

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АДАПТАЦИИ ЖЕНЩИН К ВОЗРАСТНЫМ ИЗМЕНЕНИЯМ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

И.Н. ЩЕРБИНА

д.мед.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии №1 Харьковского национального медицинского университета

Л.В. ПОТАПОВА

д.мед.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии №1 Харьковского национального медицинского университета

О.П. ЛИПКО

д.мед.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии №1 Харьковского национального медицинского университета

Перименопаузальный период наступает, как правило, на 50-м году жизни женщины, т.е. в момент наивысшего духовного и интеллектуального развития, когда она достигает профессиональной зрелости и наиболее востребована в обществе и семье. Этот период жизни одновременно сочетается с потерей генеративной функции и с инволютивными изменениями соматического плана [1, 2].

Фундаментальные исследования последних лет показали, что возникающий в перименопаузе дефицит половых стероидов обуславливает системные изменения в эстрогензависимых органах и тканях и является источником мощного стрессового фактора, вызывающего часто неадекватные адаптивные нарушения у женщин [3]. В связи с этим вызывает интерес то обстоятельство, что адекватный иммунный ответ обеспечивается определенным гормональным гомеостазом, и любые его изменения приводят к нарушению нормальной иммунологической реактивности [4]. Параллельно происходящие возрастные дисфункциональные процессы в лимбической системе приводят к диспропорции моноаминов.

Цель нашего исследования заключалась в изучении состояния иммунной и симпат-адреналовой систем (САС) в патогенезе патологического течения перименопаузального периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследовано 315 женщин в возрасте 45-65 лет; из них 52 (16,5%) пациентки – с физиологическим течением перименопаузального периода и 263 (83,5%) – с различными клиническими формами перименопаузальных расстройств.

Из всего спектра перименопаузальных нарушений выделены четыре основных симптомокомплекса перименопаузального синдрома: нейровегетативные и психоэмоциональные, урогенитальные, метаболические, опорно-двигательные нарушения. С учетом этого обследованные женщины были разделены на 5 клинических групп. Первую клиническую группу (контрольную) составили 52 (16,5%) пациентки с физиологическим течением перименопаузального периода; вторую – 68 (21,6%) лиц с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями; третью – 70 (22,2%) пациенток с урогенитальными нарушениями; четвертую – 73 (23,2%) женщины с метаболическими

нарушениями, пятую – 52 (16,5%) пациентки с опорно-двигательными нарушениями. В каждой группе степень тяжести клинических проявлений характеризовалась как легкое и тяжелое течение.

Клиническое обследование включало определение тяжести течения перименопаузального синдрома на основании подсчета индекса Куппермана. Программа иммунологических исследований включала: определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов крови с помощью проточной лазерной цитометрии; активности фагоцитарных клеток методом Е.У. Пастер и соавт. (1989). Методом иммуноферментного анализа определяли содержание в крови основных про- и противовоспалительных цитокинов, аутоантител к РНК, ДНК, фосфолипидам и антигенам яичника, коллагену и эластину. Спектрофотометрически изучали концентрацию в цервикальной слизи секреторного иммуноглобулина А и лизоцима, уровень основных классов иммуноглобулинов, тимического фактора (ТСФ) в крови. Определение содержания адреналина (А), норадреналина (НА) и дофамина (ДА) проводили в суточной моче путем колоночной хроматографии [5], серотонин в крови выявляли флюорометрическим методом [6], экскрецию мелатонина в моче – по методу Г.В. Зубкова и соавт. (1974) [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении характера иммунных реакций обнаружены существенные отличия в их течении в зависимости от клинической формы и степени выраженности перименопаузы.

У больных с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями было выявлено, что в их развитии на первый план выступают нарушения в цитокиновом статусе. Так, в крови наблюдалось повышение содержания (в 5,1-7,3 раза) основных провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухолей альфа (ФНО α), наиболее выраженное у пациенток с тяжелым течением. Имелась положительная корреляционная связь между степенью тяжести синдрома и содержанием провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β ($rs = 0,79$), ИЛ-6 ($rs = 0,35$), ФНО α ($rs = 0,46$), ИНФ α ($rs = 0,61$). У пациенток с тяжелым течением нейровегетативных нарушений достоверно снижалась концентрация противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10). Выявленная

взаимосвязь между цитокиновым профилем и степенью выраженности нейровегетативного синдрома свидетельствует о том, что взаимоотношения про- и противовоспалительных цитокинов могут указывать на тяжесть течения синдрома, а прогрессирующий рост этого показателя свидетельствует о неблагоприятном его течении.

Иммунологические изменения у пациенток с урогенитальным синдромом были сопряжены со снижением антимикробного иммунитета и нарушениями в системе фагоцитарных клеток. Так, у этих больных достоверно были снижены: содержание Т-лимфоцитов (CD3+ клеток) и Т хелперов (CD4+-клеток) в периферической крови; концентрация лизоцима и секреторного иммуноглобулина А в цервикальной слизи; фагоцитарная активность лейкоцитов в крови. При анализе характера и степени иммунных нарушений в зависимости от тяжести урогенитальных расстройств было установлено, что при тяжелом течении их снижение было максимальным ($p < 0,05$).

