

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

³ Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Патофизиологические механизмы функциональной гипоталамической аменореи и синдрома поликистозных яичников у девушек репродуктивного возраста

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1,2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,3,4}, Л.Г. Пивазян¹, К.К. Мурватова⁵, В.Ю. Серегина⁵

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, sibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Патофизиологические механизмы функциональной гипоталамической аменореи и синдрома поликистозных яичников у девушек репродуктивного возраста. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 32–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-32-35

Вторичная олиго-/аменорея встречается у 3–5% женщин репродуктивного возраста. Двумя наиболее распространенными причинами являются синдром поликистозных яичников (СПКЯ) (2–13%) и функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) (1–2%). Цель данного обзора – изучить и систематизировать данные зарубежных актуальных исследований, касающиеся различий патофизиологических механизмов ФГА и СПКЯ. Рассмотрены механизмы дисфункции яичников при ФГА и СПКЯ как основные причины нарушения менструального цикла.

Ключевые слова: функциональная гипоталамическая аменорея, синдром поликистозных яичников, патофизиологические механизмы, механизм дисфункции яичников, клинические особенности

Актуальность

Двумя наиболее распространенными причинами вторичной аменореи являются функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [1]. На практике провести дифференциальную диагностику причин нарушения менструального цикла достаточно сложно, даже с учетом того, что в основе указанных состояний лежат разные патофизиологические механизмы. Кроме того, на сегодняшний день механизмы дисфункции ФГА и СПКЯ остаются не до конца изученными. Неправильная тактика ведения пациенток нередко обусловлена трудностями с адекватной постановкой каждого диагноза.

Цель – изучить и систематизировать на основании актуальных зарубежных исследований патофизиологические механизмы ФГА и СПКЯ.

Материал и методы

Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed и eLibrary по ключевым словам: functional hypothalamic amenorrhea, polycystic ovary syndrome, pathophysiological mechanisms, mechanism of ovarian dysfunction, clinical features, ФГА, СПКЯ, патофизиология. Найдены международные систематические обзоры и метаанализы, обзоры литературы, опубликованные с 2017 по 2022 г. Всего обнаружено 18 работ, в частности систематический обзор и метаанализ [2], ретроспективное когортное исследование [3], проспективное когортное исследование [4], литературный обзор [1].

Определение

Ситуация у женщин с нарушением менструального цикла, когда СПКЯ и ФГА являются наиболее ве-

роятными дифференциальными диагнозами, непростая. Данные заболевания характеризуются возникновением ановуляции (при СПКЯ это фенотип А классический, фенотип В ановуляторный, фенотип D неандрогенный) и, как следствие, бесплодием [5]. Репродуктивные нарушения, вызванные ФГА, обратимы и исчезают после нормализации энергообеспечения или разрешения эмоционального стресса, что несвойственно для СПКЯ. В руководстве по клинической практике Эндокринного общества (2017) подчеркивается, что ФГА – форма хронической ановуляции, вызванная не органической причиной, а различными видами стресса, возникающими на фоне потери веса, чрезмерных физических нагрузок или травмирующих психологических переживаний [6]. Эндокринное общество рекомендует следующие критерии диагностики ФГА: продолжительность менструального цикла более 45 дней или аменорея свыше трех месяцев, потеря веса в анамнезе, интенсивные физические нагрузки или стресс, а также наличие гипогонадотропной гипоестрогении [6]. СПКЯ диагностируется по наличию по крайней мере двух признаков – гиперандрогении, олиго-/аменореи и морфологии поликистоза яичников по данным ультразвукового исследования, кроме фенотипа С овуляторного. В 40–85% случаев у женщин с СПКЯ наблюдаются избыточная масса тела или ожирение, что нехарактерно для ФГА. Однако в остальных случаях у пациенток с СПКЯ имеет место низкий показатель индекса массы тела, что в свою очередь является характерным фенотипическим признаком ФГА [1].

Механизм дисфункции яичников на фоне ФГА

Механизмы, ответственные за развитие ФГА, до конца не изучены. Безусловно, многочисленные нейротрансмиттеры и нейростероиды играют важную роль в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Поэтому они скорее всего также связаны с патофизиологией ФГА. Наиболее важными из них считаются кассептин, лептин, бета-эндорфин, нейропептид Y, грелин и кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) [7]. Кассептин стимулирует гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, но может напрямую стимулировать и секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) из гипоталамуса [8].

