ID: 2016-02-1276-R-6061 Обзор

Райгородская Н.Ю.

Становление репродуктивной системы мальчиков в период мини-пубертата (обзор литературы)

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Резюме

Период транзиторной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у детей первых месяцев жизни получил название мини-пубертат. Повышение уровня гонадотропных гормонов в период мини-пубертата направлено на дифференцировку и физиологическое созревание половых желез, формирование функционального потенциала развивающейся репродуктивной системы. Анализ литературных данных позволил обозначить комплекс клинических, гормональных и морфологических изменений половых желез в раннем постнатальном периоде у здоровых мальчиков и детей с врожденной патологией репродуктивной системы.

Ключевые слова: мини-пубертат, мальчики 1 – 3 месяцев, развитие репродуктивной системы, гонадотропины, половые стероиды, ингибин Б, гипогонадизм

Физиологические изменения активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в период мини-пубертата

Транзиторная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (ГГС) в постнатальном периоде получила название мини-пубертат. В течение первых месяцев жизни происходит существенное развитие половых желез, эта фаза заметна клинически, проявляется увеличением объема тестикул и ростом полового члена. Объективными признаками постнатальной активации ГГС являются результаты лабораторных и морфологических методов исследования. Со второй недели жизни показатели гонадотропинов, тестостерона и антимюллерова гормона прогрессивно увеличиваются и достигают максимума ко 2 – 3 месяцу. К концу первого полугодия уровень репродуктивных гормонов постепенно снижается и практически не определяется до наступления периода полового созревания [1,2,3]. Исключение составляет антимюллеров гормон, его высокие показатели сохраняются в течение всего препубертатного периода [4].

Активная выработка ЛГ в течение первых 2 – 6 месяцев способствует интенсивной продукции тестостерона клетками Лейдига. Показано влияние эндогенного тестостерона на рост полового члена [5]. В клиническом исследовании здоровых мальчиков Дании и Финляндии обнаружено увеличение длины полового члена в течение первых трёх месяцев жизни на 1 см Длина полового члена существенно коррелировала с уровнем тестостерона и отрицательно коррелировала с индексом массы тела [2]. Доказана эффективность экзогенного тестостерона при лечении микропении в постнатальном периоде [6].

Ранняя стимуляция тестикул ФСГ необходима для развития и пролиферации клеток Сертоли, секреции антимюллерова гормона [4] и ингибина Б [7]. Постнатальный рост тестикул происходит за счет увеличения длины семенных канальцев, пролиферации и увеличения общего числа клеток Сертоли [8]. Использование точных методов диагностики, ультрасонографии и морфометрии, показало увеличение объёма тестикул на 36% в течение первых трех месяцев жизни [2]. Установлены положительные корреляции между объемом гонад и уровнем АМГ, обратные корреляционные взаимосвязи с уровнем ФСГ [2,9]. Параллельно с повышением гонадотропинов, тестостерона и АМГ в возрасте 3-6 месяцев отмечается пик ингибина Б. После 6 месяцев его уровень постепенно снижается, но, в отличие от тестостерона, остаётся достаточно высоким у большинства мальчиков и до 15-18 месяцев сравним со значениями взрослых мужчин. Можно предположить, что различный уровень ингибина в период от 3 до 18 – 20 месяцев жизни отражает различную стадию созревания клеток Сертоли [7]. Несмотря на активную секрецию гонадотропинов, сперматогенез у новорожденных отсутствует, что, вероятно, обусловлено отсутствием андрогенового сигнала на клетки Сертоли [10] .

Неонатальная популяция клеток Лейдига смешанная и представлена как зрелыми, хорошо дифференцированными клетками, так и уменьшенными, скорее всего фетальными клетками Лейдига. Эти клетки подвергаются регрессии [11]. Постнатальная дифференцировка клеток Лейдига включает сложный комплекс клеточных реакций, сопровождающийся пролиферацией. Перитубулярные клетки и клетки Сертоли секретируют критические факторы LIF, PDGF-α и Dhh, которые запускают стволовые клетки Лейдига к пролиферации и миграции в интерстициальный отдел яичка, где они дифференцируются в предшественники клеток Лейдига. Затем, комбинация факторов роста и гормонов (ЛГ, Т3, ИФР1, PDGF-α) активирует их трансформацию в незрелые клетки Лейдига и, наконец, в зрелые, которые формируют популяцию взрослых клеток Лейдига. Результатом сложного превращения является увеличение экспрессии стероидогенных факторов и рецептора ЛГ, повышение продукции тестостерона [12].