У женщин с метаболическими нарушениями характерными были расстройства в Т-системе иммунитета и механизмах иммунорегуляции, которые манифестировали на фоне ослабления гормональной функции тимуса (\log_2 ТСФ $4,2 \pm 0,3$, $p < 0,05$). Уровень ТСФ у пациенток с тяжелым течением был наиболее низким ($3,6 \pm 0,2$). Тяжесть метаболических нарушений четко коррелировала ($r_s = -0,83$) с уровнем ТСФ. Также в достоверно значимых количествах выявлялись аутоантитела к РНК, нативной и денатурированной ДНК, антифосфолипидные аутоантитела при тяжелом течении и аутоантитела к антигенам яичника. Появление в сыворотке крови аутоантител можно объяснить снижением надзорной функции иммунной системы и ответной ее реакцией на изменение нуклеинового и фосфолипидного обмена. Появляющиеся аутоантитела, по-видимому, направлены на нормализацию нарушенного иммунного статуса. Вырабатываемые антиканцевые антитела не проявляют цитотоксических свойств в отношении клеток яичника, но могут привести к подавлению в них обменных процессов.

Иммунные расстройства **у женщин с опорно-двигательными нарушениями** протекают на фоне ослабления гормональной функции тимуса (\log_2 ТСФ $4,0 \pm 0,3$, $p < 0,05$), а также выраженной тенденции к повышению сывороточного содержания молекул адгезии (ICAM-3 CD50+ – $634,5 \pm 70,2$ и ICAM-1 CD54+ – $103,5 \pm 20,9$), снижению моноклеаров (CD50+ – $31,6 \pm 3,4$ и CD54+ – $23,9 \pm 3,6$) при остеопении и достоверному повышению при остеопорозе. Это может являться фактором развития воспаления и аутоагрессивных иммунных реакций. Содержание растворимых форм молекул адгезии и моноклеаров могут служить мар-

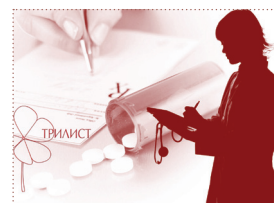
керами тяжести течения нарушений опорно-двигательной системы. Сход молекул адгезии с поверхности остеокластов способен адгезировать тканевые макрофаги и индуцировать продукцию ими цитокинов с литическими свойствами, в результате вызывать дегенеративно-деструктивные процессы в костной ткани. На фоне дисфункции Т- и В-звена иммунитета обнаружено появление в крови аутоантител разной специфичности, что свидетельствует о расстройствах механизмов иммунорегуляции и развития аутоиммунных реакций. Отмечено повышение провоспалительных цитокинов, которые также усиливают резорбцию костной ткани.

При различных клинических формах перименопаузальной патологии также выявлены изменения содержания биогенных аминов, серотонина в крови и мелатонина в моче.

У пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями прослеживается максимальная по сравнению с другими группами активация САС и серотонинергической системы ($p < 0,05$), которые сопровождаются выраженной симпатикотонией, сопряженной со степенью тяжести данного синдрома. Имеется положительная корреляционная связь между степенью тяжести и содержанием А ($r_s = 0,76$), НА ($r_s = 0,85$) и ДА ($r_s = 0,74$). Продукция мелатонина снижена ($p < 0,05$) и имеет отрицательную корреляционную связь со степенью тяжести синдрома ($r_s = -0,55$). Низкий уровень мелатонина может привести к значительному повышению продукции гонадотропинов, что можно объяснить отсутствием ингибирующего воздействия гормона шишковидной железы на гипофиз.

Повышенное содержание катехоламинов (А = $134,1 \pm 14,5$; НА = $283,4 \pm 30,2$; ДА = $1612,7 \pm 181,3$) и серотонина ($0,631 \pm 0,09$) сопровождается дисфункцией в Т-звене иммунитета, что обуславливает дисбаланс в цитокиновом статусе, а именно повышенную выработку провоспалительных цитокинов и сниженный уровень противовоспалительных цитокинов, что особенно характерно для пациенток с тяжелым течением нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств.

У женщин с урогенитальными нарушениями отмечалось снижение активности серотонинергической системы и САС ($p < 0,05$). Отмечена отрицательная корреляция ($r_s = -0,71$) между степенью тяжести и содержанием ДА. С повышением степени тяжести происходит снижение индекса А/НА, что свидетельствует об угнетении адреналового звена в связи с нарушением метилирования адреналина. Это, по нашему мнению, связано с хроническим стрессом, возникающим на фоне длительного эстрогенного дефицита, персистенции урогенитальной инфекции, дезорганизации



Результаты изучения состояния иммунной системы женщин перименопаузального периода показали, что с повышением степени тяжести перименопаузальных расстройств нарастают изменения иммунного статуса



Возрастные изменения репродуктивной системы женщин развиваются на фоне дисбаланса дофаминергической и серотонинергической систем

и напряжения в системе иммунорегуляции. Все вышеуказанное, вероятно, приводит к истощению симпатoadреналовых и серотонинергических резервов. И чем тяжелее протекает синдром, тем ниже уровень биогенных аминов и более выражена степень угнетения формирования иммунных реакций.

