

## SOME PARAMETRES OF ADAPTATION HORMONES IN ADOLESCENT GIRLS BORN BY MOTHERS WITH PREECLAMPSIA

*N.S.Tolkach, E.B.Yakovleva, O.K.Miezhova*

**Abstract.** The paper deals with findings pertaining to some parameters of adaptation hormones in adolescent girls, born by mothers with preeclampsia. A change of the hormone levels of the adrenal cortex has been established. The dopamine, noradrenaline and adrenaline levels were 1.35 times lower in girls aged 15 – 16 years born during the terms of gestation ranging from the 31<sup>st</sup> through the 32<sup>nd</sup> weeks. An increase of the content of cortisol by 1.6 times and aldosterone by 1.3 times has been noted in all the experimental groups. Thus, the studies carried out by the authors have demonstrated a disturbed state of the system of adaptation in girls under study aged 13 – 14 and 15 – 16 years born by mothers with preeclampsia. This is manifested in an increase of the content of cortisol, aldosterone and a decrease of the secretion of dopamine, adrenaline, noradrenaline.

**Key words:** adolescent girls, preeclampsia, adaptation hormones.

M.Gorky State Medical University (Donets'k)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol.8, №2. – P.116-119

Надійшла до редакції 8.02.2004 року

УДК 618.145:612.621.31]-06:618.14-005.1

*С.А.Цинтар*

## ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАН ТА МОРФОЛОГІЯ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК ІЗ КЛІМАКТЕРИЧНИМИ КРОВОТЕЧАМИ

Кафедра акушерства та гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології (зав. – проф. О.М.Юзько)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** Проблема маткових кровотеч у жінок клімактеричного періоду залишається актуальною, оскільки хворі з даною патологією займають більше 60% пацієнток цього віку. При дисгормональних розладах, які супроводжують цю патологію або є її причиною, у більшості випадків розвиваються патологічні стани ендометрія. Вони призводять до порушення зворотного зв'язку та гормональної відповіді ендокринної регуляції системи репродукції. Вивчення гормонального статусу і стану ендометрія в жінок клімактеричного періоду з матковими кровотечами дасть можливість запропонувати нові способи гормональної корекції цих порушень.

**Ключові слова:** дисфункційні маткові кровотечі, гіперплазія ендометрія, фізіологічний клімактерій, гормонотерапія.

Дисфункційні маткові кровотечі (ДМК) трапляються в 10-25% жінок у пременопаузі [5,7,9]. В основі маткових кровотеч лежать загальні закономірності – різке падіння або довготривале існування постійного рівня статевих гормонів крові [2,5,10]. Гістологічна будова ендометрія при функціональних маткових кровотечах відповідає тій фазі циклу, за якої відбулося зниження рівня статевих гормонів або перестала наростати їх концентрація [4,12]. Тому маткова кровотеча може бути з ендометрія не тільки секреторного, але і проліферативного типу [10,12]. На характер кровотечі значною мірою впливає тип будови ендометрія [1,3]. За наявності ендометрія секреторного типу кровотеча несильна і нетривала [7,12]. При проліферативному типі ендометрія кровотеча більш виражена і тривала, оскільки за цих умов спостерігається знижений рівень прогестерону, який активує лізосомальні ферменти, котрі визначають процес фібринолізу і протеолізу в тканинах ендометрія [7,13].

Головною причиною розвитку ДМК є порушення функціонування репродуктивної системи. Поступово збільшується поріг чутливості гіпоталамуса до гомеостатичного гальмування [6,15], зникають циклічні викиди ЛГ-РГ при функціо-

нуванні тонічного центру [9,16], збільшується продукція гонадотропних гормонів [2,14], що призводить до виникнення ановуляторних циклів і розвитку абсолютної або відносної гіперестрогенії [11,12]. Гіперестрогенія є основним патологічним чинником у розвитку ендометріальної гіперплазії і дисфункціональної маткової кривотечі [3,10].

Гормональний статус хворих на ДМК характеризується порушенням функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи, відносно стабільним рівнем естрадіолу, ановуляторними циклами і недостатньою дією прогестерону [6,9]. Розвиток гіперпластичних процесів ендометрія залежить також від наявності в ньому рецепторів до естрадіолу і прогестерону [2,11]. Рівень рецепторів суттєво змінюється протягом менструального циклу зі зміною рівня гормонів [3,4,8]. Так, відомо, що естрадіол збільшує, а прогестерон пригнічує рівень у матці рецепторів естрогенів і прогестерону [12]. Однак дослідження вихідного рівня та динаміки рецепторів стероїдних гормонів, які можна зіставити з ефективністю лікування ДМК у різні вікові періоди, суперечливі [7,8,12].

