

*Гресько М. Д.,*  
*асистент кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології*  
*Буковинського державного медичного університету*

*Дмитришин В. М.,*  
*студент медичного факультету*  
*Буковинського державного медичного університету*

*Циганова О. М.,*  
*студент медичного факультету*  
*Буковинського державного медичного університету*

*Яблончак С. В.,*  
*студент медичного факультету*  
*Буковинського державного медичного університету*

## ПОРУШЕННЯ У СИСТЕМІ РЕПРОДУКТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА НАДМІРНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ В ПРЕМЕНОПАУЗІ

**Анотація.** Гормональні девіації, які, безумовно, є головним тригерним механізмом у розвитку надмірних маткових кровотечх пременопаузального віку, стають у подальшому другорядними ланками патологічного процесу, приймають незначну участь у формуванні індивідуальних рис захворювання і тому погано корелюють з особливостями їх перебігу. На перший план виходять місцеві функціональні і морфологічні зміни у матці, формуються нові стромально-мезенхімальні взаємини.

**Ключові слова:** надмірні маткові кровотечі, пременопауза, гормональний гомеостаз.

**Постановка проблеми.** Проблема надмірних маткових кровотеч як найчастішого ускладнення пременопаузального періоду актуальна тому, що рак ендометрія займає перше місце у структурі злоякісних новоутворень внутрішніх статевих органів. В пери- та постменопаузі рак ендометрія розвивається на тлі гіперпластичних процесів у 30-70% випадків [1]. Частота переродження гіперпластичного ендометрію коливається в досить широких межах (0,25-50%) і визначається морфологічними особливостями захворювання, тривалістю та кількістю його рецидивів, а також віком хворих.

Одним із основних клінічних проявів гіперпластичних процесів ендометрію є надмірні маткові кровотечі, частота яких становить 10-25% в структурі гінекологічних захворювань. Гіперпластичні процеси ендометрія, незважаючи на достатньо тривалу історію їх вивчення, продовжують залишатись однією із провідних і найбільш важливих проблем гінекології та онкогінекології [2]. Пріоритетність проведення досліджень у даному напрямку обумовлена, у першу чергу, тим фактом, що вказана нозологічна група належить до числа проліферативних захворювань, які при рецидивному перебігу можуть стати фоном для злоякісних новоутворень слизової оболонки порожнини матки. Частота малігнізації гіперпластичних процесів ендометрію коливається в досить широких межах (25-50%) і визначається морфологічними особливостями захворювання, тривалістю кількістю його рецидивів, а також віком пацієнток [3; 4].

Загальновідомо, що одним із основних етапів адекватної профілактики будь-якого захворювання є виділення груп ризику в популяції щодо його виникнення.

**Мета.** З метою з'ясування окремих ланок етіопатогенезу надмірних маткових кровотеч пременопаузального віку проведено комплексне дослідження гормонального фону у жінок пременопаузального віку у фпкс надмірних маткових кровотеч.

**Виклад основного матеріалу.** У 65 жінок із надмірними матковими кровотечами пременопаузального віку, які склали основну групу, нами було проаналізовано вміст гормонів передньої долі гіпофізу – фолікулоstimулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ) та їх співвідношення (ЛГ/ФСГ), та яєчникових стероїдів (естрадіолу, прогестерону та тестостерону). Основна група, в свою чергу, була розділена на дві підгрупи: 1а підгрупа – 32 жінки пременопаузального віку із надмірними матковими кровотечами дисфункціонального генезу (дисфункціональні ановуляторні маткові кровотечі); 1б підгрупа – 33 жінки пременопаузального віку із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг симптомної фіброміоми матки. Окрім того, аналіз клініко-лабораторних показників проводився у залежності від наявності або відсутності у хворої надмірної маси тіла

Так, при дослідженні рівнів гонадотропінів у обстежених хворих (табл. 1) нами отримані наступні результати: у хворих із надмірними матковими кровотечами дисфункціонального генезу (1а підгрупа) рівень ФСГ був на 10,18% вищим, ніж у практично здорових жінок, але вірогідно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ,  $n = 57$ ). Аналогічна картина спостерігалась і у групі хворих із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг міоми матки (1б підгрупа) – рівень ФСГ дещо підвищувався, але був невірогідним ( $p > 0,05$ ,  $n = 58$ ). Однак, у порівнянні із групою контролю, нами отримані дані про підвищення рівня ЛГ на 35,17% у 1а групі ( $26,06 \pm 1,36$  МО/л проти  $19,28 \pm 2,50$  МО/л;  $p < 0,05$ ,  $n = 57$ ) та на 36,26% у 1б групі ( $26,27 \pm 0,75$  МО/л проти  $19,28 \pm 2,50$  МО/л;  $p < 0,01$ ,  $n = 58$ ).

