

# Особливості вмісту стероїдних гормонів у хворих на пубертатні маткові кровотечі

**В. О. Диннік**

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН», м. Харків

У результаті обстеження 289 хворих на пубертатні маткові кровотечі встановлено, що клінічний перебіг захворювання асоційовано з певним набором стероїдних гормонів: естрадіолу, естріолу, тестостерону. Виділено особливості взаємовідносин стероїдних гормонів у хворих з різним клінічним перебігом захворювання. З'ясовано, що при першому епізоді кровотечі і ремітуючому перебігу рівень  $E_3$  статистично значуще корелював з  $T$ , а при рецидивах захворювання існує тісна кореляційна залежність між  $E_2$  і  $T$ . Обговорюється роль гормональних патернів у механізмах розвитку і клінічній маніфестації трьох різних типів маткових кровотеч у пубертатному віці.

**Ключові слова:** пубертатні маткові кровотечі, клінічний перебіг, статеві стероїдні гормони.

Стан репродуктивного потенціалу підлітків в Україні є предметом підвищеної уваги багатьох дослідників. Підлітковий період надзвичайно важливий у житті кожної людини. Це зумовлено тим, що саме цей час є критичним стосовно постнатального розвитку. Характер перебігу статевого дозрівання і становлення менструальної функції накладають суттєвий відбиток на функціонування жіночої репродуктивної системи в подальшому [1–3]. У період статевого дозрівання відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарно-гонадного комплексу. Функціональне напруження системи гіпоталамус–гіпофіз–периферійні ендокринні залози, яке притаманне цьому періоду, під впливом несприятливих факторів може трансформуватися в стійкі порушення ендокринного статусу, які спричиняють виникнення різних гінекологічних захворювань, у тому числі і пубертатних маткових кровотеч [4, 5].

Проблема гормональних взаємовідносин при ендокринологічній патології на сьогодні не втратила своєї актуальності, тому що є ключовою ланкою в розшифровці патогенезу цих захворювань.

Незважаючи на досить широке вивчення гормонального тла при ПМК, і дотепер немає єдиної думки про механізми його виникнення й формування [7–9]. Тому дуже важливим, на нашу думку, було визначення гормонального стану дівчат із ПМК з урахуванням його перебігу.

**Метою дослідження** стало вивчення вмісту стероїдних гормонів у дівчат-підлітків із ПМК з урахуванням клінічного перебігу захворювання.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням були 289 дівчат-підлітків 11–18 років із ПМК, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні дитячої гінекології ДУ «ІОЗДП НАМН» у 2001–2006 рр. Залежно від клінічного перебігу захворювання вони були розподілені на 3 групи. У I групу ввійшли 116 дівчинок із уперше виниклим епізодом кровотечі, у II групу – 44 підлітки, в яких спостерігався ремітуючий характер кровотеч (тривалі, нерясні кровотечі з короткими «світлими» проміжками) і в III групу – 129 дівчинок із рецидивуючим перебігом захворювання.

Оцінка гормонального статусу проводилася на підставі визначення концентрації: загального тестостерону ( $T$ ), естрадіолу ( $E_2$ ), естріолу ( $E_3$ ), кортизолу ( $K$ ) в сироватці крові радіоімунологічним методом із застосуванням стандартних наборів фірми «Immunotech» (Чехія). Підрахунок радіоактивності проводили на лічильнику Гамма-800 «Наркотест».

Статистичний аналіз даних проводився за допомогою пакета прикладних програм «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc., USA). Статистичні характеристики гормонів представлено у формі середнього арифметичного ( $M$ ), стандартного відхилення ( $\pm SD$ ) і медіани ( $Me$ ). Розходження групових статистик оцінювалося за допомогою параметричного й непараметричного аналізу.

Статистичний аналіз даних проводився за допомогою пакета прикладних програм «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc., USA). Статистичні характеристики гормонів представлено у формі середнього арифметичного ( $M$ ), стандартного відхилення ( $\pm SD$ ) і медіани ( $Me$ ). Розходження групових статистик оцінювалося за допомогою параметричного й непараметричного аналізу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою виявлення особливостей концентрації стероїдних гормонів досліджувався їх рівень у сироватці крові в ранкові години. Середні значення стероїдних гормонів наведено в таблиці.

