

# Менструальный цикл и его связь с системным воспалением

Е.Н. Голчук, Т.В. Герасимова

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Наступление менструации принято связывать с резким снижением уровня гормонов – эстрогенов и прогестерона после регресса желтого тела. На сегодня установлено, что именно снижение уровня прогестерона, являющегося триггером механизмов деградации/отторжения и, параллельно, процессов последующей репарации функционального слоя эндометрия. В эндометрии эти процессы можно описать как гипоксия и воспаление. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) сохраняет свою этиопатогенетическую значимость в терапии нарушений, связанных с менструацией, – первичной и вторичной дисменореи.

**Ключевые слова:** менструация, дисменорея, воспаление, нестероидные противовоспалительные препараты, гинекология.

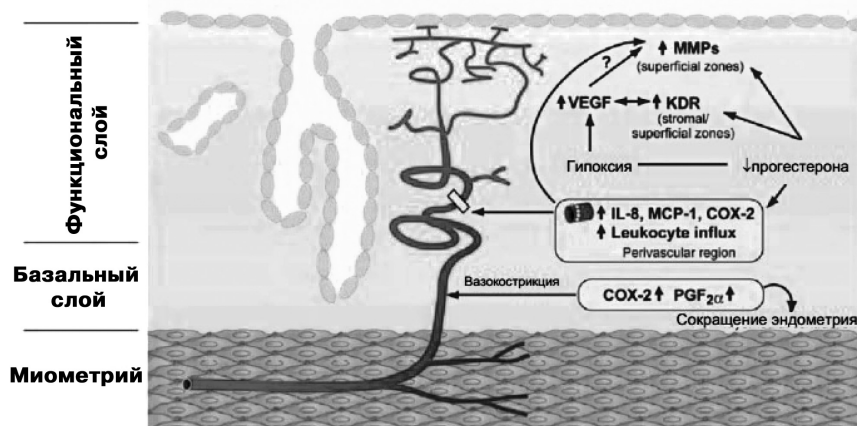
В течение репродуктивного периода у современной женщины отмечают около 400 менструальных циклов, и частота менструальных кровотечений у них в 3 раза выше по сравнению с женщинами предшествующих поколений, для которых было характерно более позднее менархе, ранние первые роды, большее число беременностей и длительные периоды лактации между ними [1, 2]. Различные неприятные симптомы той или иной интенсивности могут наблюдаться даже во время нормальной менструации: вздутие живота и схваткообразная боль, изменение вкусовых пристрастий, раздражительность, чувство усталости, лабильность настроения, головная боль/мигрени, масталгия и др.

Менструация, по выражению проф. А. Грациоттин [17]: «генитальное проявление системного эндокринного и локального воспалительного события», характеризуется сложным взаимодействием половых стероидов, простаноидов и цитокинов, участвующих в четко скоординированных процессах деградации, регенерации и репарации функционального слоя эндометрия (рис. 1). Наступление менструации принято связывать с резким снижением уровня гормонов –

эстрогенов и прогестерона после регресса желтого тела. На сегодня установлено, что именно снижение уровня прогестерона – триггера, который запускает все механизмы деградации/отторжения и, параллельно, процессы последующей репарации функционального слоя эндометрия. В эндометрии эти процессы можно описать как гипоксия и воспаление.

Интересно, что хотя прогестероновые рецепторы (ПР) обнаружены в эндотелии большинства сосудов человека (вазодилататорный эффект), однако они отсутствуют в эндотелии капилляров и гладкомышечных клетках стенок артерий матки, но при этом широко представлены в окружающих сосудах стромальных клетках. Эффект резкого снижения уровня прогестерона перед менструацией в ответ на сужение спиральных артерий и величину маточного кровотока, по мнению авторов, является косвенным и осуществляется через ПР периваскулярных клеток стромы эндометрия [7, 8].

