

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В ПЛАЗМЕ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ У ЖЕНЩИН

К. Н. Ежова, А. В. Волков, В. В. Мороз

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Changes in Plasma Sex Hormone Levels in Women with Severe Concomitant Injury

K. N. Yezhova, A. V. Volkov, V. V. Moroz

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель исследования – комплексное изучение содержания 11 половых гормонов в плазме и их функционального значения у женщины при тяжелой сочетанной травме (ТСТ). **Материал и методы.** В исследование были включены 16 женщин с ТСТ в возрасте 18–45 лет. Тяжесть состояния больных по шкале АРАСНЕ II при поступлении составила $18,9 \pm 1,3$ баллов. Всех больных в зависимости от исхода посттравматического периода разделили на 2 группы: А – выжившие, Б – умершие. Для сравнительного анализа концентрации репродуктивных гормонов использованы нормы методики. Исследование концентрации гормонов проводили в динамике посттравматического периода на 1-е, 3-и и 7-е сутки. Изучение гормонального профиля проведено с помощью тест-наборов фирмы BSL (США) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100 фирмы Awareness Technology Inc. (США). Определяли содержание пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), прогестерона (П), 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-П), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), андростендиона (А), тестостерона (Т), дигидротестостерона (ДГТ), эстрона (Э1) и эстрадиола (Э2). **Результаты.** Впервые проведено комплексное исследование изменений профиля 11-и половых гормонов плазмы в посттравматическом периоде у женщин. Типовыми изменениями содержания гормонов в плазме при этом являются повышенные уровни пролактина, снижение концентрации гонадотропинов, увеличение некоторых андрогенов, А и Т, повышение Э2. Умерших женщин отличали более низкие концентрации ДГЭА-С и Т. Корреляционный анализ выявил обратную связь между концентрацией ДГЭА-С в плазме и тяжестью состояния. Данное изменение, по-видимому, свидетельствует об истощении приспособительной реакции со стороны надпочечников. Выявленные изменения уровня гормонов важны для понимания патогенеза ТСТ. Это может служить основой для разработки новых методов терапии с использованием репродуктивных гормонов в постреанимационном периоде. **Ключевые слова:** тяжелая сочетанная травма, половые гормоны, пролактин, ЛГ, ФСГ, П, 17-ОН-П, андрогены, эстрогены.

Objective: to perform a complex study of the plasma levels of 11 sex hormones and their functional values in women with severe concomitant injury (SCI). **Subjects and methods.** The study enrolled 16 women aged 18–45 years who had SCI. Admission APACHE II scores were 18.9 ± 1.3 . According to the outcome of a posttraumatic period, all the patients were divided into 2 groups: A) survivors; B) deceased subjects. The normal values were used to comparatively analyze the concentrations of reproductive hormones. The time course of changes in hormone concentration was studied on postoperative days 1, 3, and 7. The hormone profile was examined by BSL test kits (USA) on a STAT Fax 2100 enzyme immunoanalyzer (Awareness Technology Inc., USA). The content of prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), androstendione (A), testosterone (T), dihydrotestosterone, estrone, and estradiol (E) were measured. **Results.** The complex study of changes in the profile of 11 plasma sex hormones was first conducted in women in the posttraumatic period. Moreover, the typical plasma hormonal changes were elevated prolactin levels, a decrease in the concentrations of gonadotropins, and increases in some androgens, A, T, and E. The deceased women showed lower concentrations of DHEA-S and T. Analysis revealed an inverse correlation between the plasma concentration of DHEA-S and the injury severity. This change seems to suggest that an adrenal adaptation reaction is exhausted. The changes revealed in hormonal levels are of significance in understanding the pathogenesis of SCT. This may serve as a basis for the development of new therapy modalities using reproductive hormones in the postresuscitative period. **Key words:** severe concomitant injury, sex hormones, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, androgens, estrogens.

