

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АДАПТАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ

Доц. И. Н. ЩЕРБИНА, проф. О. В. МЕРЦАЛОВА, проф. В. В. ЛАЗУРЕНКО

CLINICAL IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTIC OF ADAPTATION MECHANISMS IN WOMEN DURING PERIMENOPAUSE

I. N. SCHERBINA, O. V. MERTSALOVA, V. V. LAZURENKO

Харьковский государственный медицинский университет, Украина

Рассмотрены клиничко-иммунологические аспекты адаптации женского организма к условиям изменения гормональных функций в перименопаузальном периоде. Выявленные корреляционные связи между клиничко-иммунологическими особенностями адаптации женщин к изменению гормонального профиля обуславливают необходимость включения иммуномодуляторов в комплекс терапии перименопаузальных расстройств.

Ключевые слова: репродуктивное старение, перименопауза, климактерический синдром, гормональный профиль, иммунологическая адаптация.

Clinical immunological aspects of the female organism adaptation to the changes in hormone functions during perimenopause are discussed. Correlation of clinical immunological features of adaptation of women to the changes of hormone profile necessitating the use of immunomodulators in treatment for perimenopause disorders was revealed.

Key words: reproductive aging, perimenopause, climacteric syndrome, hormone profile, immunological adaptation.

В связи с увеличением продолжительности жизни в современном обществе растет интерес к проблемам здоровья женщин старшей возрастной группы. Мировая женская популяция не только растет, но и «седеет». Около 10% ее на сегодняшний день составляют женщины постменопаузального возраста. Ежегодно к их числу прибавляется 25 млн, а к 2020 г. ожидается увеличение этой цифры до 47 млн.

Репродуктивное старение — это естественный процесс, который может вызвать значительные изменения в состоянии здоровья женщины. Понимание того, что хронологический возраст является очень неточным показателем, диктует необходимость создания такой системы, которая бы позволила определить нахождение женщины в том или ином периоде жизни. Ранее не было достаточного интереса к этой проблеме, поэтому число исследований процесса старения репродуктивной системы было незначительным [1, 2].

В последнее время во всем мире возрос интерес к изучению климактерия — периода жизни, продолжающегося около 25–30 лет и являющегося переходной ступенью от репродуктивного периода к старости и, в частности, к проблеме перименопаузального периода, который начинается с появления первых климактерических симптомов и длится

от 1 до 5 лет после последней самостоятельной менструации. Этот период характеризуется следующими гормональными критериями: низким уровнем эстрадиола (< 40 нг/мл); высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), индексом ЛГ/ФСГ < 1 ; индексом эстрадиол/эстрон < 1 ; относительной гиперандрогенией. [2, 3].

Универсальными маркерами эстрогенного дефицита в перименопаузе принято считать вазомоторные и эмоционально-психические нарушения, проявляющиеся в виде климактерического синдрома (КС) различной выраженности [2, 5]. Клинические проявления перименопаузального периода весьма разнообразны: удлинение менструального цикла, задержки менструаций с последующими скудными менструациями, которые нередко сопровождаются «приливами» или дисфункциональными маточными кровотечениями. Среди факторов, влияющих на качество жизни в перименопаузе, первыми проявляются вазомоторные симптомы, нарушения сна, психологические симптомы и эмоциональные стрессы, являющиеся признаками КС. Позже к ним присоединяются урогенитальные и сексуальные расстройства, изменения внешности, остеопороз: боли в спине, переломы; стенокардия, болезнь Альцгеймера [2, 3].

Частота КС (в основном, «приливов»), по

данным различных авторов, варьируется от 40 до 80% [4, 5]. КС — своеобразный симптомокомплекс, развивающийся на фоне генетически детерминированных инволютивных изменений в яичниках, осложняющий физиологическое течение климактерического периода. Он характеризуется нейро-психическими, вегетативно-сосудистыми, обменно-эндокринными нарушениями. По современным представлениям, наиболее типичные и ранние проявления КС — «горячие приливы» и потоотделение или так называемые вазомоторные жалобы. Этиология «горячих приливов» сложна и, возможно, включает в себя нарушение баланса нейротрансмиттеров и нейропептидов, дефицит эстрогенов, снижение уровня В-эндорфина и повышение нейротензина. Внезапное снижение базовой температуры в терморегуляторном центре приводит к периферической вазодилатации. Следует отметить, что к возникновению «приливов» приводит не абсолютный плазменный уровень эстрогенов, а степень их изменений. Прилив жара сопровождается повышением уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тиреотропного гормона при отсутствии изменений в уровне ФСГ, пролактина, тиреоидных гормонов крови [5–7].