Перинатальная пролиферация клеток Сертоли является ключевым моментом для конечного объема гонад и сперматогенеза. Группа ученых Квинского исследовательского института изучали развитие клеток Сертоли у животных с 4 до 90 дня постнатального периода [13]. Исследование включало морфометрический анализ клеток Сертоли и герминативных клеток; радиоиммунное и иммуногистохимическое исследование специфических белковых маркеров: АМН и ингибина Б, отражающих функциональное созревание клеток Сертоли, нестина, цитокератина и гистона 3 – индикаторов их пролиферации. Авторы показали, что активная пролиферация клеток Сертоли происходит в ранний постнатальный период и в период полового созревания. У постпубертатных животных маркеры пролиферации не экспрессировались. Антимюллеров гормон определялся только в незрелых клетках Сертоли, с наступлением пубертата его экспрессия заканчивалась. Авторы также обратили внимание на активную экспрессию андрогенового рецептора в постнатальных клетках Сертоли, что косвенно свидетельствует о влиянии андрогенов на их стимуляцию и функциональное созревание. Предметом исследования было также изучение влияния постнатальной пролиферации клеток Сертоли на сперматогенез. С этой целью проводилось воздействие дибутилфталатом на подопытных крыс, что вызывало альтерацию клеток Сертоли. На 4-6 день постнатального периода ученые наблюдали уменьшение числа сперматогоний и нарушение их пролиферации. В период 15-25 день (пубертатный возраст) - снижение числа герминативных клеток. Изменения пубертатного периода ученые связывали с патологией постнатального развития клеток Сертоли.

© Бюллетень медицинских Интернет-конференций, 2016

Таблица 1. Сравнительная таблица референсных значений гонадотропинов, тестостерона и антимюллерова гормона у мальчиков 2 – 3 месяцев (по данным различных авторов)

Показатель	*Финляндия*	*Дания*	*Франция*	*Китай*
	300	399	215	79
Тестостерон, нмоль/л	3.26 (0.64–7.90)	3.30 (0.58–7.69)	0.52–4.79	8.53(3.85-19.52)
ЛГ, ед/л	1.75 (0.58–4.04)	1.77 (0.55–4.11)	0.5–7.1	3.5(0.7-6.6)
ФСГ, ед/л	1.30 (0.49–2.92)	1.18 (0.41–3.04)	0.2–4	3.4(0.5-6.3)
ЛГ/ФСГ	1,2 -1,4	1,4 – 1,6	2,5 – 1,75	1,4 – 1,0
ЛГ/ тестостерон	0.54 (0.18–2.16)	0.54 (0.16–2.52)		0,4 (0,18 – 0,34)
АМГ, пмоль/л нг/мл			260–1157 36.4 – 162	
Ингибин Б, пг/мл	459 (266–742)	380 (233–637)	125–570	
Литература	Suomi AM, Katharina MM et al., 2006	Suomi AM, Katharina MM et al., 2006	Lahlou N, Fennoy I et al., 2004	Ji C, Huang XW et al. 2008

В литературе представлены референсные значения репродуктивных гормонов в период мини-пубертата для мальчиков Финляндии, Дании, Франции, Китая. В таблице 1 мы приводим их сравнительную характеристику. В России за последние 15 лет исследования популяции здоровых мальчиков не проводились.

Известно, что уровень половых гормонов имеет этнические и региональные особенности. Это подтверждают сравнительные данные референсных значений для мальчиков Китая, Европы и Скандинавских стран. Наиболее близкими друг другу являются значения репродуктивных гормонов у мальчиков Финляндии и Дании. По сравнению с ними мальчики Французской популяции имеют более широкий диапазон значений для гонадотропинов, существенные различия в референсном интервале ингибина Б. Мини-пубертат у мальчиков Китая характеризовался достоверно более высокими показателями гонадотропинов и тестостерона, медиана тестостерона в 2,6 раза превышала этот показатель для Скандинавских стран.

