

Гормонально-метаболический статус при пубертатных ремитирующих маточных кровотечениях



С.А. Левенец, О.Г. Верхошанова,
Д.А. Кашкалда

ГУ «Институт охраны здоровья детей
и подростков НАМН Украины», Харьков

Цель работы — изучить гормонально-метаболический статус у девочек с ремитирующими пубертатными маточными кровотечениями (ремПМК).

Материалы и методы. У 45 девочек 12–17 лет с ремПМК определяли содержание в крови лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Э₂), тестостерона (Т) иммуноферментным методом (реактивы «Гранум», Украина), секс-стероидсвязывающего глобулина (ССГ), инсулина (Ин) радиоизотопным методом (реактивы «Immunotech», Чехия), уровень глюкозы, общего холестерина, холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ХСЛПНП), очень низкой плотности (ХСЛПОНП), триглицеридов (ТГ). Рассчитывали индексы свободного эстрадиола (ИЭ_{2св}), свободного тестостерона (ИТ_{св}) и индекс НОМА. Контрольная группа — 75 девочек с регулярным менструальным циклом.

Результаты и обсуждение. При ремПМК на первом году после менархе (1-я группа) и через 1 год и более (2-я группа) отмечаются как идентичные гормонально-метаболические показатели, так и некоторые различия между показателями в этих группах. У пациенток 2-й группы регистрируется повышенный уровень ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ. Независимо от времени возникновения ремПМК содержание в крови общего Э₂ не отличается от контрольных значений, но у 26,3 % больных значительно повышен ИЭ_{2св}. Гипоэстрогенный вариант кровотечения имела каждая третья пациентка 2-й группы. Для больных 1-й группы наиболее характерной является нормоэстрогенемия. В обеих группах выявляется повышение концентрации в крови общего Т и у 36,1 % пациенток — высокий ИТ_{св}, но в 1-й группе это повышение менее выражено, чем во 2-й группе. У 20 % больных обеих групп обнаружена гиперинсулинемия и почти у 44,7 % — инсулинорезистентность (ИР). При отсутствии избыточной массы тела имеет место умеренная ИР (НОМА в пределах 3,5–4,4 усл. ед.), наблюдающаяся и при регулярном менструальном цикле. Выраженную ИР (индекс НОМА выше 5,5 усл. ед.) имеют только подростки с избыточной массой тела. У 38 % девочек с ремПМК концентрация в крови ТГ превышает возрастную норму и у 62 % уровень ХСЛПОНП не достигает нижней границы нормы.

Выводы. Независимо от времени появления ремПМК возникают на фоне повышенного содержания в крови Т, более выраженного при их возникновении через 1 год и позже после менархе. При появлении ремПМК через 1 год и более после менархе повышается уровень ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ. Для ремПМК на первом году после менархе характерной является нормоэстрогенная их форма, в отдаленный период чаще наблюдается гипоэстрогенный вариант кровотечения. Гиперэстрогенный тип ПМК имеют 26,3 % больных. У 44,7 % пациенток с ремПМК выявляется ИР разной степени выраженности, у большинства — дислипидемии неатерогенного характера.

Ключевые слова: пубертатные маточные кровотечения, гонадотропные гормоны, половые гормоны, липопротеиды.

В последние десятилетия распространенность нарушений менструальной функции (НМФ) в подростковом возрасте постоянно возрастает [1, 10]. Одной из форм НМФ в период полового созревания, требующих лечения в условиях стацио-

нара, являются пубертатные маточные кровотечения (ПМК). После перенесенных ПМК нередко возникают другие клинические варианты НМФ, а в детородном возрасте — даже снижение репродуктивных возможностей [3, 4, 12].

Стаття надійшла до редакції 16 листопада 2015 р.

У современных подростков ПМК отличаются выраженным клиническим полиморфизмом. Они могут появляться в разные сроки после менархе, часто рецидивируют, наблюдаются отклонения массы тела от оптимальной как в сторону снижения, так и значительного повышения, возникают на фоне хронических экстрагенитальных заболеваний [5—7, 13]. По мнению большинства исследователей, ПМК являются следствием физиологической незрелости механизмов регуляции репродуктивной системы в период ее созревания [8, 9].