Як видно з даних таблиці, середні рівні стероїдних гормонів майже не мали вірогідних розбіжностей з нормативними показниками, за винятком  $T$ , який у дівчаток I і III групи був вищим за контрольні значення, в основному за рахунок пацієнток 15–18 років. У підлітків II групи рееструвалися достовірно знижені концентрації  $E_2$  у сироватці крові і також за рахунок дівчаток старшої вікової групи.

Порівняльний аналіз середніх рівнів стероїдних гормонів у різних групах виявив, що суттєво відрізнялися при порівнянні груп між собою тільки рівні естрадіолу і кортизолу. У дівчат III групи концентрація  $E_2$  була найвищою, а  $K$  – найнижчою.

Виходячи з того, що середній вміст стероїдних гормонів був малоінформативним, ми провели індивідуальний порівняльний аналіз рівня цих гормонів. З'ясувалося, що нормоестрогенія виявлялася тільки у третини хворих (I група – 22,9%, II група – 29,5% і III група – 28,6%). Домінуючою була в усіх групах гіпоестрогенія (I група – 68,8%, II група – 70,6%, III група – 61,4%), причому у дівчат II групи вона рееструвалася значно частіше, ніж у III групі (рис. 1). Звернуло на себе увагу те, що формування гіпоестрогенії відбувалося у більшості хворих за рахунок значного зниження естрадіолу (менше 0,14 нмоль/л, тобто у 2 рази нижче за нормативні показники), вірогідно частіше це спостерігалось також у підлітків II групи (58,8% проти 45,8% у I групі і 41,4% у III групі,  $p < 0,01$ ).

Лише у підлітків I і III групи кровотечі перебігали на тлі гіперестрогенії (I група – 8,3%, III група – 10%).

ПМК незалежно від клінічного варіанта перебігу проходили в більшості випадків на тлі нормальних показ-

# ПОДРОСТКОВАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Таблица 1

**Рівень стероїдних гормонів у сироватці крові у хворих на ПМК**

Гормони та групи	Статистичний показник	I група	II група	III група	Група порівняння
T, нмоль/л	n	58	19	73	47
	M±SD	1,75±1,37	1,74±2,01	2,11±1,75	1,65±2,02
	Me	1,2	0,9	1,6	1,1
11–14 років	n	42	13	30	34
	M±SD	1,68±1,46	2,0±2,35	1,38±1,02	1,95±2,13
	Me	1,2	0,9	1,05	1,35
15–18 років	n	16	6	43	13
	M±SD	1,94 ± 1,13*	1,18±0,83	2,62±1,97*	0,87±1,02
	Me	2,05 (p=0,03)	0,75	2,1 (p=0,01)	0,46
E <sub>2</sub> , нмоль/л	n	58	21	76	46
	M±SD	0,25±0,34	0,17±0,14*	0,36±0,52**	0,36±0,73
	Me	0,14	0,1	0,2 (p=0,01)	0,14
11–14 років	n	42	15	31	34
	M±SD	0,18±0,24	0,16±0,13	0,2±0,21	0,31±0,83
	Me	0,11	0,1	0,14	0,1
15–18 років	n	16	6	45	12
	M±SD	0,41 0,48	0,2±0,16*	0,47±0,63	0,5±0,32
	Me	0,27	0,15	0,26	0,5
T/E <sub>2</sub>	n	52	19	58	45
	M±SD	16,76±23,9	9,31±5,67	12,74±15,15	17,5±39,4
	Me	8,73	6,63	7,3	8,0
11–14 років	n	37	13	21	34
	M±SD	19,01 27,38	9,41±6,23	12,56±11,99	22,16±44,4
	Me	9,0	6,5	11,43	12,1
15–18 років	n	15	6	37	11
	M±SD	11,2±11,1*	8,89±3,84*	12,85±16,84*	3,08±3,85
	Me	6,67 (p=0,01)	6,67	6,5 (p=0,01)	3,62
E <sub>3</sub> , нмоль/л	n	36	13	48	18
	M±SD	0,73±0,90	2,08±3,25	1,15±1,19	0,9±1,21
	Me	0,56	0,6	0,74	0,75
11–14 років	n	23	8	16	10
	M±SD	0,58±0,55	2,38±3,81	1,35±1,51	0,85±1,11
	Me	0,66	0,58	0,88	0,68
15–18 років	n	13	5	32	8
	M±SD	0,98±1,21	1,26±0,84	1,04±1,0	1,21±1,23
	Me	0,7	1,0	0,68	1,0
E <sub>3</sub> /E <sub>2</sub>	n	30	10	45	18
	M±SD	4,50±5,22	7,74±9,18	5,49±7,72	5,75±5,2
	Me	3,21	3,63	2,44	3,75
11–14 років	n	21	6	16	10
	M±SD	4,74±5,75	5,90±7,20	9,52±10,83	6,41±5,46
	Me	4,29	3,5	5,24	6,0
15–18 років	n	9	4	28	8
	M±SD	3,60±3,89	3,28±5,79	3,30±4,15	4,32±4,56
	Me	2,5	3,28	1,85	4,21
K, нмоль/л	n	52	19	66	51
	M±SD	456,3 236,3	511,7±274,1	426±199,3**	437,1±223,9
	Me	395	510	367	387
11–14 років	n	37	14	26	34
	M±SD	458,8 256,5	450,5±266,3	455,2±224	442,1±223
	Me	393	355,0	412,0	376,5
15–18 років	n	15	5	40	17
	M±SD	439,8 184,5	683,2±240*	407±181,2	427,2±232
	Me	397	714,0** (p=0,01)	365,5	405,0