При ДМК спостерігається нормальна фолікулоstimулювальна функція гіпофіза: середній рівень ФСГ становить 5,5 мЕ/л. Водночас секреція лютеїнізуючого гормону вища, ніж у здорових жінок [4,7]. Змін концентрації пролактину не спостерігається [1,4].

Велику роль у виникненні патології органів репродуктивної системи має інсулінемія. Доведена залежність між рівнем інсуліну в крові і складом рецепторів стероїдних гормонів у пухлинах ендометрія [9,27].

У клімактеричному періоді проходять зміни в системі гонадотропних і статевих гормонів, що призводить до порушення регуляції за механізмом зворотного зв'язку між естрогенами і гормонами гіпоталамо-гіпофізарної зони [3,7]. Порівняльним аналізом рівнів статевих гормонів у крові жінок з фізіологічним клімаксом і тих, які страждають на клімактеричний синдром, встановлено зменшення кількості прогестерону (у 8,1 раза), тестостерону (у 3,2 раза), естрадіолу (у 3,9 раза), на фоні збільшення кількості естрогену (у 2 рази) [6,10,12]. Встановлена наявність тісних зв'язків між тестостероном і естрадіолом, прогестероном і естроном [3,6]. При клімактеричному синдромі відбувається наростання негативного зв'язку між прогестероном і естріолом [11,13]. Отримані дані свідчать про залежність естрогенів від рівня тестостерону і прогестерону [4].

За оцінки рівнів гонадотропінів у жінок, які страждають на клімактеричний синдром, виявлено неоднаковий ступінь змін різних тропінів у порівнянні з такими при фізіологічному клімаксі [2,6]. Так, рівень фолітропіну збільшувався у 2,4 раза, лютропіну - в 1,8 раза, а рівень пролактину мав тенденцію до зниження. Кореляційний аналіз виявив помірний тісний зв'язок між гонадотропними гормонами при клімактеричному синдромі [9,11]. При вивченні коефіцієнтів кореляції між фолітропіном-пролактиним і лютропіном-пролактиним встановлена відсутність вираженої залежності. Існування прямого зв'язку виявлено між фолітропіном і лютропіном, тоді коли в молодих жінок цей зв'язок був зворотним, помірно вираженим [8,16].

Повноцінність морфофункціональних перетворень ендометрія протягом менструального циклу опосередкована специфічною дією прогестерону й естрадіолу [7]. У фолікулярну фазу оптимальні концентрації естрадіолу не тільки забезпечують фізіологічний перебіг проліферації ендометрія, але і збільшують його чутливість до дії прогестерону [5,9]. Секреторні перетворення ендометрія залежать не тільки від концентрації прогестерону у другій фазі циклу, але від достатньої естрогенної стимуляції у фолікулярну фазу, яка також залежить від концентрації прогестерону [4,7,12]. Проліферуючий і патологічно гіперплазований ендометрій знаходиться в різних функціональних станах. Проліферація, як і її патологічні стани, є в кінцевому результаті продуктом дії естрадіолу [3,5]. Гіперестрогенний ефект є наслідком впливу на ендометрій естрадіолу в матковому кровотоку за відсутності періодичної дії на ендометрій певних концентрацій прогестерону, що можуть зумовити розвиток в ньому секреторних перетворень. Такий рівень прогестерону може утворюватися тільки при овуляторному циклі [8,10]. Зниження естрадіолу в першій фазі циклу є показником неповноцінного перебігу як процесу проліферації, так і процесу фолікулогенезу, а також є основним фактором розвитку ефекту "гіперестрогенії" [1,4].

Оскільки зниження рівня естрадіолу в локальному кровотоці є наслідком порушення функції яєчників, насамперед зниженням процесу стероїдогенезу, особливу цінність складає аналіз зв'язку локальної гормонемії матки при тривалих гіпер-

пластичних процесах ендометрія [10,12]. Більш високий, ніж у фізіологічних умовах, рівень естрадіолу в матковому кровотоці зумовлює більш інтенсивний розвиток гіперпластичного процесу ендометрія [7,15]. Збільшення об'єму і маси останнього є стимулом для посилення синтезу естрадіолу в яєчниках і збільшення переносу його в локальний кровотік. Це створює типове хибне коло за принципом "стимуляції потребою" [3,10]. Довготривале існування гіперплазії ендометрія є фактором ризику подальшого прогресування процесу. У зв'язку з необхідністю переносу більшої кількості гормонів, які синтезуються в яєчниках, у локальний кровотік матки, їх діяльність також активується за принципом "стимуляція потребою" [6,7,11]. Потрапляння більшої кількості естрадіолу в локальний кровотік може супроводжуватися недостатнім його надходженням у загальний кровотік, що за принципом зворотного зв'язку, у свою чергу, призведе до активізації гіпофіза, викиду ФСГ і активізації стероїдогенезу в яєчниках [5,11]. Інтенсивна гіпофізарна стимуляція яєчників порушує процес фолікулогенезу і зумовлює ановуляцію [10,12]. Локальна гормонемія матки істотно впливає на якісну характеристику стероїдогенезу в яєчниках шляхом активізації функції гіпофіза. Це і призводить до утворення гіперпластичних процесів ендометрія [3,4].