Течение мини-пубертата у мальчиков с патологией репродуктивной системы

Исследования, характеризующие постнатальные гормональные и морфологические изменения мальчиков с патологией репродуктивной системы в период мини-пубертата, немногочисленны и противотечивы. AM Suomi, KM Main с соавторами (2006) при обследовании 67 мальчиков с крипторхизмом в возрасте 3-х месяцев выявили увеличение содержания гонадотропинов и снижение ингибина Б в сравнении с контрольной группой, увеличение соотношений ЛГ/тестостерон и ФСГ/ингибин Б. Показатели тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, не имели существенных различий с контрольной группой [15]. Американские исследователи Barthold J.S., Manson J. (2004) напротив, не обнаружили существенных отличий в уровне репродуктивных гормонов у мальчиков с крипторхизмом в сравнении со здоровыми новорожденными [16].

K.A. Boisen, M. Chellakooty с соавторами (2005) оценили уровень репродуктивных гормонов у 23 мальчиков 3-х месяцев жизни со стволовой, коронарной и головчатой гипоспадией. Авторы отметили незначительное повышение уровня ФСГ в исследуемой группе. Показатели ЛГ, тестостерона и ингибина Б не отличались от здоровых детей. В данное исследование не вошли дети с проксимальными формами гипоспадии. Уровень репродуктивных гормонов у мальчиков с мошоночной и промежностной формами гипоспадии в период мини-пубертата не исследован [17].

Динамическое исследование гормонального профиля у младенцев и подростков с синдромом Клайнфельтера позволило предположить влияние поврежденных герминативных клеток на функциональное созревание клеток Сертоли. В первые месяцы жизни установлено снижение уровня тестостерона при нормальных показателях антимюллерова гормона и ингибина Б. У подростков с синдромом Клайнфельтера определены низкие показатели как тестостерона, так и ингибина Б при высоком содержании гонадотропинов в сыворотке. Результаты исследования показали, что количественное содержание и функция клеток Сертоли у пациентов с синдромом Клайнфельтера в ранний постнатальный период не нарушены. Эти данные поддерживают точку зрения вторичного повреждения клеток Сертоли при дегенерации герминативных клеток [14].

Большинство исследователей интересует значение постнатального периода для созревания реродуктивной системы и последующей фертильности. Известно, что тридцать пять процентов мальчиков с крипторхизмом, перенесших орхиопексию до 6 месяцев, остаются инфертильными, несмотря на то, что они имеют нормальное число герменативных клеток к моменту операции. Причиной инфертильности является дефект трансформации герминативных клеток в темные сперматогонии – сперматогонии резерва, ранние предшественники сперматозоидов [18]. Швейцарские ученые F Hadziselimovica, LR Emmonsa, MW Buserb (2004) описали результаты тестикулярной биопсии 159 мальчиков 1 – 12 месяцев. В группе здоровых мальчиков число темных сперматогоний явно возрастало после 5 месяцев жизни. В скротальных яичках при одностороннем крипторхизме также обнаруживалось увеличение числа сперматогоний, но значительно меньше, чем в контрольной группе. Эти изменения полностью отсутствовали в неопущенных яичках, при этом общее число герминативных клеток в первые 6 месяцев жизни соответствовало норме [19]. В 2007 году D Zivkovic, DT Bica, F Hadziselimovic выявили прямую взаимосвязь между уровнем стимулированного тестостерона и количеством темных сперматогоний в биоптате яичек у детей 1 – 7 лет. Ученые предположили, что подъем тестостерона в ранний постнатальный период индуцирует трансформацию гоноцитов в сперматогонии [20]. Два года спустя команда исследователей под руководстом F Hadziselimovic, DF Zivkovic (2009) изучили функциональный потенциал ретенционных яичек в период мини-пубертата путем подсчета числа клеток Сертоли в возрастных группах 1 – 4 месяцев и 5 – 12 месяцев. Исследование показало, что среди пациентов, отмечающих спонтанное опускание тестикул, число клеток Сертоли возрастало на протяжении первых месяцев жизни и статистически значимо преобладало в группе мальчиков 5 – 12 месяцев. Среди пациентов с крипторхизмом число клеток Сертоли было существенно уменьшено по сравнению с контрольной группой [21].

