

Патофизиологические особенности развития функциональной гипоталамической аменореи у пациенток с нервной анорексией

Г.Е.Чернуха[✉], Д.В.Гусев, Г.И.Табеева, В.Ю.Прилуцкая

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Энергетический дефицит является результатом недостаточного поступления энергии по сравнению с ее высокими расходами. Развитие дефицита энергии часто связано со стремлением похудеть, строгой диетой, а также с беспокойством женщины о своем весе вместе с изменением пищевого поведения. Результатом расстройств приема пищи в комплексе со снижением массы тела является нервная анорексия, сопровождающаяся энергетическим дефицитом. Физиологические изменения, происходящие на фоне хронического энергетического дефицита, способствуют включению компенсаторных механизмов сохранения энергии для обеспечения жизненно важных физиологических функций. К наиболее частым метаболическим изменениям относят гиполептемию на фоне снижения процентного содержания жировой ткани, снижение трийодтиронина, а также повышение концентраций грелина, пептида YY и нейропептида Y. Эффект энергетических и метаболических изменений приводит к подавлению гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, секреции гонадотропин-рилизинг-гормона с последующим подавлением высвобождения лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Подавление гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси приводит к хроническому дефициту эстрогенов, что сопровождается развитием функциональной гипоталамической аменореи.

Ключевые слова: нервная анорексия, аменорея, расстройства приема пищи, лептин.

[✉]c-galina1@yandex.ru

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Прилуцкая В.Ю. Патофизиологические особенности развития функциональной гипоталамической аменореи у пациенток с нервной анорексией. Гинекология. 2018; 20 (1): 16–22. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.16-22

Pathophysiological features of development of functional hypothalamic amenorrhea in patients with anorexia nervosa

G.E.Chernukha[✉], D.V.Gusev, G.I.Tabeeva, V.Yu.Prilutskaia

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The energy deficit is the result of insufficient energy intake compared to its high costs. The development of energy deficiency is often associated with the desire to lose weight, a strict diet, as well as the woman's concern about her weight along with a change in eating behavior. The result of eating disorders in combination with a decrease in body weight is anorexia nervosa, accompanied by an energy deficit. Physiological changes occurring against a background of chronic energy deficiency contribute to the inclusion of compensatory mechanisms of energy conservation to provide vital physiological functions. The most frequent metabolic changes include hypoleptinemia in the presence of a decrease in the percentage of fat tissue, a decrease in triiodothyronine, and an increase in the concentrations of ghrelin, peptide YY and neuropeptide Y. The effect of energy and metabolic changes leads to suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, gonadotropin releasing hormone secretion, with the subsequent suppression of the release of luteinizing and follicle stimulating hormones. The suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis leads to chronic estrogen deficiency, which is accompanied by the development of functional hypothalamic amenorrhea.

Key words: anorexia nervosa, amenorrhea, eating disorders, leptin.

[✉]c-galina1@yandex.ru

For citation: Chernukha G.E., Gusev D.V., Tabeeva G.I., Prilutskaia V.Yu. Pathophysiological features of development of functional hypothalamic amenorrhea in patients with anorexia nervosa. Gynecology. 2018; 20 (1): 16–22. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.16-22

В настоящее время распространенность аменореи, не связанной с беременностью, лактацией и постменопаузой, составляет 3–5% [1]. Более чем в 35% случаев причиной вторичной аменореи является нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. К наиболее частой форме вторичной аменореи относят функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, что в клинической практике принято называть функциональной гипоталамической аменореей (ФГА). По данным Американского общества репродуктивной медицины, ФГА составляет 20–35% от всех случаев вторичной аменореи и приблизительно 3% от всех случаев первичной аменореи [2].

Принято считать, что наиболее частыми причинами ФГА являются острый или хронический стресс, чрезмерные физические нагрузки и нарушение пищевого поведения. Имеются данные о том, что свыше 1% населения страдают расстройствами пищевого поведения [3]. Эти состояния, часто связанные с аменореей, по данным Руководства по психическим нарушениям IV пересмотра (DSM IV), выражаются в трех основных формах: нервная анорексия (НА), нервная булимия и неклассифицируемые пищевые нарушения [4]. Несмотря на то, что неклассифицируемые пищевые нарушения составляют 60% от всех расстройств пищевого поведения и встречаются у 80% пациенток с ФГА, самой тяжелой формой расстройств приема пищи считается

НА [3]. Распространенность НА в популяции варьирует от 0,5 до 2 на 1 тыс. женщин, а смертность достигает 9% [5]. Танатогенез НА ассоциирован с уменьшением объема сердечной мускулатуры и снижением миокардиальной активности в результате электролитного дисбаланса. Более того, женщины с НА отличаются повышенной склонностью к суицидальным намерениям [6–8].

Возникновение аменореи на фоне НА обусловлено тяжелым нарушением питания, что приводит к недостаточному потреблению калорий. Энергетический дефицит, в свою очередь, стимулирует компенсаторные механизмы, такие как потеря массы тела и энергосбережение. Это приводит к подавлению функции гипоталамуса, снижению функции яичников и аменорее на фоне совокупной эндокринной и метаболической адаптации. Клинические последствия ФГА и связанные с ней эндокринные изменения включают бесплодие, снижение плотности костной ткани, увеличение риска переломов и развития сердечно-сосудистой патологии. Этот обзор направлен на обобщение имеющихся данных о психологических, генетических и патофизиологических особенностях, связанных с развитием аменореи, у женщин с НА.

