

ПОЛОВЫЕ И ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ ПРИ ПАТОЛОГИИ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

О.В. Синяченко, И.В. Барабадзе, А.В. Чурилов

Донецкий государственный медицинский университет

Ключевые слова: системная красная волчанка, мочеполовые органы, половые и гонадотропные гормоны.

Как известно, среди больных системной красной волчанкой (СКВ) преобладают женщины, на долю которых приходится около 90—95% случаев [1—3]. При этом течение СКВ может осложняться воспалительными заболеваниями и опухолями мочеполовых органов [4, 9, 13, 15, 18]. Кроме того, при СКВ иногда развиваются тяжелые маточные кровотечения вследствие тромбоцитопении [17]. По данным С.А. Silva и соавторов [26], у 30% случаев СКВ регистрируются нарушения функции яичников, что сопровождается дисбалансом половых и гонадотропных гормонов. Гиперэстрогенизация организма больных женщин относится к одним из ведущих факторов патогенеза СКВ [8].

Цель работы — оценка дисбаланса половых и гонадотропных гормонов у больных СКВ с поражением мочеполовых органов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 95 женщин, страдающих СКВ, в возрасте от 16 до 58 лет, в среднем ($33,6 \pm 1,18$) года. Обследованных в возрасте до 20 лет было 9,5%, 20—30 лет — 39,0%, 31—40 лет — 17,9%, старше 40 лет — 33,7%. Длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 20 лет, в среднем ($7,2 \pm 0,59$) года. Острое течение СКВ констатировано в 2,1% наблюдений, подострое — в 42,1%, хроническое — в 55,8%. Активность патологического процесса I стадии отмечена у 17,9% пациентов, II — у 29,5%, III стадии — у 52,6%.

У 60,0% пациенток зарегистрирована лихорадка ($t > 37^\circ\text{C}$), у 76,8% — артриты или артралгии: суставной счет составил $12,8 \pm 1,38$, индекс Ричи — ($22,9 \pm 3,45$) балла, у 47,4% — миозит или миалгии, у 75,8% — поражение кожи (эритема, синдром Роуэлла, дискоидные очаги, васкулитная «бабочка», папулосквамозные и кольцеподобные высыпания, сетчатое ливедо), у 51,6% — алопеция или другие поражения придатков кожи, у 52,6% — лимфаденопатия, у 77,9% — миокардит или миокардиодистрофия, у 67,4% — эндокардит Либмана—Сакса

или клапанные пороки сердца, у 32,6% — перикардит, у 42,1% — пневмонит (интерстициальный процесс, дисковидные ателектазы, высокое стояние куполов диафрагмы, легочная гипертензия), у 35,8% — сухой, адгезивный или экссудативный плеврит, у 43,2% — гепатомегалия, у 19,0% — спленомегалия, у 81,1% — гломерулонефрит (из них в 6,5% — с нефротическим синдромом, у 25,6% — с хронической почечной недостаточностью I стадии, у 2,6% — со II стадией), у 54,7% — церебрит или токсическая энцефалопатия, у 16,8% — периферическая полинейропатия, у 31,6% — антифосфолипидный синдром. У 72,5% обследованных выявлены в периферической крови LE-клетки, у 85,3% — антитела к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте.

Патология мочеполовых органов установлена у 40 (42,1%) больных СКВ, которые составили основную группу исследования. Остальные пациентки вошли в контрольную группу. Эндометрит среди всех обследованных констатирован в 22,1%, а среди больных основной группы — в 52,5%, сальпингоофорит — соответственно в 12,6 и 30,0%, периметрит — в 7,4 и 17,5%, вагинит — в 3,2 и 7,5%, эрозии слизистой оболочки — в 7,4 и 17,5%, фибромиомы матки — в 10,5 и 25,0%, кисты яичников — в 8,4 и 20,0%. Необходимо отметить, что одна патология отмечена в 55,0% случаев, две — в 25,0%, три — в 15,0%, четыре — в 5,0%.