Повільне і нерівномірне відторгнення ендометрія спостерігається при циклічних менструаціях, які супроводжуються менорагією до двох тижнів і більше, а також при циклічних дисфункційних маткових кровотечах, перед якими буває аменорея [4,10]. Коли менструальна фаза триває більше п'яти днів у зскрібку ендометрія спостерігаються ділянки некротизованої тканини разом з ділянками у фазі секреції, а також ділянки ендометрія секреторної фази [8,12]. У такому ендометрії виявляють клубки спіральних артерій, які спостерігаються в ділянках ендометрія фази секреції, у стадії зворотного розвитку, а інколи - у ділянках ендометрія проліферативного типу [2,4].

В умовах гіпоестрогенії в ендометрії проходять зміни в такій послідовності: перехідний ендометрій, ендометрій, що не функціонує, гіпопластичний (диспластичний) і атрофічний ендометрій [10].

Перехідний ендометрій характеризується тим, що в ньому ознаки індиферентного ендометрія поєднуються з ознаками помірно вираженої "залозистої гіперплазії" – та її форма, яка виникає за тривалої стимуляції і дії малих концентрацій естрогенних гормонів і, напевно, через відсутність дії малої кількості андрогенів, які теж стимулюють проліферацію [4,7,9]. Гіпопластичний ендометрій може бути результатом трансформації гіперпластичного ендометрія, коли має місце тривала естрогенія в низькій концентрації і за тривалої гормонотерапії [2,12].

Гіперпластичні процеси, в тому числі проліферативний тип ендометрія, переважають перед менопаузою [1,4]. Основним етіологічним фактором при цьому є тривала дія на ендометрій естрогенів за відсутності адекватної кількості прогестерону, що пов'язано з наявністю ановуляторних циклів. Однак розростання ендометрія проліферативного типу може спостерігатись і за інших ситуацій, коли має місце гіперестрогенія [12].

Будова гіпопластичного змішаного ендометрія має картину, яка відображає дію малої кількості статевих гормонів, а інколи і низьку реактивність ендометрія щодо ендокринного фактора [7]. У пухкій, а місцями в більш компактній стромі є невелика кількість залоз, які мають різні риси [1,5].

До гіперпластичного змішаного ендометрія може бути віднесена залозиста гіперплазія з ознаками дії гестагенних гормонів. За патологічної гормональної проліферації епітелій залоз ендометрія відрізняється поліморфізмом [4,11]. Поряд з епітелієм індиферентно-маткового, проліферативно-маткового і секреторно-маткового типів можна виділити клітини трубчастого епітелію різної форми: "клітини міхура", "штифтикові", а також клітини з апокриновою секрецією [4,5]. У гіперпластичному змішаному ендометрії поряд із залозами проліферативного типу спостерігаються окремі або групи залоз, з явищами секреції епітелію. Відмічається поява субнуклеонарної вакуолізації, котра може бути викликана не тільки прогестивними, але також андрогенними гормонами, які виділяються як яєчниками, так і наднирниками [2,4]. Секреторне перетворення, що виникає у тканині гіперплазованого ендометрія, проходить під дією прогестерону у випадку лютеїнізації персистувального фолікула або при утворенні жовтого тіла в результаті овуляції. Такий самий ефект може бути досягнутий при лікуванні прогестинними гормонами [3,9,12]. В усіх цих випадках виникає не тільки секреція залоз ендометрія, але і децидуоподібне перетворення клітин цієї стромі з утворенням "клубків" спіральних артерій [2,7]. При діагностиці гіперплазії ендометрія змішаного ти-

пу у зскрібок ендометрія іноді можуть потрапити частинки тканин із різних ділянок нормального ендометрія. У таких випадках слизова оболонка нормального ендометрія може бути прийнята за так званій змішаний ендометрій [10].

Таким чином, проблема кровотеч у клімактеричному періоді далека від остаточного вирішення. Патологічні процеси, що викликають зміни в ендометрії, важко контролюються і погано піддаються лікуванню.

Окрім того, у зв'язку з введенням значних доз гормонів, виникають ефекти побічної дії. Тому треба шукати нові методи лікування гіперплазій ендометрія, які б діяли в основному на його рецептори, що дозволить меншими концентраціями гормонів досягти більшого ефекту та перервати "патологічне коло" патогенезу маткових кровотеч.

