

УДК 618.17-008.8-053.6:577.175+616.89-008

**В.О. Диннік¹, О.О. Диннік², Г.О. Гавенко¹,
О.Г. Верхошанова¹, Ю.В. Волкова¹**

Характер психічних відхилень та їх гормональний супровід у дівчат-підлітків з розладами менструальної функції

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків
²Харківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 65-72. doi 10.15574/SP.2023.135.65

For citation: Dynnik VO, Dynnik OO, Verchoshanova OG, Havenko HO, Volkova YuV. (2023). Character of mental disorders and their hormonal accompaniment in adolescent girls with disorders of menstrual function. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 65-72. doi 10.15574/SP.2023.135.65.

Пубертатний період супроводжується напруженням системи адаптації під час гормональної перебудови.

Мета — визначити гормональні детермінанти стресозалежних порушень менструальної функції в дівчат-підлітків при коморбідних психічних розладах і виявити особливості адаптаційних реакцій.**Матеріали та методи.** Обстежено 150 дівчат-підлітків із порушеннями менструального циклу. Визначено рівні лютеотропного гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E₂), тестостерону (Т), кортизолу (К), дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С). Залежно від огляду психіатром діти були розподілені на три групи: без порушень психічного статусу, з тривожно-фобічними розладами і депресивними станами. До контрольної групи залучено 35 дівчат аналогічного віку з нормальним менструальним циклом, які були обстежені в ранню фолікулінову фазу.**Результати.** Вміст гонадотропних гормонів у дівчаток із порушеннями менструальної функції з урахуванням стану психічного здоров'я не мав суттєвих розбіжностей. Проте в дівчат з олігоменореєю (ОМ) порівняно з пацієнтками з аномальними матковими кровотечами (АМК) достовірно частіше реєструвалися підвищені значення ЛГ ($p < 0,03$). Рівні периферичного Т, а також його попередника ДГЕА-С та метаболіту (E₂) були пов'язані зі станом психічного здоров'я. Зниження вмісту E₂ достовірно збільшувалося в підлітків за наявності коморбідної психопатології. Кількість дівчаток із високими значеннями Т збільшувалося за наявності психопатології при АМК і залишалася без змін при ОМ. Кортизол при психопатології незалежно від типу розладів менструальної функції був знижений порівняно з таким у контрольній групі, проте в дівчат з ОМ його вміст був значно вищим особливо при депресивних станах ($p < 0,05$). Питома вага дівчат зі зменшеним рівнем ДГЕА-С у хворих на АМК зростала при коморбідній психопатології. При ОМ з однаковою частотою реєструвалися знижений і підвищений вміст ДГЕА-С. Зростання співвідношення К/ДГЕА-С, індикатора функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, у хворих на ОМ відмічалось значно рідше, ніж при АМК ($p < 0,006$).**Висновки.** Гормональний зв'язок між К і ДГЕА-С свідчить про реакцію організму на вплив стресорів і може бути використаний як один із біомаркерів невротичних і депресивних станів. Підвищення співвідношення К/ДГЕА-С припускає можливу дисоціацію їхньої секреції. У підлітків з АМК, на відміну від дівчат з ОМ, відмічається зниження «захисного» гормону ДГЕА-С, що може погіршувати стан психічного здоров'я.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: порушення менструальної функції, дівчата-підлітки, кортизол, дегідроепіандростерон-сульфат, невротичні розлади, депресія.

Character of mental disorders and their hormonal accompaniment in adolescent girls with disorders of menstrual function V.O. Dynnik¹, O.O. Dynnik², O.G. Verchoshanova¹, H.O. Havenko¹, Yu.V. Volkova¹

¹SI «Institute of Child and Adolescent Health of the NAMS of Ukraine», Kharkiv²Kharkiv National Medical University, Ukraine

The pubertal period is accompanied by the tension of the adaptation system during the hormonal adjustment.

Purpose — to define the hormonal determinants of stress-related menstrual disorders in adolescent girls with comorbid mental disorders and the peculiarities of adaptation reactions.**Materials and methods.** 150 adolescent girls with menstrual cycle disorders were examined. The levels of luteotropic hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), estradiol (E₂), testosterone (T), cortisol (K), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) were determined. They were divided into three groups depending on the examination by a psychiatrist: without mental status disorders, with anxiety-phobic disorders and depressive states. The control group included 35 girls of similar age with a normal menstrual cycle who were examined in the early follicular phase.**Results.** There were no significant differences in the content of gonadotropic hormones in girls with menstrual function disorders in view of the state of mental health. However, in girls with oligomenorrhea (OM), in relation to patients with abnormal uterine bleeding (AUB), elevated LH values are significantly more often registered ($p < 0,03$). Levels of peripheral T, as well as its precursor DHEA-S and metabolite (E₂), were associated with mental health status. The lowering of E₂ significantly elevated in adolescents with comorbid psychopathology. The number of girls with high T values increased in the presence of psychopathology in AUB and remained unchanged in OM. Cortisol in psychopathology, regardless of the type of menstrual function disorders, was reduced in relation to the control group, however, in girls with OM, its content was significantly higher, especially in depressive states ($p < 0,05$). The specific gravity of girls with a reduced level of DHEA-S in patients with AUB increased with comorbid psychopathology. In case of OM, a reduced and increased content of DHEA-S was registered with the same frequency. An increase in the C/DHEA-S indicator of the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in patients with OM was noted much less frequently than in patients with AUB ($p < 0,006$).**Conclusions.** It is believed that the hormonal relationship between cortisol and DHEA-S indicates the body's response to stressors and can be used as one of the biomarkers of neurotic and depressive states. An increase in the C/DHEA-S ratio suggests a possible dissociation of their secretion. Adolescents with AUB, unlike girls with OM, have a decrease in the «protective» hormone DHEA-S, which can affect the deterioration of mental health.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: disorders of menstrual function, adolescent girls, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, neurotic disorders, depression.