Изменение психологического профиля

Во всем мире большое внимание уделяется изучению психического статуса пациенток с ФГА на фоне НА. Со-

гласно исследованиям, проведенным S.Berga и соавт., пациентки с ФГА находятся в состоянии нарушенного психического равновесия. Они отличаются перфекционизмом, ждуть поощрения и вынуждены, что говорит о страхе несоответствия ожиданиям окружающих. Так как перфекционизм мешает социальному одобрению и принятию, для женщин с ФГА характерен внутриличностный конфликт. Желание быть идеальной и заслуживать всеобщего одобрения – это нереалистичные ожидания от самой себя и от окружающих. Согласно данным S.Berga, пациенткам с ФГА на фоне психогенно-пищевых расстройств, сопровождающихся разной степенью ограничения пищи, потерей массы тела, присущи как перфекционизм, так и высокая доля занятий спортом [9]. Во многом стремление к физической активизации рассматривается как следствие внутриличностного конфликта, неудовлетворенности собственным телом и перфекционизма [10]. M.Carolyn и соавт. при изучении психического профиля пациенток с ФГА выявили значительные отличия от женщин с регулярным менструальным циклом (МЦ) [11]. Согласно их данным, пациентки с ФГА и НА отличаются наличием тревожных и депрессивных расстройств, которые сильно коррелируют с сексуальной дисфункцией, а именно с нарушением таких параметров, как сексуальность и удовлетворенность от взаимоотношений с половым партнером. В дополнение к симптомам депрессии у этих женщин могут присутствовать неадекватные когнитивные черты, связанные с легкой психологической дисфункцией [12, 13]. Здесь данные M.Carolyn согласуются с выводами S.Berga о том, что такие личностные черты, как повышенный внутренний самоконтроль, нереалистичные ожидания и принятие себя и других, служат прообразом психологической уязвимости к стрессу, а это является основой для развития НА и ФГА [14]. В другом исследовании была проведена оценка пищевого поведения по результатам опросника EDI-2. Он включает 11 шкал: желание похудеть, булимия, неудовлетворенность своим телом, неэффективность, перфекционизм, межличностное недоверие, недостаток интерцептивной чувствительности, страх взросления, аскетизм, недостаток в регуляции импульсов и социальная небезопасность [15]. Результаты исследования показали, что у пациенток с ФГА были значительно выше оценки в шкале желания похудеть, чем в контрольной группе. С точки зрения абсолютных значений оценки по шкалам неудовлетворенности собственным телом, межличностным недоверием и социальной небезопасности были выше, чем в группе контроля, однако статистической значимости достигнуто не было. Пациентки с ФГА имели высокие значения в шкалах неэффективности, аскетизма, недостатка в регуляции импульсов, а также общего количества набранных баллов в EDI-2 по сравнению с контрольной группой [13].

В области психосоматической медицины предполагается взаимосвязь между особенностями личности и болезнями. В настоящее время наиболее информативной психометрической методикой в оценке личности является применение опросника многофакторного исследования личности (ММРІ). В исследовании N.Pop-Jordanova по результатам опросников у пациенток с НА выявлялось повышение по таким шкалам, как шкала девиантного поведения (шкала 4), измеряющая потребность человека в контроле или антиконформное поведение, и шкала психастении (шкала 7), которая определяет уровень беспокойства и тенденцию к соматизации и обсессивности [16]. Эти данные согласуются с результатами E.Cumella, где у пациенток с НА были определены психопатологические особенности, формирующие ядро личности при НА. Согласно результатам исследования, пациенткам с НА присущ особый тип личности, включающий в себя депрессивный или гипотимический компонент (шкала 2), истерический компонент (лица, склонные к невротическим реакциям конверсионного типа, что указывает на использование симптомов физического заболевания в качестве средства разрешения сложных ситуаций), а также психастенический компонент (определяет сходство обследуемого с больными, страдающими фобиями, навязчивыми действиями и мыслями) [17]. Более ранние исследования также подчеркивают важные

изменения личности пациенток с НА, такие как страх сексуальных отношений, сложности в межличностном взаимодействии, жесткость, подавленное настроение, низкую самооценку и неудовлетворенность внешним видом. Проведенные исследования указывают на необходимость индивидуального подхода в терапии пациенток с НА, учитывающая высокую вероятность антисоциального и неконформного поведения, что может снижать приверженность терапии. Так, согласно исследованию T.Nozaکی и соавт., применение логистического регрессионного анализа опросников ММРІ пациенток с НА позволило выделить повышение по шкалам шизофрении, гипомании, а также выявило особенности поведения, проявляющиеся в девиантном и антиконформном поведении. Выявление этих особенностей коррелировало с низкой приверженностью терапии или полным отказом от лечения [18].