В сыворотке крови иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция, наборы «ProCon», Россия и «Amersham», Великобритания) исследовали концентрации эстрадиола, прогестерона, тестостерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (при аменорее или в фолликулиновую стадию менструального цикла).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на персональном компьютере с помощью вариационного, корреляционного, одно- и многофакторного дисперсион-

ного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica»). Оценивали средние значения, их ошибки, коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона—Рао, Хи-квадрат и достоверность статистических показателей (P).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поражения мочеполовых органов у больных СКВ не влияют на интегральный уровень как половых, так и гонадотропных гормонов в крови. Это касается и содержания эстрадиола, прогестерона, тестостерона, фоллитропина, лютропина. У пациенток основной и контрольной групп концентрация эстрадиола соответственно составляет $(3,3 \pm 0,21)$ и $(3,3 \pm 0,18)$ нмоль/л, прогестерона — $(4,5 \pm 0,10)$ и $(4,7 \pm 0,11)$ нмоль/л, тестостерона — $(2,4 \pm 0,13)$ и $(2,4 \pm 0,12)$ нмоль/л, фоллитропина — $(60,0 \pm 1,09)$ и $(61,1 \pm 0,98)$ Е/мл, лютропина — $(100,6 \pm 2,46)$ и $(102,4 \pm 2,16)$ Е/мл.

Необходимо отметить, что гормональный статус при СКВ зависит от тяжести артрита (P = 0,042), перикардита (P < 0,001) и спленомегалии (P = 0,015). Степень активности патологического процесса прямо коррелирует с параметрами эстрадиолемии (P = 0,018) и лютропинемии (P = 0,048). Содержание эстрадиола, кроме того, позитивно соотносится с мышечным (P = 0,045) и антифосфолипидным (P = 0,026) синдромами, а уровень лютеинизирующего гормона — с поражением суставов (P = 0,027).

Концентрация эстрадиола прямо коррелирует с показателями в крови циркулирующих иммунных комплексов (P = 0,035), прогестерона — обратно соотносится с антителами к кардиолипину ($r = -0,273$, P = 0,041), а тестостерона и лютропина разнонаправленно связаны с уровнем фактора некроза опухолей (соответственно P = 0,013 и P = 0,044).

Следует подчеркнуть, что интегральный состав в крови половых гормонов зависит от предшествующей глюкокортикоидной терапии (P < 0,001), а гонадотропных — от использования в лечении иммунодепрессантов цитотоксического действия (P = 0,001). Кортикостероиды оказывают влияние на уровень прогестеронемии (P = 0,048), а цитостатиков — на лютропинемии (P < 0,001). Необходимо отметить, что на фоне иммунодепрессивной терапии дисгормональные нарушения развиваются у большинства больных СКВ [5]. Между тем, как считают S.G. Pasolo и соавторы [21], хотя нарушения менструального цикла констатируют у 53% пациенток, страдающих СКВ, это не зависит от использования иммунодепрессантов алкилирующего действия (циклофосфида), антиметаболитов пуринового-пиримидинового ряда (азатиоприна) и дозы глюкокортикоидных гормонов.

На роль половых гормонов в развитии СКВ указывает значительное превалирование заболевания в детородном возрасте и существенно меньшая его распространенность у детей и пожилых женщин [7, 16, 19]. Получены доказательства о влиянии нарушений метаболизма эстрогенов у боль-

ных СКВ на гены, контролирующие иммунный ответ [6, 12]. Снижение уровней в крови тестостерона и дигидротестостерона на фоне повышения концентраций пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов при СКВ отметили J.P. Buyon. и D.J. Wallace [7], D.L.T. Huang и соавторы [14], S.E. Walker [24]. Эти изменения гормонального гомеостаза наряду с появлением антиовариальных антител считаются причиной волчаночной аменореи. Подобные изменения появляются при экспериментальном аутоиммунном оофорите [20].

