

Клинико-лабораторные характеристики нарушений репродуктивной функции у больных с нормогонадотропной овариальной недостаточностью, обусловленной хроническим неспецифическим сальпингоофоритом

К.А.Тохунц, Б.Б. Мкртчян, С.А. Мовсесян

*III клиническая больница,
0015, Ереван, ул. Дзорапи, 40*

Ключевые слова: хронический неспецифический сальпингоофорит, нормогонадотропная овариальная недостаточность, интактный механизм положительной обратной связи

Частота нарушений менструального цикла и эндокринного бесплодия у женщин, страдающих хроническим сальпингоофоритом, колеблется, по данным различных авторов, от 40 до 92,4% [1, 4, 6].

В большинстве исследований, посвященных изучению гормональных нарушений у больных хроническим сальпингоофоритом, отражены клинические аспекты функциональной патологии яичников, имеются и отдельные сообщения, подтверждающие представление о недостаточности обеих фаз цикла у больных хроническим сальпингоофоритом по результатам непосредственного исследования метаболизма половых стероидов [2]. Нарушения функции яичников, возникающие при хроническом сальпингоофорите, могут оказывать влияние на деятельность гипоталамо-гипофизарной системы. Так, снижение синтеза эстрогенов обуславливает недостаточность образования в фолликулярных клетках рецепторных белков, опосредующих модулирующее влияние гонадотропных гормонов и эстрадиола, что, в свою очередь, ведет к недостаточности предовуляторного подъема эстрогенов в периферической крови [5, 7]. Изучение гонадотропной функции гипофиза в сопоставлении с показателями деятельности яичников показало, что у больных хроническим сальпингоофоритом снижается базальная и циклическая секреция ФСГ в сочетании с аналогичными изменениями уровня ЛГ [2, 4], по данным других авторов [1, 3] – сопровождается повышением уровня базальной и циклической секреции ЛГ, что позволило авторам сделать вывод о том, что отклонения в центральной

регуляции менструального цикла у больных хроническим сальпингоофоритом являются реакцией на нарушение стероидогенеза в яичниках. Четкость представлений об особенностях взаимоотношения в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе при хроническом сальпингоофорите имеет особую актуальность, так как оптимизировать терапию воспалительного процесса в яичниках возможно, только устранив сопутствующие нарушения эндокринной системы организма женщины.

Цель исследования – изучение клинико-лабораторных характеристик нарушений функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой (Г-Г-Я) системы у больных хроническим неспецифическим сальпингоофоритом (ХНСО).

Материал и методы

Нами обследовано 117 женщин в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст $27,6 \pm 0,4$) с ХНСО в стадии ремиссии, у которых установлена нормогонадотропная овариальная недостаточность (НГОН). Перекрёстным методом ИФА и ПЦР была исключена специфическая патология. Группу контроля составили 20 здоровых женщин.

Продолжительность заболевания на момент обследования в среднем составила $4,2 \pm 0,3$ года. Частые рецидивы воспалительного процесса придатков установлены в 27,3% (32), а затяжной характер воспалительного процесса с самого начала – у 15,4% (18).

Возраст менархе не отличался от показателей в контрольной группе ($12,9 \pm 0,3$ лет по сравнению с $12,8 \pm 0,1$ лет, $p > 0,05$).

Наибольшее количество пациенток – 62,2% (81) были с сохраненным ритмом месячных, в последующем (методами эхографического мониторинга (фолликулометрии) и ТФД) у 70,3% из них (57) был установлен ановуляторный цикл, а у 29,7% (24) – недостаточность лютеиновой фазы. Только в 20,5% (24) случаев больные жаловались на опсоолигоменорею, продолжительность которой составила $4,2 \pm 0,7$ года. У 12 женщин нарушения менструального цикла протекали по типу гиперменструального синдрома (гиперменорея у 7 – 6% и гиперполименорея у 5 – 4,3%). В 9 случаях путем аспирационной биопсии установлена гиперплазия эндометрия по типу ЖКГ.

Из числа живших половой жизнью и планирующих беременность (87) у 73,6% (64) выявлено вторичное бесплодие, у 26,4% (23) – первичное.