Вступ

Підлітковий вік — це перехідний період від початку статевого дозрівання до раннього дорослого життя, коли відбуваються фізичні, емоційні та психологічні зміни в організмі. Менархе — це важлива віха підліткового віку, яка готує дівчинку до майбутнього материнства. Дані літератури свідчать, що психосоціальний стрес тісно пов'язаний з жіночою менструальною функцією і може бути фактором, відповідальним за порушення менструального циклу, тим самим прихилиючи жінок, які перебувають в умовах психосоціального стресу, до довгострокових ризиків захворювань. Дія стресу викликає активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі, яка пригнічує гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну (ГПГ) вісь [1,16,21].

Гіперактивність ГГН-осі є одним із найбільш послідовних біологічних ознак формування депресії та тривожності і, як вважається, пов'язана з підвищеною секрецією кортизолу [7,15].

Дегідроепіандростерон (ДГЕА) і кортизол (К) є найпоширенішими гормонами надниркових залоз плода і дорослої людини, що вивільняються як кінцеві продукти жорстко скоординованої ендокринної відповіді на стрес. Разом вони опосередковують короткострокові та довгострокові реакції на стрес і забезпечують фізіологічні та поведінкові коригування, необхідні для підтримки гомеостазу [11].

Термін «менструальне здоров'я» все частіше вживається як повне фізичне, психічне та соціальне благополуччя у зв'язку з менструальним циклом і є невід'ємною складовою загального стану здоров'я. Проте для десятків мільйонів жінок у всьому світі, що страждають від нерегулярної менструації, вона часто спричиняє катастрофічні порушення їхнього фізичного, психічного та соціального благополуччя [2,9]. Причиною функціональних порушень менструального циклу є гіпоталамічна дисрегуляція у відповідь на стресовий вплив, більш характерна для підліткового віку та молодих жінок із неусталеною системою нейроендокринного контролю. З'являється все більше свідчень зв'язку проблем психічного здоров'я, у тому числі стрес, тривожність, відчуття провини, самотність, невдоволеність життям, суїцидальні думки, та вживання психоактивних речовин у дівчаток-підлітків із дисфункцією менструального циклу [5,15].

Депресія — одне з найбільших інвалідизуючих психічних захворювань, що порушують життя. Її основні причини включають стресові життєві події, тяжку втрату, соціальні зловживання або певні біологічні й генетичні фактори зі складними причинно-наслідковими механізмами. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, депресію визнано однією з основних причин інвалідності у всьому світі [12].

Незважаючи на великі адаптаційні можливості жіночого організму, останніми роками неухильно зростає кількість порушень репродуктивної функції. Особливо це стосується підліткового віку, який характеризується значними змінами у фізіологічному, психічному та соціальному розвитку, що може обмежувати адаптаційні можливості та формує умови для прояву широкого спектра психопатологічних розладів. У літературі доволі широко обговорюються питання зв'язку дисменореї, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) зі станом психічного здоров'я, у тому числі в дівчат-підлітків [3,4,8,10,17]. Проте література стосовно порушень менструальної функції в дівчат-підлітків і проблем психічного здоров'я доволі обмежена. У доступних джерелах практично немає робіт щодо гормонального статусу дівчат-підлітків із розладами менструального циклу і відхиленнями у стані психічного здоров'я.

Мета дослідження — визначити гормональні детермінанти стресозалежних порушень менструальної функції в дівчат-підлітків при коморбідних психічних розладах; виявити особливості адаптаційних реакцій.

Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 150 дівчат-підлітків віком від 11 до 17 років із порушеннями менструальної функції: 75 підлітків з аномальними матковими кровотечами (АМК) і 75 — з олігоменореєю (ОМ). З дослідження вилучено дівчат віком до 11 років і від 17 років. Діагноз психопатології встановлено на основі відповідності клінічної картини на момент обстеження критеріям МКХ-10 щодо неврастенії (F48), депресивного невротичного розладу (F34.1 — дистимія) та тривожно-депресивного розладу (F41.2). Критеріями вилучення були маніфестні психози (органічні/ендогенні); тяжке соматичне захворювання у стадії декомпенсації; поточне органічне захворювання центральної нервової системи, розлади галюцинаторно-ма-

ревного реєстру в статусі на момент обстеження; розумова відсталість (F70); – олігофреноподібний дефект у рамках дитячого типу шизофренії (F20.58).

