

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ

Белорусский государственный медицинский университет

О. К. Kulaga

ROLE OF INFLAMMATORY PROCESSES OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM IN THE DEVELOPMENT OF ENDOCRINE DISTURBANCES

The relationships between genital inflammatory process and dysfunction of hypothalamic-hypophyseal system have been previously scientifically confirmed. Temporary functional tension in hypothalamic-hypophyseal system arising under the influence of the acute inflammatory process in reproductive organs may be regarded as a premorbid condition which, after prolonged impact of unfavorable environmental factors, may progress into the pathological process characterized by endocrine disturbances. Intensity of the process and clinical features of endocrine disturbances will depend on individual characteristics of the organism, age and both duration and intensity of pathogenic factors as well as capability of the macroorganism for compensation.

Key words: reproductive system, steroid hormones, inflammatory process, disturbance of the ovarian function, chronic anovulation.

Воздействие урогенитальных инфекций на организм женщины не может быть исчерпано влиянием только на мочевую и репродуктивную систему, исследования последних лет убедительно показывают системность поражения организма в целом. При этом описывается одновременное поражение кожных покровов, лимфоидной ткани, сосудистой системы, суставов и других заболеваний.

Вовлечение в патологический процесс различных органов и систем, объединяющее совершенно различные заболевания, дает повод по-новому представить цепочку патогенетических процессов, запускающихся в организме при инфицировании и выяснить существует ли коррелятивная взаимосвязь между функционированием гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и длительно и латентно текущим воспалительным процессом. Все элементы циклически функционирующей репродуктивной системы женского организма характеризуются интегративной взаимозависимостью и подвергаются каскадным изменениям, при воздействии патогенного фактора, вызывающего воспалительный процесс. Примером может являться нарушение функции яичников, возникающее на фоне хронического воспалительного процесса гениталий. Как показывают проведенные исследования, диагноз «дисфункциональное маточное кровотечение» (ДМК) нередко скрывает за собой нарушение функции яичников воспалительного генеза, этиологические факторы которой становятся очевидными

при проведении наиболее чувствительных методов лабораторной диагностики. Причем, то же касается и ювенильных ДМК, которые часто могут быть единственным косвенным указанием на наличие воспалительного процесса. Правильная постановка диагноза и проведение дифференциальной диагностики с нарушениями гормонального гомеостаза другой этиологии может быть проведено путем углубленного обследования ребёнка, в том числе на урогенитальные инфекции.

Взаимосвязь воспалительного процесса гениталий с дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы и вторичной дисфункцией гонад имеет научные подтверждения и описана рядом ученых. Временную функциональную напряженность гипоталамо-гипофизарной системы можно рассматривать как донозологическое состояние, которое, при пролонгированных воздействиях неблагоприятных факторов среды способно переходить в патологический процесс, выраженность которого будет зависеть от индивидуальных особенностей организма, длительности и силы воздействия патогенных факторов и способности макроорганизма к процессам компенсации.

Целью исследований явилась оценка особенностей нейроэндокринных изменений у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями репродуктивных органов и возможности их динамических изменений после проведения комплексного антибактериального лечения.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследо-

Оригинальные научные публикации

вание и лечение 84 женщин, с клиническими проявлениями воспалительных заболеваний репродуктивных органов. Обследование осуществлялось по следующим направлениям:

1) клиническое обследование, включающее сбор анамнеза жизни и заболевания, гинекологический осмотр, с одновременным проведением забора проб для лабораторных исследований; базальную термометрию по фазам менструального цикла;

2) лабораторные методы обследования, включающие исследование гормонального профиля в I и II фазы менструального цикла в основной группе, а также у 31 пациентки из группы сравнения (считавшейся контрольной) после проведенного комплексного антибактериального лечения - лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), пролактин (ПЛ), тестостерон, прогестерон, эстриол, эстрадиол, кортизол; исследования на предмет наличия хламидийной (*Chl.trachomatis*), микоплазменной (*Myc. hominis*, *U. urealyticum*), и трихомонадной (*Tr. vaginalis*) инфекций методом полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение. Анализ возрастной градации когорты обследованных пациенток показал, что 73(86,9%) женщины были в возрасте от 19 до 35 лет. Патология репродуктивной системы встречалась у 100% обследуемых и наиболее часто была представлена сочетанием следующих нозологических форм: аднексит – 68 (81,0%); эрозия шейки матки – 48 (57,1%); вагинит – 56 (66,7%); бесплодие – 14 (16,7%); киста яичника – 12 (14,3); цервицит – 13 (15,5%); миома матки – 9 (10,7%); дисплазия шейки матки – 3 (3,6%); инфекционно-индуцированный артрит – 7 (8,3%). Уровень инфицированности урогенитальными инфекциями в различных ассоциациях и в виде моноинфекций составил также 100%.