Влияние стресса негативно сказывается на репродукции по всей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. ФГА характеризуется нарушением пульсирующей секреции ГнРГ, что приводит к снижению амплитуды и/или частоты импульсов гонадотропина и ановуляции. У женщин с ФГА иногда наблюдаются различные нейроэндокринные паттерны секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ). Уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке низкие или нормальные, но часто выше уровней ЛГ [9]. Низкая доступность энергии из-за повышенного и/или недостаточного расхода калорий может оказывать негативное ингибирующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, перенаправляя энергию от репродуктивных процессов к более жизненно важным системам для выживания [7].

Другой гормональной осью, которая страдает от ФГА, является ось надпочечников. Сильные стрессовые ситуации могут взаимодействовать, активируя ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Эта активация связана с повышенной секрецией гипоталамусом КРГ, кортикотропина и кортизола надпочечниками. КРГ работает, подавляя частоту импульсов ГнРГ, в то время как кортизол ингибирует репродуктивную функцию на уровне гипоталамуса, гипофиза и матки [1].

Механизмы дисфункции яичников при СПКЯ

Рост фолликулов – сложный процесс, требующий координации ЛГ и ФСГ, андрогенов, эстрогенов, антимюллерова гормона (АМГ) и других потенциальных факторов. Рост фолликулов нарушается при СПКЯ, что приводит к остановке фолликулов, овуляторной дисфункции и СПКЯ [10].

Повышение уровня ЛГ играет жизненно важную роль в развитии репродуктивных и метаболических нарушений. Во-первых, ЛГ способствует синтезу андрогенов в тека-клетках яичников, а следовательно, гиперандрогенемии и задержке развития фолликулов. Во-вторых, повышенная частота импульсов ЛГ нарушает синтез эстрогена и ФСГ, тем самым подавляя рост фолликулов и овуляцию. В-третьих, ЛГ вызывает секрецию инсулиноподобного фактора роста 1 яичниками, что может дополнительно способствовать связыванию ЛГ и синтезу андрогенов в тека-клетках и, наконец, формированию поликистозных яичников у пациенток с СПКЯ. Однако до сих пор неясно, первичной дисфункцией гипоталамуса и гипофиза или вторичной по отношению к осложненному влиянию репродуктивных и метаболических нарушений, а также несбалансированности иммунной системы и микроокружения кишечника у пациенток с СПКЯ является аномальная функция ГнРГ [11].

Гиперандрогенемия считается наиболее последовательной характеристикой у женщин с СПКЯ. Кроме того, в гранулезных клетках СПКЯ ингибируется ароматаза, в результате чего уровень эстрогена становится аномальным. Аномально повышенный уровень АМГ также наблюдается у пациенток с СПКЯ. Эти половые гормоны существенно влияют на активность нейронов в головном мозге, образуя порочный круг, и приводят к дисфункции яичников и нарушениям репродуктивной функции у женщин с СПКЯ. Действуя через андрогеновый рецептор, андроген участвует как во внутри-, так и во внеяичниковых механизмах патогенеза СПКЯ. Андрогеновый рецептор гиперактивируется в гипоталамусе, яичниках, скелетных мышцах и жировых клетках у женщин с СПКЯ. Это означает, что действие андрогенов в таких тканях может опосредовать развитие СПКЯ. Как известно, АМГ способствует модуляции роста фолликулов яичников и в настоящее время широко используется в клинической практике как предиктор овариального резерва. У женщин с СПКЯ уровни АМГ повышены из-за накопления мелких антральных фолликулов в яичнике. В то же время АМГ может снижать экспрессию рецепторов ФСГ и ароматазы

в клетках гранулезы, что нарушает рост фолликулов и приводит к остановке развития фолликулов, формируя порочный круг. Помимо воздействия на яичники АМГ влияет на ось «гипоталамус – гипофиз – яичники». АМГ имеет высокое сродство с АМГ-рецептором АМНН2. АМНН2 экспрессируется в нейронах ГнРГ.