Зразки крові пацієток із порушеннями менструальної функції отримано протягом 24 годин після госпіталізації та взято вранці в проміжку часу 9:00–11:00. Визначено концентрації лютеотропного гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E_2), тестостерону (Т), К імуноферментним методом на аналізаторі «Rayto RT 2100С» (Німеччина) за допомогою стандартних комерційних наборів «Бест Діагностик», м. Київ. Дослідження дегідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-С) проведено з використанням набору для імуноферментного аналізу фірми «AstraBiotech» (Німеччина). Вираженість гіперінсулінемії оцінено за рівнем імунореактивного інсуліну (ІРІ) з використанням наборів фірми «ELISA» (Німеччина). Для розрахунку інсулінорезистентності (ІР) використано математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment – НОМА) з визначенням індексу НОМА-ІР, який обчислено за формулою: $\text{інсулін натще (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5$. Нормальним прийнято показник індексу НОМА-ІР $<3,5$.

Дегідроепіандростерон-сульфат являє собою стероїд, що володіє антиглюкокортикоїдними властивостями. Антагоністична дія ДГЕА-С на К у головному мозку передбачає, що вимірювання тільки К може дати неповну оцінку гіперкортизолемії. Точнішим методом оцінювання ступеня «функціональної» гіперкортизолемії є розрахування коефіцієнта К/ДГЕА-С. Співвідношення К до ДГЕА-С розраховано з використанням неперетворених необроблених значень. Для вихідного співвідношення ранкове значення К ділили на ранкове значення ДГЕА-С.

До контрольної групи залучено 35 дівчат аналогічного віку з нормальним менструальним циклом, які були обстежені в ранню фолікулярну фазу.

Розраховано основні параметри описової статистики. Дані наведено у вигляді середнього значення (\pm стандартне відхилення, медіани або відсотків (n(%)), причому відсотки округлено до одного десяткового знака. Статистичний аналіз проведено з використанням програмного забезпечення «SPSS-17».

У роботі з пацієнтами дотримано етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої

медичної асоціації. Пацієнтки та їхні батьки поінформовані про участь у дослідженні та про методи його проведення, про що дали письмову інформовану згоду. Це дослідження схвалено комітетом біоетики та деонтології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Результати дослідження та їх обговорення

Проведене в умовах загальномедичного стаціонару вивчення клініко-психопатологічних особливостей у дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції дало змогу в 66,7% випадків при АМК (у 50 з 75 обстежених) і в 73,3% при ОМ (у 55 з 75 обстежених) виявити коморбідні психічні порушення.

Найчастіше реєструвалися невротичні розлади – неврастенічний синдром, астено-невротичний синдром, емоційно-лабільний розлад та інші. Вони реєструвалися у 32 дівчаток з АМК (42,7%) і у 34 підлітків з ОМ (45,3%). Від 24% до 28% дівчат страждали на депресивні стани – астено-депресивний, тривожно-депресивний. Тобто весь спектр психопатологічних розладів був поділений на дві інтегральні клінічні підгрупи, а пацієнтки з АМК і ОМ – на чотири підгрупи: дівчата з АМК і коморбідними невротичними розладами, дівчата з АМК і коморбідними депресивними станами, підлітки з ОМ і невротичними розладами, підлітки з ОМ і депресивними станами.

Порівняльний аналіз гормонального фону при АМК залежно від коморбідних психічних розладів з'ясував, що більшість середніх показників рівнів гормонів в обстежених групах суттєво не різнилися між собою. Тільки за рівнем ЛГ і коефіцієнтом К/ДГЕА-С реєструвалися вірогідні відмінності. Так, вміст ЛГ був найнижчим у дівчат з АМК без психічних відхилень, а індекс К/ДГЕА-С – найнижчим при невротичних захворюваннях (табл. 1). Проте зіставлення гормональних показників хворих на АМК із відповідними показниками в контрольній групі виявило, що абсолютна їх більшість мала суттєві відмінності. Рівні ЛГ, ІРІ, НОМА, індекс К/ДГЕА-С у хворих незалежно від психопатології були значно вищими, а Т, К, ДГЕА-С, коефіцієнт К/ІРІ – вірогідно нижчими.