Генетические факторы в развитии НА

Исследования генов, предрасполагающих к развитию НА, в основном сосредоточены на генах, кодирующих белки, которые участвуют в регуляции питания и массы тела, а также участвующие в нейротрансмиттерных путях, регулирующих пищевое поведение. Учитывая низкую распространенность НА в популяции, проведение масштабных исследований ограничено. Анализ сцепления генов в пределах генома не обнаружил локусы для широкой диагностической категории НА, однако анализ пациенток с НА определил сцепление с хромосомой 1p34 [19]. Большинство молекулярно-генетических исследований по изучению НА сфокусированы на изучении генов, имеющих отношение к специфическим нейробиохимическим факторам пищевого поведения. Одним из таких кандидатов является HTR2A-ген серотонинового рецептора 5-HT_{2A}. Предыдущие исследования предположили, что серотонин может играть важную роль в патофизиологии расстройств пищевого поведения, в частности для НА. Поскольку серотонин участвует в регуляции аппетита и пищевого поведения, проводились исследования по применению ингибиторов обратного захвата серотонина в качестве одного из компонентов лечения с положительным эффектом [20–22]. Эти данные свидетельствуют о том, что серотонинергическая дисфункция может быть биологическим маркером расстройств пищевого поведения.

Имеются данные, описывающие результаты 3 исследований – контроль по оценке гена серотонина у пациенток с НА. Два исследования были сосредоточены на изучении полиморфизмов гена рецептора серотонина 1D, а третье – на исследовании полиморфизма гена рецептора серотонина 2A [23–25]. Согласно результатам только один полиморфизм был выявлен для гена рецептора серотонина 2A, однако, по мнению авторов, предрасположенность к развитию НА в отношении импликации этого генетического варианта маловероятна. Кроме того, есть клинические данные, описывающие возможное влияние нарушений метаболизма серотонина как на развитие НА, так и на развитие коморбидных стрессиндуцированных депрессивных расстройств. Существуют свидетельства о роли серотонинергической системы в регуляции стресса и ингибировании обратной связи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси кортизолом. У людей ген транскрипции обратного захвата серотонина (SERT) имеет полиморфизм в регуляторном участке. Короткий вариант сокращает транскрипционную эффективность промотора SERT гена, что ведет к снижению экспрессии этого гена и снижению обратного захвата серотонина. Возникновение полиморфизма коротких вариантов связано с увеличением заболеваемости психосоциальными расстройствами у людей, что совпадает с активизацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на стресс. У людей полиморфизм гена SERT снижает влияние стрессовых факторов, предотвращая развитие депрессивных расстройств. Было показано, что стресс-восприимчивые обезьяны имеют меньшую экспрессию мРНК гена SERT и моноаминоксидазы А в каудальном участке дорсального ядра [27]. В то же время нет различий в экспрессии мРНК серотониновых 1A-ауто-рецепторов или моноаминоксидазы В у стресс-восприим-

чивых и стресс-резистентных обезьян. Авторы указывают на то, что факторы стрессорности у пациенток с ФГА еще не до конца понятны и требуют большего изучения.

Исследования также показывают, что нарушение функции дофаминергической системы может способствовать развитию симптомов, связанных с НА [27]. Так, например, было показано, что повышенная активность дофаминергической системы в головном мозге связана с ограничением питания, потерей массы тела, гиперактивностью, искажением образа тела, обсессивно-компульсивным поведением и менструальной дисфункцией. Кроме того, снижение дофаминовых метаболитов в спинномозговой жидкости наблюдается у пациенток с НА на фоне дефицита массы тела и, как правило, сохраняется после восстановления массы тела [28]. В частности, изучение генов дофамина D2 и гена рецептора дофамина D4 в исследовании случай–контроль выявило наличие полиморфизмов этих генов и их связь с НА [29, 30].

В последние десятилетия отмечается рост исследований, посвященных роли нейропептидов, регулирующих пищевое поведение и массу тела. Клинические исследования показали отклонения в метаболизме нейропептидов, в том числе опиоидов, нейропептида Y, холецистокинина и грелина [31]. Три гена, участвующие в регуляции метаболизма нейропептидов, были протестированы с использованием ассоциативных исследований: ген препрогрелина, грелина, рецептора гипокретина и опиоидного рецептора дельта-1 [18, 23]. Не было выявлено взаимосвязи между генами рецепторов грелина или гипокретина у пациенток с НА. Таким образом, имеющиеся данные не подтверждают причастность генов препрогрелина, грелина и рецептора гипокретина в этиологии НА. Предполагается, что мозговой нейротрофический фактор (BDNF), который кодируется геном нейротрофина и играет определенную роль в синаптической пластичности, росте и развитии нервной ткани, может быть задействован как ген восприимчивости к НА. Этот белок участвует в регулировании пищевого поведения на уровне гипоталамуса, в том числе и в регулировании уровня серотонина, снижение которого вызывает депрессию. Генетическая уязвимость, вероятно, заключается в предрасположенности к определенному типу личности, к психическому расстройству (аффективное расстройство или тревожное расстройство) или к дисфункции нейромедиаторных систем. Следовательно, генетическая предрасположенность и уязвимость могут проявиться в неблагоприятных условиях, например при неправильной диете или после эмоционального стресса.

Роль генетических нарушений в гипоталамо-гипофизарной дисфункции

Известно, что все функции человеческого организма, в том числе и репродуктивная, генетически детерминированы. В настоящее время есть данные о генах, ответственных за регуляцию репродуктивной системы. Было описано множество генов, мутации которых приводят к развитию гипогонадотропного состояния. В основе классификации лежат функции, за которые эти гены отвечают. Так, гены WDR11, FGFR1/FGFR8, NELLF, HS6ST1 необходимы для правильной эмбриональной дифференциации нейронов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), в то время как гены PROK2/PROKR2, KAL1, CHD7, FGFR1 контролируют миграцию нейронов ГнРГ от места эмбрионального происхождения в гипоталамус.