Измерения уровня кортизола по фазам менструального цикла показали, что в исследуемой группе он составляет $367,01 \pm 111,4$ и $354,6 \pm 114,8$ нмоль/л соответственно в I и II фазы менструального цикла, по сравнению с контрольной группой, где уровень его составил соответственно $169,2 \pm 43,2$ и $188,3$ нмоль/л. Эти цифры свидетельствуют о напряженном состоянии надпочечников при наличии инфицирования, что указывает на стрессогенную функцию урогенитальных инфекций в организме.

При анализе уровней гипофизарных гормонов (ПЛ, ЛГ и ФСГ) получены данные, свидетельствующие о значительном превышении уровней ПЛ в данной группе, по сравнению с контролем, так уровень ПЛ в основной группе составил $435,4 \pm 187,7$ и $414,6 \pm 181,6$ мМЕ/мл соответственно в I и II фазу менструального цикла, по сравнению с группой сравнения – $234,2 \pm 51,9$ и $251 \pm 50,7$ мМЕ/мл в I и II фазы соответственно.

Уровни половых гормонов в основной группе так же значительно отличаются от контрольной группы, так уровень секреции прогестерона значительно изменен – уровень базальной секреции прогестерона в I фазу менструального цикла характеризуется значительным повышением и широким разбросом значений в выборке, и составляет $4,1 \pm 4,6$ нмоль/л (контроль – $0,4 \pm 0,08$ нмоль/л), во II фазу цикла уровень прогестерона уменьшен, по сравнению с контролем и составляет $20,0 \pm 20,2$ нмоль/л (контроль – $25,4 \pm 10,0$ нмоль/л).

Для дополнительной клинической оценки ановуляторных циклов, нами был проведен тест функциональной диагностики – измерение базальной температуры.

Его проводило 20 женщин из основной группы в течение 3-х месяцев до лечения и 3-х месяцев – после. Изменение базальной температуры до лечения оценивалось ретроспективно, по графикам, имеющимся у женщин в связи с наблюдением в кабинете по бесплодию. Оценка этих графиков показала, что средняя разница базальной температуры в I и II фазы цикла до лечения составила $0,2 \pm 0,035^\circ\text{C}$. При этом средняя температура I фазы цикла составила $36,6 \pm 0,08^\circ\text{C}$, средняя температура II фазы цикла составила $36,8 \pm 0,05^\circ\text{C}$. Представленные данные демонстрируют наличие у обследованных пациенток ановуляторных циклов.

После окончания лечения анализ графиков изменения

базальной температуры показал, что средняя разница базальной температуры в I и II фазы цикла составила $0,5 \pm 0,035^\circ\text{C}$. При этом средняя температура I фазы цикла составила $36,7 \pm 0,04^\circ\text{C}$, средняя температура II фазы цикла составила $37,2 \pm 0,05^\circ\text{C}$.

Анализ изменений динамической секреции прогестерона установил повышение его секреции в I фазу цикла и относительное уменьшение - во II фазу цикла, что характеризует механизм нарушений менструального цикла, приводящий к ановуляторным циклам и формированию бесплодия.

Усиление пролактинсинтезирующей функции гипофиза, исчезающее после проведенного лечения, можно считать как первичным – за счет токсического действия на гипофиз инфекционного фактора, так и вторичным – на фоне дисфункции яичников, обусловленной длительным воздействием инфекции, формирующей хроническое латентно протекающее воспаление.

Превышение значений кортизола в основной группе, по сравнению с контрольной более чем в 2 раза, свидетельствует о стрессогенной роли хронического воздействия инфекционного фактора на организм.

Характерные изменения гормонального гомеостаза могут способствовать формированию как синдрома поликистозных яичников, так и бесплодия на фоне длительно текущей хронической ановуляции, обусловленной воспалением.

Изменения синтеза белковых и стероидных гормонов в группе больных с патологическими процессами репродуктивных органов, свидетельствуют о разбалансировке как центрального, так и периферического звеньев эндокринной регуляции. В качестве клинического подтверждения указанных нарушений, можно привести часто встречаемый нами в когорте основной группы (103(67,3%)) симптом кровотечения (кровомазания), возникающий у пациенток на фоне уже длительного приема оральных контрацептивов (153 пациентки). У большинства из них это осложнение являлось единственным поводом для обращения к врачу.