В эксперименте продемонстрировано, что повышение уровня эстрогемии и снижение андрогемии создают благоприятные условия для развития СКВ. R.Roa и B.D.Greenstein [22] полагают, что у мышей линий BALB/c и NZW/NZB (естественных моделей аутоиммунного заболевания, сходных СКВ человека) патологический процесс формируется за счет изменений свойств эстрогеновых рецепторов в матке и тимусе. Если эстрогены усиливают клинико-лабораторные признаки СКВ, то прогестины обладают противоположным, иммунопротекторным действием. Эти данные продемонстрированы на овариэктомированных мышках линий MRL/MP с изучением рецепторов прогестерона в матке, тимусе и селезенке под воздействием экзогенного эстрадиола [10, 11].

Как видно из рисунка, интегральный состав половых гормонов зависит от тяжести вагинита (P = 0,041), а гонадотропных — от кист яичников (P < 0,001). Наблюдается влияние фибромиом матки на концентрацию эстрадиола в крови (P = 0,009), а кист яичников — на параметры фоллитропинемии (P = 0,035).

Дисбаланс половых и гонадотропных гормонов при СКВ участвует в патогенезе патологии мочеполо-

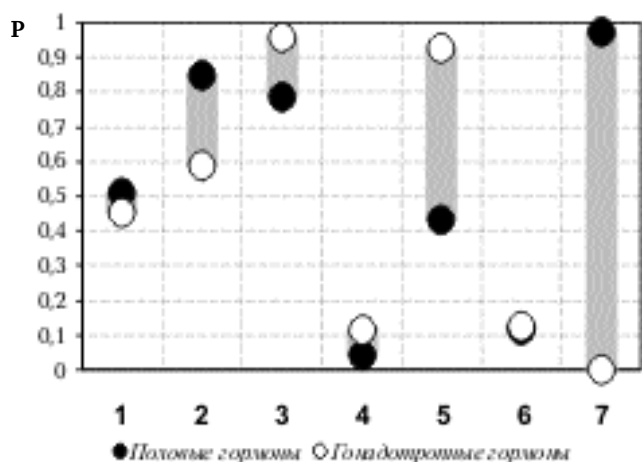


Рисунок. Достоверность влияния (P) отдельной патологии мочеполовых органов на интегральный уровень в крови больных СКВ половых и гонадотропных гормонов.

- 1 — эндометрит, 2 — сальпингоофорит,
- 3 — периметрит, 4 — вагинит,
- 5 — эрозии слизистой оболочки,
- 6 — фибромиома матки, 7 — кисты яичников

Таблиця. Достовірність ступеня впливання (P) рівня половых и гонадотропных гормонов на отдельную патологию мочеполовых органов у больных СКВ

Патология	Гормоны				
	эстрадиол	прогестерон	тестостерон	фоллитропин	лютропин
Эндометрит	0,918	0,203	0,968	0,283	0,550
Сальпингоофорит	0,468	0,479	0,789	0,684	0,903
Периметрит	0,753	0,690	< 0,001	0,770	0,777
Вагинит	0,756	0,033	0,019	0,018	0,282
Эрозии слизистой оболочки	0,494	0,603	0,119	0,728	0,702
Фибромиома матки	0,027	0,669	0,508	0,210	0,044
Кисты яичников	0,750	0,663	0,888	0,178	0,046

ловых органов (таблица). Так, гиперэстрогения организма воздействует на развитие фибромиом матки (P = 0,027), повышение прогестеронемии и снижение тестостеронемии способствуют возникновению вагинита (соответственно P = 0,033 и P = 0,019). С низким уровнем тестостерона в крови в немалой степени связан периметрит (P < 0,001), а возрастание синтеза лютеинизирующего гормона влечет за собой формирование фибромиом матки (P = 0,044) и кист яичников (P = 0,046).