Особенностью метаболических нарушений в перименопаузе является, с одной стороны, активация симпатического (продукция НА) и адренергического (А) звеньев САС. Наблюдаемое достоверное ($p < 0,05$) повышение содержания А и НА соответственно степени тяжести нарушений ($A - rs = 0,63$, $HA - rs = 0,81$) объясняется хроническим напряжением и снижением резервных возможностей САС. С другой стороны, на фоне хронического стресса и системных расстройств наблюдается уменьшение резервных возможностей САС, о чем свидетельствует достоверное снижение ДА ($p < 0,05$) соответственно степени тяжести метаболических расстройств ($rs = -0,68$). Обнаружена обратная корреляционная связь между содержанием НА и ДА ($r = -0,64$) и ростом коэффициента НА/ДА. Гиперактивность САС сопровождается активацией стресслимитирующих серотонинергических механизмов. Концентрация серотонина была достоверно повышенной по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,05$) и зависела от степени тяжести метаболических нарушений ($rs = 0,85$). Активацию стресслимитирующей серотонинергической системы можно рассматривать как реакцию адаптации на патологический процесс.

Длительный хронический стресс на фоне эндокринно-обменной патологии приводит к угнетению работы центрального органа иммунной системы – тимуса [4]. В свою очередь дисфункция вилочковой железы негативно влияет на все звенья иммунной системы и механизмы ее контроля, о чем свидетельствует появление в сыворотке крови аутоантител.

У больных с опорно-двигательными нарушениями с прогрессированием дефицита оксификации наблюдается истощение дофаминергических возможностей. Происходит активация САС, в частности активация синтеза НА из ДА с увеличением коэффициента НА/ДА от $0,19 \pm 0,01$ при остеопении до $0,43 \pm 0,03$ при остеопорозе. Содержание ДА достоверно снижается ($p < 0,05$) соответственно степени тяжести нарушений ($rs = -0,61$). В этой группе пациенток отмечено резкое снижение концентрации серотонина в 1,3-2,5 раза и мелатонина в 1,6-2,5 раза, что, вероятно, происходит за счет низкого уровня эстрогенной активности яичников. Таким образом, активация А и НА на фоне угнетения продукции серотонина и мелатонина свидетельствует о максимальном напряжении защитно-приспособительных реакций организма. Снижение содержания

серотонина и мелатонина уменьшает долю супрессорных клеток, что ведет к активности аутоиммунных реакций и подавлению антителообразования на фоне дисфункции В-звена иммунитета. В то же время снижение секреции ДА усугубляет депрессию иммунных реакций.

Угнетение активности дофаминергической системы и существенная разбалансировка механизмов иммунорегуляции, выражающаяся в повышении уровня провоспалительных цитокинов, усиливающих резорбцию костной ткани, и снижении противовоспалительных цитокинов, угнетающих ее, можно объяснить с позиций патофизиологии хронического системного стресса.

ВЫВОДЫ

Исследованием подтверждено наличие существенных отличий в общей иммунореактивности в зависимости от клинической формы перименопаузальных нарушений. С повышением степени тяжести перименопаузальных расстройств наблюдалось нарастание изменений в иммунном статусе. Перименопаузальные нарушения развиваются на фоне дисбаланса дофаминергической и серотонинергической систем, снижения функциональной активности эпифиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник В.П.

Руководство по климактерию: Системные изменения, профилактика и коррекция климактерических расстройств / под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. – М.: Мед. информ. агентство, 2001. – 685 с.

2. Акунц К.Б.

Менопауза / К.Б. Акунц. – М.: Триада-Х, 2004. – 78 с.

3. Гаспарян Н.Д.

Перименопауза критический период в жизни женщины / Н.Д. Гаспарян, А.В. Королева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 3.

4. Драннік Г.Н.

Клінічна імунологія та алергологія: навчальний посібник / Г.Н. Драннік. – Одеса: Астропринт, 1999. – 604 с.

5. Матлина Э.Ш.

Метод определения адреналина, норадреналина, дофамина и ДОФА в одной порции мочи / Э.Ш. Матлина, З.М. Киселева, И.Э. Софиева // Матлина Э.Ш. Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов / Э.Ш. Матлина, З.М. Киселева, И.Э. Софиева. – М., 1965. – С. 25.

6. Кулинский В.И.

Определение серотонина в цельной крови человека и лабораторных животных / В.И. Кулинский, Л.С. Костюковская // Лабораторное дело. – 1969. – № 7. – С. 390-394.

7. Зубков Г.В.

Метод определения (N-ацетил-5-метокситриптамина) в моче / Г.В. Зубков, В.Д. Петрушина, В.А. Чиниженко, А.А. Анискина // Сб. научных трудов ХМИ. – 1974. – Вып. 109. – С. 77-81.