В работах, вышедших в последние годы, обоснована необходимость выявления и диагностики врожденных форм гипогонадотропного гипогонадизма в неонатальном периоде. Имеются данные об успешной заместительной терапии

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2016

препаратами рекомбинантных гонадотропинов в этот период. Терапия инфертильности более эффективна у новорожденных по сравнению с взрослыми пациентами [22].

В 2002 году K. Main с соавт. опубликовали первое описание пациента с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом, получавшим лечение рекомбинантными человеческими ЛГ и ФСГ на первом году жизни в возрасте 7 -13 месяцев. Исследователи отмечали увеличение длины полового члена с 1,6 до 2,4 см и увеличение объема тестикул по данным ультрасонографии. Параллельно с изменением наружных гениталий было обнаружено повышение ингибина Б в сыворотке крови [24]. В 2008 году Bougneres P с соавт. описали двух новорожденных с врожденным гипопитуитаризмом и изолированнным гипогонадотропным гипогонадизмом. Диагноз был заподозрен на основании крипторхизма, микропениса и подтвержден результатами гормонального обследования. Оба пациента получали лечение рекомбинантными ЛГ и ФСГ в течение первых 6 месяцев жизни посредством помпы. Результатом лечения было значительное увеличение объема тестикул и рост полового члена, а также повышение уровня тестостерона, антимюллерова гормона и ингибина Б до нормальных значений [25]. D.A. Tijn (2007) с соавт. также обращают внимание на необходимость раннего выявления и восполнения дефицита гонадотропинов. Нидерландские ученые впервые опубликовали результаты стимуляционного теста с ГТ-РГ, проведенного новорожденным с предполагаемым гипопитуитаризмом. Новорожденные были отобраны по результатам неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и анализа семейной легенды. Девять из 15 новорожденных показали ответ гонадотропинов на стимуляцию, сопоставимый со значениями пубертатаного периода. У остальных детей пикового ответа гонадотропинов не зарегистрировано. По мнению авторов, стимуляционный тест с ГТ-РГ в неонатальном периоде позволил выявить как абсолютный, так и парциальный дефицит гонадотропинов и провести своевременное лечение для увеличения объема тестикул, роста полового члена, улучшения будущего сперматогенеза. Авторы подчеркивают, что пациенты, имеющие недоразвитие наружных половых органов и/или крипторхизм подлежат постнатальному исследованию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [26].

Таким образом, уровень репродуктивных гормонов в постнатальный период характеризует потенциал гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Гормональное обследование мальчиков в возрасте 1-3 месяцев после рождения делает возможным прогнозирование пубертата, будущей фертильности, имеет решающее значение для ранней дифференциальной диагностики гипогонадизма. Становление репродуктивной системы во многом зависит от уровня гонадотропинов и половых гормонов в этот период.

