

Клинико-гормональные связи при вторичной аменорее у девочек-подростков



Т.А. Начетова

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

Цель работы — выяснить связь между клиническими симптомами и уровнем половых гормонов в крови при вторичной аменорее (ВА) у девочек-подростков.

Материалы и методы. Проведено клиническое и гормональное (эстрадиол (Э₂), тестостерон (Т), прогестерон (ПГ)) обследование 147 13–17-летних пациенток с ВА и 68 девочек с регулярным менструальным циклом (группа сравнения). Учитывали характер менструальной функции (МФ) до возникновения ВА, частоту раннего и позднего менархе, продолжительность задержки менструации, наличие гирсутизма, размеры матки и изменение структуры яичников по данным УЗИ органов малого таза, типы кольпоцитогамм (КЦГ), индекс массы тела (ИМТ), балл развития вторичных половых признаков (БРВПП).

Результаты и обсуждение. У пациенток с ВА выявлены закономерные связи Э₂ и Т с ИМТ, БРВПП, характером МФ до возникновения ВА. Установлена связь Э₂ и ПГ с длительностью ВА, а Т — с наличием гирсутизма. В то же время у больных с ВА отсутствовали связи половых гормонов с размерами матки и структурой яичников, типом КЦГ, возрастом менархе.

Выводы. У девочек-подростков с ВА сохраняются связи половых гормонов с такими клиническими признаками, как ИМТ, БРВПП, характер МФ до возникновения ВА, длительность ВА, наличие гирсутизма. Данные о несоответствии типа КЦГ, размеров матки и уровня Э₂ в сыворотке крови могут свидетельствовать о нарушении рецептивности матки к Э₂ как одном из звеньев патогенеза ВА в период пубертата.

Ключевые слова: девочки-подростки, вторичная аменорея, эстрадиол, тестостерон, прогестерон.

Одной из наиболее важных задач современной медицины является сохранение репродуктивного здоровья населения. Фактором, во многом его определяющим, в ближайшие 10–15 лет является репродуктивный потенциал девочек-подростков. Результаты динамических профилактических осмотров больших контингентов школьниц показали, что за 30 лет распространенность нарушений менструальной функции (НМФ) в период пубертата увеличилась в 2 раза [6]. Это относится и к вторичной аменорее (ВА), являющейся одним из наиболее прогностически неблагоприятных вариантов эндокринзависимой гинекологической патологии.

ВА может иметь различный патогенез, поэтому практикующий врач на основании клинических

данных должен составить представление о наиболее вероятных нарушениях в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе.

Известно, что у девочек эстрадиол (Э₂) обеспечивает формирование половой системы по женскому типу, развитие женских вторичных половых признаков в период пубертата, рост и развитие матки. Анδροгены стимулируют развитие лобкового и подмышечного оволосения, рост костей в длину, активность сальных желез и волосяных фолликулов, участвуют в регуляции развития и регрессии фолликулов в яичнике. Поэтому уже при первичном осмотре больной можно предположить наличие тех или иных отклонений в ее гормональном статусе. Следует учитывать, что одни и те же клинические признаки, например,

Стаття надійшла до редакції 10 грудня 2014 р.

Начетова Тетяна Анатоліївна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділення дитячої гінекології
61153, м. Харків, просп. 50-річчя ВЛКСМ, 52-А
Тел. (0572) 62-41-27. E-mail: doc67@list.ru

гирсутизм, возникают не только в результате гормональных нарушений, но и при значительном повышении чувствительности к андрогенам волосяных фолликулов при нормальном содержании уровня мужских половых гормонов в сыворотке крови [1, 3, 10].

Что касается взаимодействия прогестерона (ПГ) с органами-мишенями, то в литературных источниках в основном представлены данные о значении ПГ в подготовке организма к зачатию и поддержке беременности [5], а взаимосвязь с клиническими проявлениями НМФ практически не изучена. Остается недостаточно исследованной зависимость клинических признаков при ВА от содержания в крови Э₂ и тестостерона (Т), несмотря на большую практическую значимость проблемы.

Цель работы – выяснить связи между клиническими симптомами и уровнем половых гормонов в крови при вторичной аменорее у девочек-подростков.

Материалы и методы

Обследовано 280 девочек в возрасте 13–17 лет, находившихся в клинике ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» по поводу ВА. У 147 пациенток в сыворотке крови определяли содержание Т, Э₂, у 46 – ПГ радиоиммунным методом (установка «Наркотест», реактивы Immunotech, Чехия).