На основании исследования гормонального статуса у женщин с инфицированием можно констатировать наличие у них ановуляторных менструальных циклов, так как увеличение уровней прогестерона в 5- 10 раз в I фазу менструального цикла блокирует созревание полноценного фолликула и делает невозможной овуляцию, блокируя при этом когортный принцип выработки доминантных овуляторных фолликулов.

Таким образом, нами установлено, что после лечения происходит восстановление двухфазного менструального цикла. Этот факт подтвержден как гормональными исследованиями, так и измерением базальной температуры до и после комплексного антибактериального лечения.

Мы применили непараметрический U-тест Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок, с отличным от нормального распределением значений. Оценивали степень пересечения номинальных значений уровней гормонов с категориальным значением наличия определенной патологии. При анализе в качестве категориальной групповой переменной фоновых процессов шейки матки нами получено, что при эктопии шейки матки воспалительного генеза имеются достоверные взаимосвязи с изменением уровней таких гормонов как кортизол в I и II фазу менструального цикла ($p < 0,05$) и тестостерон в I и II фазу менструального цикла ($p < 0,05$). При изучении взаимосвязи обозначенной патологии с уровнями других гормонов, достоверных значений U – Манна – Уитни не выявлено.

При таком же анализе взаимосвязи миомы матки с определенными изменениями гормонального гомеостаза, выявлено, что данная патология гениталий имеет достоверные степени пересечения с уровнем эстриола в I и II фазу менструального цикла ($p < 0,05$), эстрадиола в I фазу цикла ($p < 0,05$), ЛГ в I фазу цикла ($p < 0,05$).

Приняв в качестве категориальной групповой переменной такую патологию, как киста яичника, нами получено, что при указанной патологии имеются достоверные взаимосвязи с изменением уровней таких гормонов как эстриол в I фазу менструального цикла ($p < 0,05$) и ФСГ в I и II фазу

менструального цикла ($p < 0,05$).

Таким образом, обобщая данные, полученные в ходе проведенных исследований, можно представить интегративную патогенетическую концепцию, показывающую, что воздействие инфекционного фактора на репродуктивные органы женщины и организм в целом обусловлено, непосредственным влиянием инфекции, сопровождаемым запуском локального воспалительного процесса. Хронический воспалительный процесс оказывает стимулирующее действие на гипоталамо-гипофизарную систему, тем самым, приводя к повышению активности периферических эндокринных желез (яичников, надпочечников). Инициаторным является воспаление, запускающее каскад цепных нейромедиаторных и иммуномедиаторных процессов, характеризующихся часто длительным периодом воздействия, обуславливающим включение компенсаторных и адаптационных реакций организма, направленных на восстановление нарушенного, в результате воздействия инфекционных факторов, гомеостаза.

Стимулирующий эффект на гипоталамо-гипофизарную систему сопровождается повышением активности периферических эндокринных желез. Гиперфункция яичников при этом проявляется повышением выработки эстрогенов и дисфункциональным состоянием, так как овуляции и образования желтого тела не происходит.

Возбуждение гипоталамических структур сохраняется до момента включения иммунной системы (повышение синтеза ПРЛ – один из факторов, её стимулирующих) и, вследствие

Оригинальные научные публикации

этого, достижения состояния динамического равновесия между микроорганизмами и макроорганизмом. Так формируется пролонгированное стессорное воздействие малой интенсивности, характеризующееся сохранными соотношениями гормонов, и с отсутствием значительных патологических изменений репродуктивных органов в течение периода, длительность которого является строго индивидуальной и зависит от общей сопротивляемости организма, его адаптивных возможностей, наследственности и других факторов.

Усиление синтеза гонадотропных гормонов приводит к усилению функции яичников (ретенционные кисты), ответной реакции в виде снижения гонадотропной функции не наступает, так как факторы, которые привели к активизации мезодизэнцефальные и гипоталамо-гипофизарные структуры не нивелировались полностью. В яичниках включаются защитные адаптивные механизмы, сопровождающиеся вначале их относительной, а в последствии - абсолютной резистентностью к гонадотропным гормонам. К таким механизмам относится изменение численности и качества рецепторов к ФСГ и ЛГ, лютеинизация гранулезной ткани, гиперплазия тека-клеток яичников, утолщение капсулы яичника и другие. Их обязательным следствием является формирование стойкой ановуляции. Гипоталамо-гипофизарная активность снижается, наступает её торможение, со значительным снижением гонадотропной активности и наступлением необратимых изменений в яичниках и матке, сопровождающихся менопаузой, часто преждевременной.

Поступила 23.07.2012