При обследовании 250 девочек в возрасте 12—17 лет с ПМК, находившихся в клинике нашего института, установлено, что у 22 % из них кровотечения имели ремитирующий характер, то есть имели место необильные, но длительные кровянистые выделения из половых путей с непродолжительными «сухими» промежутками (от 3 до 10 дней). Причем ремитирующие ПМК (ремПМК) в два раза чаще наблюдались при их возникновении в первый год после менархе, чем в более отдаленный период (29,4 и 14,5 % соответственно; $P_p < 0,05$). Для выбора метода лечения любых НМФ, как и всякой другой патологии, необходимо иметь четкие представления о ведущих звеньях патогенеза.

Цель работы — изучить гормонально-метаболический статус у девочек с ремитирующими пубертатными маточными кровотечениями.

Материалы и методы

У 45 девочек 12—17 лет с ремПМК определяли содержание в сыворотке крови лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (E_2), тестостерона (Т) иммуноферментным методом (реактивы «Гранум», Украина), секс-стероидсвязывающего глобулина (ССГ), инсулина (Ин) радиоизотопным методом (реактивы «Immunotech», Чехия), уровень глюкозы (Г) в венозной крови. Рассчитывали индексы свободного эстрадиола (IE_{2cb}) и свободного тестостерона (IT_{cb}) по формулам:

$$IE_{2cb} = \frac{E_{2общ}}{ССГ} \times 100 \% \text{ и } IT_{cb} = \frac{T}{T_{общ}} \times 100 \%$$

Наличие инсулинрезистентности (ИР) определяли по индексу НОМА (Homeostatic Model Assesment), который рассчитывали по формуле:

$$НОМА = \frac{Ин (мкЕД/мл) \times Г (моль/л)}{22,5}$$

где Ин — уровень инсулина натощак, Г — уровень глюкозы в венозной крови натощак.

Кроме того, в сыворотке крови определяли уровень общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) на фотометре Сomau Multi (Польша). Содержание ХС в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов

очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по общепринятым методикам.

Обследованных больных с ремПМК разделили на две группы: 1-я группа — пациентки, у которых ПМК возникли в первый год после менархе, 2-я группа — через 1 год и более после менархе. Контрольную группу (КГ) составили 75 девочек-подростков того же возраста с регулярным менструальным циклом, обследованные на 5—7-й день менструального цикла. Девочек КГ также разделили на две группы: КГ₁ — обследованные в первый год после менархе, КГ₂ — обследованные через 1 год и более после менархе на 5—7-й день цикла.

Для оценки достоверности различий полученных результатов в сравниваемых группах использовали методы Вилкоксона — Манна — Уитни (u) и углового преобразования Фишера (ф). Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statgraphics Plus 5.0.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований у обследованных девочек-подростков выявлены некоторые отклонения гормональных показателей от контрольных значений (таблица).

Содержание в крови ССГ у здоровых девочек не зависело от времени обследования относительно менархе и составило в среднем ($65,1 \pm 2,6$) нмоль/л. Содержание этого глобулина в крови больных обеих групп достоверно не отличалось от контрольных данных (в 1-й группе — ($63,8 \pm 5,8$) нмоль/л, во 2-й группе — ($60,9 \pm 9,4$) нмоль/л).

Как следует из результатов исследования, представленных в таблице, у обследованных больных и у их ровесниц с регулярным менструальным циклом концентрация ФСГ и ПРЛ в обеих группах пациенток, а также ЛГ у больных 1-й группы не отличалось от контрольных значений. У девочек 2-й группы содержание в крови ЛГ оказалось увеличенным как по сравнению с контрольными значениями, так и с показателями 1-й группы ($P_u < 0,05$). Важным показателем гонадотропной функции гипофиза является соотношение ЛГ/ФСГ. У пациенток 2-й группы этот коэффициент достоверно увеличен по сравнению с контролем ($P_u < 0,05$). Таким образом, для ремПМК при их появлении через 1 год и более после менархе характерно повышение концентрации в крови ЛГ и, соответственно, коэффициента ЛГ/ФСГ.

