. J. Obesity. – 2001. – № 25 (8). – С. 1233–1239.
19. Lustig R.H., Rose S.R., Burghew G.A. Hypotalamic obesity caused by cranial insult in children; altered glucose and insulin dynamic and reversal by a somatostatin agonist see // J. Pediatric. – 1997. – № 35 (2). – P. 162–168.
20. Sokur S.A. Features of tissue oxygenation in patients with alimentary-constitutional and hypotalamic obesity // Vopr. Med. Khim. – 1998. – № 41 (2). – P. 49–51.