Проблема полового диморфизма, влияния половых гормонов на исход и течение критических состоя-

ний в настоящее время является чрезвычайно актуальным как в теоретическом, так и в практическом отношении направлением исследований в современной реаниматологии. Клинические исследования показывают неоднозначные результаты о влиянии пола на течение и исход критического состояния, и, в частности, тяжелой сочетанной травмы (ТСТ) [1–6]. В большинстве таких

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Ежова Ксения Николаевна
E-mail: Ejik81@mail.ru

работ женский пол рассматривается как имеющий преимущество в выживании после травмы. Причины этого полового диморфизма до конца не ясны. Но, как считают многие исследователи, значительную роль могут играть женские половые гормоны [7–11]. До настоящего времени комплексного исследования изменений содержания половых гормонов у женщин в критическом состоянии, в том числе при ТСТ, не проводилось. Исследования содержания отдельных половых гормонов у женщин фертильного возраста при критических состояниях крайне малочисленны. Практически все работы по данной проблеме проводились у женщин в постменопаузе. В этих исследованиях изучалось содержание двух-трех половых гормонов [12, 13].

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования стало комплексное изучение содержания 11-и половых гормонов в плазме и их функционального значения у женщин при тяжелой сочетанной травме.

Материалы и методы

Обследовано 16 женщин в возрасте 18–45 лет (в среднем 31 год), находившихся на лечении в отделении общей реанимации ГКБ им. С. П. Боткина и ГКБ №20 в 2006–2008 гг. Все больные перенесли ТСТ с кровопотерей в объеме $34,9 \pm 3,4$ мл/кг. Величину кровопотери определяли по локализации травматических повреждений и гравиметрическим методом — на основании данных, полученных при проведении оперативных вмешательств. Причинами травм являлись автомобильные аварии (12 женщин) и падения с высоты (4 женщины). В зависимости от исхода заболевания больные были разделены на 2 группы: выжившие (11 больных — подгруппа А) и умершие (5 больных — подгруппа Б). Больных с наличием хронических, в том числе эндокринных, заболеваний, с тяжелой черепно-мозговой травмой из исследования исключали. Всем больным проводили стандартизированный комплекс интенсивной помощи. Заместительная инфузионно-трансфузионная терапия предусматривала в первую очередь ликвидацию опасного для жизни уровня гиповолемии и повышение артериального давления (выше 80 мм рт. ст.). Профилактика и лечение дыхательной недостаточности у всех 16-и больных включала проведение искусственной вентиляции легких с помощью аппарата Evita-2 (Dräger, Германия). Тяжесть состояния оценивали в баллах по шкале APACHE II в течение всего периода пребывания в реанимационном отделении. Его средняя величина при поступлении составила $18,9 \pm 1,3$ балла. Летальный исход у 5-и больных наступил в сроки от 1 до 4-х суток от момента получения травмы. Основной причиной смерти были рефрактерный шок (2 больных), присоединение гнойно-септических осложнений и жировая эмболия (3 больных).

Исследование концентрации гормонов проводили в динамике посттравматического периода: кровь брали на 1-е, 3-и и 7-е сутки. Забор венозной крови для исследования проводили из центральной вены. 10 мл крови помещали в пробирку с 0,1 мл гепарина с последующим центрифугированием в течение 20 минут при скорости 3000 об/мин. Плазма отбиралась в отдельную пробирку для каждого гормона и на 25-й минуте от забора крови помещалась в холодильник, где хранилась при температуре -20°C . Изучение гормонального профиля проведено с помощью тест-наборов фирмы BSL (США) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100 фирмы Awareness Technology Inc. (США). Определяли содержание пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), прогестерона (П), 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-П), дегидроэпандростерона сульфата (ДГЭА-С), андростендиона (А), тестостерона (Т), дигидротестостерона (ДГТ), эстрона (Э1) и эстрадиола (Э2).