Мы пришли к заключению, имеющему определенную практическую значимость: тяжесть фибромиом матки у больных СКВ отражают показатели эстрадиолемии более 4 нмоль/л, а кист яичников — фоллитропинемии более 63 Е/мл (> M + 3m больных основной группы).

ВИВІДИ

У больных СКВ на баланс половых и гонадотропных гормонов, который связан с циркулирующими иммунными комплексами, антителами к кардиолипину и фактором некроза опухолей α , влияют поражения суставов, мышц, перикарда, селезенки и антифосфолипидный синдром, а также предшествующее использование в лечении глюкокортикоидных гормонов и цитостатиков, причем гиперэстрогения организма воздействует на развитие фибромиом матки, повышение прогестеронемии и снижение тестостеронемии способствуют вагиниту, с низким уровнем тестостерона в крови связано развитие периметрита, а возрастание синтеза лютеинизирующего гормона влечет за собой формирование фибромиом матки и кист яичников.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дядык А.И., Баргий А.Э. Системная красная волчанка.— Донецк: Регион, 2003.— 464 с.
2. Зборовский А.Б., Гонтарь И.П. Перспективы применения магнитосорбентов в иммунодиагностике и лечения системной красной волчанки и ревматоидного артрита // Клини. мед.— 2004.— Т.79, № 2.— С. 42—45.
3. Свиницкий А.С. Системная красная волчанка: Особенности клинической симптоматики // Doctor.— 2002.— № 1.— С. 22—26.
4. Bilenchi R., Pisani C., Poggiali S. et al. Discoid lupus erythematosus of the vulva // Lupus.— 2004.— Vol. 13, N 10.— P. 815—816.
5. Blumenfeld Z., Shapiro D., Shteinberg M. et al. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy // Lupus.— 2000.— Vol. 9, N 6.— P. 401—405.
6. Brandi M.L. New perspectives in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Clin. Exp. Rheumat.— 2000.— Vol. 18, suppl.21.— P. S74—S78.
7. Buyon J.P., Wallace D.J. The endocrine system use of exogenous estrogens and the urogenital tract / In.: Dubois' lupus erythematosus / Wallace D.J., Hahn B.N. (Ed.).— Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.— P. 817—834.
8. Casoli P., Tumiatì B., La Sala G. Fatal exacerbation of systemic lupus erythematosus after induction of ovulation // J. Rheumatol.— 2003.— Vol. 24, N 8.— P. 1639—1640.
9. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients // Medicine (Baltimore).— 2003.— Vol. 82, N5.— P. 299—308.
10. Dhafer Y.Y., Chan K., Greenstein B.D. et al. Impaired estrogen priming of progesterone receptors in uterus of MRL/MP-lpr/lpr mice, a model of systemic lupus erythematosus (SLE) // Int. J. Immunopharmacol.— 2000.— Vol. 22, N7.— P. 537—545.
11. Dhafer Y.Y., Greenstein B.D., de Fougerolles N.E. et al. Strain differences in binding properties of estrogen receptors in immature and adult BALB/c and MRL/MP-lpr/lpr mice, a model of systemic lupus erythematosus // Int. J. Immunopharmacol.— 2001.— Vol. 23, N3.— P. 247—254.
12. Hahn B. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus / In.: Textbook of rheumatology. Vol. 2 / Kelly W. (Ed.).— Philadelphia—London: Saunders Company, 1997.— P. 1015—1027.
13. Huang J.Y., Wu C.H., Shih I.H., Lai P.C. Complications mimicking lupus flare-up in a uremic patient undergoing pegylated liposomal doxorubicin therapy for cervical cancer // Anticancer Drugs.— 2004.— Vol. 15, N 3.— P. 239—241.
14. Huang D.L.T., Wechsler D., Vauthier-Brouzes D. et al. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies // Brit. J. Rheum.— 1997.— Vol. 36.— P. 772—777.
15. Isotalo P.A., McCarthy A.E., Eidus L. Ovarian histoplasmosis in systemic lupus erythematosus // Pathology.— 2000.— Vol. 32, N2.— P. 139—141.