Результаты и обсуждение

При изучении анамнеза роли генетической детерминации в патогенезе ХНСО не выявлено, в то время как влияние провоцирующих факторов (преморбида) было велико. Так, установлено, что из

провоцирующих факторов наибольший процент (74,3%) составили: использование внутриматочной контрацепции в прошлом, а также частое искусственное прерывание беременности (21,7%).

Исследование состояния Г-Г-Я системы было проведено во время ремиссии (на момент обследования – не менее 6 месяцев).

При изучении фоновых показателей гонадотропных гормонов и половых стероидов (табл.1) было обнаружено достоверное снижение базальных значений ФСГ, E_2 и P ($p < 0,02$; $p < 0,001$; $p < 0,001$) по сравнению с показателями контрольной группы. Кроме этого, установлена тенденция к снижению ЛГ.

Таблица 1

Фоновые показатели ФСГ, ЛГ, ПРЛ, E_2 , P в крови у больных ХНСО
($M \pm m$, ДИ_{95%})

Показатели	Средняя концентрация, $M \pm m$		%
	здоровые (норма), n = 20	клин. группа ХНСО, n = 117	
ФСГ, mIU/ml	7,10 $\pm$ 0,69 5,66 – 8,54	5,13 $\pm$ 0,33 4,47 – 5,79 $p < 0,02$	-27,8
ЛГ, mIU/ml	13,73 $\pm$ 0,40 12,89 – 14,57	11,49 $\pm$ 0,42 10,65 – 12,33 $p < 0,002$	-16,3
ПРЛ, ng/ml	10,52 $\pm$ 0,53 9,44 – 11,59	9,82 $\pm$ 0,39 8,04 – 9,60 $p > 0,05$	-6,7
E_2 , pg/ml	47,65 $\pm$ 1,69 44,13 – 51,17	35,23 $\pm$ 0,55 34,13 – 36,33 $p < 0,001$	-20,1
P (I фаза), ng/ml	0,90 $\pm$ 0,16 0,58 – 1,22	0,60 $\pm$ 0,05 0,5 – 0,7 $p < 0,05$	-33,9
P (II фаза), ng/ml	12,4 $\pm$ 2,2 7,8 – 17,0	2,9 $\pm$ 0,32 2,26 – 3,54 $p < 0,001$	-76,6
Антиовариальные антитела, IU/ml	до 10	41,4 $\pm$ 21,4 18,6 – 64,2 n=21 из 33	$\approx +314$

Примечание. p – достоверность различия по отношению к норме

Корреляционный анализ показал, что содержание эстрадиола коррелировало ($p < 0,05$) с длительностью заболевания ($r = -0,36$) и частотой обострений воспалительного процесса в год ($r = -0,43$).

Установлены корреляционные связи между уровнем в крови E_2 и ФСГ ($r=0,69$, $p<0,05$), между уровнем прогестерона и ЛГ ($r=0,72$, $p<0,05$).

Содержание ПРЛ в крови было всегда ниже, чем у здоровых, хотя эта разница и недостоверна. Выявлена корреляция между содержанием эстрадиола и ПРЛ ($r=0,38$).

Проба с экзогенным эстрадиолом была проведена 12 женщинам с ХНСО в стадии ремиссии после выявленной ановуляции (табл. 2, рисунок).

Таблица 2

Результаты пробы с экзогенным эстрадиолом у больных с ХНСО
($M \pm m$, ДИ_{95%}, $n=12$)

Гормон	Дни пробы				
	1	2	3	4	5
ФСГ, mIU/ml	5,02±0,24 4,49–5,55	2,51±0,17*** 2,14–2,88	2,50±0,14*** 2,19–2,81	6,75±0,5** 5,65–7,85	5,92±0,23* 5,41–6,43
ЛГ, mIU/ml	8,20±0,38 7,36–9,04	4,30±0,3*** 3,64–4,96	3,35±0,27*** 2,76–3,94	30,55±2,7*** 24,61–36,49	26,56±2,1*** 21,94–31,18
ПРЛ, ng/ml	8,50±0,69 6,98–10,02	9,01±0,59 7,71–10,31	10,45±0,79 8,7–12,19	11,91±0,82** 10,11–13,71	11,45±0,83** 9,62–13,28
E_2 , pg/ml	38,74±1,94 34,47– 43,01	126,17±4,7*** 115,83–136,51	186,75±9,3*** 166,29–207,21	196,08±10,1*** 173,86–218,30	164,75±4,9*** 153,97–175,53
P, ng/ml	0,54±0,06 0,41–0,67	0,45±0,05** 0,34–0,56	0,50±0,07* 0,35–0,65	0,50±0,08* 0,32–0,68	0,47±0,08** 0,29–0,65