При ОМ простежувалася інша картина. Рівень ЛГ так, як і при АМК, був найнижчим у дівчат без відхилень із боку психічного здоров'я. Концентрація ПРЛ також була найнижчою в підлітків без психічних відхилень,

Таблиця 1

Характеристика гормонального профілю пацієнок з аномальними матковими кровотечами і коморбідною патологією

Показник	Статистичний показник	Без патології	Невротичні розлади	Депресивні стани	Контрольна група
ЛГ, мМО/мл	n	22	30	16	35
	M±SD	7,25±4,67	8,01±5,13	10,59±7,27	4,35±3,22
	Me	6,67*,**	6,75**	8,88*,**	3,82
ФСГ, мМО/мл	n	22	30	16	35
	M±SD	8,29±4,26	6,80±2,03	6,98±2,73	6,12±2,35
	Me	7,23	6,94	7,02	6,09
ПРЛ, мМО/л	n	22	31	17	35
	M±SD	379,76±212,2	354,91±167,43	346,82±146,39	342,87±155,76
	Me	320,5	322,20	339,0	298,32
Е ₂ , нмоль/л	n	17	27	15	32
	M±SD	0,41±0,23	0,34±0,25	0,43±0,37	0,34±0,21
	Me	0,33	0,29	0,35	0,30
Т, нмоль/л	n	18	27	15	32
	M±SD	1,76±1,16	1,98±1,13	2,28±1,21	2,85±1,21
	Me	1,29**	1,88**	1,83	2,78
К, нмоль/л	n	17	26	12	30
	M±SD	448,22±273,45	383,02±131,36	352,69±174,52	491,76±217,63
	Me	397,6	400,1**	345,35**	424,0
ДГЕА-С, мкмоль/л	n	18	27	14	27
	M±SD	3,80±2,17	4,95±3,74	3,83±1,86	6,31±2,4
	Me	2,63**	3,65	3,43**	5,29
ІРІ, мкМО/мл	n	19	24	13	35
	M±SD	19,93±10,02	19,87±8,96	26,47±20,25	12,63±5,49
	Me	18,73**	18,48**	20,48**	12,05
НОМА, од	n	17	22	12	35
	M±SD	4,29±2,12	4,60±2,29	4,18±1,52	2,69±1,14
	Me	3,82**	4,54**	4,47	2,59
К/ІРІ	n	13	21	10	35
	M±SD	37,65±42,62	22,93±17,07	21,36±12,52	64,53±38,94
	Me	21,03**	16,83**	22,96**	53,26
К/ДГЕА-С	n	18	27	14	16
	M±SD	144,34±89,83	118,49±108,08	110,96±63,79	86,66±45,50
	Me	124,2**	77,56	95,09	77,12

Примітки: * — $p < 0,05$ при зіставленні груп між собою; ** — $p < 0,05-0,001$ при зіставленні з контрольною групою.

така тенденція рееструвалася і щодо індексу К/ДГЕА-С. А ось коефіцієнт К/ІРІ у цих пацієнок був найвищим (табл. 2). Порівняння з контрольною групою виявило дещо інші відхилення, ніж у дівчаток з АМК. Концентрація ЛГ, ІРІ, індекс НОМА незалежно від патології психічної сфери були значно вищими, а рівень К і співвідношення К/ІРІ — значуще нижчими, що співпадало з даними хворих на АМК. На відміну від пацієнок з АМК, не виявлено відмінностей щодо вмісту Т, ДГЕА-С і коефіцієнта К/ДГЕА-С.

Тобто в дівчат-підлітків із різними порушеннями менструальної функції при супутній патології з боку психічної сфери вірогідно підвищувався рівень ЛГ. Це може бути одним із перших предикторів формування в майбутньому СПКЯ.

Що стосується К, то його рівень не мав суттєвих відмінностей, як при порівнянні між дівчатками з різним типом порушень менстру-

альної функції, так і за наявності або відсутності психічних відхилень. Проте він був вірогідно нижчим при психопатології як при АМК, так і при ОМ порівняно з підлітками контрольної групи. Вважається, що при гострих стресових станах, психічних захворюваннях активується адренкортикальна система, що призводить до посилення секреції К. Проте хронічний стрес знижує вироблення К. Загальний адаптаційний синдром Сельє передбачає, що гострі або хронічні стресори в кінцевому підсумку трансформують ГН-вісь із надмірно реагуючої системи в недостатньо реагуючу або нереагуючу систему [20].

Порівняння гормональних показників між дівчатами з різними розладами менструального циклу виявило, що за відсутності коморбідних психічних захворювань рівень ЛГ ($p < 0,03$), Т ($p < 0,05$), ДГЕА-С ($p < 0,02$) був достовірно вищим у хворих з ОМ порівняно з дівчата-

Таблиця 2

Характеристика гормонального профілю пацієток з олігоменореєю і коморбідною патологією