До сих пор одной из удобных в практическом плане классификаций является классификация Е. М. Вихляевой [3]. Тяжесть КС определяется количеством «приливов». Безусловно, эта классификация наиболее приемлема для типичной формы КС, однако полиморфизм клинических проявлений КС нередко трудно уложить в эту схему, а тяжесть КС далеко не всегда определяется числом «приливов». Многие женщины отмечают изменение настроения, депрессию, нарушение сна, нервозность, нарушение памяти, недостаток энергии, мотивации [8, 9], наблюдается эмоциональная неустойчивость. О степени тяжести КС можно судить по так называемому менопаузальному индексу Купшпермана в модификации Е. В. Уваровой. Патологические симптомы (нейровегетативные, метаболические и психоэмоциональные) оцениваются по степени выраженности от 0 до 3 баллов, после чего по общей сумме баллов определяют степень тяжести КС.

Согласно Е. М. Вихляевой [3, 10], целесообразно выделить еще три клинические формы течения КС: типичную, осложненную, атипичную.

К типичной и осложненной формам относится комплекс симптомов, возникающих, как правило, с наступлением пре- и менопаузы. Осложненная форма КС развивается у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно гипертонической болезнью, и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, гепатобиллиарной системы. К атипичным формам КС относят: климактерическую миокардиодистрофию, симпато-адреналовые кризы, бронхиальную астму. У 13% больных КС протекает атипично, из них у 59% — по типу симпато-адреналовых кризов [3, 10].

При наличии климактерической миокардиодистрофии больные, как правило, вначале обращаются к терапевтам и наблюдаются ими по поводу ишемической болезни сердца (ИБС). При климактерической миокардиопатии отсутствует зависимость между выраженностью кардиалгии и данными ЭКГ, т. е. при выраженном болевом синдроме изменения на ЭКГ незначительные или отсутствуют. При кардиопатии боль в сердце постоянная, при ИБС — приступообразная, при кардиопатии, в отличие от ИБС, наблюдается положительный эффект от терапии препаратами половых стероидов. Клиника КС может характеризоваться появлением крапивницы, отеков на лице, вазомоторного ринита под влиянием различных факторов, непереносимостью ряда лекарственных препаратов, пищевых продуктов, т. е. симптомами, присущими аллергическим процессам, что свидетельствует об изменении иммунологической реактивности с наступлением менопаузы. Кроме того, могут наблюдаться приступы бронхиальной астмы, неподдающиеся традиционной терапии [11, 12].

Перименопаузальный период начинается в среднем в возрасте 45–47 лет, продолжается около 4 лет [12]. Установлено, что именно в этот период женщины чаще всего обращаются за медицинской помощью, при этом увеличивается частота депрессивных состояний, приступов агрессивности.

Исследования последних лет в области изучения аффективных нарушений депрессивного спектра, связанных с репродуктивным циклом, показывают, что биологическим фоном для формирования этих расстройств являются резкие изменения гормонального фона и активности гипоталамо-гипофизарной системы, сопровождающиеся трансформацией уровня активности периферического эндокринного аппарата. Очевидно, флюктуации уровня эстрогенов, а не низкое их содержание в крови являются фоном, предрасполагающим к развитию депрессии. В настоящее время установлено, что пики депрессивных расстройств у женщин наблюдаются в периоды гормональной перестройки, сопровождающейся изменением уровня половых гормонов: в период беременности, после родов, в лютеиновую фазу менструального цикла, в период перименопаузы, особенно за 1–2 года до наступления менопаузы.

Указанные процессы следует рассматривать как проявление дезадаптивных реакций — нарушений функциональной стабильности организма в условиях изменений гормонального статуса. Именно функциональные резервы женского организма определяют процесс адаптации, который тесно связан с процессом репродуктивного старения. К факторам, которые влияют как на темпы угасания репродуктивной функции, так и на адаптацию, можно отнести надежность работы центральных регуляторных систем — нервной, эндокринной, иммунной [13, 14]. При этом степень организации функциональных систем зависит от

способности удерживать свои специфические особенности вопреки дезорганизующим факторам. В определенной степени нарушение процессов адаптации определяется изменениями в иммунной системе организма женщины [15, 16].

По мере наступления возрастных репродуктивных изменений постоянство внутренней среды постепенно нарушается. В процессе старения происходит физиологическое ослабление механизмов регуляции, постепенное прекращение координированности физиологических процессов, ослабевают компенсаторные реакции [8]. По сути дела, старея, человек начинает жить как бы в состоянии хронического стресса и поэтому становится всё более и более беззащитным, когда действительный стресс предъявляет свои требования к организму. Старение является как бы итогом всех стрессов, происходивших в жизни индивидуума. Время является универсальным стрессовым фактором. И несмотря на то, что это положение было выдвинуто ещё на заре изучения проблемы старения, в 1967 г., оно не потеряло своей актуальности. В настоящее время практически все исследователи согласны с тем, что наиболее общий результат старения — снижение адаптационных возможностей организма и что познание этих механизмов приведёт к познанию механизмов старения.