16. Mak S.K., Lam E.K.M., Wong A.K.M. Clinical profile of patients with late-onset SLE // *Lupus*.— 1998.— Vol. 7.— P. 23—28.
17. Matsumoto Y., Mori M., Kanai N. et al. Systemic lupus erythematosus presenting as fulminant thrombotic thrombocytopenic purpura // *Rinsho Ketsueki*.— 1999.— Vol. 40, N8.— P. 673—677.
18. Meyers K.E., Pfeiffer S., Lu T., Kaplan B.S. Genitourinary complications of systemic lupus erythematosus // *Pediatric Nephrol.*— 2000.— Vol. 14, N5.— P. 416—421.
19. Mok C.C., Wong R.W.S. Pregnancy in systemic lupus erythematosus // *Postgrad Med. J.*— 2001.— Vol. 77.— P. 157—165.
20. Pasoto S.G., Viana V.S., Mendonca B.B. et al. Anti-corpus luteum antibody: a novel serological marker for ovarian dysfunction in systemic lupus erythematosus? // *J. Rheumatol.*— 1999.— Vol. 26, N5.— P. 1087—1093.
21. Pasoto S.G., Mendonca B.B., Bonfa E. Menstrual disturbances in patients with systemic lupus erythematosus without alkylating therapy: clinical, hormonal and therapeutic associations // *Lupus*.— 2002.— Vol. 11, N3.— P. 175—180.
22. Roa R., Greenstein B.D. Evidence for pleomorphism of estrogen receptor capacity and affinity in liver and thymus of immature BALB/c and (NZBxNZW) F1 mice, a model of systemic lupus erythematosus // *Int. J. Immunopharmacol.*— 2000.— Vol. 22, N11.— P. 897—903.
23. Silva C.A., Leal M.M., Leone C. et al. Gonadal function in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus // *Lupus*.— 2002.— Vol. 11, N 7.— P. 419—425.
24. Walker S.E. The importance of sex hormones in lupus / In.: *Dubois' lupus erythematosus* / Wallace D.J., Hahn B.N. (Ed.).— Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.— P. 311—322.

СТАТЕВІ ТА ГОНАДОТРОПНІ ГОРМОНИ ПРИ ПАТОЛОГІЇ СЕЧОСТАТЕВИХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

О.В. Сняченко, І.В. Барабадзе, А.В. Чурилов

У хворих на системний червоний вовчак баланс статевих і гонадотропних гормонів, пов'язаний з імунними порушеннями та прозапальними цитокінами, залежить від ураження суглобів, м'язів, перикарда, селезінки, антифосфоліпідного синдрому, попереднього використання глюкокортикоїдних гормонів й цитостатиків. Гіперестрогенація організму впливає на розвиток фіброміом матки, підвищення прогестеронемії та зниження тестостеронемії, сприяє виникненню вагініту. З низьким рівнем тестостерону в крові пов'язаний розвиток периметриту, а зростання синтезу лютропіну бере участь в формуванні фіброміом матки та кіст яєчників.

SEX AND GONADOTROPIC HORMONES IN UROGENITAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

O.V. Sinyachenko, I.V. Barabadze, A.V. Churilov

In patients with systemic lupus erythematosus the balance of sex and gonadotrophic hormones is connected with immune disturbances and pro-inflammatory cytokines and depends on the damage of joints, muscles, pericardium, spleen, antiphospholipidic syndrome, preceding usage of glucocorticoid hormones and cytostatics. Hyperestrogenism of the organism influences on the development of uterine fibromyoma, the increase of progesteronemia and the increase of testosterone promote the appearance of vaginitis, the low level of testosterone in the blood is connected with the development of perimetritis, and the increase of the synthesis of lutropin takes part in the formation uterine fibromyomas and ovarian cysts.