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием пакетов прикладных программ Excel 2007 (Microsoft Corp., США), раздел программы «Анализ данных», Graphpad Prism, 5.01. (GraphPad Software Inc., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) for Windows. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) с верхним и нижним квартилями (LQ – UQ). Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрических критериев, сравнение с нормой методики проводили с использованием точного метода Фишера. Анализ корреляции признаков осуществляли по методу Спирмена (r_s). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ данных показал, что у женщин с ТСТ и кровопотерей наблюдаются значительные изменения уровней половых гормонов в плазме, которые носили в посттравматическом периоде фазовый характер. Особенности гормонального профиля на этапах исследования представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, гормональный профиль плазмы у женщин с ТСТ характеризовался повышенным уровнем пролактина в 1-е сутки. На 3-и и 7-е сутки концентрация гормона достоверно не отличалась от нормальных значений.

Уровень ЛГ был достоверно ниже нормы, постепенно снижаясь к 7-м суткам. Концентрация ФСГ в плазме на 1-е сутки была ниже нормы у 33,3% больных, тогда как у 51,3% она была в норме, а у 15,4% больных — повышена. В дальнейшем уровень гормона постепенно снижался, и на 3-е и 7-е сутки у всех больных концентрация ФСГ была ниже нормы. Одной из причин снижения гонадотропинов может быть повышение концентрации Э2. Известно, что последний снижает реакцию гипофиза на гонадотропин-рилизинг гормон (ГРГ). Другая причина — гиперпролактинемия, приводящая к подавлению гипоталамической секреции ГРГ, и, как следствие, снижению ЛГ и ФСГ [14].

Концентрация прогестерона — П и 17-ОН-П — не претерпевала существенных колебаний. Что касается содержания андрогенов и эстрогенов в плазме, то их уровни существенно менялись. Концентрация А была выше нормы на всех этапах исследования. Поскольку содержание гонадотропинов было низким, то маловероятно, что обнаруженный в высоких концентрациях А имеет яичниковое происхождение. Скорее всего, увеличение А обусловлено повышенной секрецией гормона надпочечниками. Следует отметить, что концентрация ДГЭА-С не изменялась относительно нормы на протяжении всех этапов исследования. Данное обстоятельство может свидетельствовать как об избирательной секреции отдельных стероидов надпочечниками, так и об изменении активности фермента 3β -гидроксистероид-дегидрогеназы. Последний осуществляет превращение ДГЭА в А. Для А точно не установлены физиологические функции. Поэтому его высокую концентрацию в плазме у женщин с ТСТ, по-видимому, следует рассматривать как повышение содержания субстрата для синтеза метаболически активных Т и эстрогенов. Корреляции

Таблица 1

Содержание гормонов в плазме (Ме, LQ–UQ) у женщин с ТСТ на этапах исследования				
Гормон	Диапазон нормы	Значения показателей на этапах исследования, сутки		
		1-е	3-и	7-е
Пролактин, нг/мл	1,2–19,5	31,2 [#] (4,16–434,12) n=8	76,7 (3,53–538,5) n=5	15,5 (13,9–294,9) n=5
ЛГ, мМЕ/мл	8,2–40,8	5,84 [#] (0,8–5,72) n=8	0,81 ^{#,*} (0,79–0,83) n=5	0,8 [#] (0,75–0,86) n=3
ФСГ, мМЕ/мл	3–12	4,43 (2,63–5,31) n=8	2,22 ^{#,*} (1,20–2,28) n=5	0,8 [#] (0,8–1,33) n=4
Прогестерон, нмоль/л	0,64–4,75	1,46 (0,60–17,3) n=7	0,74 (0,63–2,67) n=4	0,51 (0,41–4,12) n=4
17-ОН-прогестерон, нмоль/л	1,2–12,9	4,12 (2,09–14,5) n=8	2,04* (1,45–2,35) n=5	2,37 (0,10–20,0) n=5
Андростендион, нмоль/л	1,96–8,55	9,42 [#] (5,21–49,4) n=7	15,7 [#] (8,26–32,5) n=4	9,59 ^{#,*} (5,93–45,6) n=5
ДГЭА-С, мкмоль/л	2,43–9,72	6,38 (1,94–13,6) n=10	7,64 (3,38–8,36) n=6	6,06 (0,74–6,74) n=5
Тестостерон, нмоль/л	0,69–3,47	2,21 (1,01–6,53) n=9	3,73 ^{#,*} (1,96–4,22) n=6	5,31 ^{#,*} (2,94–7,41) n=5
ДГТ, нмоль/л	0,08–1,25	1,11 (0,76–1,44) n=14	1,21 (0,87–1,42) n=11	1,24 (0,84–1,45) n=9
Эстрон, нмоль/л	0,09–1,29	0,58 (0,44–3,42) n=9	0,42 (0,26–1,91) n=6	0,90 (0,18–3,43) n=5
Эстрадиол, нмоль/л	0,11–0,44	0,47 [#] (0,39–0,72) n=10	0,46 [#] (0,40–0,75) n=7	0,51 [#] (0,47–1,65) n=4