Анализ результатов исследования уровня половых гормонов показал, что, независимо от времени их возникновения, у пациенток с этим вариантом ПМК выявляется достоверно более высокая концентрация в крови Т, а средние значения уровня E_2 не отличаются от контрольных данных. Значительное повышение IT_{cb} в обеих группах определялось с одинаковой частотой (36,1 %), то есть более чем у трети девочек ремПМК возника-

Таблиця

Показатели гормонального статуса при ремПМК, возникшего в первый год после менархе и позже

Показатели	1-я группа		КГ ₁		2-я группа		КГ ₂	
	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m
ЛГ, мМЕ/мл	23	6,33 ± 1,12	24	4,85 ± 0,40	17	11,27 ± 2,11**	20	5,71 ± 0,53
ФСГ, МЕ/мл	23	6,69 ± 0,81	24	7,98 ± 0,62	17	6,03 ± 0,77	20	6,14 ± 0,60
ЛГ/ФСГ	23	1,03 ± 0,18	24	0,65 ± 0,05	17	1,98 ± 0,31**	20	1,07 ± 0,12
ПРА, мМЕ/л	20	308,04 ± 25,90	23	319,75 ± 25,1	15	74,99 ± 24,66	18	291,47 ± 31,92
Э, нмоль/л	20	0,35 ± 0,05	23	0,31 ± 0,02	15	0,30 ± 0,04	20	0,36 ± 0,06
Т, нмоль/л	19	1,86 ± 0,24*	19	0,80 ± 0,10	13	2,88 ± 0,33**	20	1,96 ± 0,27
ИЭ _{2св} , усл. ед.	9	0,61 ± 0,11	23	0,40 ± 0,02	9	0,40 ± 0,07	20	0,36 ± 0,06
ИТ _{св} , усл. ед.	9	4,21 ± 0,79*	19	1,23 ± 0,10	10	7,25 ± 2,13*	20	3,12 ± 0,18

Примечание. *P_u < 0,05 по сравнению с контрольной группой; **P_u < 0,02 по сравнению с 1-й группой.

ют на фоне повышенного уровня Т_{св}. В то же время, несмотря на нормальный средний уровень Э₂, определение ИЭ_{2св} у 26,3 % больных обеих групп обнаружило значительное превышение контрольных значений (выше 90 %), что свидетельствует о гиперэстрогенном типе ПМК у них. Гипоэстрогенный вариант кровотечения имела каждая третья пациентка 2-й группы, который не обнаружен у больных 1-й группы, то есть ремПМК у каждой четвертой девочки возникают на фоне гиперэстрогенемии и при их появлении через 1 год после менархе и позже у трети — на фоне гипоэстрогенемии. Для подростков с ремПМК, возникшем на первом году после менархе, наиболее характерной является нормоэстрогенемия.

Гиперинсулинемия (уровень Ин выше 25 мкМЕ/л) зарегистрирована у 20,0 % обследованных подростков. Наличие ИР (индекс НОМА более 3,5 усл. ед.) выявлен у 44,7 % больных. Следует подчеркнуть, что при нормальной массе тела у трети девочек определяли умеренную ИР (индекс НОМА в пределах 3,5—4,5 усл. ед.), которая обнаруживается и у 3—8 % девочек с регулярным менструальным циклом [2, 11]. Высокую ИР (от 5,5 до 17 усл. ед.) имели только пациентки с избыточной массой тела.

Исследование показателей липидного спектра крови у пациенток с ремПМК выявило умеренное повышение уровней (выше 75, но ниже 90 % относительно контроля) в обеих группах с одинаковой частотой ТГ (у 38 %), ОХС (у 17 %) и снижение содержания ХСЛПВП (у 18,2 %). В то же время следует отметить, что у 37,2 % пациенток регистрировали увеличение уровня ХСЛПВП, а у 62 % — снижение ХСЛПОНП, что, возможно, связано с высокой активностью компенсаторных механизмов у этих подростков в ответ на повышенное содержание ТГ.

Выводы

Таким образом, у девочек-подростков с ремитирующими пубертатными маточными кровотечениями,

возникшими в первый год после менархе и позже, отмечаются как идентичные гормонально-метаболические показатели, так и некоторые различия. Так, независимо от времени возникновения ремитирующих пубертатных маточных кровотечений, содержание в крови общего эстрадиола не отличается от контрольных значений, выявляется повышение концентрации в крови общего и свободного тестостерона. У большинства девочек с кровотечениями, возникшими через 1 год и более после менархе, регистрируется повышенный уровень лютеинизирующего гормона и соотношение лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. У каждой четвертой девочки с ремитирующими пубертатными маточными кровотечениями увеличен уровень свободного эстрадиола.

У 20 % больных обеих групп обнаруживается гиперинсулинемия и почти у половины — инсулинорезистентность. Но при отсутствии избыточной массы тела имеет место умеренная инсулинорезистентность, которая наблюдается и при регулярном менструальном цикле. Выраженную инсулинорезистентность (индекс НОМА выше 5,5 усл. ед.) имеют только подростки с избыточной массой тела.