Индекс массы тела (ИМТ), сумму баллов развития вторичных половых признаков (БРВП) рассчитывали по общепринятым методикам (С.А. Левенец и соавт., 2011). Ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и яичников проводили на цифровой системе ультразвуковой диагностики SA-8000 Live (Medison, LTD, Корея). Всем девочкам выполняли кольпоцитологические исследования (КЦИ). К I типу кольпоцитогрaмм (КЦГ) относили клеточную картину, представленную парабазальным эпителием и немногочисленными клетками базального эпителия, ко II типу – клетками всех рядов промежуточного эпителия. При III типе КЦГ наряду с клетками нижних рядов поверхностного слоя присутствовали клетки верхних рядов промежуточного эпителия, при IV типе КЦГ была представлена клетками верхних рядов поверхностного эпителия.

Группу сравнения (ГС) составили 68 девочек того же возраста с регулярным менструальным циклом. У всех законных представителей больных с ВА и подростков из ГС, а также у девочек, достигших 14-летнего возраста, получены информированные согласия на проведение исследования, которое одобрено Комитетом по биоэтике ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины».

Статистические гипотезы проверяли с помощью критерия Стьюдента, Вилкоксона–Манна–

Уитни, углового преобразования Фишера. Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета программ Statgraphics.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у 53,2 % девочек-подростков, обратившихся по поводу ВА, данное заболевание возникало в 15–16-летнем возрасте, у 31,8 % – в 17 лет, и лишь у 15,0 % – в 13–14 лет.

Анализ ИМТ показал, что нормальные его значения имели только 53,9 % девочек с ВА. У каждой четвертой (у 25,4 %) наблюдали дефицит веса и значительно реже – избыточную массу тела или ожирение (у 11,8 и 8,9 % соответственно).

При оценке полового развития обратил на себя внимание тот факт, что у 15,0 % больных с ВА имело место замедление темпов полового созревания.

Средний возраст менархе составил 13 лет 4 мес ± 4 мес по сравнению с 12 годами 9 мес ± 1 мес в популяции ($p < 0,05$). Менархе наступило своевременно у 76,1 % девочек-подростков с ВА, ранее менархе (до 11 лет) было у 4,6 % обследованных, позднее – у 19,3 % больных с ВА.

Менструальный возраст (МВ) до 2-х лет регистрировали у девочек достоверно реже, чем МВ более 2-х лет (42,5 и 57,5 % соответственно, $P_0 < 0,05$). Задержка менструации на 6 мес была у 32,8 % обследованных, на 7–12 мес – у 43,9 %, более одного года – у 23,2 % девочек с ВА.

Установлено, что гирсутизм практически отсутствовал (менее 4 баллов по шкале Ферримана–Галвея) у 63,9 % больных, его незначительные проявления (от 4 до 14 баллов) были у 27,5 % девочек с ВА, а выраженные (более 15 баллов) – у 8,6 % обследованных. Акне наблюдали у 53 (18,9 %) больных.

Данные КЦИ свидетельствовали о наличии нормальной эстрогенной насыщенности организма (I тип КЦГ) у 43,6 % обследованных, признаки умеренной гипоэстрогении (II тип КЦГ) были у 19,6 % пациенток, выраженная гипоэстрогения (III и IV тип КЦГ) – у 36,8 % больных.

При проведении УЗД органов малого таза установлено, что гипоплазия матки наблюдалась у 77,9 % девочек с ВА. Более чем у половины обследованных (67,5 %) яичники имели нормальную структуру, почти в два раза реже (28,9 %) – мультифолликулярную, а признаки персистенции фолликула были лишь в единичных случаях (3,6 % больных). Классический комплекс ультразвуковых признаков синдрома поликистозных яичников (увеличение размеров яичника в сочетании с признаками уплотнения капсулы и наличием синдрома «ожерелья») у девочек-подростков в нашем исследовании не зарегистрирован.

