

[et al.] // Nat. Chem. Biol. 2007. Vol.3, №3. P.174–182.

59. Vriens J., Appendino G., Nilius B. Pharmacology of vanilloid transient receptor potential cation channels // Mol. Pharmacol. 2009. Vol.75, №6. P.1262-1279.

60. TRPM8 mechanism of autonomic nerve response to cold in respiratory airway / H.Xing [et al.] // Mol. Pain. 2008. Vol.4. P.22.

Поступила 27.10.2011

Денис Евгеньевич Наумов, аспирант,  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;  
Denis E. Naumov,  
22 Kalinina Str., Blagoveshensk, 675000;  
E-mail: denn1985@bk.ru



УДК 618.1:616.831.4-092-02

И.В.Жуковец, Т.С.Быстрицкая, Е.Я.Конеева, О.Г.Путинцева

# ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДИСФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМУСА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГБОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ,  
Благовещенск

## РЕЗЮМЕ

В статье представлен современный взгляд на этиологию и патогенез дисфункции гипоталамуса, начиная с антенатального периода. Отражены варианты нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системе. Жировая ткань выделена как отдельный аутокринно-эндокринный орган. Современный механизм патогенеза дисфункции гипоталамуса представлен на фоне формирования метаболических нарушений, инсулинорезистентности, тромбофилии и эндотелиопатии.

Ключевые слова: гипоталамус, антенатальный период, метаболические нарушения, тромбофилии.

## SUMMARY

I.V.Zhukovets, T.S.Bystritskaya, E.Ya.Koneeva,  
O.G.Putintseva

# ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF HYPOTHALAMUS DYSFUNCTION: MODERN VIEW ON THE PROBLEM (REVIEW)

This paper presents a modern view on etiology and pathogenesis of hypothalamus dysfunction from the antenatal period. There are variations of disorders in hypothalamic-pituitary-ovarian-adrenal system given in the paper. Adipose tissue is considered as a separate autocrine-endocrine organ. A modern mechanism of pathogenesis of hypothalamus dysfunction is shown against the background of the formation of metabolic disorders, insulin resistance, thrombophilia and endotheliopathy.

Key words: hypothalamus, prenatal period, metabolic disorders, thrombophilia.

По определению Е.В.Уваровой дисфункция гипоталамуса – нейроэндокринное расстройство с выраженным полиморфизмом клинических проявлений, занимающее существенное место среди причин репродуктивных нарушений, которые часто формируются и впервые проявляются у лиц подросткового возраста [15]. Терминология в отношении дисфункции гипоталамуса неоднократно менялась. В 1970 выделена особая форма послеродового ожирения, сходная по клинко-гормональным проявлениям с болезнью

Иценко-Кушинга, протекающей в легкой форме, получившая название «нейроэндокриннообменный синдром» [12]. На протяжении последних 50 лет часто используемым и наиболее оправданным считался термин «гипоталамический синдром пубертатного периода», так как он отражает топику поражения при этой патологии [5, 15]. В последние годы нейроэндокриннообменный синдром все чаще стали называть «метаболическим синдромом» [3, 6, 9, 10, 12]. Однако данное понятие не отражает нарушений в репродуктивной системе женщин, в связи с чем мы считаем более приемлемым использование термина, соответствующего МКБ-10 (E 23.3) – «дисфункция гипоталамуса».

Актуальность дисфункции гипоталамуса обусловлена распространенностью патологии и ее негативным влиянием на репродуктивную систему женщины. Частота этого нейроэндокринного расстройства у женщин с нарушением репродуктивной функции составила 30-35% и до 40-50% – у пациенток с ранними потерями беременности [3, 9, 18]. За последние 20 лет наблюдается рост дисфункции гипоталамуса в два раза, ее распространенность среди девочек-подростков достигает 82,4 на 1000 [11, 17].

Вместе с тем, несмотря на многочисленные исследования данной патологии, значительную частоту встречаемости и социальную значимость, до настоящего времени имеются определенные трудности в понимании ее патогенеза.