Множество ключевых физиологических процессов репродуктивной системы человека несут в себе воспалительный компонент, а именно: созревание фолликула, овуляция, имплантация, беременность, роды, отхождение плаценты и менструация. Эти примеры воспаления никак не связаны с каким-либо инфекционным процессом. Есть доказательства, что лейкоциты в этом случае играют частично регуляторную роль [18]. На разных фазах нормального менструального цикла можно видеть специфические и последовательные изменения разных лейкоцитов. Но, как и любое другое, воспаление во время менструации связано с продукцией провоспалительных простагландинов, которые могут вызывать болевые ощущения, чрезмерное сокращение матки и общий дискомфорт. В последнее время все большее значение в лечении боли, связанной с менструацией, приобретают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они оказывают не только симптоматическое, но и патогенетическое воздействие. В статье рассмотрена проблема менструальной боли и



MMP-s – металлопротеиназы; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР); MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; COX-2 – циклооксигеназа-2; PGF<sub>2α</sub> – простагландин F<sub>2α</sub>; KDR – СЭФР рецептор типа 2

Рис. 1. Менструация: гипоксия и воспаление

эффективность НПВП в лечении дисменореи и ее отдельных симптомов.

H.O.D. Critchley и соавторы [16] выдвинули гипотезу, согласно которой резкое снижение уровня прогестерона, повышение уровня циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и простагландинов  $F_{2\alpha}$  (ПГФ $_{2\alpha}$ ), сужение спиральных артериол и гипоксия приводят к увеличению образования сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), играющего ключевую роль в процессе последующей репарации ткани эндометрия. Повышение образования металлопротеиназ (ММП) – важный начальный элемент менструации, направленный на разрушение коллагена и внеклеточного матрикса эндометрия (десквамация). Нарушение этих сложных и взаимосвязанных механизмов паракринно/аутокринного взаимодействия между отдельными веществами, участвующими в «менструальном процессе» (см. рис. 1), может приводить к развитию меноррагии и/или дисменореи.

Дисменорея – это нарушение, которое относится к разряду менструальных расстройств. По данным авторов, около 30–50% всех девушек и женщин испытывают боль во время менструации [5, 7]. Согласно данным литературы, менструальная боль бывает настолько выраженной, что временно лишает социальной активности приблизительно 10–15% женщины [8]. Боль при менструации может сочетаться с другими симптомами дисменореи: развитием вегетативных и вегетативно-сосудистых реакций в виде диспепсических процессов, озноба, ощущения жара, потливости, гипертермии, сухости во рту, головной боли, частых мочеиспусканий, вздутия живота, диареи, обморочных состояний и др. Могут возникать эмоционально-психические нарушения: раздражительность, анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса и др. Сильная боль способствует развитию астенического состояния, снижает память и работоспособность. Иногда ведущим симптомом может быть одна из перечисленных жалоб, которая больную беспокоит больше, чем боль [16]. Дисменорея подразделяется на первичную (спазматическая функциональная) и вторичную (органическая) [16, 17].

К первичной дисменорее относят тазовую боль, возникающую во время менструации в отсутствие патологии органов малого таза. В противоположность этому при вторичной дисменорее боль является следствием каких-либо заболеваний органов малого таза. Возможными причинами вторичной дисменореи являются: наружный генитальный эндометриоз, воспалительные заболевания внутренних половых органов, кисты яичников, внутриматочная контрацепция, пороки развития матки и влагалища, стеноз шейки матки, миома матки, полипы эндометрия или эндоцервикса, аденомиоз, варикоз тазовых вен [6].

Вторичная дисменорея – результат органической патологии органов малого таза – имеет, тем не менее, много общих патогенетических черт с дисменореей первичной. Прежде всего следует подчеркнуть, что генез боли и формирование болевого синдрома проходят одинаковый патофизиологический путь вне зависимости от наличия или отсутствия органического субстрата. Наиболее распространенными причинами вторичной дисменореи и хронической тазовой боли являются генитальный эндометриоз и воспалительные заболевания внутренних половых органов.