Кисспептин и ГАМК участвуют в восходящей регуляции активности нейронов ГнРГ, которая образует конечный общий путь центральной регуляции развития СПКЯ. Прямое стимулирующее влияние андрогена и АМГ на нейроны ГнРГ рассматривается как потенциальный ключевой механизм возникновения нейроэндокринных дисфункций при СПКЯ. Метаболические нарушения, включая резистентность к инсулину и лептину, также ассоциируются с возникновением аномалий нейронов ГнРГ при СПКЯ.

Ожирение играет важную роль в патогенезе СПКЯ, поскольку вызывает резистентность к инсулину, что в свою очередь усугубляет функциональный овариальный гиперандрогенизм. В основе инсулинорезистентности может лежать дефект активации сигнальных путей инсулина (вместо фосфорилирования тирозина происходит фосфорилирование серина), опосредованный избытком свободно циркулирующих жирных кислот. Таким образом, избыток массы тела усугубляет имеющуюся инсулинорезистентность [12]. Ожирение вызывает резистентность к инсулину через некоторые из тех же опосредованных питательными веществами провоспалительных путей, что и СПКЯ [13]. Прямым следствием инсулинорезистентности является аномально повышенный уровень инсулина. Согласно результатам исследований на людях и животных, касающихся влияния инсулина на развитие СПКЯ, инсулин рассматривается как кофактор гонадотропинов. Инсулин может стимулировать биосинтез тестостерона в тека-клетках яичников человека и снижать выработку глобулин-связывающих половых гормонов, тем самым приводя к гиперандрогении у женщин с СПКЯ. Кроме того, инсулин непосредственно стимулирует секрецию ЛГ. Как следствие – нарушение репродуктивной функции при СПКЯ.

Повышенный уровень пролактина также может способствовать развитию патологических состояний (например, укорочение лютеиновой фазы менструального цикла, хроническая ановуляция) [14]. В ответ на повышение уровня пролактина компенсаторно активируется ассоциированная с ним дофаминергическая система и одновременно снижается уровень ГнРГ, ингибируя его секрецию. Выявление клинического (галакторея) и лабораторного повышения уровня пролактина очень важно в определении генеза ановуляции [14].

Патогенез СПКЯ остается неясным. По мнению R.L. Rosenfield и соавт., данные, накопленные за последние 30 лет, указывают на то, что непосредственной патофизиологической аномалией, лежащей в основе подавляющего большинства случаев СПКЯ, является функциональная гиперандрогения яичников. Инсулинорезистентный гиперинсулинизм, обнаруженный в половине случаев СПКЯ, усугубляет

ее [10]. Согласно классической теории, аномальная активация нейронов ГнРГ гипоталамуса и избыточный синтез андрогенов в яичниках служат ядром патогенетического механизма при СПКЯ.

По мере углубления научных исследований доказана роль нарушений обмена веществ и дисбактериоза кишечной микробиоты в патогенезе СПКЯ. В некоторой степени репродуктивные и метаболические нарушения и дисбактериоз кишечной микробиоты способствуют нарушению локальной функции яичников, и их влияние на активацию синтеза ГнРГ приводит к развитию СПКЯ [11]. Появляется все больше данных, подтверждающих наличие корреляции между микробиотой кишечника и СПКЯ [15]. В исследовании X. Qi и соавт. показано, что кишечная ось «микробиота – желчные кислоты – интерлейкин 22» участвует в развитии СПКЯ через перекрестные помехи врожденной иммунной системы кишечника и функции яичников [16]. Это доказывает вклад кишечной микробиоты в патогенез СПКЯ. Вместе с тем другие пути, вовлеченные в кишечную микробиоту, подлежат дальнейшему изучению.

Существует еще одна нестандартная гипотеза о ключевой роли работы центральной нервной системы в возникновении СПКЯ.

Патологическое воздействие АМГ, андрогенов или инсулина во время беременности может приводить к развитию СПКЯ, основной механизм которого заключается в гиперсекреции ГнРГ. Следовательно, первичные дефекты в головном мозге могут быть прямой причиной СПКЯ. В то же время нарушения обмена веществ, местный гормон яичников и дисбактериоз кишечной микробиоты способны воздействовать на нейроны ГнРГ, приводя к развитию СПКЯ. В целом эти важные выводы заставляют по-новому взглянуть на то, что мозг способен влиять на возникновение СПКЯ. Кроме того, в основе СПКЯ могут лежать генетические механизмы. Известно, что СПКЯ имеет наследственный компонент. Семейные исследования показали псевдоаутосомно-доминантное наследование с переменной пенетрантностью [17].