Обращал на себя внимание тот факт, что несоответствие между типом КЦГ и степенью выраженности гипоплазии матки было у 55,6 % об-

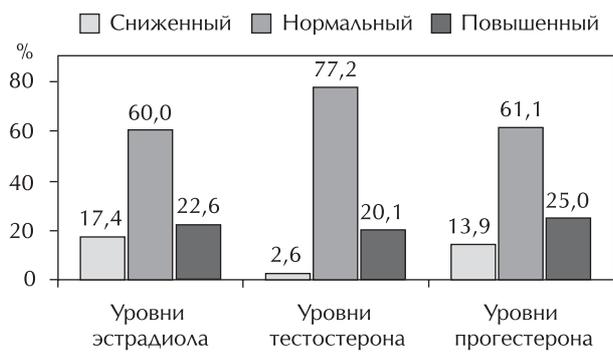


Рис. 1. Частота различных уровней половых гормонов у девочек с ВА

следованных. При I типе КЦГ у 36,7 % наблюдалась выраженная, у 26,7 % — умеренная гипоплазия матки, а при III и IV типе КЦГ 9,8 % больных характеризовались нормальными размерами матки.

При изучении особенностей содержания половых гормонов в сыворотке крови установлено, что содержание E_2 в сыворотке крови ($M \pm SD$) составило ($0,28 \pm 0,19$) нмоль/л (медиана (Me) 0,24 нмоль/л), что соответствовало данным девочек из ГС ($(0,26 \pm 0,15)$ нмоль/л, Me 0,24 нмоль/л). Концентрация ПГ в сыворотке крови у больных с ВА ($(0,66 \pm 0,28)$ нг/мл; Me 0,63 нг/мл) также достоверно не отличалась от этого показателя у девочек с регулярным менструальным циклом ($(0,66 \pm 0,24)$ нг/мл; Me 0,56 нг/мл). В то же время уровень Т у пациенток с ВА ($(3,29 \pm 1,38)$ нмоль/л; Me 3,12 нмоль/л) достоверно ($P_u < 0,05$) превышал аналогичный показатель в ГС ($(2,91 \pm 1,51)$ нмоль/л; Me 2,78 нмоль/л).

Однако, как показано на рис. 1, это было следствием высокой частоты снижения и повышения уровня исследуемых гормонов.

Полученные результаты согласуются с общепринятым мнением о том, что ВА возникает в

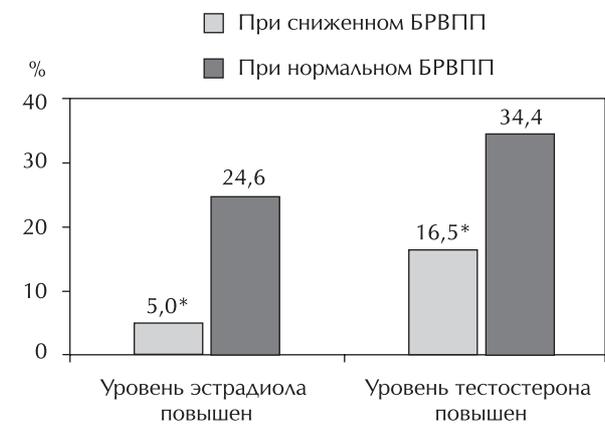


Рис. 2. Частота повышенных уровней E_2 и Т при различных показателях БРВПП

результате снижения уровня эстрогенов или может быть следствием гиперандрогении. В последнее время в литературных источниках появляются сведения о том, что в период пубертата при задержках менструации до 6 мес возможна относительная гиперэстрогения [2]. Низкий уровень андрогенов в сыворотке крови при этом регистрируется редко и может быть следствием гипогонадотропного гипогонадизма [7] или снижения функционального резерва яичников [9].

При изучении клинко-гормональных параллелей при ВА у девочек-подростков установлено, что при нормальной массе тела и ее дефиците гипоэстрогения наблюдалась в три раза чаще, чем при избыточной массе тела и ожирении (18,4 и 6,2 % соответственно; $P_\phi < 0,05$). В то же время при нормальных и сниженных значениях ИМТ гипертестостеронемия была в два раза реже, чем при его повышении (16,5 и 34,8 % соответственно; $P_\phi < 0,05$). Полученные данные могут являться результатом того, что внегонадный синтез эстрогенов в жировой ткани более выражен при повышенных значениях ИМТ, чем при нормальных или сниженных его показателях [5]. Причиной повышения уровня Т при избыточной массе тела и ожирении являются нередко возникающие на их фоне гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [8].

Результаты исследования свидетельствовали о том, что при снижении БРВПП гиперэстрогения имела место в пять раз, а гипертестостеронемия — в два раза реже, чем при нормальных показателях БРВПП (рис. 2).

Во время проведения обратного анализа установлено, что при гипоэстрогении снижение БРВПП регистрируется в 7 раз чаще, чем при гиперэстрогении (21,7 и 3,1 % соответственно; $P_\phi < 0,05$).