Изменение гормонального баланса в климактерическом периоде является очень сильным эндогенным стрессовым фактором, поэтому КС можно рассматривать как «болезнь адаптации» [15, 16], т. е. проявление дезадаптации. И в том, и в другом случае в основе лежат изменения гипоталамуса — центра нейрогуморальной регуляции, центрального звена адаптационной системы организма и лимбико-ретикулярного комплекса, ответственного за психоэмоциональные и мотивационные реакции.

Регуляция и саморегуляция происходят на всех уровнях организации живых систем, начиная от молекулярного (биохимического) и клеточного уровня и заканчивая центральным — нервным, с центром в гипоталамусе.

Таким образом, актуальность и необходимость глубокого изучения характера взаимосвязи между перименопаузальными нарушениями и иммунной системой определяются регулирующей функцией нервной системы в организме с позиций определения гипоталамо-гипофизарного отдела ЦНС как основного регулятора иммунного ответа [10, 16]. Стрессовое влияние репродуктивного старения на гипоталамус снижает его адаптационные резервы и приспособляемость к изменившимся условиям функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что, в свою очередь, вызывает снижение иммунологического потенциала.

Задачами нашего исследования было изучение клинико-иммунологического и гормонального статуса женщин в перименопаузе, а также оценка их взаимосвязи и корреляции.

Было обследовано 92 женщины в возрасте от

45 до 50 лет с различными по степени тяжести климактерическими расстройствами, наблюдавшимися в течение последних 3–11 мес; средний возраст обследованных составил $50,1 \pm 2,6$ года. Верификацию и определение степени тяжести КС осуществляли с использованием менопаузального индекса Куппермана в модификации Е. В. Уваровой. В 1-ю группу вошли 64 пациентки с легкой степенью тяжести типичной формы КС (ММИ от 12 до 18), 2-ю группу составили 28 пациенток со среднетяжелыми и тяжелыми проявлениями КС (ММИ 25–58), у 11 из них наблюдалась осложненная форма. Группа сравнения была представлена 20 женщинами репродуктивного периода — средний возраст $42,3 \pm 3,8$ года без вегетативных и гормональных нарушений.

Иммунологические исследования популяционного и субпопуляционного состава лейкоцитов крови определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител с CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ и вычислением иммунорегуляторного индекса CD4+, CD8+. Состояние иммунной резистентности определяли по процентам фагоцитоза, количеству активных фагоцитов; концентрацию иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови определяли турбидиметрическим методом.

Содержание гормонов в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов фирмы Behringwerke (Германия).

Результаты иммунологических исследований, представленные в таблице, показали, что при нарастании степени тяжести КС, в отличие от показателей контрольной группы, состояние иммунитета меняется за счет снижения концентрации CD3+, CD4+, CD16+, лимфоцитов, с одновременным увеличением содержания CD8+, CD20+, лимфоцитов. Повышение T-супрессоров приводит к торможению клеточного и активации гуморального иммунитета с угнетением неспецифической иммунной резистентности. Содержание иммуноглобулинов G в группе женщин с выраженным КС было достоверно выше, чем у женщин с нормальным репродуктивным циклом. Достоверных различий в содержании иммуноглобулинов А и М в разных группах женщин не обнаружено.

Статистически достоверных данных о корреляции содержания уровня эстрадиола со степенью клинической тяжести климактерических расстройств не выявлено, уровень эстрадиола колебался от $0,37 \pm 0,2$ до $0,53 \pm 0,12$ нмоль/л. Результаты определения содержания ФСГ и ЛГ показали, что важным представлялась достоверно выявленная корреляционная связь между коэффициентом ЛГ/ФСГ, степенью тяжести КС и оценкой характера его течения: чем ниже показатели этого коэффициента, тем тяжелее течение КС. В наших исследованиях самый низкий коэффициент (0,78) был у женщин 2-й группы.