Независимо от времени появления ремитирующих пубертатных маточных кровотечений более чем у трети пациенток концентрация в крови триглицеридов превышает возрастную норму и одновременно наблюдается снижение уровня холестерина липопротеинов очень низкой плотности, то есть наличествует дислипидемия неатерогенного характера.

Все полученные результаты не позволяют оценивать инсулинорезистентность при ремитирующих пубертатных маточных кровотечениях как проявление метаболического синдрома. Однако пациентки с избыточной массой тела, выраженной инсулинорезистентностью и триглицеридемией нуждаются в динамическом обследовании с целью раннего выявления метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселова Н.М. Маточные кровотечения пубертатного периода (патогенез, диагностика, лечение): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — М., 2007. — 41 с.
2. Диннік В.О. Клінічний перебіг пубертатних маткових кровотеч в залежності від характеру статевого дозрівання // Вісн. наук. досліджень. — 2005. — № 2. — С. 129—131.
3. Диннік О.О. Характер соматичної патології у дівчат-підлітків із пубертатними матковими кровотечами // Таврический медицинский биологический вестник. — 2012. — Т. 15, № 2, ч. 2 (58). — С. 99—101.
4. Кузнецова Н.В. Состояние репродуктивной системы у женщин с патологическим становлением менструальной функции // Современная профилактика, диагностика и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии: сб. науч. трудов. — М., 2000. — С. 89.
5. Левенець С.А., Дынник В.А., Начетова Т.А. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков. — Х.: Точка, 2012. — 196 с.
6. Левенець С.А., Дынник В.А., Начетова Т.А. Содержание в крови инсулина и лептина при НМФ у девочек // Левенець С.А., Дынник В.А., Начетова Т.А. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков. — Х.: Точка, 2012. — С. 94—101.
7. Лободина И.М. Маточные кровотечения пубертатного периода (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2007. — № 4. — С. 55—71.
8. Щербина М.О., Диннік О.О., Мамешина С.В. Клінічний перебіг пубертатних маткових кровотеч залежно від маси тіла // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2011. — № 4. — С. 226—230.
9. Hickey M., Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management // Hum. Reprod. Update. — 2003. — Vol. 9, N 5. — P. 493—504.
10. McEvoy M., Chang J., Coupey S.M. Common menstrual disorders in adolescence: nursing interventions // Am. J. Matern. Child. Nurs. — 2004. — Vol. 29 (1). — P. 41—49.
11. Moran A., Jacobs D.R., Steinberger J. et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children // Diabetes. — 1999. — N 10. — P. 2039—2044.
12. Philipp C.S., Miller C.H., Faiz A. et al. Screening women with menorrhagia for underlying bleeding // Haemophilia. — 2005. — Vol. 11, N 5. — P. 497—503.
13. Strickland J.L., Wall J.W. Abnormal uterine bleeding in adolescents // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. — 2003. — Vol. 30, N 2. — P. 321—335.

Гормонально-метаболический статус при пубертатных ремитивных матковых кровотечениях

С.О. Левенець, О.Г. Верхошанова, Д.А. Кашкалда

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

Мета роботи — вивчити гормонально-метаболический статус у дівчаток із ремитивними пубертатними матковими кровотечениями (ремПМК).

Матеріали та методи. У 45 дівчаток 12—17 років з ремПМК визначали вміст у крові лютеїнізувального (ЛГ), фолікулостимулювального гормонів (ФСГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E_2), тестостерону (Т) імуноферментним методом (реактиви «Гранум», Україна), секс-стероїдзв'язувального глобуліну (ССГ), інсуліну (Ін) радіоізотопним методом (реактиви «Immunotech», Чехія), рівень глюкози, загального холестерину, холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), низької щільності (ХСЛПНЩ), дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ). Розраховували індекси вільного естрадіолу (IE_{2b}), вільного тестостерону (IT_b) та індекс НОМА. Контрольна група — 75 дівчаток з регулярним менструальним циклом.