Примечание. Достоверность различия по отношению к исходным данным: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$

Как видно из таблицы, содержание эстрадиола в крови на 2-й день пробы превысило исходный уровень адекватно гормональной нагрузке и достигло максимальных значений на 4-й день. В ответ на динамику изменения содержания в крови E_2 на 2-й и 3-й дни происходило достоверное ($p<0,001$; $p<0,001$) снижение гонадотропинов.

Повышение ЛГ на 4-й день было сопоставимо с овуляторным значением у здоровых женщин, а ФСГ даже несколько превысило значения нормы.

Корреляционный анализ показал достоверные ($p < 0,05$) корреляции между максимальными значениями гонадотропинов в ответной реакции на экзогенный эстрадиол и их исходным уровнем (для ФСГ $r = 0,61$; для ЛГ $r = 0,64$).

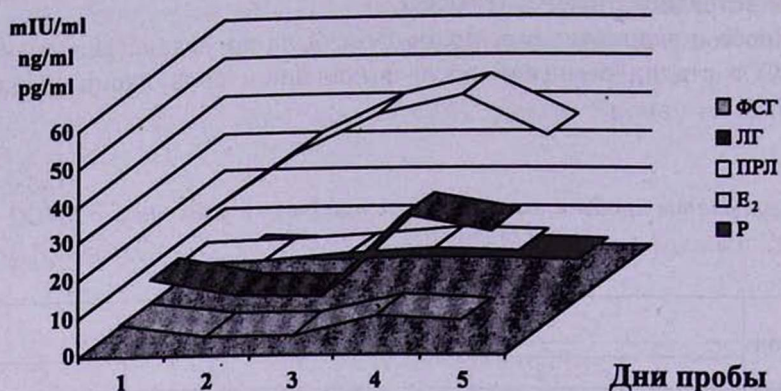


Рисунок. Результаты пробы с экзогенным эстрадиолом у больных ХНСО

С 3-го дня пробы отмечался параллелизм между возрастающими значениями E_2 и увеличением ПРЛ ($r = 0,53$; $r = 0,39$), подтверждающий зависимость между этими гормонами у данной категории больных.

Таким образом, выраженный двухфазный характер изменения уровня гонадотропинов в крови в условиях пробы с экзогенным эстрадиолом свидетельствует об интактности центральных механизмов, участвующих в реализации положительной и отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизом у больных с нормогонадотропной овариальной недостаточностью, обусловленной ХНСО, а достоверные корреляции между уровнем в крови эстрадиола и ФСГ, прогестерона и ЛГ можно рассматривать как свидетельство зависимости. Полученные данные соответствуют представлению о том, что у больных с хроническим неспецифическим сальпингоофоритом интактный механизм положительной обратной связи между яичниками и гипофизом не реализуется вследствие овариальных нарушений, а дефицит эстрогенов является причиной недостатка рецепторных белков в фолликулярных клетках, опосредующих стимулирующее влияние гонадотропных гормонов и эстрадиола, что, в итоге, проявляется неадекватным предовуляторным подъемом эстрадиола.

**Քրոնիկ ոչ սպեցիֆիկ սալպինգոֆորիտով նորմոգոնադոտրոպ
ձվարանային անբավարարությամբ հիվանդների
վերարտադրողական ֆունկցիայի խանգարումների
կլինկալաբորատոր բնութագիրը**

Կ.Հ. Թոխունց, Բ.Բ. Մկրտչյան, Ս.Ա. Մովսեսյան

Քրոնիկ ոչ սպեցիֆիկ սալպինգոֆորիտով (ՔՈՍՍՕ) 117 հիվանդների հիպոթալամո-հիպոֆիզար-ձվարանային համակարգի ֆունկցիայի խանգարումների կլինկալաբորատոր բնութագրերի ուսումնասիրման արդյունքում ռեմիսիայի փուլում 81 հիվանդի մոտ՝ դաշտանի կլինիկորեն պահպանվող ռիթմի պայմաններում հաստատվել է անօվուլյատոր ցիկլ (70.3%) եւ լյուտեինային ֆազայի անբավարարություն (24-29%):