Согласно «имплантационной» теории развития эндометриоза во время ретроградной менструации клетки эндометрия, характеризующиеся специфическими молекулярно-генетическими дефектами (наличие каскадов чрезмерного биологического синтеза эстрогенов, цитокинов, хемокинов, простагландинов, МПП и др.), при попадании на брюшину не могут быть элиминированы из-за нарушения механизмов иммунологической защиты брюшины малого таза. Повышение уровней цитокинов, характеризующих острую фазу воспали-

тельной реакции, таких, как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), способствует адгезии фрагментов эндометриальной ткани к поверхности брюшины, а протеолитические мембранные МПП обеспечивают дальнейшую имплантацию этих клеток [6].

Для эндометриоза характерна высокая частота ассоциированных с болью симптомов («чистая» дисменорея – 12,7%, дисменорея + тазовая боль – 25,2% и дисменорея+тазовая боль+диспареуния – 34,4%). В последние годы становится все более очевидным, что признаки заболевания появляются еще в подростковый период. Так, по данным Всемирной ассоциации эндометриоза, у 38% женщин с эндометриозом симптомы заболевания появляются до возраста 15 лет. Обильные менструации и дисменорея, отражающая болезненные сокращения матки, способствуют усилению ретроградной менструации и развитию эндометриоза [9, 11].

Пациентки с эндометриозом часто предъявляют жалобы на хроническую усталость и депрессию, которые всегда связывали с изнуряющей болью. Можно предположить, что улучшение общего самочувствия женщины с эндометриозом на фоне медикаментозного лечения, во всяком случае частично, может быть связано не только с прекращением боли, но и «цитокинного» влияния на ЦНС при этом заболевании [8, 9].

Данные проявления вызваны тем, что в период менструации происходит обновление клеток эндометрия, при котором отторгается слой из старых клеток. Это, в свою очередь, связано с местным воспалением, которое переходит в генерализованную форму [7]. Авторами была установлена взаимосвязь между гонадотропинами, овариальными стероидными гормонами и маркерами воспаления [6]. Развитие доминантного фолликула, который овулирует и является источником секреции эстрадиола, ассоциировано с увеличением кровоснабжения матки и ее структурно-функциональными изменениями. Нормальная функция яичников у здоровых женщин в репродуктивный период связана с так называемыми фолликулярными волнами [2, 3]. Это изменения уровня женских гормонов, связанных со степенью созревания фолликула в яичнике. Динамика антральных фолликулов варьирует у разных женщин. У 68% женщин в регулярном менструальном цикле развивается 2 фолликулярные волны, у 32% – 3 [14]. Также динамика фолликулярных волн коррелирует с системным воспалением (рис. 2).

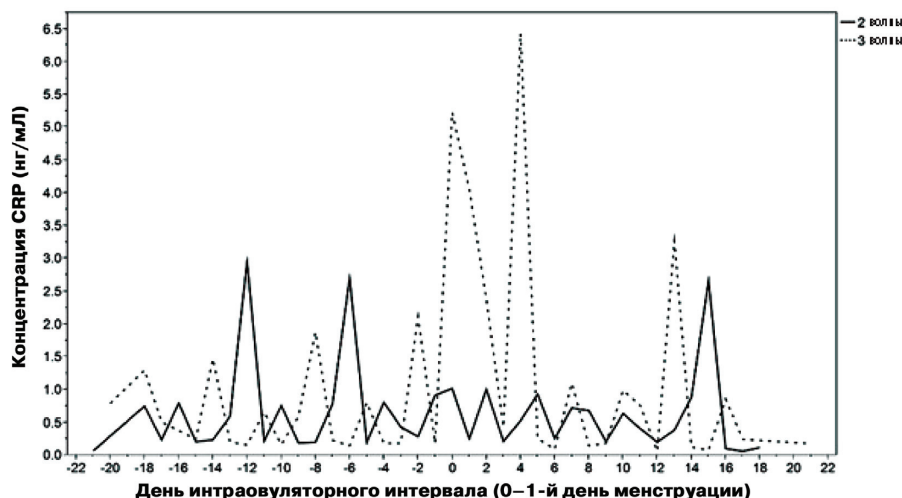
Подтверждением наличия воспалительного процесса и его связи с физиологическими гормональными циклами является повышение уровня С-реактивного белка (CRP – C-reactive protein) в крови в зависимости от фазы менструального цикла.