Примечание. [#] – $r_{ТМФ} < 0,05$ по сравнению с нормой; * – $p < 0,05$ с предыдущим этапом исследования.

Таблица 2

Содержание гипофизарных гормонов в плазме у выживших и умерших женщин с ТСТ суммарно на 1–3-и сутки (Ме, LQ–UQ)

Гормон	Диапазон нормы	Подгруппы	Значения показателей
			на 1-е–3-и сутки исследования
Пролактин, нг/мл	1,2–19,5	А	486,3 ^{*,#} (255,4–724,6) n=7
		Б	4,1 (3,53–23,9) n=6
ЛГ, мМЕ/мл	8,2–40,8	А	0,8* (0,8–15,85) n=7
		Б	0,8* (0,8–10,89) n=6
ФСГ, мМЕ/мл	3–12	А	5,51 (2,28–13,02) n=7
		Б	2,42* (1,74–2,99) n=6

Примечание. Здесь и в табл. 3: [#] – $p < 0,05$ – между группами; * – по сравнению с нормой.

онный анализ выявил отрицательную связь между уровнем ДГЭА-С и тяжестью состояния, оцененной в баллах по АРАСНЕ II ($r = -0,61$, $p < 0,05$ в 1-е сутки; $r = -0,57$, $p < 0,05$ на 3-и сутки; $r = -0,44$, $p < 0,05$ на 7-е сутки). Возможной причиной этого может являться истощение надпочечников. Также известно, что дофамин снижает синтез ДГЭА-С [15]. Немаловажную роль может играть и интерлейкин – 6, угнетающий секрецию ДГЭА-С [16].

Уровень ДГТ в плазме колебался в пределах верхней границы нормы, что может свидетельствовать о сохранной периферической конверсии на фоне увеличенного содержания Т. Концентрация Т была выше нормального диапазона на 3-и и 7-е сутки. Известно, что основная доля Т у женщин, 50–70%, образуется в периферических тканях [16]. Причиной увеличения

продукции Т и, соответственно, нарастания его концентрации в плазме, по-видимому, является повышение концентрации А. Предшественником Т является Э2, содержание которого было также повышено на протяжении всех этапов исследования. Что касается содержания Э1, то его концентрация достоверно не отличалась от диапазона нормальных значений.