Примітки: \* – p<0,05 щодо групи порівняння;  
\*\* – p<0,05 при порівнянні груп між собою.

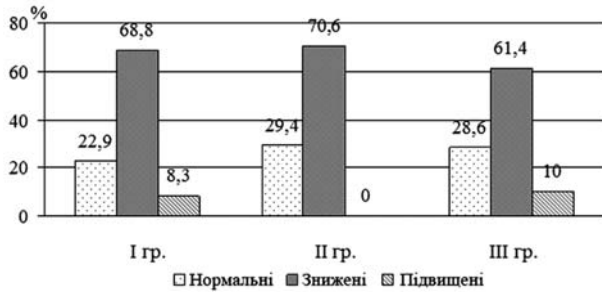


Рис. 1. Частота виявлення різних рівнів естрадіолу у дівчат із ПКК

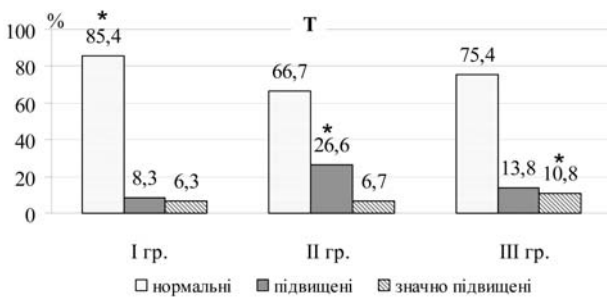


Рис. 2. Частота відхилень рівня Т у сироватці крові хворих на ПКК

ників Т у сироватці крові (рис. 2). Причому найчастіше це відбувалось у дівчат I групи. Підвищені рівні Т рідше реєструвалися у підлітків I групи, найчастіше – у пацієток II групи. При розподілі підвищених рівнів Т на помірно високі (понад 2,6 та менше 4 нмоль/л) і значно високі (понад 4 нмоль/л) з'ясувалось, що суттєві зміни при порівнянні груп між собою спостерігалася як при помірно високому Т, так і значно підвищеному. Серед дівчат II групи відсоток хворих з помірним збільшенням Т був найбільшим (26,6%;  $p_1 < 0,001$ ,  $p_2 < 0,01$ ), в III групі значно меншим – 13,8%, у I групі – найменшим (8,3%). Дівчат зі значним підвищенням Т у I групі було 6,3%, 6,7% – у II групі і вірогідно більше в III групі – 10,8% ( $p < 0,05$ ).