CRP – это белок, состоящий из 224 аминокислотных остатков, относится к семейству пентраксиновых белков, которые часто являются маркерами системного воспаления. Концентрация CRP определяется в крови и возрастает в ответ на воспалительные стимулы, чтобы активировать систему комплемента. CRP производится печенью в ответ на увеличенную продукцию ИЛ-6 макрофагами и адипоцитами [10].

Ключевым моментом воспаления являются ПГ, которые синтезируются из омега-6 арахидоновой кислоты, и являются пусковым компонентом овуляции и менструаций, увеличения кровоснабжения матки.

ПГЕ $_2$  и ПГФ $_{2\alpha}$  образуются в большом количестве из фосфолипидов клеточных мембран отторгающегося в период менструации эндометрия [17, 19].

ПГЕ $_2$  вызывают дисагрегацию тромбоцитов (препятствуют склеиванию клеток крови, отвечающих за ее коагуляцию – текучесть) и вазодилатацию (расслабление гладкомышечной ткани стенок кровеносных сосудов, ведущее к увеличению просвета сосудов и их расширению). ПГЕ $_{2\alpha}$  стимулирует сокращение гладких мышц стенок матки и провоцирует ощущение боли [3].



**Рис. 2. Концентрация CRP в зависимости от динамики фолликулярных волн менструального цикла [10]**

Именно наличие внутреннего воспаления объясняет тот факт, почему боль при менструации возникает как неизменный спутник цикла. Болезненные менструации проявляются как следствие нарушенного кровообращения с развитием ишемии в тканях половых органов, спазма гладких мышц, растяжения стенок матки, повышенного раздражения нервных окончаний при сокращениях матки [5].

Авторы отмечают, что для высокой продукции ПГ в эндометрии необходимо последовательное воздействие на него вначале эстрогенов, а затем прогестерона. Очевидно, что у женщин с ановуляторным менструальным циклом крайне редко диагностируют первичную дисменорею вследствие отсутствия у них достаточной секреции прогестерона. В связи с этим наличие овуляции является одним из факторов, обуславливающих симптомы дисменореи [7].

Таким образом, патогенез боли при дисменорее в своей основе имеет гиперпродукцию ПГ с возможным нарушением их соотношения. Увеличению секреции ПГ способствует недостаточность концентрации прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла.

Формирование болевого синдрома завершается при участии вегетативной нервной системы, вносящей свой вклад в разнообразие симптоматики сопутствующих жалоб [6, 18].

Наиболее распространенными препаратами, использующимися для лечения первичной дисменореи, являются пероральные контрацептивы и НПВП.

Основной механизм противовоспалительного действия НПВП связан с торможением активности ЦОГ – ключевого фермента биосинтеза ПГ. Также точками приложения фармакологической активности НПВП являются синтез лейкотриенов, образование супероксидных радикалов, агрегация и адгезия нейтрофильных гранулоцитов, функции лимфоцитов и синтез цитокинов. Кроме того, НПВП оказывают стабилизирующее действие на мембраны лизосом, что обуславливает торможение клеточной реакции на флогогенное раздражение и на комплекс антиген–антитело, а также высвобождение протеаз [4, 16].

Один из недавно изученных механизмов действия НПВП – это ЦОГ-зависимый антиноцицептивный эффект, опосредованный ЦНС. В своих работах Burian и Geisslinger сделали вывод, что антиноцицептивный эффект НПВП, точкой приложения которых является ЦНС, зависит от локализации фармакодинамических мишеней препаратов, места их доставки в организме, а также способа введения препарата [12].

При выборе НПВП для лечения эндометриоза следует учитывать, что по принципу влияния на активность фермента ЦОГ препараты этой группы делятся на неселективные

ингибиторы, способные блокировать и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, и селективные, угнетающие активность преимущественно ЦОГ-2. Неселективные ингибиторы ЦОГ за счет влияния на ЦОГ-1 обуславливают появление выраженных побочных эффектов, чаще всего – нежелательных гастроинтестинальных реакций. Кроме того, длительное использование неселективных ингибиторов ЦОГ может способствовать нарушению агрегации тромбоцитов и функции почек. Использование НПВП, селективно воздействующих на ЦОГ-2, позволяет избежать данных побочных явлений. Это крайне важно, учитывая, что сроки приема этих препаратов при эндометриозе могут быть длительными [9, 14, 20].