При сравнении групп выживших и умерших женщин (табл. 2 и 3) было обнаружено, что у выживших больных в 1-е и 3-и сутки концентрация пролактина увеличивалась, превышая верхнюю границу нормы в 25 раз ($p < 0,05$). Тогда как в группе умерших содержание пролактина в эти сроки посттравматического периода не отличалось от нормы. Поскольку пролактин, как показано в экспериментах, является иммуномодулятором

Содержание половых стероидов в плазме у выживших и умерших женщин с ТСТ суммарно на 1–3-и сутки (Me, IQ–UQ)

Гормон	Диапазон нормы	Подгруппы	Значения показателей на 1-е–3-и сутки исследования
П, нмоль/л	0,64–4,75	А	1,46 (0,60–3,97) <i>n</i> =7
		Б	8,99 (0,55–21,6) <i>n</i> =4
17-ОН-П, нмоль/л	1,2–12,9	А	7,55 (3,60–14,4) <i>n</i> =9
		Б	2,61 (1,32–22,0) <i>n</i> =4
А, нмоль/л	1,96–8,55	А	9,42 (5,21–22,7) <i>n</i> =7
		Б	28,4 (5,05–70,6) <i>n</i> =4
ДГЭА-С, мкмоль/л	2,43–9,72	А	10,9 (3,70–15,8) <i>n</i> =11
		Б	3,20 [#] (1,60–6,51) <i>n</i> =4
Т, нмоль/л	0,69–3,47	А	6,53* (5,52–24,8) <i>n</i> =11
		Б	0,90 [#] (0,67–1,61) <i>n</i> =4
ДГТ, нмоль/л	0,08–1,25	А	0,97 (0,76–1,44) <i>n</i> =19
		Б	1,12 (1,10–1,25) <i>n</i> =5
Эстрон, нмоль/л	0,09–1,29	А	0,58 (0,42–3,42) <i>n</i> =11
		Б	0,77 (0,49–2,79) <i>n</i> =4
Эстрадиол, нмоль/л	0,11–0,44	А	0,62* (0,41–0,78) <i>n</i> =13
		Б	0,40* (0,25–0,53) <i>n</i> =4

[17, 18], то гиперпролактинемия у пострадавших с ТСТ скорее всего направлена на коррекцию иммунной дисфункции. Поэтому его большее содержание у выживших женщин, чем у умерших, можно рассматривать как более сильный иммунный ответ. Важно отметить, что на секрецию пролактина значительное влияние оказывает инотропный агент дофамин. Корреляционный анализ не выявил достоверной связи между уровнем пролактина и тяжестью состояния по шкале АРАСНЕ II, также как и с показателями общего и биохимического анализов крови. С другой стороны, пролактин обладает прямым стимулирующим действием на β -клетки поджелудочной железы и может увеличивать выброс инсулина, а также подавлять секрецию глюкагона [19]. В связи с этим можно предположить, что увеличение пролактина является адаптивно-компенсаторной реакцией, направленной на коррекцию метаболических нарушений при тяжелой травме.

Также достоверные отличия между выжившими и умершими женщинами с ТСТ наблюдались в отношении концентрации ДГЭА-С и Т. Содержание ДГЭА-С у умерших женщин в 1-е и 3-и сутки была в 3,5 раза ниже по сравнению с выжившими. Концентрация Т в 1-е и 3-и сутки в группе выживших больных увеличивалась в 7 раз по сравнению с умершими. Увеличение

ДГЭА-С у выживших женщин, по-видимому, свидетельствует о сохранной и адекватной функции надпочечников, о чем было изложено выше. Напротив, медиана значений уровня ДГЭА-С у умерших приближалась к нижней границе нормы, что, скорее всего, указывает на истощение приспособительной реакции со стороны надпочечников. Концентрация Т была значительно высокой в подгруппе выживших, тогда как медиана значений гормона у умерших женщин находилась у нижней границы нормы. Данное изменение уровня гормона, по-видимому, связано с увеличенной активностью ароматазы и имеет приспособительное значение. Что касается эстрогенов, Э1 и Э2, то их концентрации между выжившими и умершими женщинами достоверно не отличались.

Заключение

Впервые проведено комплексное исследование содержания 11-и половых гормонов в плазме при ТСТ у женщин и обнаружены их фазовые изменения. Увеличение отдельных половых стероидов у выживших женщин, по-видимому, объясняется усилением периферической конверсии, как способа сохранения структуры и органной функции и может свидетельствовать об адекватной

реакции адаптации. Выявленные изменения являются важными для понимания влияния половых гормонов на

защитно-компенсаторные процессы при критических, терминальных и постреанимационных состояниях.