Анализ данных менструального анамнеза показал, что при МВ до 2-х лет гипоэстрогения наблюдается достоверно чаще, чем при большем МВ (9,4 и 20,7 % соответственно; $P_\phi < 0,05$). То же было характерно и для сниженного уровня ПГ (22,2 % при МВ до 2-х лет и 4,0 % пациенток с МВ более 2-х лет; $P_\phi < 0,05$). Установлено, что связи между такими признаками, как возраст менархе и уровни половых гормонов, на момент обследования у девочек-подростков с ВА отсутствовали.

Эти же половые гормоны находились во взаимосвязи с длительностью задержки менструации. При ВА, продолжавшейся более 1 года, гипоэстрогения наблюдалась в три раза чаще, чем при более короткой (6–12 мес) аменорее (7,4 и 24,5 % соответственно; $P_\phi < 0,05$). В то же время при более длительной ВА чаще, чем при ВА с более коротким сроком задержки менструации, отмечали повышенный уровень ПГ (50,0 и 12,9 % соответственно; $P_\phi < 0,05$).

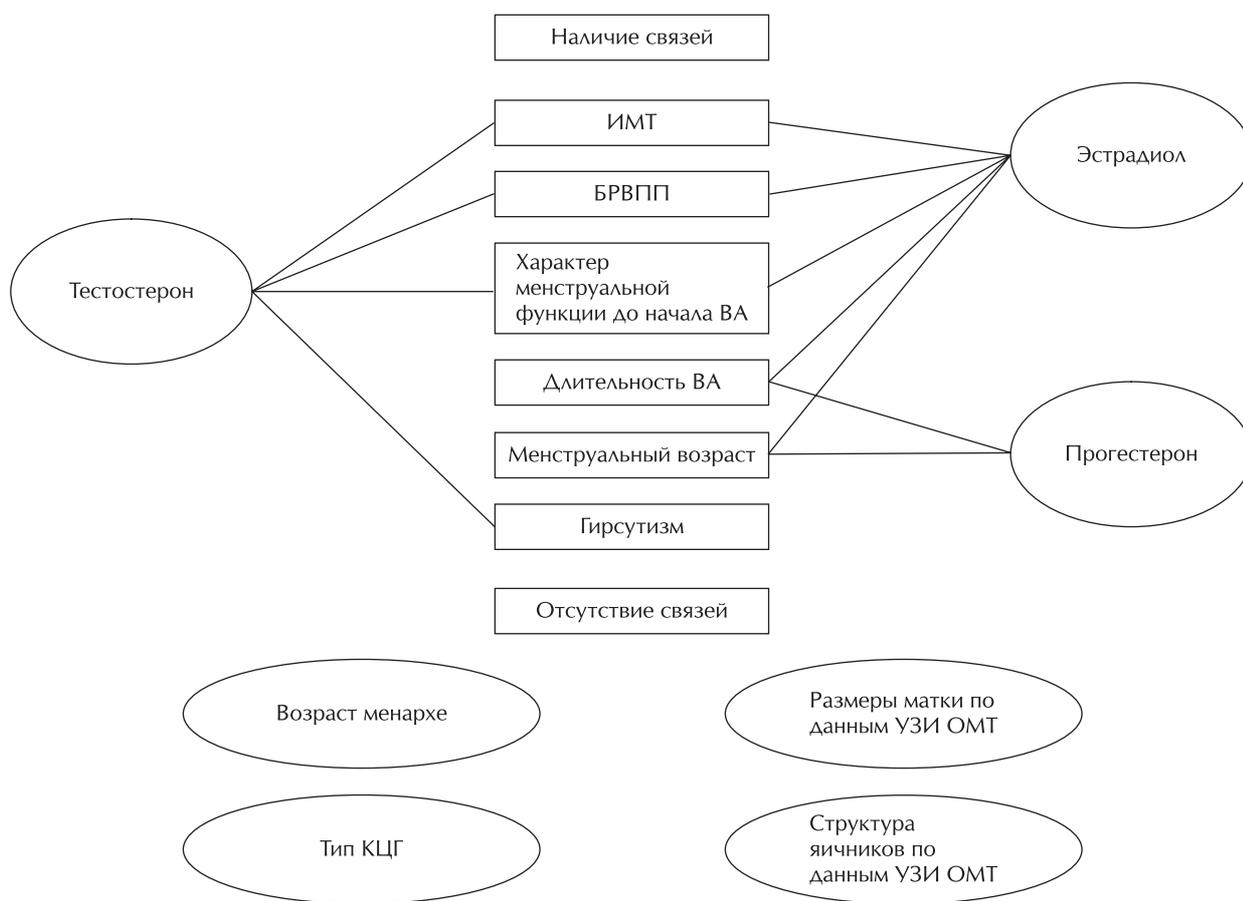


Рис. 3. Клинико-гормональные связи при ВА у девочек-подростков

Уровни E_2 и Т были связаны и с характером МФ, предшествовавшей возникновению ВА. Так, при ВА, начавшейся после длительного периода регулярных менструаций, гипоэстрогенемия наблюдалась в три раза чаще, чем при ВА, возникшей после других НМФ или с менархе (37,5 и 12,5 % соответственно; $P_\phi < 0,05$). При ВА, наступившей после других НМФ, повышенный уровень Т имел место у 31,0 % обследованных, в то время как в группе пациенток с ВА с менархе его регистрировали только у 17,4 % девочек и лишь в единичных случаях (3,6 %) у больных с ВА, наступившей после регулярного менструального цикла.

При проявлениях гирсутизма более 4 баллов по шкале Ферримана–Галлвея чаще отмечалось повышение уровней Т, чем при менее выраженном гирсутном синдроме (29,1 и 15,2 % соответственно; $P_\phi < 0,05$). При сопоставлении уровня Т и клинических данных установлено, что у больных с повышенным уровнем Т гирсутизм более 4 баллов по шкале Ферримана–Галлвея регистрировался значительно чаще, чем при нормальной и сниженной концентрации в крови данного гормона (46,7 и 66,7 % соответственно; $P_\phi < 0,05$). Хорошо известно, что андрогены во многом определяют характер распространения оволосения и его интенсивность [10]. Это объясняет высокую распространенность

выраженных проявлений гирсутизма у больных с повышением Т.

Клинико-гормональные связи при ВА у девочек-подростков представлены в виде схемы на рис. 3.

При КЦГ I типа у 19,6 % обследованных обнаруживали гипоэстрогенемиию, а при КЦГ III и IV типа у 22,3 % девочек с ВА была гиперэстрогенемия. Обращал на себя внимание факт отсутствия зависимости размеров матки от уровня E_2 , хотя, как было показано в наших предыдущих исследованиях [4], у девочек с регулярным менструальным циклом обнаруживалась прямая корреляционная зависимость между объемом матки и величиной индекса свободного E_2 . Выявлено, что только 14,1 % больных с гипоплазией матки характеризуются наличием гипоэстрогенемии, а 26,1 % пациенток с гипоэстрогенемией имеют нормальные размеры матки.