Рівень гонадотропних гормонів у сироватці крові хворих обстежених клінічних груп (X±Sx)

Групи обстежених хворих	Показники			
	Кількість обстежень	ФСГ МО/л	ЛГ МО/л	ЛГ/ФСГ
1а група	32	10,76±0,42	26,06±1,36 *	2,53±0,17 **
ІМТ <25	10	9,78±0,97	21,06±3,02	2,39±0,45
ІМТ >25	22	11,20±0,40	28,34±1,19 **	2,59±0,14 **
1b група	33	12,32±0,34	26,27±0,75 **	2,18±0,08 *
ІМТ <25	10	11,77±0,78	24,01±1,23	2,12±0,18
ІМТ >25	23	12,56±0,35	27,25±0,86 **	2,20±0,09 *
Контрольна група ІМТ <25	25	11,98±0,88	19,28±2,50	1,67±0,24

Примітки:

1. \* – p<0,05 між показниками основної та контрольної груп;

2. \*\* – p<0,01 між показниками основної та контрольної груп.

Звертають на себе увагу виявлені нами підвищення середніх показників індексу ЛГ/ФСГ у жінок із надмірними матковими кровотечами перменопаузального віку та надмірною вагою тіла. Індекс ЛГ/ФСГ у жінок з надмірними менометрорагіями перменопаузального віку коливався від 2,39±0,45, у жінок з нормальною масою тіла – до 2,59±0,14, у пацієнок з надмірною масою тіла – (у середньому 2,53±0,17) (p<0,01, n=57). Це свідчить про наявність ановуляції у даній групі хворих, яка у подальшому призводить до персистенції фолікула і розвитку гіперестрогенемії. У групі жінок із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг симптомної міоми матки та з підвищеним індексом маси тіла цей показник був також статистично вірогідно вищим порівнянню із практично здоровими жінками цього віку і становив 2,20±0,09 (p<0,05, n=48).

При дослідженні вмісту стероїдних гормонів у сироватці крові хворих обстежених клінічних груп ми встановили підвищення рівнів естрадіолу (E2) (табл. 2). Так, концентрація E2 у 1а групі у середньому була на 37,39% вищою, ніж у практично здорових жінок цього віку (p<0,001, n=57). Слід відмітити більш виражене підвищення рівня E2 у жінок із нормальною масою тіла на 47,00% (p<0,01, n=35) порівняно із жінками з підвищеним індексом маси тіла, де концентрація E2 збільшувалась на 33,00% (p<0,01, n=47). Рівень естрадіолу у групі пацієн-

ток з надмірними менометрорагіями, які ускладнили перебіг симптомної міоми матки, був також у середньому на 39,07% вищим, ніж у контролі (p<0,001, n=58). У хворих як 1а так і 1b групи з надмірною масою тіла рівень естрадіолу був вірогідно нижчим, ніж у жінок із менометрорагіями та нормальною масою тіла і становив 268,92±9,36 пмоль/л у 1а групі та 270,65±4,71 пмоль/л у 1b групі.

У результаті проведених досліджень ми встановили різке зниження рівня прогестерону у сироватці крові у хворих із надмірними менометрорагіями перменопаузального віку. У пацієнок з кровотечами дисфункціонального генезу середнє значення вмісту прогестерону було у 3,92 рази нижчим, ніж у практично здорових жінок (p<0,001, n=57) і коливалось від 2,34±0,31 нмоль/л у жінок з нормальним індексом маси тіла до 1,55±0,17 нмоль/л у пацієнок з надмірною вагою. У групі хворих з надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг міоми матки, ми відмічали подальше зниження рівня прогестерону у сироватці крові. Так, рівень прогестерону в цій групі був меншим у середньому у 4,15 рази (1,70±0,24 нмоль/л проти 7,06±1,58 нмоль/л; (p<0,001, n=58) відносно групи контролю. При цьому найбільш вираженим було зниження вищевказаного показника у хворих з надмірною масою тіла (у 5,74 рази; (p<0,001, n=48), у той час, коли у пацієнок з нормальним індексом маси тіла цієї групи рівень прогестерону знижувався у 2,54 рази (p<0,001, n=35).

Рівень стероїдних гормонів у сироватці крові хворих обстежених клінічних груп (X±Sx)

Групи обстежених хворих	Показники			
	Кількість обстежень	Естрадіол E2 (пмоль/л)	Прогестерон Пг (нмоль/л)	Тестостерон Т (нмоль/л)
1а група	32	277,80±7,99**	1,80±0,16**	2,40±0,17*
ІМТ <25	10	297,23±13,92*	2,34±0,31	1,95±0,25
ІМТ >25	22	268,92±9,36*	1,55±0,17**	2,61±0,21**

1b група	33	281,20±5,42**	1,70±0,24**	2,44±0,10**
ІМТ <25	10	305,39±11,25**	2,78±0,48	2,00±0,29
ІМТ >25	23	270,65±4,71**	1,23±0,21**	2,63±0,05**
Контрольна група ІМТ <25	25	202,20±16,95	7,06±1,58	1,54±0,22

Примітки:

1. \* –  $p < 0,01$  між показниками основної та контрольної груп;
2. \*\* –  $p < 0,001$  між показниками основної та контрольної груп.