Литература

1. Волков А. В., Мишарина Г. В., Алексеева Г. В., Муравьев О. Б. Эндокринные синдромы при критических состояниях. Вестн. РАМН 1997; 10: 13–17.
2. Волков А. В., Аврущенко М. Ш., Горенкова Н. А., Заржецкий Ю. В. Значение полового диморфизма и репродуктивных гормонов в патогенезе и исходе постреанимационной болезни. Общая реаниматология 2006; II (5–6): 70–78.
3. Frink M., Pape H. C., van Griensven M. et al. Influence of sex and age on MODS and cytokines after multiple injuries. Shock 2007; 27 (2): 151–156.
4. Gannon C. J., Pasquale M., Tracy J. K. et al. Male gender is associated with increased risk for postinjury pneumonia. Shock 2004; 21 (5): 410–414.
5. Napolitano L. M., Greco M. E., Rodriguez A. et al. Gender differences in adverse outcomes after blunt trauma. J. Trauma 2001; 50 (2): 274–280.
6. Rappold J. F., Coimbra R., Hoyt D. B. et al. Female gender does not protect blunt trauma patients from complications and mortality. J. Trauma 2002; 53 (3): 436–441.
7. Angele M. K., Ayala A., Monfils B. A. et al. Testosterone and/or low estradiol: normally required but harmful immunologically for males after trauma-hemorrhage. J. Trauma 1998; 44 (1): 78–85.
8. Caruso J. M., Xu D. Z., Lu Q. et al. The female gender protects against pulmonary injury after trauma hemorrhagic shock. Surg. Infect. (Larchmt). 2001; 2 (3): 231–240.
9. Diodato M. D., Knoferl M. W., Schwacha M. G. et al. Gender differences in the inflammatory response and survival following haemorrhage and subsequent sepsis. Cytokine 2001; 14 (3): 162–169.
10. Jarrar D., Wang P., Knoferl M. W. et al. Insight into the mechanism by which estradiol improves organ functions after trauma-hemorrhage. Surgery 2000; 128 (2): 246–252.
11. Kuebler J. F., Jarrar D., Toth B. et al. Estradiol administration improves splanchnic perfusion following trauma-hemorrhage and sepsis. Arch. Surg. 2002; 137 (1): 74–79.
12. Dossett L. A., Swenson B. R., Heffernan D. et al. High levels of endogenous estrogens are associated with death in the critically injured adult. J. Trauma 2008; 64 (3): 580–585.
13. Spratt D. I., Longcope C., Cox P. M. et al. Differential changes in serum concentrations of androgens and estrogens (in relation with cortisol) in postmenopausal women with acute illness. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993; 76 (6): 1542–1547.
14. Внутренние болезни (в 10 книгах). Кн. 9. Браунвальд Е., Иссельбахер К. Дж., Петерсдорф Р. Г. и соавт. (ред.). М.: Медицина; 1997. 464.
15. Azad N., Agrawal L., Emanuele M. A. et al. Neuroimmunoendocrinology. Am. J. Reprod. Immunol. 1991; 26 (4): 160–172.
16. Йен С. С. К. Репродуктивная эндокринология. т. 1. М.: Медицина; 1998. 704.
17. Warren D. W., Pasupuleti V., Lu Y. et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1 stimulate testosterone secretion in adult male rat Leydig cells *in vitro*. J. Androl. 1990; 11 (4): 353–360.
18. Wichmann M. W., Zellweger R., DeMaso C. M. et al. Mechanism of immunosuppression in males following trauma-hemorrhage. Critical role of testosterone. Arch. Surg. 1996; 131 (11): 1186–1191.
19. Акмаев И. Г., Гриневич В. В. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса. М.: Медицина; 2003. 168.

Поступила 22.03.10