Одним із стратегічних аспектів наукових досліджень, направлених на розробку технологій ранньої діагностики та профілактики раку ендометрія, є розробка показань для використання лікарських засобів, а саме: агоністів гонадотропних релізинг-гормонів, антиестрогенів – у групі жінок високого ризику захворювання на рак [1,3,7].

**Література.** 1. *Бассалык Л.С., Кузьмина П.И., Муравьёва Н.И. и др.* Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека / Под ред. Л.С. Бассалык. – М.: Медицина. - 1999. – 224 с. 2. *Берштейн Л.М., Вакуленко А.В., Вишневецкий А.С., Пырлина Е.В.* Перекисное окисление липидов в ткани рака эндометрия: связь с гормоночувствительностью опухоли и гормональным канцерогенезом // *Вопр. онкол.* – 2001. - №3. – С. 37-40. 3. *Вихляева Е.М., Железнов Б.И., Запорожан В.И.* Гиперпластические процессы эндометрия // *Руководство по эндокринной гинекологии.* / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: Мед. информ. агентство, 2001. – С. 684-710. 4. *Вихляева Е.М., Щедрина Р.И., Алексеева Л.М. и др.* Клинико-прикладное значение исследования гормональной рецепции при стойкой гиперпластической трансформации эндометрия // *Акуш. и гинекол.* – 1999. - №1. – С. 26-30. 5. *Гузенок Е.Т.* Дисфункциональные маточные кровотечения в переходные возрастные периоды / *Учебное пособие.* – Петрозаводек: Изд-во Петрозаводского ун-та, 2000. – 117 с. 6. *Дильман В.М.* Четыре модели медицины. – Л.: Медицина. 1997. – 288с. 7. *Запорожан В.И., Вихляева Е.М., Железнов Б.И.* Дисфункциональные маточные кровотечения // *Руководство по эндокринной гинекологии.* / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: Мед. информ. агентство, 2002. – С. 395-406. 8. *Малева А., Милков В.* Клиническое значение определения рецепторов эстрогенов и прогестерона в тканях матки человека // *Акуш. и гинекол.* – 2003. - №5. – С. 55-57. 9. *Олейник В.А., Эштейн Е.В., Савран Е.В.* Гиперпролактинемия и гипотиреоз (синдром Ван-Вика-Росса-Генкса) // *Пробл. эндокринол.* – 1999. - №1. – С. 40-43. 10. *Тумилович Л.Г.* Маточные кровотечения в перименопаузальном возрасте // *Акуш. и гинекол.* – 2001. - №5. – С. 72-76. 11. *Цырлина Е.В.* Возрастные изменения в репродуктивном гомеостате / *Матер. V Вессоюз. съезд геронтологов и гериатров.* – Тбилиси, 1999. – 695 с. 12. *Цырлина Е.В., Иванова О.А., Пургазев К.И. и др.* Репродуктивный гомеостат и рецепция стероидных гормонов при раке молочной железы, тела матки и яичников // *Нейроэндокринная система, метаболизм, иммунитет и рак / Сб. науч. тр. НИИ онкологии им. проф. Н.И.Петрова.* / Под ред. К.И.Хансона, В.М.Дильмана. – СПб., 2002. - С.55-65. 13. *Benson R., Daily M. F.* Ultrastructural comparison of endometrios implants and eutopic endometrium // *Surg. Gynec. Obstet.* – 2002. – Vol. 100. - P. 19 –26. 14. *Chari S., Hopkinson C.P., Daute E.* Gynecologic consequences of long-term unopposed estrogen replacement therapy. – *Acta endocr.*, 1999. - Vol. 90. – P.157-166. 15. *Grodin J.M., Siiteri P.K., Macdonald P.C.* Histological typing of female genital tract tumors // *J.Clin. Endocr.* – 2003. - Vol.36. – P.207-214. 16. *Judd H.L.* New frontiers in bone research // *Amer. J. med.* – 2001. - Vol.39. – P.877-880.

## THE HORMONAL STATE AND THE MORPHOLOGY OF THE ENDOMETRIUM IN WOMEN WITH CLIMACTERIC UTERINE BLEEDINGS

*S.A. Syntar*

**Abstract.** The problem of uterine bleedings in women of the climacteric period remains topical, since patients with this pathology make up 60% of the cohort of this age who seek gynecologic advice. Pathologic states of the endometrium develop in the majority of cases in case of dyshormonal disorders that accompany this pathology or cause it. They result in an impairment of the feedback and hormonal response of the endocrine regulation of the reproduction system. Studying the hormonal status and the state of the endometrium in women of the climacteric period with uterine bleedings will enable to propose new ways of hormonal correction of these disorders.

**Key words:** dysfunctional uterine bleedings, endometrial hyperplasia, physiologic climacteric, hormone therapy.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol. 8, №2. - P.119-122

Надійшла до редакції 9.02.2004 року