Խթանող գործոններ են հանդիսացել նախկինում ներարգանդային հակաբեղմնավորիչի օգտագործումը, հղիության հաճախակի արհեստական ընդհատումը, իսկ գենետիկական դետերմինացիայի դերը ՔՈՍՍՕ-ի պաթոգենեզում չի հայտնաբերվել:

Գոնադոտրոպ հորմոնների և սեռական ստերոիդների ցուցանիշների ուսումնասիրման ժամանակ հայտնաբերվել է ՖՆՀ, E_2 և P բազալ մեծությունների ակնհայտ իջեցում ստուգիչ խմբի ցուցանիշների համեմատ, էստրադիոլի պարունակությունը համահարաբերակցվում էր հիվանդության տևողության և տարեկան բորբոքային պրոցեսների սրացման հաճախականության հետ:

Հետազոտված հիվանդների մոտ բացահայտվել է ակնհայտ հարաբերակցություն արյան մեջ էստրադիոլի և ՖՆՀ-ի, պրոգեստերոնի և LH -ի մակարդակների միջև, իսկ էկզոգեն էստրադիոլով փորձի պայմաններում, գոնադոտրոպիկ մակարդակի փոփոխման արտահայտված երկֆազ բնույթը թույլ տվեց եզրակացություն անել ՔՈՍՍՕ-ով պայմանավորված ձվարանների նորմոգոնադոտրոպ անբավարարությամբ հիվանդների մոտ ձվարանների և հիպոֆիզի միջև դրական և բացասական հակադարձ կապի ռեալիզացիային մասնակցող կենտրոնական մեխանիզմների ինտակտության մասին:

**Clinical and laboratory characteristics of reproductive system
dysfunction in patients with normogonadotropic ovarian insufficiency
stipulated by chronic nonspecific salpingoophoritis**

K.H. Tokhunts, B.B. Mkrtchyan, S.A. Movsesyan

The results of study of clinical-laboratory characteristics of hypothalamo-hypophysar-ovary system dysfunction of 117 patients with non-specific chronic salpingoophoritis in the stage of remission among 81 patients, at clinically saved

menstrual period revealed the anovulatory cycle among 57-70.3%; with unsatisfactory lutein phase in 23-29.7% of cases.

The identified provocative factors were the following: use of intrauterine contraception – in 74.3% cases, frequent interruption of pregnancy – 21.7%; and the significance of genetical determination in pathogenesis of chronic non specific salpingoophoritis was not identified.

The study of gonadotropic hormones and sexual steroids indices revealed reduction of basal values of FSH, E_2 and P ($p<0.02$; $p<0.001$; $p<0.001$) in comparison with the control; the content of estradiol correlated ($p<0.05$) with the duration of the disease ($r=-0.36$) and annual frequency of exacerbation of inflammatory process ($r=-0.43$).

The study of patients revealed a significant correlation between the levels of estradiol and FSH, progesterone and LH, and an obvious double-phase character of changes of the levels of gonadotropin in the blood, under conditions of testing with exogenous estradiol, that allowed concluding about intactness of central mechanisms participating in realization of positive and negative connection between ovaries and hypophysis in patients with normogonadotropic ovarian insufficiency, stipulated by chronic non specific salpingoophoritis.

Литература

1. Айламазян Э.К. Гинекология (от пубертата до постменопаузы). М., 2004, с.118-158.
2. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М., 2006, с.21-25, 34-44, 79-98, 113-132.
3. Иванюта Л.И., Травянко Т.Д., Ракша И.И. Фолликулогенез в динамике менструального цикла и содержание стероидных гормонов в фолликулярной жидкости у женщин с бесплодием воспалительного генеза. Акуш. и гинек., 1990, 6, с.32-34.
4. Коханевич Е.В. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии. СПб., 2006, с.33, 45-48.
5. Кулаков В.И., Адамян Л.В. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М., 2006, с. 3 – 11.
6. Прилепская В.Н. Поликлиническая гинекология. М., 2004, с.367-424.
7. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines. CDC MMWR, 2002; 51: RR – 6.