Вивчення співвідношення Т/Е<sub>2</sub> (індекс гіперандрогенізації – ІГ) виявило, що його відхилення були більш притаманні дівчаткам I і III групи (61,9% і 77,6% відповідно). У пацієток II групи вони реєструвалися вірогідно рідше – тільки у 27,4% ( $p_{1,2} < 0,003$ ).

Треба зазначити, що якщо у хворих I і II групи зміни індексу Т/Е<sub>2</sub> рівною мірою стосувалися як його підвищення, так і зниження (I група – 28,6% проти 33,3%, II група – 16,7% проти 11,1%), то у дівчаток III групи значно частіше реєструвався знижений ІГ (48,3% проти 29,3% відповідно;  $p < 0,001$ ). Тобто у частини хворих спостерігалася гіперандрогенія. З огляду на те, що майже у половині підлітків усіх груп відзначалося різке зниження Е<sub>2</sub>, а зміни вмісту Т в основному відбувалися за рахунок незначного підвищення, збільшення ІГ можна розцінити у більшості хворих як відносну гіперандрогенію. Ми проаналізували взаємозв'язок між збільшенням індексу ІГ і різними проявами гіперандрогенії. Підвищення ІГ збігалася з різними клінічними проявами гіперандрогенії тільки у 16,7% хворих усіх трьох груп, причому це відзначалося тільки у дівчат старшої вікової групи.

Концентрація Е<sub>3</sub> була порушена у 48,3% хворих I групи, у 63,6% – II групи і у 59% – III групи (рис. 4).

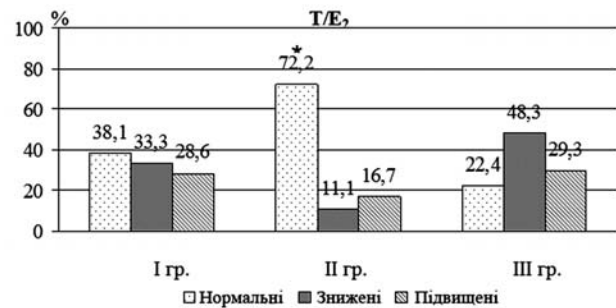


Рис. 3. Частота відхилень коефіцієнта Т/Е<sub>2</sub> у дівчат із ПКК

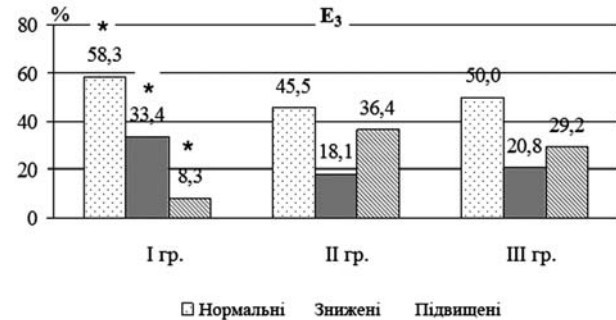


Рис. 4. Частота відхилень рівня Е<sub>3</sub> в сироватці крові хворих на ПКК

Привернуло увагу те, що у дівчаток I групи зниження рівня Е<sub>3</sub> переважало над його підвищенням (33,4% проти 8,3%;  $p < 0,001$ ). У підлітків II групи напрямом цих змін був протилежний: підвищення вмісту Е<sub>3</sub> спостерігалася вірогідно частіше, ніж зниження (36,4% проти 18,1%;  $p < 0,001$ ). У III групі збільшені і знижені рівні Е<sub>3</sub> виявлялися з однаковою частотою (20,8% та 29,2%).

Вивчення співвідношення Е<sub>3</sub>/Е<sub>2</sub> показало, що його порушення реєструвалися у 80,8% хворих I групи, у всіх підлітків II групи і у 97,2% пацієток III групи. Причому коливання як у бік підвищення, так і зниження були однакові в I і II групі, а ось у III групі здебільше реєструвалося зниження коефіцієнта Е<sub>3</sub>/Е<sub>2</sub> (63,9% проти 33,3% відповідно;  $p < 0,004$ ).