Результати та обговорення. При ремПМК на першому році після менархе (1-ша група) і через 1 рік і більше (2-га група) відзначаються як ідентичні гормонально-метаболическі показники, так і деякі відмінності між показниками в цих групах. У пацієнток 2-ї групи реєструється підвищення рівня ЛГ і співвідношення ЛГ/ФСГ. Незалежно від часу виникнення ремПМК вміст у крові загального E_2 не відрізняється від контрольних значень, але у 26,3 % хворих значно підвищений IE_{2b} . Гіпоестрогенний варіант кровотечі мала кожна третя пацієнтка 2-ї групи. Для хворих 1-ї групи найхарактерніша нормоестрогенія. В обох групах виявляється підвищення концентрації в крові загального Т і у 36,1 % пацієнток — високий IT_b , але в 1-ї групі це підвищення менше виражене, ніж у 2-ї групі. У 20 % хворих обох груп виявляється гіперінсулінемія і майже у 44,7 % — інсулінорезистентність (ІР). За відсутності надлишкової маси тіла наявна помірна ІР (НОМА в межах 3,5—4,4 ум. од.), що спостерігається і при регулярному менструальному циклі. Виражену ІР (індекс НОМА вище 5,5 ум. од.) мають тільки підлітки з надлишковою масою тіла. У 38 % дівчаток із ремПМК концентрація в крові ТГ перевищує вікову норму і в 62 % рівень ХСЛПДНЩ не досягає нижньої межі норми.

Висновки. Незалежно від часу появи ремПМК виникають на тлі підвищеного вмісту в крові Т, більш вираженого при їх виникненні через 1 рік і пізніше після менархе. При появі ремПМК через 1 рік і більше після менархе підвищується рівень ЛГ і співвідношення ЛГ/ФСГ. Для ремПМК на першому році після менархе характерна нормоестрогенна їх форма, у віддалений період частіше спостерігається гіпоестрогенний варіант кровотечі. Гіперестрогенний тип ПМК мають 26,3 % хворих. У 44,7 % пацієнток із ремПМК виявляється ІР різного ступеня вираженості, у більшості — дисліпідемії неатерогенного характеру.

Ключові слова: пубертатні маткові кровотечі, гонадотропні гормони, статеві гормони, ліпопротеїди.

Hormonal and metabolic status at remittent pubertal uterine bleeding

S.O. Levenets, O.G. Verhoshanova, D.A. Kashkald

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The aim — to study the hormonal and metabolic status in girls with remittent pubertal uterine bleeding (PUB).

Materials and methods. Levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), estradiol (E_2), and testosterone (T) levels were measured by ELISA («Granum» reagents, Ukraine); sex steroid-binding globulin (SSBG) and insulin (In) contents — with using radioisotope method («Immunotech» reagents, Czech Republic); as well as glucose, total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol (LDL), very low density lipoprotein cholesterol (VLDL), and triglycerides (TG) were measured in 45 girls, aged 12—17 years old, with remittent PUB.

Free estradiol (IE_{2f}), free testosterone (IT_f) and HOMA indices were also measured in our study. The control group included 75 girls with a regular menstrual cycle.

Results and discussion. When remittent PUB occurs during the first year after menarche (Gr. I) or 1 year later (Gr. II) we found identical hormonal and metabolic parameters as well as some differences in the findings in both groups of patients. The increased LH level and LH/FSH ratio are recorded in patients from Gr. 2. Regardless of the time of PUB occurrence, blood total E_2 content does not differ from the control values, but 26.3 % patients have significantly increased IE_{2f} . Hypoestrogenic variant of bleeding had every third patient from Gr. 2, and normal estradiol level more typical for patients from Gr. 1. Elevated blood concentration of total testosterone is observed in both groups of examined children, high IT_f has been registered in 36.1 % of patients, but in Gr. 1 this increase is less pronounced vs Gr. 2. Hyperinsulinemia has been revealed in 20 % of patients in both groups, insulin resistance (IR) has been found almost in 44.7 %. Moderate IR (HOMA within 3.5–4.4 U) is observed in the absence of overweight, which is also typical at regular menstrual cycle. Expressed IR (HOMA above 5.5 U) is observed only in teenagers with overweight. 38 % of girls with remittent PUB blood have increased TG concentration, and 62 % patients have VLDL level below lower limit.

Conclusions. Regardless of the time of occurrence, remittent PUB arises on a background of elevated testosterone level, the bleeding is more pronounced when it occurs a year or more after menarche. The level of LH and LH/FSH ratio increases when remittent PUB occurs a year or more after menarche. For remittent PUB on the first year after menarche more typical is normoestrogenic form, whereas a hypoestrogenic variant of bleeding is observed more often in the remote period. Hyperestrogenic type of PUB have 26.3 % of patients. IR of various degrees has been revealed in 44.7 % of patients with remittent PUB, majority patients have non atherogenic dyslipidemia.

Key words: pubertal uterine bleeding, gonadotropic hormones, sex hormones, lipoproteins.