Выводы

1. Результаты исследования свидетельствуют о наличии закономерных взаимосвязей у девочек-подростков с вторичной аменореей между уровнями эстрадиола и тестостерона с индексом массы тела, баллом развития вторичных половых признаков, состоянием менструальной функции до наступления вторичной аменореи. Уровни

эстрадиола и прогестерона связаны с длительностью вторичной аменореи, а уровень тестостерона — с наличием гирсутного синдрома.

2. Полученные данные о несоответствии типа кольпоцитогрaмм, размеров матки и уровня эстра-

диола в сыворотке крови могут свидетельствовать о нарушении рецептивности к эстрадиолу органов-мишеней как одном из звеньев патогенетического механизма формирования вторичной аменореи в период пубертата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захурдаева Л.Д. Эстрогены: биологические и фармакологические эффекты // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2010. — № 8. — С. 41—45.
2. Карлушенко Н.А. Роль эндокринных и иммунных нарушений в генезе олигоменореи и аменореи у девочек-подростков при нервной анорексии: автореф. дис. ...канд. мед. наук. — СПб, 2011. — 20 с.
3. Кутлубаева Э.Р. Клинико-патогенетическое обоснование лечения больных с синдромом поликистозных яичников: автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Челябинск, 2008. — 21 с.
4. Левенец С.А., Начьотова Т.А. Индекс свободного эстрадиола при вторичной аменорее у девочек-подростков // Украинский журнал дитячої ендокринології. — 2013. — № 4. — С. 20—23.
5. Леонова З.А., Флоренсов В.В. Синтез и функции женских половых гормонов // Сибирский медицинский журнал. — 2013. — № 2. — С. 10—16.
6. Левенец С.О., Начьотова Т.А., Перевозчиков В.В. та ін. Поширеність розладів функції статевої системи серед сучасних дівчаток та дівчат-підлітків та чинники ризику їх виникнення // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2010. — № 6. — С. 94—96.
7. Трифонова Е.В. Оптимизация диагностики и лечения девочек-подростков с гипогонадотропным гипогонадизмом: автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец.: 14.00.01 «Акушерство и гинекология». — М., 2009. — 25 с.
8. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications // Endocr. Rev. — 2012. — Vol. 33, N 6. — P. 981—1030.
9. Gleicher N., Kim A., Weghofer A. et al. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve // Hum. Reprod. — 2013. — Vol. 28, N 4. — P. 1084—1091.
10. Idkowiak J., Lavery G.G., Dhir V. et al. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess // Eur. J. Endocrinol. — 2011. — Vol. 165 (2). — P. 189—207.