Развитие болевого синдрома при дисменорее обусловлено нарушением функции гипоталамо-гипофизарной системы, нарушением баланса эстрогенов и прогестерона, гиперэстрогенией и увеличением секреции ЦОГ и ПГF<sub>2α</sub>. Гиперпродукция ПГ, помимо болезненных менструаций, вызывает и другие симптомы, в частности, головную боль и нарушение моторики пищеварительного тракта [13, 19].

Поэтому применение НПВП осуществляется с обязательным учетом имеющихся противопоказаний (заболевания органов пищеварения, печени, почек с нарушением функции, тяжелые формы бронхиальной астмы, индивидуальная непереносимость). Желателен прием после еды, в некоторых случаях – на фоне приема антацидов или антисекреторных препаратов. Следует избегать сочетания ацетилсалициловой кислоты с прочими НПВП, так как последняя снижает их уровень в крови, а также возрастает риск развития нарушений со стороны свертывающей системы крови. Дозы и режим назначения также имеют свои особенности. Так, например, главным принципом лечения альгодисменореи ингибиторами простагландинсинтетазы НПВП является заблаговременный прием лекарственных препаратов за 2–4 дня до начала менструации и в течение последующих 2–4 дней. В этом случае менструальная боль, если и возникает, то на фоне проводимого лечения выражена гораздо слабее и легче переносится больными [18].

Такая же схема применения может быть использована при эндометриозе, особенно внутреннем (аденомиоз), часто сопровождающемся наряду с альгоменореей явлениями гиперполименореи. На фоне комплексного лечения острых воспалительных процессов внутренних половых органов НПВП обычно применяются курсами по 5–7–10 дней. При резко выраженном болевом синдроме (альгодисменорея, послеоперационный период и т.д.) показано парентеральное применение препаратов: в виде ректальных суппозиториев и инъекций. Ректальное

введение также может осуществляться при нежелательности перорального, например, при некоторых сопутствующих заболеваниях пищеварительного тракта. НПВП в основном хорошо сочетаются с лекарственными препаратами самых различных фармакологических групп, используемых в гинекологической практике.

**Выводы**

Таким образом, воспаление как патогенетический процесс является важной составляющей менструального цик-

ла. Фармакотерапия первичной дисменореи направлена на нормализацию менструального цикла и снижение продукции простагландинов F<sub>2α</sub> в связи с чем нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) часто включают в комплекс лечения этого патологического состояния. Именно высокая эффективность НПВП при лечении дисменореи послужила подтверждением гипотезы о роли простагландинов в патогенезе этого заболевания. В связи с этим НПВП выступают как препараты первой линии в лечении дисменореи.

**Менструальный цикл та його зв'язок із системним запаленням**

**О.М. Гопчук, Т.В. Герасимова**

Настання менструації прийнято пов'язувати з різким падінням рівня гормонів – естрогену і прогестерону після регресу жовтого тіла. На сьогодні встановлено, що саме зниження рівня прогестерону, який є тригером механізмів деградації/відторгнення і, паралельно, процесів подальшої репарації функціонального шару ендометрія. В ендометрії ці процеси можна описати як гіпоксія і запалення. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) зберігає свою етіопатогенетичну значущість у терапії порушень, пов'язаних з менструацією, – первинної та вторинної дисменореї.

**Ключові слова:** менструація, дисменорея, запалення, нестероїдні протизапальні препарати, гінекологія.

**The menstrual cycle and its relationship with systemic inflammation**

**E.N. Gopchuk, T.V. Gerasimova**

The onset of menstruation is usually associated with a sharp drop in the level of hormones – estrogen and progesterone after regression of the corpus luteum. It has now been found that this reduction of progesterone – a trigger mechanism of degradation / rejection and parallel repair processes subsequent functional layer endometrial – in the endometrium, these processes can be described as hypoxia, and inflammation. The use of NSAIDs remains etiopathogenic importance in the therapy disorders associated with menstruation – primary and secondary dysmenorrhea.