К генам, регулирующим секрецию ГнРГ, относят KISS, KISSR, LEP, LEPR, TAC3/TAC3R, которые кодируют белки, ответственные за работу ГнРГ-нейронов [32]. Ген KISS1 отвечает за синтез кисспептина, который путем связывания со своим рецептором приводит к активации внутриклеточных механизмов и увеличению синтеза ГнРГ. Известно, что для пациенток с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом, связанным с мутацией гена KISS1R, амплитуда импульсов лютеинизирующего гормона (ЛГ) резко снижена, а частота секреции остается в пределах нормы. Ген TAC3 ответственен за синтез нейрокинина В, который модулирует секрецию кисспептина посредством связывания с рецептором NK3R, синтез которого регулируется

экспрессией гена TAC3R. Функционирование системы генов TAC3/TAC3R необходимо для нормальной эмбриональной секреции гонадотропинов. Механизмы, посредством которых мутации в этих генах влияют на центральную нейроэндокринную регуляцию полового созревания и репродукции у людей, плохо изучены, однако есть данные, что мутации, инактивирующие ген нейрокинина В и его рецептора NK3R, сопряжены с крайне низкими уровнями ЛГ (при нормальных уровнях фолликулостимулирующего гормона – ФСГ).

Гены LEP и LEPR ответственны за синтез лептина и его рецептора. В свою очередь, лептин играет ключевую роль в регуляции функции кисспептинергической системы. Известно, что лептин, связываясь со своим рецептором, стимулирует экспрессию гена KISS1, что приводит к активации кисспептинергической системы. К генам, обеспечивающим биологическое действие ГнРГ, относятся GNRH/GNRHR, биологическое действие которых обеспечивается за счет регуляции синтеза и секреции ЛГ и ФСГ. ГнРГ, связываясь с рецептором, активирует фосфолипазу С, что приводит к мобилизации внутриклеточного кальция в гонадотрофах гипофиза и увеличению синтеза ЛГ и ФСГ.

Развитие молекулярной генетики позволило выявить также другие полиморфизмы генов, ассоциированных с развитием первичного гипогонадотропного гипогонадизма, таких как ген KAL1, ген прокинетицина и его рецептора, фактора роста фибробласта и его рецептора (PROK2, PROK2R, FGF, FGFR). J.Pasquier в своих исследованиях обнаружил, что среди пациентов с первичным гипогонадотропным гипогонадизмом полиморфные мутации этих генов встречаются в 30% случаев, однако в 2011 г. L.Caronia и соавт. было проведено исследование 55 пациенток с ФГА, где изучались мутации генов KAL1, FGF1R, FGF1, PROK2, PROKR2, GNRH, GNRHR, KISS1R [33]. Контрольную группу составили 422 женщины с нормальным МЛ. При генетическом анализе ни у одной женщины из контрольной группы не было выявлено мутаций перечисленных генов, в то время как среди пациенток с ФГА у 16% были выявлены гетерозиготные мутации генов FGF1R, PROKR2, GNRHR, KAL1.

Гиперкортизолемиа у пациенток с ФГА

Надо понимать, что в патогенезе развития ФГА есть несколько ключевых составляющих: сильный психологический стресс, метаболические нарушения и отрицательный энергетический баланс вследствие чрезмерных физических нагрузок или расстройств приема пищи. Стресс рассматривается как адаптивная реакция организма на внешние или внутренние раздражители с вовлечением гомеостатических систем и активацией специфических и неспецифических физиологических путей. Таким образом, нейроэндокринные, метаболические и поведенческие реакции на острый стресс – это адаптация, которая способствует выживанию в неблагоприятных условиях. Понятие стресса подразумевает не только психологические аспекты, но и метаболический и физический стресс. Под метаболическим стрессом подразумеваются состояния, сопровождающиеся мобилизацией имеющихся ресурсов организма. К ним относят активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с повышением уровней кортикотропин-рилизинг-гормона, аденокортикотропного гормона и кортизола [34]. В моделях на животных было показано, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с последующей гиперкортизолемией является адаптивным ответом на состояние низкого энергетического потребления. Это может ингибировать секрецию ГнРГ гипоталамусом [35]. Впервые явление гиперкортизолемии у пациенток с НА было описано R.Boyar и соавт. в 1977 г. [36]. Дальнейшие исследования стрессовых моделей на животных выявили, что кортизол может вызывать снижение секреции ГнРГ, а также уменьшение чувствительности гонадотропных клеток гипофиза к доступному ГнРГ [37]. Эти изменения, по-видимому, опосредованы влиянием на глюкокортикоидные рецепторы 2-го типа в передней доле гипофиза [38]. Аналогичные изменения в реакции ГнРГ наблюдаются у женщин с ФГА. S.Berga и соавт. продемонстрировали связь между повышением секре-

ции кортизола и уменьшением секреции ГнРГ и ЛГ у пациенток с ФГА [10].