Литература

1. Bergada´ I, Milani C, Bedecarra´s P, Andreone L, Ropelato MG, Gottlieb S, Bergada´ C, Campo S, Rey RA. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Mu¨llerian hormone in normal newborn males during the first month of life. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 4092–4098.
2. Main KM, Toppari J, Skakkebek NE. Gonadal development and reproductive hormones in infant boys. Eur. J. of Endocrinoligy. 2006; 155: 51 – 57.
3. Ji C, Huang XW, Yang RW, Wang XU, Yan Z. Gonadotropins and Sex Hormones in Healthy Chinese Infants. Indian Pediatrics. 2008; 45: 489 – 492.
4. Grinspon RP, Rey RA. Anti-Mullerian Hormone and Sertoli Cell Function in Paediatric Male Hypogonadism. Horm. Research in Pediatrics. 2010; 73 (2): 81 – 92.
5. Boas M, Boisen KA, Virtanen HE, Kaleva M, Suomi A-M, Schmidt IM, Damgaard IN, Chellakooty KM, Skakkebek NE, Toppari J, Main KM. Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys. European Journal of Endocrinology. 2006; 154: 125–129.
6. Bin-Abbas B, Conte FA, Grumbach MM & Kaplan SL. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size: why sex reversal is not indicated. Journal of Pediatrics. 1999; 134: 579–583.
7. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O and Niels E. Longitudinal Reproductive Hormone Profiles in Infants: Peak of Inhibin B Levels in Infant Boys Exceeds Levels in Adult Men. J of Clinical Endocrinology et Metabolism. 1999; 83(2): 675-681.
8. Hadziselimovic F, Zivkovic D, Bica DT, Emmons LR The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism. J Urol. 2005; 174 (4 Pt 2):1536-9.
9. Sharpe RM, Fraser HM, Brougham MFH, McKinnell C, Dorris KD, Kelnar CH, Wallace WH, Walker M. Role of the neonatal period of pituitary–testicular activity in germ cell proliferation and differentiation in the primate testis. Human Reproduction. 2003; 18: 2110–2117.
10. Rey R A, Musse M, Venara M, Chemes H E Ontogeny of the androgen receptor expression in the fetal and postnatal testis: its relevance on Sertoli cell maturation and the onset of adult spermatogenesis. Microsc. Res. Tech. 2009; 72: 787–795.
11. Prince F.P. Ultrastrucrure of immature Leydig cells in the human prepubertal testis Anat. Rec. 1984; 209: 165 – 176.
12. Svechnikov K., Landreh L., Weisser J. Origin, Development and Regulation of Human Leydig Cells. Hormone Research in Pediatrics. 2010; 73: 93 – 101.
13. Hutchison G.R., Scott H.M., Walker M., McKinnell C., Ferrara D., Mahood I.K., Sharpe R.M. Sertoli Cell Development and Function in an Animal Model of Testicular Dysgenesis Syndrome. Biology of Reproduction. 2008; 78: 352–360.
14. Lahlou N, Fennoy I, Carel JK, Roger M Inhibin B and Anti-Müllerian Hormone, But Not Testosterone Levels, Are Normal in Infants with Nonmosaic Klinefelter Syndrome. J of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004; 89 (4): 1864-1868.
15. Suomi AM, Main KM, Kaleva M, Schmidt IM, Chellakooty M, Virtanen HE, Boisen KA, Damgaard IN, Kai CM, Skakkebæk NE, Toppari J Hormonal Changes in 3-Month-Old Cryptorchid Boys. Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 91(3): 953-958.
16. Barthold JS, Manson J, Regan V, Si X, Hassink SG, Coughlin MT, Lee PA. Reproductive hormone levels in infants with cryptorchidism during postnatal activation of the pituitary-testicular axis. J Urol. 2004; 172 (4 Pt 2): 1736-41.
17. Boisen KA, Chellakooty M, Schmidt IM, Kai CM, Damgaard IN, Suomi AM, Toppari J, Skakkebaek NE, Main KM. Hypospadias in a Cohort of 1072 Danish Newborn Boys: Prevalence and Relationship to Placental Weight, Anthropometrical Measurements at Birth, and Reproductive Hormone Levels at Three Months of Age. J of Clinical Endocrinology et Metabolism. 2005; 90 (7): 4041-4046.
18. Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. Horm Res. 2001; 55: 6–10.
19. Hadziselimovica F, Emmonsa LR, Buser MW. A diminished postnatal surge of Ad spermatogonia in cryptorchid infants is additional evidence for hypogonadotropic hypogonadism. Swiss Med Weekly. 2004; 134: 381–384.
20. Zivkovic D, Bica DT, Hadziselimovic F. Relationship between adult dark spermatogonia and secretory capacity of Leydig cells in cryptorchidism. BJU Int. 2007; 100(5): 1147-9.
21. Zivkovic D, Hadziselimovic F. Development of Sertoli Cells during Mini-Puberty in Normal and Cryptorchid Testes. J Urol. 2009; 82 (1): 89 – 91.
22. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dodé C, Guiochon-Mantel A. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. Nat. Rev. Endocrinol. 2011; 2 – 11.
23. Main KM, Schmidt IM, Skakkebæk NE. A Possible Role for Reproductive Hormones in Newborn Boys: Progressive Hypogonadism without the Postnatal Testosterone Peak. JCEM. 2000; 85 (12): 4905.
24. Main KM, Schmidt I M, Toppari J, Skakkebaek NE. Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. Eur. J Endocrinol. 2002; 146: 75–79.

25. Bougneres P, Francois M, Pantalone L, Rodrigue D, Bouvattier C, Demesteere E, Roger D, Lahlou N Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93: 2202–2205.
26. Tijn DA, Schroor EJ, Delemarre-van de Waal HA. Early Assessment of Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Function in Patients with Congenital Hypothyroidism of Central Origin. Journal of Clinical Endocrinology et Metabolism. 2007; 92(1): 104–109.

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2016