В зарубежной школе уделяется огромное внимание проблемам метаболического синдрома как симптомокомплексу, ускоряющему прогрессирование сахарного диабета II типа в четыре раза и инфаркта миокарда – в два раза [23]. Авторы при обследовании 55 девушек 13-17 лет с гипоталамическим синдромом пубертатного периода уточнили предположение, что эта патология пубертатного периода является «стартовой площадкой» для формирования метаболического синдрома в будущем [4, 11, 21].

Для установления механизма этиопатогенеза дисфункции гипоталамуса следует обратиться к анализу соматического и репродуктивного анамнеза матери, антенатального и постнатального периода, характеру становления репродуктивной функции в пубертатном возрасте.

Так, нейроэндокринная патология матери может быть причиной нарушений становления эндокринной системы плода [13]. У 69,3% матерей девочек с дисфункцией гипоталамуса выявлены выраженные нейроэндокринные нарушения [11].

Осложненное течение беременности установлено у 88,2% матерей с выраженными нейроэндокринными нарушениями [11, 25]. У женщин, родивших девочек с дисфункцией гипоталамуса, наиболее частыми осложнениями беременности являются плацентарная недостаточность (82,0%), в том числе первичная у 21,0% женщин, гестоз – у 67,0%, угроза прерывания беременности – у 39,6%, гипоксия плода – у 80,0% [13, 15, 20].

Выделены критические периоды беременности (5-16, 20-25 и 32-35 недель), в которые происходит фор-

мирование гипоталамо-гипофизарной системы, поэтому воздействие повреждающих факторов в эти сроки наиболее значимо [1, 2, 10].

Нарушение функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы в антенатальном периоде составляют риск метаболических расстройств после рождения [12].

Частота заболеваний новорожденных у матерей с дисфункцией гипоталамуса в раннем неонатальном периоде составила 165,1 на 100 случаев. В структуре заболеваний преобладали церебральная ишемия (82,0%) и транзиторная гипогликемия (20,8%). Известно, что нарушения метаболизма углеводов у плода и новорожденного зависят от углеводного обмена матери. Длительная фетальная гипергликемия является причиной макросомии, персистирующей гиперинсулинемии уже в периоде новорожденности [13, 14, 23, 26].

Эпизоды гипогликемии у новорожденного в сочетании с макросомией могут вызвать тяжелые осложнения функции центральной нервной системы в виде нейрогликопении, судорог и комы [7, 16, 22].

Имеются указания на то, что не только макросомия, но и низкая масса тела и рост ребенка при рождении имеют стойкую корреляционную зависимость с формированием нейроэндокринных, метаболических нарушений (нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, сахарный диабет II типа) [2, 15, 17, 24, 25].

Дисфункция гипоталамуса периода полового развития – сложная эндокринная патология, главным звеном патогенеза которой является нарушение гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системы с изменением основных функций её центрального уровня – надгипоталамических структур мозга (гипоталамуса и гипофиза) [2, 11, 15, 21].

Проведенные многими авторами исследования функционального состояния центральной нервной системы у девочек с дисфункцией гипоталамуса в возрасте 12-14 лет указывают на функциональную гиперактивацию высших регулирующих механизмов, в том числе центральных отделов симпатической нервной системы с повышением выделения катехоламинов: дофамина, норадреналина, адреналина. Нейротрансмиттеры воздействуют на ядра гипоталамуса и вызывают ответную активацию. Повышается секреция лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (более чем в 2,5 раз), адренокортикотропного гормона, кортизола, тестостерона. Уровень эстрадиола, дегидроэпиандростерон-сульфата, гормона роста достоверно не повышался [1, 2, 8, 11, 15, 24].

За центральный механизм патогенеза свидетельствует выявленное в 93,3-100% случаев у пациенток с дисфункцией гипоталамуса расстройство церебральной гемодинамики с нарушением венозного оттока в бассейне позвоночных и/или сонных артерий (у 68,0%) и изменения биоэлектрической активности мозга у 63,3-100% девочек-подростков [11, 15].