Роль жировой ткани в генезе ФГА

Важность жировой ткани для репродукции была впервые описана R.Frisch в 1970-х годах. Было показано, что минимальное содержание жировой ткани, необходимое для инициации менархе, составляет 17%, для поддержания регулярного ритма менструаций – 22% [39]. Хорошо известна связь между массой тела и нормализацией ритма менструаций у пациенток с НА. Согласно исследованию R.Frisch и соавт. целевое значение массы тела, необходимое для восстановления менструальной функции, составляет 87–92% от средней медианы массы тела в популяции [40]. K.Miller и соавт. и F.Tinahones и соавт. в своих работах указывают, что показатели исходной массы тела и прибавка массы тела являются предикторами восстановления регулярного ритма менструаций у пациенток с НА [41, 42]. N.Golden и соавт. публикуют данные о том, что восстановление ритма менструаций наблюдалось у 86% пациенток с НА после набора массы тела до 90% от среднестатистических значений [43].

Следует отметить, что в последние годы для прогнозирования восстановления ритма менструаций все больше внимания уделяется не столько показателю индекса массы тела (ИМТ), сколько композиционному составу тела и содержанию жировой ткани, которые оценивают по результатам двухфотонной энергетической абсорбциометрии. Результаты исследования LAI-Dakhiel Winkler и соавт. показали, что общая жировая масса и мышечная масса являются слабыми предикторами восстановления менструаций, в то время как процентное содержание жировой ткани имеет значительно большую значимость. Так, было установлено, что восстановление менструаций можно ожидать у 75% пациенток при повышении ИМТ до 24 кг/м², процентного содержания жировой ткани до 36% и у 50% пациенток при достижении этих показателей до 19 кг/м² и 23% соответственно. Более того, даже если ИМТ составляет 14 кг/м², а содержание жировой ткани – 11%, восстановление менструаций наблюдается у 25% пациенток [44]. В исследовании F.Tinahones и соавт. приведены данные о том, что более чем 50% пациенток восстановили ритм менструаций при содержании жировой ткани менее 20% и почти 25% пациенток – при содержании жира менее 17%. Более того, авторы обращают внимание, что более чем 25% пациенток восстановили менструальную функцию при ИМТ < 18,0 кг/м² [42]. M.El Ghoch и соавт. исследовали антропометрические характеристики и композиционный состав тела пациенток с НА после восстановления менструальной функции. Оказалось, что только процентное содержание общей массы жировой ткани можно рассматривать как предиктор восстановления менструальной функции [45]. Эти данные противоречат исследованию S.Arimura и соавт., где не было выявлено статистической разницы в процентном содержании жировой ткани у пациенток с сохранением аменореи и восстановлением МЦ [46].

Роль лептина при ФГА и НА

Лептин, открытый в 1994 г., является гормоном жировой ткани и играет ключевую роль в энергетическом гомеостазе [47]. Более поздние исследования по изучению физиологии лептина выявили его роль в информации об энергетической доступности при энергодифицитных состояниях. Более того, исследования на животных и людях показали, что низкие концентрации лептина ответственны за патологические изменения в нейроэндокринных осях, включая репродуктивную, при состояниях энергетического дефицита [48, 49]. Было продемонстрировано, что ФГА, обусловленная чрезмерными физическими нагрузками и НА, ассоциирована с низкими концентрациями лептина [50]. Основным патогенетическим механизмом, приводящим к гиполептинемии, считается снижение содержания жировой ткани [51]. Однако сниженный уровень лептина не может быть полностью объяснен низким содержанием жировой ткани. Так, в ряде исследований было показано снижение уровня лептина у пациенток с ФГА в сравнении с женщинами с регулярным МЦ при одинаковых пока-

зателях ИМТ и содержания жировой ткани [52–55]. Имеются данные о том, что концентрации лептина в сыворотке крови женщин с НА ниже, чем у женщин с регулярным циклом, имеющих дефицит массы тела и жировой ткани [56–59]. Кроме того, пациентки с НА имеют более низкие концентрации лептина в спинномозговой жидкости и более высокое соотношение цереброспинальной жидкости к лептину плазмы крови в сравнении со здоровыми [60]. Стоит отметить повышенную экспрессию растворимого рецептора лептина, который является основным связывающим белком для лептина у пациенток с НА. Это приводит к еще более низкому индексу свободного лептина и указывает на роль лептинсвязывающих белков в регуляции энергетического гомеостаза [61].

Был проведен ряд исследований, подтверждающих гипотезу о том, что гиполептинемия может быть ответственна за репродуктивные и нейроэндокринные нарушения у пациенток с ФГА. Показано, что введение рекомбинантного лептина в замещающих дозах женщинам с ФГА на фоне физических нагрузок или НА приводило к нормализации концентрации лептина в сыворотке, восстановлению регулярного МЦ, созреванию фолликулов и овуляции [62]. Более того, были отмечены улучшения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и увеличение маркеров костеобразования. Однако авторы указывают, что несмотря на описанные положительные эффекты от введения рекомбинантного лептина не было отмечено динамики в уровнях кортизола, адренокортикотропного гормона и маркеров костной резорбции [63]. Важно отметить, что при введении низких физиологических доз рекомбинантного лептина не наблюдалось большой потери массы тела в сравнении с плацебо, однако использование более высоких фармакологических доз сопровождалось значительной потерей массы тела (около 2 кг) и аппетита. Поскольку данный подход представляется перспективным в лечении пациенток с ФГА на фоне энергодифицитных состояний, в настоящее время проводятся исследования по разработке оптимальных доз и схем введения рекомбинантного лептина для восстановления репродуктивной функции без нежелательной потери массы тела.