Показник	Статистичний показник	Без патології	Невротичні розлади	Депресивні стани	Контрольна група
ЛГ, мМО/мл	n	17	28	15	35
	M±SD	12,37±11,32	15,27±11,32	13,64±11,04	4,35±3,22
	Me	7,27*,**	14,2*,**	9,31*,**	3,82
ФСГ, мМО/мл	n	17	28	15	35
	M±SD	6,69±3,36	7,95±3,73	7,48±2,87	6,12±2,35
	Me	5,68	7,57**	7,57	6,09
ПРЛ, мМО/л	n	19	30	17	35
	M±SD	347,36±178,95	412,79±160,97	384,58±179,18	342,87±155,76
	Me	340,0*	391,85*	390,9	298,32
E ₂ , нмоль/л	n	18	29	18	32
	M±SD	0,29±0,19	0,32±0,22	0,26±0,22	0,34±0,21
	Me	0,25	0,24	0,19	0,30
Т, нмоль/л	n	18	30	19	32
	M±SD	2,26±1,17	2,59±1,36	2,36±1,26	2,85±1,21
	Me	1,82	2,35	2,22	2,78
К, нмоль/л	n	27	30	18	32
	M±SD	493,81±359,23	395,91±167,92	396,40±114,92	491,76±217,63
	Me	380,4	383,25**	397,75**	424,0
ДГЕА-С, мкмоль/л	n	18	30	18	27
	M±SD	6,51±4,37	7,38±3,96	6,64±3,86	6,31±2,84
	Me	5,51	6,24	6,02	5,29
ІРІ, мкМО/мл	n	17	28	12	35
	M±SD	15,59±6,90	15,49±5,61	18,27±6,73	12,63±5,49
	Me	13,2	15,56**	19,0**	12,05
НОМА, од	n	14	24	13	35
	M±SD	3,84±2,05	3,55±1,56	4,28±1,64	2,69±1,14
	Me	3,6**	3,31**	4,44**	2,59
К/ІРІ	n	14	22	10	35
	M±SD	31,40±24,84	26,66±15,26	25,61±10,66	64,53±38,94
	Me	31,68**	22,95**	24,28**	53,26
К/ДГЕА-С	n	24	30	18	16
	M±SD	106,89±89,23	72,21±49,71	85,55±58,27	86,66±45,50
	Me	73,31*	57,84*	68,3	77,12

Примітки: * — $p < 0,05$ при зіставленні груп між собою; ** — $p < 0,05-0,001$ при зіставленні з контрольною групою.

ми з АМК, а E₂ ($p < 0,04$) — вірогідно нижчим (рис. 1).

Така тенденція спостерігалася і при коморбідних невротичних розладах. Вміст ЛГ ($p < 0,001$), Т ($p \leq 0,05$), ДГЕА-С ($p \leq 0,05$) був значно вищим у пацієток з ОМ, ніж у хворих з АМК (рис. 2). Відмічалася тенденція до збільшення концентрації ПРЛ. А ось показники ІРІ ($p < 0,05$) та індексу НОМА ($p < 0,05$) у дівчат з ОМ і невротичними розладами були вірогідно нижчими, ніж у хворих з АМК.

При депресивних станах, коморбідних до порушень менструальної функції, простежувалося достовірне збільшення рівнів К ($p < 0,05$) і ДГЕА-С ($p < 0,05$) у підлітків з ОМ порівняно з дівчатами з АМК, а рівень E₂ ($p < 0,05$), навпаки, був зниженим (рис. 3, 4). Можна пропустити, що дівчата з ОМ більш

тичними розладами були вірогідно нижчими, ніж у хворих з АМК. При депресивних станах, коморбідних до порушень менструальної функції, простежувалося достовірне збільшення рівнів К ($p < 0,05$) і ДГЕА-С ($p < 0,05$) у підлітків з ОМ порівняно з дівчатами з АМК, а рівень E₂ ($p < 0,05$), навпаки, був зниженим (рис. 3, 4). Можна пропустити, що дівчата з ОМ більш

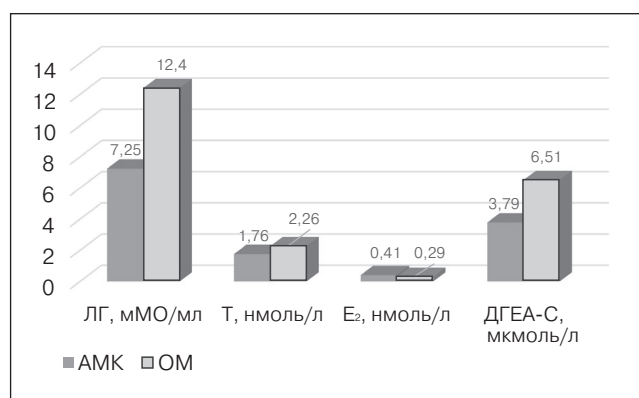


Рис. 1. Середні значення показників гормонів у дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції без супутньої патології

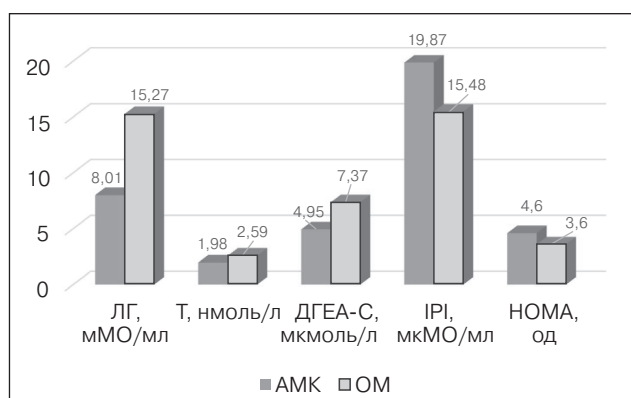


Рис. 2. Середні значення показників гормонів у дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції на тлі невротичних станів