Ключевым механизмом патогенеза метаболического синдрома (дисфункции гипоталамуса) является формирование вторичных поликистозных яичников,

как их составной части – источника гиперандрогении и связанных с ней репродуктивных нарушений [3, 9, 14, 19]. Частота встречаемости поликистозных яичников у женщин с дисфункцией гипоталамуса составляет от 13,0 до 53,8% [19]. Длительность формирования вторичных поликистозных яичников составляет 5 лет [12]. Одним из механизмов, запускающих поликистозную трансформацию яичников у девочек с дисфункцией гипоталамуса, могут служить гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [15].

В тоже время гиперандрогенное состояние любой этиологии сопровождается нарушением чувствительности к инсулину [9, 20, 24]. Однако наличие стойкой и длительной инсулинорезистентности у пациенток с дисфункцией гипоталамуса не всегда вызывает развитие выраженной гиперандрогении, поскольку, в белой абдоминальной жировой ткани происходит «местная инактивация» андрогенов и, как результат, не формируются поликистозные яичники [9, 19].

В последние годы увеличение репродуктивных потерь, появление современных методов диагностики активизировали у многих исследователей интерес в изучении новых механизмов патогенеза дисфункции гипоталамуса, снижающих генеративную функцию женщин.

У больных с метаболическим синдромом (дисфункцией гипоталамуса) установлено два важных компонента патогенеза: наличие тромбофилического статуса (генетическая форма тромбофилии, генетически обусловленный гипофибринолиз, антифосфолипидный синдром) и наличие генетической предрасположенности к провоспалительному статусу (полиморфизм провоспалительных цитокинов, уровень провоспалительных маркеров в плазме крови и др.), что способствует развитию неконтролируемого системного воспалительного ответа. Оба компонента представляют васкулярный риск тромботических и геморрагических осложнений беременности, родов и послеродового периода [10]. Авторы представили метаболический синдром как яркий пример одновременного сочетания так называемых «больших» синдромов: метаболического и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, синдрома системного воспалительного ответа, антифосфолипидного синдрома (антифосфолипидные антитела, генетические формы тромбофилии).

Таким образом, наличие осложненного перинатального анамнеза у девочек, отягощенного формирования церебральных и метаболических нарушений, особенно рожденных от матерей с дисфункцией гипоталамуса, являются критериями высокого риска развития метаболических расстройств с периода новорожденности. Первичным в патогенезе дисфункции гипоталамуса является нарушение нейроэндокринной регуляции функции гипоталамуса, вовлекающие в процесс несколько систем: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую, гипоталамо-гипофизарно-яичниковую, аутокринно-эндокринную систему абдоминальной жировой ткани с формированием метаболических нарушений. У больных с дисфункцией гипоталамуса

формируются поликистозные яичники в результате метаболических нарушений и первичной гормональной дезинтеграции кортикотропной и гонадотропной функции гипоталамуса.

Одним из важных компонентов патогенеза метаболического синдрома (дисфункции гипоталамуса) приводящих к репродуктивным потерям за счет формирования эндотелиопатии, являются генетические и/или приобретенные тромбофилии. Они играют важную роль в нарушении процесса имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, представляют васкулярный риск тромботических и геморрагических осложнений беременности, родов и послеродового периода.