Значимость лептина в генезе ФГА и НА описывается и в ряде других исследований. Лептин рассматривается в качестве даже более чувствительного предиктора развития ФГА, чем ИМТ и содержание жировой ткани. W.Korр и соавт. установили, что значение лептина, равное 1,85 нг/мл, следует рассматривать как критическое для развития ФГА [64]. Согласно данным LAudi и соавт., повышение лептина более 1,2 нг/мл приводит к увеличению уровня ЛГ [65]. По результатам F.Tinahones и соавт. было зафиксировано, что восстановление менструаций наблюдалось у 20% пациенток при повышении уровня лептина более 1,85 нг/мл [42].

Помимо лептина в регуляции пищевого поведения важная роль принадлежит грелину – пептидному гормону, состоящему из 28 аминокислот, который синтезируется преимущественно в париетальных клетках желудка и в меньшей степени в центральной нервной системе. Грелинпродуцирующие нейроны обнаружены также в аркуатном ядре гипоталамуса и гипофиза [66]. Известно, что эффекты грелина в регуляции пищевого поведения и репродуктивной системы антагонистичны лептину [67]. У женщин с ФГА и НА отмечается значительное повышение уровня грелина [68, 69]. Предполагают, что сохранение высоких концентраций грелина способствует аменорее даже после восстановления массы тела до нормативных значений. В исследовании L.Schneider и соавт. проводилось сравнение содержания лептина в сыворотке крови и пищевого поведения у женщин при ФГА с регулярным МЦ [70]. Показано, что уровень грелина значительно повышен, а лептин снижен у пациенток с ФГА. Более высокой была и общая сумма баллов по нарушению пищевого поведения. Авторы делают вывод, что высокое содержание грелина может быть связано с аномальным пищевым поведением. Грелин может выступать в качестве сигнала, сдерживающего восстановление метаболического профиля, необходимого для возврата к регулярному МЦ. Изучение метаболического профиля па-

циенток с НА показало, что, несмотря на восстановление массы тела и нормализацию уровней грелина и лептина до нормативных значений, аменорея может сохраняться. Авторы предполагают, что уровень грелина зависит не только от содержания жировой ткани в организме, но и от пищевого поведения. Из этого следует вывод, что помимо восстановления исходной массы тела необходима коррекция пищевого поведения у пациенток с ФГА [71].

Дисрегуляция аппетита

В течение последних лет все большее внимание уделяется изучению регуляции аппетита у пациенток с НА. Для НА характерны повышение сувороточных уровней анорексигенных и подавление орексигенных гормонов. Однако не у всех пациенток с НА прослеживается подобная связь. Согласно данным S.Grinspoon и соавт., J.Hebebrand и соавт., у пациенток с НА сувороточные уровни лептина ввиду низкой жировой массы действительно снижены, однако одновременно наблюдается повышение анорексигенного пептида YY (PYY), который секретируется клетками кишечника в ответ на прием пищи [72, 73]. Другим медиатором действия лептина является нейропептид Y (NPY). Посредством влияния на центр питания гипоталамуса NPY стимулирует пищевое поведение. Чувство голода сигнализирует об отрицательном энергетическом балансе в организме, в ответ увеличивается уровень нейропептида Y [74]. В.Мецекальски и соавт. обнаружили низкие уровни NPY в суворотке крови пациенток с ФГА на фоне снижения массы тела по сравнению с такой у женщин, имеющих нормальный ритм менструаций и нормальный ИМТ. Авторы указывают также на возможность спонтанных эпизодических выбросов NPY при ФГА [75]. Количество пиков NPY и ЛГ было выше у пациенток с ФГА в сравнении с группой контроля, что указывает на влияние NPY на секрецию ГнРГ гипоталамусом. Подобная особенность может указывать, что дисрегуляция NPY-PYY-аппетит-системы может играть важную роль в развитии НА у некоторых пациенток [76]. Уровни PYY связаны с расстройствами пищевого поведения независимо от массы тела. Это предполагает возможную связь между психологическими особенностями НА и PYY [77].

Заключение

Возникновение аменореи на фоне НА может быть следствием глубокого энергетического дефицита, обусловленного расстройствами пищевого поведения, в частности преднамеренным ограничением приема пищи. Предполагают, что в генезе НА играют роль как эпигенетические, так и генетические факторы. Исследования последних лет демонстрируют тесную взаимосвязь между энергетическим дефицитом и нейроэндокринными нарушениями в виде подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, возникающими в результате метаболической адаптации. Нормализацию пищевого поведения с последующим восстановлением положительного энергетического баланса можно рассматривать в качестве необходимого условия для коррекции эндокринно-метаболического статуса и возобновления ритма менструаций у пациенток с ФГА на фоне НА.

Литература/References

1. Pettersson F, Fries H, Nillius SJ. Epidemiology of secondary amenorrhea. I. Incidence and prevalence rates. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117 (1): 80–6.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2006; 86: S148.
3. Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord* 2003; 34 (4): 383–96.
4. Wakeling A. Epidemiology of anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1996; 62 (1): 3–9.
5. Stoving RK, Hangaard J, Hansen-Nord M, Hagen C. A review of endocrine changes in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 139–52.
6. Franko DL, Keshaviah A, Eddy KT et al. A longitudinal investigation of mortality in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 917–25.