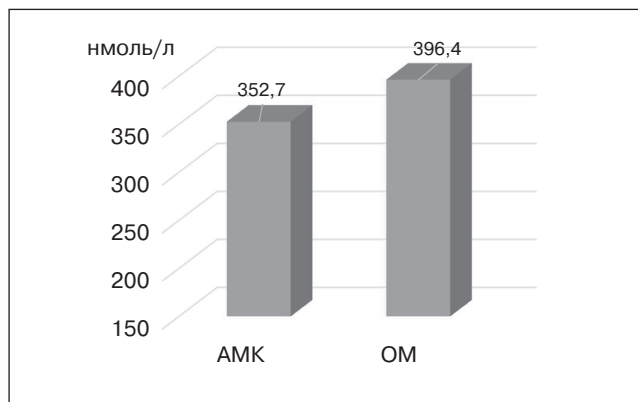


Рис. 3. Середні значення показників кортизолу в дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції і депресією

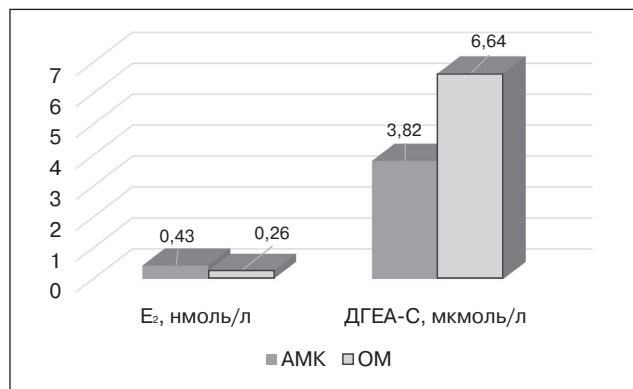


Рис. 4. Середні значення показників естрадіолу і дегідроепіандростерону-сульфату в дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції і депресією

гостро реагують на розлади менструацій на тлі депресивних станів.

Для пацієток з ОМ незалежно від типу психічних порушень було характерним збільшення рівнів ЛГ, Т, ДГЕА-С і зниження вмісту Е₂ порівняно з хворими з АМК.

Можна припустити, що в дівчат з ОМ у подальшому може сформуватися СПКЯ, тому вони потребують моніторингу як гормональних, так і клінічних показників для проведення адекватної корекції виявлених відхилень і подальшого спостереження.

Аналіз кореляційних зв'язків між К, Т і ДГЕА-С показав, що в дівчат з АМК без патологічних змін із боку психічного здоров'я простежувалася пряма залежність між Т і ДГЕА-С ($r=0,70$, $p<0,03$). У підлітків з ОМ був прямий зв'язок між Т і К ($r=0,65$, $p<0,02$). У літературі є свідчення, що в дорослих у відповідь на стресори спостерігається зворотний зв'язок між К і Т, тобто ГГН-вісь пригнічує ГГГ-вісь. У підлітків виявляється позитивний зв'язок, який пов'язує із підвищеною активацією обох осей у період пубертату [13,14].

При порушеннях менструацій і коморбідних невротичних розладах виявляється пряма залежність між Т і ДГЕА-С. Вона простежується як при АМК ($r=0,66$, $p<0,01$), так і при ОМ ($r=0,69$, $p<0,01$). Порушення депресивного реєстру при АМК супроводжуються зникненням зв'язків між гормонами. При ОМ існують зворотні зв'язки між К і ДГЕА-С ($r=-0,96$, $p<0,01$). Тобто зв'язок між гормонами ГГН і ГГГ-осями може бути неоднаковим, наведені дані показують індивідуальну варіабельність гормональних реакцій на один і той самий стресор, у даному випадку — порушення менструальної функції.

Кортизол і дегідроепіандростерон — два найпоширеніші стероїдні гормони в людини,

які беруть участь в емоційній регуляції. Вони є вихідними гормонами ГГН-осі. У літературі дуже широко обговорюються питання спільної дії ДГЕА і К, як показників активності кори надниркових залоз при різних типах несприятливого впливу, формуванні тривожних розладів, депресії. ДГЕА має захисну функцію від тривалого впливу підвищеного рівня К. Рівні ДГЕА зазвичай збільшуються в разі підвищення вмісту К. ДГЕА має антиглюкокортикоїдні властивості та захищає від згубного впливу підвищеного рівня К на стан психічного здоров'я. Спільне вивільнення ДГЕА з К повертають систему стресу назад до гомеостазу [18,19]. Для дівчаток ДГЕА є стероїдом із найбільшою андрогенною активністю і попередником статевих гормонів. Дослідження щодо зв'язку гормонів статевого дозрівання з психічним благополуччям у підлітків показують, що К, Т і ДГЕА-С позитивно корелюють між собою [6].