**Key words:** menstruation, dysmenorrhea, inflammation, NSAIDs, gynecology.

**Сведения об авторах**

**Гопчук Елена Николаевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

**Герасимова Талина Викторовна** – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: geratalina@yandex.ru

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. – К., 2009.  
 2. Елизаветина Г.А. Рациональный подход к выбору спазмолитиков для купирования абдоминальной боли // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – Т. 1. – С. 67.  
 3. Клиническая фармакология: В 2 т. / Под ред. И.А. Зупанец, С.В. Налетова, А.П. Викторова. – Х., 2005.  
 4. Коваленко В., Шуба Н., Галицкая А. и соавт. Препарат нимесил R – растворимая форма селективного ингибитора ЦОГ-2 в лечении первичной дисменореи // Ліки України. – 2011. – № 78. – С. 41–42.  
 5. Лемина Е.Ю., Чурюканов В.В. Центральный компонент болеутоляющего действия нестероидных противовоспалительных средств // Эксп. клинич. фармакол. – 2005. – Т. 58, № 4. – С. 59–62.  
 6. Леонова М.В. Клиническая фармакология Но-шпа. Методическое пособие. – М., 2011.  
 7. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных пре-

паратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века // Рос. мед. журнал. – 2013. – Т. 11, № 7. – С. 31–43.  
 8. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата нимесулид: новые данные // Рос. мед. журнал. – 2001. – Т. 9, № 15.  
 9. Селюк М.Н., Козачок Н.Н., Селюк О.В. Новые грани классического нестероидного противовоспалительного средства диклофенак // Мистецтво лікування. – 2013. – № 8. – С. 35–40.  
 10. Уварова Е.В., Таточенко Н.М., Гайнова И.Г., Кудрякова Т.А. Лечение дисменореи у девушек препаратом Логест // Гинекология. – 2001. – Т. 3 (3). – С. 99–101.  
 11. Baerwald A, Adams G, Pierson R. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle // Fertil Steril. – 2003. – № 80. – P. 116–122.  
 12. Berbic M, Ng CH, Fraser IS Inflammation and endometrial bleeding // Climacteric. – 2014. – № 17. – P. 47–53.  
 13. Burian M., Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites // Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 107. – P. 139–154.  
 14. Clancy Kathryn, Raerwald Angleka, Pierson Roger Systemic Inflammation Is Associated with Ovarian Follicular Dynamics during the Human Menstrual Cycle // PLoS ONE – 2013. – Vol. 8. – № 5.  
 15. Coussons-Read Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy // Brain, Behavior and Immunity. – 2007. – № 21. – P. 343–350.  
 16. Critchley HO, Maybin JA, Hirani N, Brown P, Jabbour HN The Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor by Hypoxia and Prostaglandin F26 during Human Endometrial Repair // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – № 96. – P. 2475–2483.  
 17. Graziotti A. Menstrual bleeding: pathophysiology and comorbidity // 2012 International Federation of Gynecology and Obstetrics World Congress of Gynecology & Obstetrics. – Roma, Italy. – October 7–12, 2012.  
 18. Jilma B, Dirnberger E, Löscher I, Rimplmayr A, Hildebrandt J, et al. Menstrual cycle-associated changes in blood levels of interleukin-6, alpha1 acid glycoprotein, and C-reactive protein // The Journal of laboratory and clinical medicine. – 1997. – № 130. – P. 69.  
 19. Noguchi K, Okubo M. Leukotrienes in nociceptive pathway and neuropathic/inflammatory pain // Biol Pharm Bull. – 2011. – № 34 (8). – P. 1163–9.  
 20. Thomas SL, Ellertson C. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women? // Lancet. – 2000. – Vol. 355, № 9207. – P. 922–924.  
 21. Vanden Brink H, Chizen D, Robertson D, Hale G, Burger H, et al. Major Follicle Wave Dynamics across the Reproductive Lifespan: Morphologic and Endocrinologic Characteristics. – 2012. – Ottawa, ON.

Статья поступила в редакцию 21.04.2016