7. Roux H, Blanchet C, Stbeneur C et al. Somatic outcome among patients hospitalised for anorexia nervosa in adolescence: disorders reported and links with global outcome. *Eat Weight Disord* 2013; 18: 175–82.
8. Roux H, Chapelon E, Godart N. Epidemiology of anorexia nervosa: a review. *Encephale* 2013; 39: 85–93.
9. Giles DE, Berga SL. Cognitive and psychiatric correlates of functional hypothalamic amenorrhea: a controlled comparison. *Fertil Steril* 1993; 60: 486–92.
10. Berga SL, Girton LG. The psychoneuroendocrinology of functional hypothalamic amenorrhea. *Psychiatr Clin North Am* 1989; 12: 105–16.
11. Dundon CM, Rellini AH, Tonani S et al. Mood disorders and sexual functioning in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 2010; 94 (6): 2239–43.
12. Berga S, Loucks T. Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1092: 114–29.
13. Bomba M, Gambera A, Bonini L et al. Endocrine profiles and neuro-psychologic correlates of functional hypothalamic amenorrhea in adolescents. *Fertil Steril* 2007; 87: 876–85.
14. Nappi R, Facchinetti F. Psychoneuroendocrine correlates of secondary amenorrhea. *Arch Womens Ment Health* 2003; 6: 83–9.
15. Garner DM, Olmsted MP, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eat Disord* 1983; 2: 15–34.
16. Pop-Jordanova N. MMPI for personality characteristics of patients with different diseases. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2015; 36 (1): 153–64.
17. Cumella EJ, Wall AD, Kerr-Almeida N. MMPI-2 in the inpatient assessment of women with eating disorders. *J Pers Assess* 2000; 75 (3): 387–403.
18. Nozaki T, Motoyama S, Arimura T et al. Psychopathological features of anorectic patients who dropped out of inpatient treatment as assessed by the Minnesota multiphasic personality inventory. *Biopsychosoc Med* 2007; 1: 15.
19. Grice DE, Halmi KA, Fichter MM et al. Evidence for a susceptibility gene for anorexia nervosa on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 2002; 70 (3): 787–92.
20. Kaye WH, Weltzin TE, Hsu LK, Bulik CM. An open trial of fluoxetine in patients with anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (11): 464–71.
21. Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2001; 49 (7): 644–52.
22. Walsh BT, Kaplan AS, Attia E et al. Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295 (22): 2605.
23. Bergen AW, van den Bree MB, Yeager M et al. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 2003; 8 (4): 397–406.
24. Brown KM, Bujac SR, Mann ET. Further evidence of association of OPRD1 & HTR1D polymorphisms with susceptibility to anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2007; 61 (3): 367–73.
25. Gorwood P, Ades J, Bellodi L et al. The 5-HT(2A) -1438G/A polymorphism in anorexia nervosa: a combined analysis of 316 trios from six European centres. *Mol Psychiatry* 2002; 7 (1): 90–4.
26. Gutiérrez B, Bellón JA, Rivera M et al. The risk for major depression conferred by childhood maltreatment is multiplied by BDNF and SERT genetic vulnerability: a replication study. *J Psy Neurosci* 2015; 40 (3): 187–96.
27. Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav* 2007.
28. Kaye WH, Frank GK, McConaha C. Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 (4): 503–6.
29. Bergen AW, Yeager M, Welch RA et al. Association of multiple DRD2 polymorphisms with anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30 (9): 1703–10.
30. Bachner-Melman R, Lerer E, Zohar AH et al. Anorexia nervosa, perfectionism, and dopamine D4 receptor (DRD4). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007.
31. Ando T, Komaki G, Naruo T et al. Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141 (8): 929–34.
32. Чернуха ГЕ, Табеева ГИ, Гусев ДВ. Киспептин и репродуктивная система. Гинекология и эндокринология. 2017; 3 (132): 72–7. / Chermukha GE, Tabeeva GI, Gusev DV. Kisspeptin i reproduktivnaya sistema. *Ginekologiya i endokrinologiya*. 2017; 3 (132): 72–7.