Наше дослідження також свідчить про доволі тісні взаємозв'язки між К, Т і ДГЕА-С у дівчаток із порушеннями менструальної функції. Проте наявність депресивних розладів вносить певні корективи в ці взаємозв'язки. При АМК вони втрачаються, а при ОМ набувають від'ємного зв'язку. Це, на наш погляд, може свідчити про доволі серйозні зміни в гормональному статусі при поєднанні порушень менструального циклу і депресії. Ці підлітки потребують спільного спостереження як дитячого гінеколога, так і психіатра, а також призначення скоригованого, індивідуального комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Співвідношення К і ДГЕА-С найбільш точно відображають ступінь гіперкортизолемії. У нашому дослідженні при порівнянні дівчаток із порушеннями менструального циклу і наявністю або відсутністю коморбідної нервово-психічної патології цей коефіцієнт був сут-

тво збільшеним у пацієнок без коморбідної патології порівняно з хворими з коморбідною психопатологією (при АМК – $p < 0,02$; при ОМ – $p < 0,05$). Тобто самі порушення менструацій є для дівчаток достатньо значущою стресорною подією. У разі поєднання розладів менструальної функції з тривожно-фобічними і депресивними станами цей коефіцієнт дещо знижується, а це не суперечить постулатам адаптаційного синдрому Сельє. З аналізу тривалості порушень менструальної функції на момент звернення по медичну допомогу виявлено, що в дівчат із патологією з боку психічного здоров'я вірогідно частіше відмічаються розлади менструального циклу протягом 2 років і більше. Все це свідчить про існування індивідуальних розбіжностей у функціонуванні ГГН-осі.

Отже, у підлітків з АМК під час аналізу гормонального статусу залежно від психопатології виявлено статистичну значущість тільки для значення в сироватці крові ЛГ. Його рівень є значно вищим за наявності тривожно-фобічних або депресивних станів. При ОМ значно більша кількість параметрів гормонального забезпечення має вірогідні відмінності. При патології з боку психічного здоров'я вміст ЛГ, ПРЛ, К, значення співвідношення К/ДГЕА-С збільшуються. Концентрація ІРІ та індекс НОМА, навпаки, зменшуються. Тобто в цих дівчаток відмічається реакція на поєднану патологію, що може свідчити про більшу адаптаційну пристосованість. На це вказує і порівняння гормонального фону підлітків з АМК і ОМ. При ОМ рівні ЛГ, Т, К, ПРЛ, ДГЕА-С, відповідальні за реалізацію стресових навантажень, значно вищі, ніж при АМК, як за відсутності, так і за наявності відхилень із боку психічного здоров'я.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Asgari S, Alimoardi Z, Soleimani MA. (2020). The effect of psychoeducational intervention, based on a self-regulation model on menstrual distress in adolescents: a protocol of a randomized controlled trial. *Trials*. 21: 747. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04629-z>.
2. Babbar K, Martin J, Ruiz J et al. (2022). Menstrual health is a public health and human rights issue. *Lancet Public Health*. 7(1): 10–11. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00212-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00212-7).
3. Bajalan Z, Moafi F, MoradiBaglooei M, Alimoradi Z. (2019). Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 40(3): 185–194. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2018.1470619>.
4. Barba-Müller E, Craddock S, Carmona S, Hoekzema E. (2019). Brain plasticity in pregnancy and the postpartum period: links to maternal caregiving and mental health. *Arch Womens Ment Health*. 22(2): 289–299. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0889-z>.
5. Borjigen A, Huang C, Liu M et al. (2019). Status and factors of menstrual knowledge, attitudes, behaviors and their correlation with psychological stress in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 32(6): 584–589. <https://doi.org/10.1016/j.jpaga.2019.08.007>.
6. Chafkin JE, O'Brien JM, Medrano FN et al. (2022). A dual-system, machine-learning approach reveals how daily pubertal hormones relate to psychological well-being in everyday life. *Dev Cogn Neurosci*. 58: 101158. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101158>.
7. Çoban ÖG, Tulacı, ÖD, Adanır AS, Önder AJ. (2019). Psychiatric Disorders, Self-Esteem, and Quality of Life in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *Pediatr Adolesc Gynecol*. 32(6): 600–604. <https://doi.org/10.1016/j.jpaga.2019.07.008>.
8. Doretto L, Mari FC, Chaves AC. (2020). Polycystic ovary syndrome and psychotic disorder. *Front Psychiatry*. 11: 543. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00543>.

Висновки

Дівчата з порушеннями менструальної функції мають певні особливості щодо гормонального фону. Найбільш значущі зміни виявлені відносно гіпофізарного гормону ЛГ. Він вірогідно підвищений як у дівчат з АМК, так і у хворих з ОМ порівняно з підлітками контрольної групи. АМК відмічені на тлі значного зниження більшості стероїдних гормонів (Т, К, ДГЕА-С). При ОМ тільки К має суттєві відмінності від нормативних показників.