Множество вариантов патогенеза, клинических проявлений, осложнений беременности и родов у женщин с дисфункцией гипоталамуса, определяет актуальность исследования. При этом наиболее важной задачей представляется изучение формирования дисфункции гипоталамуса с антенатального периода, то есть на начальных этапах его развития.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Артемук Н.В., Крапивина Н.А., Тачкова О.А. Пищевое поведение и репродуктивные проблемы женщин с ожирением // Акуш. и гин. 2010. №5. С.34–37.
2. Структура нарушений репродуктивной системы и гормонального статуса у девочек с ожирением / Н.В.Болотова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2011. Т.9. №2. С.63–69.
3. Геворкян М.А., Манухина М.А., Манухин И.Б. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с метаболическим синдромом // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». М., 2010. С.391.
4. Гилязутдинова И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 416 с.
5. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2009. 696 с.
6. Гипоталамический синдром периода полового созревания у девочек или начальный этап метаболического синдрома? / С.А.Левенец [и др.] // Материалы XI Европейского конгресса детских и подростковых гинекологов «Репродуктивное здоровье молодежи – здоровье следующих поколений». СПб, 2008. 26 с.
7. Гормонально-метаболические последствия при синдроме пренатальной задержки роста / И.М.Лысенко // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». М., 2010. С.594–595.
8. Фетоплацентарная система при обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности / М.Т.Луценко [и др.]. Новосибирск – Благовещенск, 2010. 245 с.
9. Манухина Е.И., Геворкян М.А., Манухин И.Б. Современные методы диагностики различных форм гиперандрогении // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». М., 2009. С.357.

10. Метаболический синдром и тромбофилии в акушерстве и гинекологии / А.Д.Макацария [и др.]. М.: Мед. информ. агентство, 2006. 480 с.
11. Самий М.Г., Мамиев О.Б., Селина Е.Г. Особенности нейрофизиологических изменений при ГСППС с нарушением репродуктивной функции у девушек-подростков // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». М., 2010. С.498–499.
12. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 528 с.
13. Скачкова О.В. Диагностика и профилактика метаболических нарушений у новорожденных девочек, родившихся у матерей с дисфункцией гипоталамуса: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Челябинск, 2009. 20 с.
14. Соснова Е.А. Метаболический синдром // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2008. Т.7, №3. С.66–73.
15. Уварова Е.В., Хащенко Е.П. Гипоталамическая дисфункция: этиопатогенез и клиника (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010. №1. С.35–47.
16. Шварц В. Физиологическая и патологическая роль рецепторов врожденной иммунной системы жировой ткани // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 2010. №3. С.45–51.
17. Childhood and adolescent obesity and adult mortality: a systemic review of cohort studies / F.Adami [et al.] // Cad. S. Publica. 2008. Vol.24, №4. P.101–111.
18. Ahima R.S., Antwi D.A. Brain regulation of appetite and satiety // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2008. Vol. 37, №4. P.811–823.
19. Serum leptin and body composition in polycystic ovarian syndrome / T.Alper [et al.] // Ann. Saudi Med. 2004. Vol.24, №1. P.9–12.
20. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance / P.D.Cani [et al.] // Diabetes. 2007. Vol.56. P.1761–1772.
21. Effect of stress on the expression of GnRH and GnRH-receptor (GnRH-R) genes in the preoptic area – hypothalamus and GnRH-R gene in the stalk/median eminence and anterior pituitary gland in ewes during follicular phase of the estrous cycle / M.Ciechanowska [et al.] // Acta Neurobiol. Exp. (Wars). 2007. Vol.67, №1 P.1–12.
22. Kapoor A., Leen J., Matthews S.G. Molecular regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult male guinea pigs after prenatal stress at different stages of gestation // J. Physiol. 2008. Vol.586, №17. P.4317–4326.
23. Kelberman D., Dattani M.T. Hypothalamic and pituitary development: novel insights into the etiology // Eur. J. Endocrinol. 2007. Vol.157, №1. P.3–14.
24. Lakka T.A., Laaksonen D.E. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2007, Vol.32, №1. P.76–88.
25. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by FFAS via TLR2, TLR4 and JNK-dependent pathways / M.T.Nguyen [et al.] // J. Biol. Chem. 2007. Vol.282. P.35279–35292.
26. Role of My D 88 in TLR agonist-induced functional alterations of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cell / S.Yu [et al.] // Mol. Cell. Biochem. 2008. Vol.317 (1-2). P.143–150.

Поступила 23.09.2011

*Ирина Валентиновна Жуковец, доцент кафедры акушерства и гинекологии,  
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95;  
Irina V. Zhukovets,  
95 Gorkogo Str., Blagoveschensk, 675000;  
E-mail: Zhukovec040875@mail.ru*