Согласно данным исследований с участием идентичных сестер-близнецов, наследуемость СПКЯ превышает 70%. Примерно половина сестер с СПКЯ являются гиперандрогенными или имеют СПКЯ, половина из них также страдают аменореей и, следовательно, СПКЯ. Семейная кластеризация и исследования близнецов указывают на ключевую роль генетического фактора в этиологии СПКЯ [17].

Заключение

ФГА и СПКЯ имеют разную патофизиологию. Однако многие авторы подчеркивают, что до конца патофизиологические причины нарушения менструального цикла, такие как ФГА и СПКЯ, не выяснены.

Фундаментальное патофизиологическое различие между СПКЯ и ФГА состоит в изменении пульсации ГнРГ, которая увеличивается при СПКЯ и снижается при ФГА.

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Phylactou M., Clarke S.A., Patel B., et al. Clinical and biochemical discriminants between functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2021; 95 (2): 239–252.
2. Piovezan J.M., Premaor M.O., Comim F.V. Negative impact of polycystic ovary syndrome on bone health: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2019; 25 (5): 633–645.
3. Hager M., Ott J., Marschalek J., et al. Basal and dynamic relationships between serum anti-Müllerian hormone and gonadotropins in patients with functional hypothalamic amenorrhea, with or without polycystic ovarian morphology. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2022; 20 (1): 98.
4. Carmina E., Fruzzetti F., Lobo R.A. Features of polycystic ovary syndrome (PCOS) in women with functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) may be reversible with recovery of menstrual function. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 34 (4): 301–304.
5. Azziz R., Carmina E., Chen Z., et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2: 16057.
6. Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102 (5): 1413–1439.
7. Meczekalski B., Katulski K., Czyzyk A., et al. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J. Endocrinol. Invest.* 2014; 37 (11): 1049–1056.
8. Meczekalski B., Niwczyk O., Bala G., Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2022; 67: 102288.
9. Sophie Gibson M.E., Fleming N., Zuijdwijk C., Dumont T. Where have the periods gone? The evaluation and management of functional hypothalamic amenorrhea. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2020; 12 (Suppl 1): 18–27.
10. Rosenfield R.L. Current concepts of polycystic ovary syndrome pathogenesis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2020; 32 (5): 698–706.
11. Liao B., Qiao J., Pang Y. Central regulation of PCOS: abnormal neuronal-reproductive-metabolic circuits in PCOS pathophysiology. *Front. Endocrinol.* 2021; 12: 667422.
12. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М. и др. Предикторы синдрома поликистозных яичников у юных пациенток (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2014; 5: 52–56.
13. González F., Considine R.V., Abdelhadi O.A., Acton A.J. Inflammation triggered by saturated fat ingestion is linked to insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105 (6): e2152–e2167.
14. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М. и др. Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014; 56 (3): 16–22.
15. Thackray V.G. Sex, microbes, and polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019; 30 (1): 54–65.
16. Qi X., Yun C., Sun L., et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat. Med.* 2019; 25 (8): 1225–1233.
17. Khan M.J., Ullah A., Basit S. Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives. *Appl. Clin. Genet.* 2019; 12: 249–260.

Pathophysiological Mechanisms of FHA and PCOS in Girls of Reproductive Age

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RAS^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,3,4}, L.G. Pivazyan¹, K.K. Murvatova⁵, V.Yu. Seregina⁵

¹ V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Russian Children's Clinical Hospital of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Secondary oligo-/amenorrhoea occurs in 3–5% of women of reproductive age. The two most common causes are polycystic ovary syndrome (PCOS) (2–13%) and functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) (1–2%).

The goal of this literature review was to study and systematize data from foreign relevant studies on the topic as differences in the pathophysiological mechanisms of FHA and PCOS. The topic touched upon is important and requires analysis due to the difficulty of understanding and the still unclear pathophysiology of FHA and PCOS. This review examines the mechanisms of ovarian dysfunction in FHA and PCOS as the main causes of menstrual cycle disorders.

Keywords: functional hypothalamic amenorrhoea, polycystic ovary syndrome, pathophysiological mechanisms, mechanism of ovarian dysfunction, clinical features