- sistema. *Ginekologija i endokrinologija*. 2017; 3 (132): 72–7. [in Russian]
33. Caronia L et al. A Genetic Basis for Functional Hypothalamic Amenorrhea. *N Engl J Med* 2011; 364: 215–25.
 34. Gunnar M, Quevedo K. The neurobiology of stress and development. *Annu Rev Psychol* 2007; 58: 145–73.
 35. Luo E, Stephens SB, Chaing S et al. Corticosterone blocks ovarian cyclicity and the LH surge via decreased kisspeptin neuron activation in female mice. *Endocrinology* 2016; 157 (3): 1187–99.
 36. Boyar RM, Hellman LD, Roffwarg H et al. Cortisol secretion and metabolism in anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1977; 296 (4): 190–3.
 37. Breen KM, Davis TL, Doro LC et al. Insight into the neuroendocrine site and cellular mechanism by which cortisol suppresses pituitary responsiveness to gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 2008; 149: 767–73.
 38. Oakley AE, Breen KM, Clarke IJ et al. Cortisol reduces gonadotropin-releasing hormone pulse frequency in follicular phase ewes: in uence of ovarian steroids. *Endocrinology* 2009; 150: 341–9.
 39. Frisch RE. Fatness, menarche, and female fertility. *Perspect Biol Med* 1985; 28: 611–33.
 40. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974; 185: 949–51.
 41. Miller KK, Grinspoon S, Gleysteen S et al. Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4434–8.
 42. Tinabones FJ, Martinez-Alfaro B, Gonzalo-Marin M et al. Recovery of menstrual cycle after therapy for anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2005; 10: e52–e55.
 43. Golden NH, Jacobson MS, Schebendach J et al. Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 16–21.
 44. Al-Dakheel Winkler L, Stampe Frølich J, Schulpen M, Klinkby Strøving R. Body Composition and Menstrual Status in Adults With a History of Anorexia Nervosa – At What Fat Percentage is the Menstrual Cycle Restored? *Int J Eat Disord* 2016.
 45. El Gboch M, Calugi S, Chignola E et al. Body fat and menstrual resumption in adult females with anorexia nervosa: a 1-year longitudinal study. 2016 *J Hum Nutr*.
 46. Arimura C, Nozaki T, Takakura S et al. Predictors of menstrual resumption by patients with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2010; 15, e226–e233.
 47. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–32.
 48. Jin L, Zhang S, Burguera BG et al. Leptin and leptin receptor expression in rat and mouse pituitary cells. *Endocrinology* 2000; 141: 333–9.
 49. Chan JL, Heist K, DePaoli AM et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003; 111: 1409–21.
 50. Tbhong FS, McLean C, Grabam TE. Plasma leptin in female athletes: relationship with body fat, reproductive, nutritional, and endocrine factors. *J Appl Physiol* 2000; 88: 2037–44.
 51. Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Picbard C. Body composition interpretation. Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition* 2003; 19: 597–604.
 52. Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 318–21.
 53. Couzinet B, Young J, Brailly S et al. Functional hypothalamic amenorrhoea: a partial and reversible gonadotrophin deficiency of nutritional origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 229–35.
 54. Warren MP, Voussoughian F, Geer EB et al. Functional hypothalamic amenorrhea: hypoleptinemia and disordered eating. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 873–7.
 55. Miller KK, Parulekar MS, Schoenfeld E et al. Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2309–12.
 56. Hebebrand J, van der Heyden J, Devos R et al. Plasma concentrations of obese protein in anorexia nervosa. *Lancet* 1995; 346: 1624–5.
 57. Stoving RK, Vinten J, Handberg A et al. Diurnal variation of the serum leptin concentration in patients with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 761–8.
 58. Balligand JL, Bricbard SM, Bricbard V et al. Hypoleptinemia in patients with anorexia nervosa: loss of circadian rhythm and unresponsiveness to short-term refeeding. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 415–20.
 59. Calandra C, Musso F, Musso R. The role of leptin in the etiopathogenesis of anorexia nervosa and bulimia. *Eat Weight Disord* 2003; 8: 130–37.
 60. Mantzoros C, Flier JS, Lesem MD et al. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1845–51.
 61. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A et al. Opposite modifications in circulating leptin

- and soluble leptin receptor across the eating disorder spectrum. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 641–46.
62. Welt CK, Chan JL, Bullen J et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004; 351: 987–97.
63. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V: Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1065–70.
64. Kopp W, Blum WF, Von Prittwitz S et al. Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 335–40.
65. Audi L, Mantzoros CS, Vidal-Puign A et al. Leptin in relation to resumption of menses in women with anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 544–7.
66. Tena-Sempere M. Ghrelin as a pleiotropic modulator of gonadal function and reproduction. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 666–74.
67. Messini CI, Dafopoulos K, Chalvatzas N et al. Effect of ghrelin on gonadotropin secretion in women during the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2009; 24: 976–81.
68. Schneider LF, Warren MP. Functional hypothalamic amenorrhea is associated with elevated ghrelin and disordered eating. *Fertil Steril* 2006; 86: 1744–9.
69. De Souza MJ, Leidy HJ, O'Donnell E, Lasley B. Fasting ghrelin levels in physically active women: relationship with menstrual disturbances and metabolic hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (7): 3536–42.
70. Schneider LF, Monaco SE, Warren MP. Elevated ghrelin level in women of normal weight with amenorrhea is related to disordered eating. *Fertil Steril* 2008; 90: 121–8.
71. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 109–16.
72. Grinspoon S, Gulick T, Askari H et al. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (11): 3861–3.
73. Hebebrand J, Blum WF, Barth N et al. Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Mol Psychiatry* 1997; 2 (4): 330–4.
74. Pedrazzini T, Pralong F, Grouzmam E. Neuropeptide Y: the universal soldier. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 350–77.
75. Meczekalski B et al. Clinical evaluation of patients with weight loss-related amenorrhea: Neuropeptide Y and luteinizing hormone pulsatility. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22 (5): 239–43.
76. Pfluger PT, Kampe J, Castaneda TR et al. Effect of human body weight changes on circulating levels of peptide YY and peptide YY3-36. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (2): 583–8.
77. Lawson EA, Eddy KT, Donoho D et al. Appetite-regulating hormones cortisol and peptide YY are associated with disordered eating psychopathology; independent of body mass index. *Eur J Endocrinol* 2011; 164 (2): 253–61.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: c-galina1@yandex.ru

Гусев Дмитрий Вадимович – аспирант, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: doctor.dgusev@gmail.com

Табеева Гюзьял Искандеровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: doctor.gtab@gmail.com

Прилуцкая Виктория Юрьевна – ординатор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: anturiumvika@mail.ru