Можна припустити, що значна тривалість кровотечі у хворих із ремітуючим перебігом захворювання і повтори кровотеч пов'язані певною мірою з підвищеним рівнем Е<sub>3</sub>. Встановлено, що естріол і естрадіол конкурують за зв'язок з активними центрами рецепторних білків матки [11, 12]. Є відомості про важливу роль естріолу в регуляції моторної активності міометрія [13]. Накопичення естріолу справляє негативний вплив на моторну активність матки і сприяє подовженню тривалості кровотечі.

Більш ніж у половини хворих кровотечі виникли на тлі нормокортизолемії (I група – 59,5%, II група – 62,5%, III група – 64,4%).

Разом з тим у значній частині підлітків відзначався підвищений рівень К (I група – 33,3%, II група – 37,5%, III група – 27,1%), що, на нашу думку, можна розцінити як реакцію адаптації на втрату крові. Помірне зниження К у сироватці крові в поодиноких випадках виявлялося у дівчат I і III групи (7,2% і 8,5% відповідно) і не реєструвалося у дівчаток II групи, тобто ми не бачимо зниження резервних можливостей організму.

Враховуючи, що статистичний аналіз (див. таблицю) середнього вмісту статевих стероїдів у сироватці крові практично не виявив значущих відмінностей у групах це-

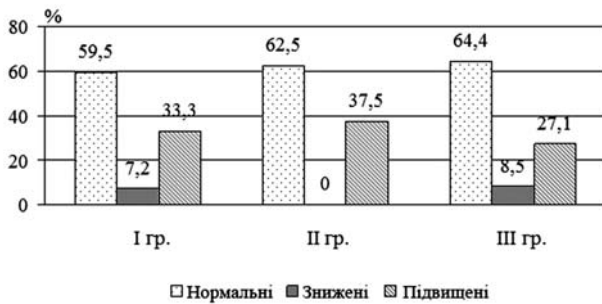


Рис. 5. Частота відхилень рівня К у сироватці крові хворих на ПМК

рез високу їх варіабельність при ПМК, нами був проведений кореляційний аналіз для з'ясування залежностей між цими показниками. Були виявлені деякі особливості співвідношення естрогенів і андрогенів при різних маніфестації ПМК: рівень естрадіолу статистично значуще корелював з рівнем тестостерону в III групі ( $r=0,52$ ), а рівень естріолу корелював з рівнем тестостерону в I ( $r=0,5$ ) і II ( $r=0,8$ ) групах.

**ВИСНОВКИ**

1. З'ясовано, що кровотечі у більшості хворих на ПМК перебігали на тлі гіпоестрогенії, майже у третини на тлі нормоестрогенії, і тільки у 8–10% реєструвалися гіперестрогенні форми ПМК. Причому слід зазначити, що ремітуючі кровотечі не супроводжувались гіперестрогенією, навпаки, значне зниження  $E_2$  (0,14 нмоль/л) реєструвалося у них в 1,3–1,4 разу частіше, ніж в інших групах, а підвищення Т і  $E_3$  – в 1,5–3 рази перевищувало аналогічні показники в інших дівчаток. У підлітків I групи вірогідно рідше, ніж в інших, спостерігалися підвищені рівні Т і значно частіше – низькі рівні  $E_3$ .

2. Виявлено особливості взаємодій гормонів у дівчат-підлітків із різними клінічними варіантами ПМК. Так, у дівчат із вперше виниклими і ремітую-

чими кровотечами характерною є наявність тісної кореляційної залежності неактивної фракції естрогенів  $E_3$  і Т ( $r=0,5$  і  $r=0,8$  відповідно). У підлітків із рецидивами захворювання залежність простежується між найбільш активною фракцією естрогенів  $E_2$  і Т ( $r=0,52$ ).

**Особенности содержания стероидных гормонов у больных с пубертатными маточными кровотечениями**

**В.А. Дынник**

Результаты обследования 289 девушек с пубертатными маточными кровотечениями показали, что клиническое течение болезни ассоциировано с определенным набором половых стероидов: эстрадиола, эстриола и тестостерона. Выявлены особенности взаимоотношений стероидных гормонов у пациенток с различным клиническим вариантом заболевания. Определено, что при первом эпизоде и ремиттирующих кровотечениях уровень  $E_3$  статистически значимо коррелировал с Т, а при рецидивах существует тесная корреляционная зависимость между  $E_2$  и Т. Обсуждается роль гормональных паттернов в механизмах развития и клинической манифестации трех различных типов ПМК.