Показатели иммунологического статуса
у обследованных женщин

Показатели	Контроль- ная, n = 20	1-я, n = 64	2-я, n = 28
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,1±0,53	6,0±1,12	5,0±0,72
Лимфоциты, %	19,7±0,92	28,4±1,02	30,0±1,46
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,59±0,11	1,70±0,06	1,50±0,12
CD3+, %	59,8±1,51	74,0±1,09	72,4±0,91
CD3+, 10 ⁹ /л	0,85±0,17	1,13±0,09	1,08±0,07
CD20+, %	14,7±0,58	10,1±0,47	9,6±0,28
CD20+, 10 ⁹ /л	0,23±0,01	0,17±0,01	0,14±0,07
CD16+, %	15,1±0,68	15,0±0,22	15,0±0,12
CD16+, 10 ⁹ /л	0,39±0,06	0,25±0,01	0,22±0,01
CD4+, %	49,6±2,52	38,3±1,05	30,4±1,06
CD4+, 10 ⁹ /л	0,47±0,02	0,43±0,01	0,32±0,06
CD8+, %	22,7±0,68	28,1±1,02	38,0±1,75
CD8+, 10 ⁹ /л	0,21±0,03	0,31±0,02	0,41±0,03
CD4+/CD8+	2,18±0,14	1,41±0,11	0,80±0,09
Ig G, мкмоль/л	80,6±1,72	71,3±1,70	68,1±0,98
Ig A, мкмоль/л	7,9±0,25	7,5±0,28	7,1±0,32
Ig M, мкмоль/л	0,86±0,04	0,92±0,02	0,99±0,01
% фагоцитоза (30')	94,2±3,67	82,0±2,44	71,0±1,76
Количество активных фагоцитов, 10 ⁹ /л	2,9±0,88	2,6±0,42	2,0±0,17

Литература

1. Бабичев В. Н. Нейроэндокринология репродуктивной системы // Пробл. эндокринологии.— 1998.— № 1.— С. 3–13.
2. Вихляева Е. М. Климактерический синдром // Гинеколог. эндокринология; Под ред. К. Н. Жмакина.— М.: Медицина, 1980.— С. 396–436.
3. Вихляева Е. М. Климактерический синдром // Руководство по эндокринной гинекологии.— М.: МИА, 1998.— С. 603–650.
4. Балаи В. Е. Эпидемиология климактерического синдрома // Акуш. и гинекол.— 1995, № 3.— С. 5–9.
5. Бескровный С. В., Цвелев Ю. В., Ткаченко Н. Н., Рудь С. А. Гормональный профиль женщин в перименопаузальном периоде // Вестн. Рос. ассоц. акуш. гин.— 1998.— № 2.— С. 32–36.
6. Балаи В. Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормональная терапия): Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01.— М., 1998.— 459 с.
7. Беневоленская Л. И. Остеопороз в климактерии // Остеопороз и остеопатии.— 1998.— № 1.— С. 4–7.
8. Крымская М. Л. Климактерический период.— М.: Медицина, 1989.— 267 с.
9. Менопаузальный синдром (клиника, диагностика, профилактика и ЗГТ) / Под ред. В. И. Кулакова.— М.: Медицина, 1996.— 64 с.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об усугублении нарушения иммунного статуса у женщин с нарастанием тяжести КС и наличии у них особенностей гормонального профиля. Это обосновывает необходимость проведения корректирующей терапии с использованием рациональной диеты, дозированной физической нагрузки, а также иммуномодуляторов тактивина и тималина. Поскольку ведущим в развитии системных изменений при климактерии является дефицит половых гормонов, то наиболее рациональная коррекция их возможна с помощью заместительной гормональной терапии, обладающей системным профилактическим и лечебным эффектом [17, 18].

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что в постменопаузе по мере снижения и выключения функции яичников организм женщины вынужден переключаться на иной гормональный режим. Осуществление этого сложнейшего адаптационного процесса зависит от состояния многих органов и систем (нервной, эндокринной, иммунной), которые привыкли адекватно реагировать на половые гормоны. Дальнейшее углубленное изучение механизмов функциональных приспособительных реакций женского организма в условиях гормональных возрастных изменений позволит открыть новые патогенетические аспекты профилактики и лечения климактерического синдрома и перименопаузальных расстройств.

10. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой.— М.: МИА, 1997.— 768 с.
11. Репина М. А. Состояние гемостаза в перименопаузе и ЗГТ // Журн. акуш. и женск. болезней.— 2001.— № 1.— С. 74–78.
12. Руководство по климактерии / Под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова.— М.: МИА, 2001.— 685 с.
13. Сергеев П. В., Шимановский Н. А. Рецепторы физиологически активных веществ.— М.: Медицина, 1987.— 207 с.
14. Burger H. G. Menopause (Biology and Pathobiology) / Eds.: R. A. Lobo, J. Kelsey, R. Marcus.— 2000.— P. 147–155.
15. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей.— М.: МИА, 2001.— 591 с.
16. Stuenkel C. A. Perimenopause // Curr. Ther. Endocrinol. Metab.— 1997.— № 6.— P. 270–274.
17. Зайдиева Я. З. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01.— М., 1997.— 520 с.
18. Velde E. R., Van Leu Sden. Hormone treatment for the climacteric: alleviation of symptoms and prevention for postmenopausal disease // Lancet.— 1994.— Vol. 343, № 12.— P. 654–657.

Поступила 14.09.2007