У хворих як 1a ( $p < 0,01$ ,  $n = 57$ ) так і 1b ( $p < 0,001$ ,  $n = 58$ ) групи нами виявлено вірогідне підвищення рівня тестостерону у сироватці крові, порівняно з показниками контрольної групи. Окремо слід відмітити, якщо у пацієнок із менометрорагіями і нормальною масою тіла рівень тестостерону хоча і був дещо вищим, ніж у практично здорових жінок, але вірогідно не відрізнявся, то у жінок із підвищеним індексом маси тіла вміст тестостерону був на 69,48% вищим у хворих 1a групи ( $p < 0,001$ ,  $n = 47$ ) і на 70,77% вищим у пацієнок 1b групи ( $p < 0,001$ ,  $n = 58$ ).

На фоні поступового згасання функції яєчників деяке накопичення жирової тканини при вихідній низькій або нормальній масі тіла, мабуть, має компенсаторно-захисне значення, оскільки вона містить ферменти, які перетворюють андрогенні попередники у естрогени і, таким чином, «згладжує» симптоми естрогенного дефіциту.

**Висновки.** Таким чином, основною причиною розвитку надмірних менометрорагій пременопаузального віку є порушення у системі репродуктивного гомеостазу, що виникає закономірно з віком і характеризується поступовим підвищенням порогу чутливості гіпоталамуса до гомеостатичного гальмування, зникають циклічні викиди лютеїнізуючого релізінг-гормону при збереженні функції його тонічного центру, збільшується продукція гонадотропних гормонів, що призводить до розвитку ановуляторних циклів і розвитку абсолютної або відносної гіперестрогенемії. Ендогенна гіперестрогенемія переважно зумовлена трьома групами факторів: порушенням овуляції, гіперпластичними змінами тканини яєчників, естрогенами екстрагонадотропного походження (при недостатній функціональній активності печінки, надмірній масі тіла, метаболічному синдромі). Гіперестрогенемія є основним патогенетичним фактором розвитку ендометріальної гіперплазії, яка, в свою чергу, є морфологічним субстратом надмірних маткових кровотеч цього вікового періоду. Надмірні маткові кровотечі пременопаузального віку розвиваються і прогресують на фоні метаболічних порушень та недостатньої функціональної активності печінки, де в основному відбувається метаболізм стероїдних гормонів, що, у свою чергу, погіршує перебіг основного захворювання та пременопаузи у цілому.

Перспектива подальших досліджень. В ході подальших досліджень слід поглибити вивчення метаболічних розладів, які можуть стати основою аномального яєчничкового стероїдогенезу, який призводить до гіперандрогенемії, хронічної ановуляції, відносної гіперестрогенемії, розвитку гіперпластичних процесів у ендометрії.

### Література:

1. Жук С.І. Проспективний аналіз факторів ризику виникнення гіперпластичних процесів ендометрія в пременопаузі / С.І. Жук, А.П. Григоренко // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 1. – С. 54–56.
2. Пашков В.М., Лебедев В.А., Коваленко М.В. Современные представления об этиологии и патогенезе гиперпластических процессов эндометрия // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5. – № 3. – С. 51–59.
3. Effect of levonorgestrel LUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRB and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia / A.B.Vereide, T.Kaino, G.Sager et al. // Gynecol. Oncol. – 2005. – Vol. 30. – P. 106–115.
4. Estrogens, Progesterone and thrombosis / F.R.Rosendaal, A.Van Hylekama Vlieg, B.Tanis, C.Helmerhorst // J. Throb. Haemost. – 2003. – Vol.1 (7). – P. 1371–1380.

**Гресько М. Д., Дмытрышин В. М., Цыганова Е. М., Яблончак С. В. Нарушения в системе репродуктивного гомеостаза и чрезмерные маточные кровотечения в пременопаузе**

**Аннотация.** Гормональные девиации, которые, безусловно, являются главным триггерным механизмом в развитии чрезмерных маточных кровотечений пременопаузального возраста, в дальнейшем становятся второстепенными звеньями патологического процесса, принимают незначительное участие в формировании индивидуальных черт заболевания и поэтому плохо коррелируют с особенностями их течения.

**Ключевые слова:** чрезмерные маточные кровотечения, пременопауза, гормональный гомеостаз.

**Gresko M., Dmitrishin V., Ciganova O., Aiblonchak S. Disorders in homeostasis reproductive system and heavy uterine hemorrhages in premenopause period**

**Summary.** Hormonal deviations which, undoubtedly are the chief trigger mechanism in the development profuse uterine bleeding of the premenopausal age, become secondary component of the pathological process in the future, taking an insignificant part in the formation of individual features of the disease and therefore, are badly correlated with the specific characteristics of their course. First and foremost local functional and morphological changes occupy the leading position, new stromal-mesenchymal relations are formed.

**Key words:** profuse uterine flooding, premenopause, hormonal homeostasis.