Порівняння гормонального статусу пацієнок з АМК і ОМ свідчить, що у хворих з ОМ такі параметри гормонального забезпечення, як ЛГ, К, Т, ДГЕА-С, відповідальні за реалізацію стресових навантажень, значно вищі, ніж у пацієнок з АМК. Співвідношення К/ДГЕА-С, навпаки, нижче, що свідчить про більшу адаптованість організму дівчаток з ОМ як без психопатології, так і при відхиленнях у стані психічного здоров'я.

Вирішальне значення для балансу стресової системи мають взаємозв'язки гормонів ГГН-осі. При АМК простежується тісний прямий зв'язок з Т і ДГЕА-С за відсутності патології з боку психічної сфери і при тривожно-фобічних розладах. При депресивних станах зв'язки між стероїдними гормонами надниркової системи зовсім відсутні. При ОМ простежуються прямі кореляції між Т і К за відсутності психопатології, а між Т і ДГЕА-С – при тривожно-фобічних розладах. При депресії реєструється від'ємний зв'язок між К і ДГЕА-С. Це вказує на існування індивідуальної варіабельності гормональних реакцій у хворих з АМК і ОМ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

9. Hennegan J, Winkler IT, Bobel C et al. (2021). Menstrual health: a definition for policy, practice, and research. *Sexual and Reproductive Health Matters*. 29(1): 31–38. <https://doi.org/10.1080/26410397.2021.1911618>.
10. Kabukçu C, KabukçuBaşay B, Başay Ö. (2021). Primary dysmenorrhea in adolescents: Association with attention deficit hyperactivity disorder and psychological symptoms. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 60(2): 311–317. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.01.033>.
11. Kamin HS, Kertes DA. (2017). Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Hormones and Behavior*. 89: 69–85. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.018>.
12. Khan QU, Zaffar S, Rehan A et al. (2020). Relationship of major depression with body mass index and salivary cortisol. *Cureus*. 12(1): 6577. <https://doi.org/10.7759/cureus.6577>.
13. King LS, Graber MG, Colich NL, Gotlib IH. (2020). Associations of waking cortisol with DHEA and testosterone across the pubertal transition: Effects of threat-related early life stress. *Psychoneuroendocrinology*. 115: 104651. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104651>.
14. Marceau K, Shirtcliff EA, Hastings PD et al. (2014). Within-adolescent coupled changes in cortisol with DHEA and testosterone in response to three stressors during adolescence. *Psychoneuroendocrinology*. 41: 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.12.002>.
15. Maurya P, Meher T, Muhammad T. (2022). Relationship between depressive symptoms and self-reported menstrual irregularities during adolescence: evidence from UDAYA, 2016. *BMC Public Health*. 22(1): 758. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13196-8>.
16. Ozimek N, Velez K, Anvari H et al. (2022). Impact of stress on menstrual cyclicity during the coronavirus disease 2019 pandemic: a survey study. *Journal of Women's Health*. 31 (1): 84–90. <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0158>.
17. Pakpour AH, Kazemi F, Alimoradi Z, Griffiths MD. (2020). Depression, anxiety, stress, and dysmenorrhea: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 9(1): 65. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01319-4>.
18. Phan JM, Van Hulle CA, Shirtcliff EA et al. (2021). Longitudinal effects of family psychopathology and stress on pubertal maturation and hormone coupling in adolescent twins. *Dev Psychobiol*. 63(3): 512–528. <https://doi.org/10.1002/dev.22028>.
19. Van Dammen L, de Rooij SR, Behnsen PM, Huizink AC. (2020). Sex-specific associations between person and environment-related childhood adverse events and levels of cortisol. *PLoSOne*. 15(6): e0233718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233718>.
20. Vurgun E, Memet B, Kocaturk E, Guntas G. (2021). Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio in chronic spontaneous urticarial. *Turkish Journal of Biochemistry*. 46(2): 191–196. <https://doi.org/10.1515/tjb-2020-0304>.
21. Yu M, Han K, Nam GE. (2017). The association between mental health problems and menstrual cycle irregularity among adolescent Korean girls. *Journal of Affective Disorders*. 210: 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.036>.

Відомості про авторів:

Диннік Вікторія Олександрівна — д.мед.н., заст. директора з наукової роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-7692-1856>.

Диннік Олександра Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології № 1 ХНМУ. Адреса: м. Харків, вул. Малиновська, 4. <https://orcid.org/0000-0002-2410-2760>.

Гавенко Ганна Олександрівна — аспірантка ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-1344-0051>.

Верхошанова Оксана Георгіївна — к.мед.н., зав. відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-2793-4060>.

Волкова Юлія Василівна — к.біол.н., зав. лабораторії гормонально-метаболических та імунологічних досліджень ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0001-9625-941X>.
Стаття надійшла до редакції 15.08.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.