Клініко-гормональні зв'язки при вторинній аменорейі в дівчат-підлітків

Т.А. Начьотова

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

Мета роботи — з'ясувати зв'язки між клінічними симптомами і рівнем статевих гормонів у крові при вторинній аменорейі (ВА) у дівчат-підлітків.

Матеріали та методи. Проведено клінічне та гормональне (естрадіол (Е₂), тестостерон (Т), прогестерон (ПГ)) обстеження 147 13—17-річних пацієнток із ВА і 68 дівчат із регулярним менструальним циклом (група порівняння). Враховували характер менструальної функції (МФ) до виникнення ВА, частоту раннього і пізнього менархе, тривалість затримки менструації, наявність гирсутизму, розміри матки і зміну структури яєчників за даними УЗД органів малого таза, типи кольпоцитогрaмм (КЦГ), індекс маси тіла (ІМТ), бал розвитку вторинних статевих ознак (БРВСО).

Результати та обговорення. У пацієнток із ВА виявлено закономірні зв'язки Е₂ і Т з ІМТ, БРВСО, характером МФ до виникнення ВА. Встановлено зв'язок Е₂ і ПГ із тривалістю ВА, а Т — із наявністю гирсутизму. У той же час у хворих із ВА були відсутні зв'язки статевих гормонів з розмірами матки і структурою яєчників, типом КЦГ, віком менархе.

Висновки. У дівчат-підлітків із ВА зберігаються зв'язки статевих гормонів з такими клінічними ознаками, як ІМТ, БРВСО, характер МФ до виникнення ВА, тривалість ВА, наявність гирсутизму. Дані про невідповідність типу КЦГ, розмірів матки й рівня Е₂ в сироватці крові можуть свідчити про порушення рецептивності матки до Е₂ як одну з ланок патогенезу ВА в період пубертату.

Ключові слова: дівчата-підлітки, вторинна аменорея, естрадіол, тестостерон, прогестерон.

Clinical and hormonal relationships in adolescent girls with secondary amenorrhea

T.A. Nachetova

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

The aim is to clarify relationships between clinical symptoms and the blood level of sex hormones in adolescent girls with secondary amenorrhea (SA).

Materials and methods. A clinical and hormonal investigation (estradiol-E₂, testosterone — T, progesterone — PG) in 147 patients with SA aged 13—17 years, and 68 girls with regular menstrual cycles (control group) was done. The author intended to identify: the nature of menstrual function (MF) before SA onset, the frequency of early and late menarche, duration of menstruation delay, presence of hirsutism, uterine size and changes in the structure of ovaries according to the ultrasound data of the pelvic organs, colpocytogram types (CCGT), body mass index (BMI), the score of secondary sex characteristics (SSSC).

Results and discussion. In patients with SA have been revealed the relationships between E₂ and T with BMI, SSSC and MF nature before SA onset. Moreover, it has been established the relationship between PG and E₂ with the duration of SA, and between T with the presence of hirsutism. At the same time, in patients with SA no relations have been registered between sex hormones with uterus size, ovaries structure, CCGT, and the age of menarche.

Conclusions. In adolescent girls with SA saved relationships of sex hormones with such clinical parameters as BMI, SSSC, and MF nature before SA onset, presence of hirsutism, duration of SA. Data about discrepancy of CCGT type, uterine size and level of E₂ in serum may indicate the disorder of uterus receptivity to E₂ as one of the pathogenesis element of SA during puberty.

Key words: adolescent girls, secondary amenorrhea, estradiol, testosterone, progesterone.