**Ключевые слова:** пубертатные маточные кровотечения, клиническое течение, половые стероидные гормоны.

**Features of the maintenance of steroid hormones in patients with pubertal uterine bleeding**

**V.A. Dynnik**

The results of studying 289 girls with pubertal uterine bleeding (PUB) have shown that the clinical course of the disease is associated with a set of sex steroids, namely: estradiol, estriol, and testosterone. Some features in the relations of steroid hormones have been determined in patients with different clinical variants of the disease. It has also been revealed that at the first episode of bleeding and during its remittent course  $E_3$  level significantly correlates with Т, and close correlation between  $E_2$  and Т is characteristic of the bleeding recurrences. The role of hormonal patterns in the mechanisms of development and clinical manifestation of the three different types of PUB has been discussed in the present article.

**Key words:** pubertal uterine bleeding, clinical course, sex steroid hormones.

**Сведения об авторе**

Дынник Виктория Александровна – ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», 61153, г. Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-А; тел.: (0572) 62-71-70, (050) 97-36-361. E-mail: iozdp@iozdp.org.ua

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Особенности становления функции женской репродуктивной системы в современных условиях [Текст] / И.Б. Вовк [и др.] // Нейрогормональная регуляция функций жіночої репродуктивної системи у періоді її становлення в нормі і при патології: Матеріали наук.-практ. конф. – Х., 2001. – С. 8–14.

2. Корень М.М. Медико-соціальні проблеми формування здоров'я підростаючого покоління та шляхи їх вирішення [Текст] / М.М. Корень, Г.М. Даниленко // Медико-соціальні проблеми формування здоров'я дітей та підлітків, шляхи їх вирішення: Матеріали наук.-практ. конф. – Х., 2010. – С. 10с13.

3. Rezan A. Kadir. Reproductive health in women with bleeding disorders [Text] / Rezan A. Kadir, Andra H. James // Treatment hemophilia. – 2009. – № 48. – Р. 1–13.

4. Коколина В.Ф. Гинекология детского и подросткового возраста [Текст] / В.Ф. Коколина. – М.: Медпрактика, 2006. – 368 с.

5. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков [Текст] / Е.А. Богданова. – М.: МИА, 2000. – 332 с.

6. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков [Текст]: Рук. для врачей / Ю.А. Гуркин. – СПб.: Фолиант, 2000. – 574 с.

7. Кравцова Я.В. Показатели пролактина, кортизола, тестостерона у девочек с ювенильными маточными кровотечениями [Текст] / Я.В. Кравцова, Р.А. Железная // Актуальные проблемы детской и подростковой эндокринологии: Тез. докл. науч.-практ. конф. – Х., 1995. – С. 59.

8. Миронова В.А. Особенности системы гипоталамус-гипофиз-яичники у женщин с ювенильными маточными кровотечениями в анамнезе [Текст] / В.А. Миронова, И.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 2. – С. 40–43.

9. Марчук Н.Ю. Нейроэндокринные нарушения менструального цикла [Текст] / Н.Ю. Марчук // Пробл. эндокринологии. – 2006. – № 1. – С. 44–56.

10. Endocrine regulation of menstruation [Text] / Henry N. Jabbour [et al.] // Endocrine reviews. – 2006. – № 27 (1). – Р. 17–46.

11. Wierman M.E. Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action [Text] / M.E. Wierman // Advances in Physiology Education. – 2007. – Vol. 31. – Р. 26–33.

12. Бабичев Н.В. Рецепторные механизмы действия половых гормонов. Может ли рецептор работать без лиганда [Текст] / Н.В. Бабичев // Пробл. эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 1. – С. 32–38.

13. Гаспарян Н.Д. Современные представления о механизмах регуляции сократительной деятельности матки: обзор [Текст] / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Карева // Рос. вестн. акушерства и гинекологии. – 2003. – № 2. – С. 13?18.

Статья поступила в редакцию 08.04.2013