

На правах рукописи

СТРЮКОВА
Оксана Юрьевна

КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ
КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН
С ИММУНОПАТОЛОГИЕЙ

14.00.36 – аллергология и иммунология

14.00.05 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2007

Работа выполнена в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН, на базе МУЗ «Городская клиническая больница № 6» и ГУЗ «Областная детская клиническая больница № 1» г. Екатеринбурга.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор	Тузанкина Ирина Александровна
Кандидат медицинских наук, доцент	Попов Артем Анатольевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор	Сарапульцев Петр Алексеевич
Доктор медицинских наук, доцент	Гусев Евгений Юрьевич

Ведущая организация:

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, г. Пермь.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2007 года в _____ часов на заседании диссертационного Совета Д 004.027.01 при Институте иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук по адресу: 620219, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 91.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН по адресу: 620041, г. Екатеринбург, ГСП-593, ул. Софьи Ковалевской/Академическая, 22/20, с авторефератом - на сайте ИИФ УрО РАН www.iip.uran.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2007 года

Ученый секретарь диссертационного Совета,
доктор медицинских наук, профессор

И.А. Тузанкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Климактерический период (КП) – критический период в жизни женщины. В неблагоприятных экологических условиях он может сопровождаться дезадаптацией и снижением гомеостатического контроля распознавания в системе «своё - чужое». Сохранение здоровья женщин в КП – важная биомедицинская и социальная проблема. Половое созревание, реализация репродуктивной функции и период её угасания регулируются адаптационными системами, взаимодействующими с окружающей средой. Изменение концентрации и ритма секреции половых стероидов, дисбаланс обмена микроэлементов, обуславливают характер приспособительных реакций иммунной, нервной и эндокринной систем (А.Л. Горбачев, 2007).

Известно, что возникающие в процессе онтогенеза изменения паракринной, аутокринной и эндокринной регуляции выработки тимических пептидов и интерлейкинов (J.W. Hadden., 1992) способствуют формированию иммунопатологических процессов (ИПП), имеющих генетическую детерминированность особенностей функционирования иммунной системы, зависящих от возрастных изменений обменных процессов и факторов окружающей среды. В настоящее время иммунология располагает комплексом методов клинико-лабораторного обследования, позволяющим определить наличие иммунопатологических синдромов, ведущими из которых принято считать инфекционный, аллергический, аутоиммунный и пролиферативный (Ярилин А.А., 1999). Ключевым фактором в формировании последних является темперамент и характер иммунного ответа, приводящий к развитию той или иной патологии, тяжелому течению климактерического синдрома (КС) и увеличению частоты социально значимых заболеваний, приводящих к осложнениям и стойкой утрате трудоспособности.

Выявление факторов, влияющих на процессы онтогенеза и осложняющих течение климактерического периода у женщин, проживающих в регионе с высокой техногенной нагрузкой, разноречивость и разрозненность сведений о характере влияния микроэлементозов на функционирование иммунной системы (ИС), щитовидной железы (ЩЖ) и течение самого климактерия, отсутствие алгоритмов ведения таких

пациенток и комплекса профилактических мероприятий, а также теоретического обоснования необходимости своевременных и эффективных вмешательств, определяют актуальность проведенных нами исследований.

Цель работы: оценить течение климактерического периода в зависимости от характера иммунопатологических процессов у женщин и выявить факторы, наиболее существенно влияющие на формирование климактерического синдрома.

Задачи исследования:

1. Оценить распространенность различных типов иммунопатологии у женщин в климактерическом периоде.
2. Провести иммунологическую оценку женщин в климактерическом периоде с выделением различных типов иммунопатологии у них.
3. Охарактеризовать течение климактерического периода у женщин с различными типами иммунопатологии.
4. Проанализировать функцию щитовидной железы при различных типах иммунопатологии у женщин в климактерии.
5. Оценить характер взаимосвязей иммунологических параметров и микроэлементного спектра у женщин в климактерическом периоде при наиболее часто встречающемся типе иммунопатологии - пролиферативном.

Научная новизна исследования

Впервые проведена оценка распространенности различных типов иммунопатологии в климактерическом периоде, а также их ассоциации с клиническими проявлениями климактерических расстройств и тиреоидной дисфункцией в популяции жительниц города Екатеринбурга.

Дана иммунологическая характеристика женщин с различными типами иммунопатологии в климактерическом периоде. Определены факторы, оказывающие наиболее существенное влияние на характер течения климактерия у женщин с иммунопатологическими состояниями.

Подтверждено наличие тесных иммуно-эндокринных взаимодействий – замещение недостатка эндокринных функций приводило к нивелированию иммунопатологи-

ческих изменений у женщин в КП, у которых при коррекции функциональных эндокринных нарушений щитовидной железы изменялась выраженность аутоагрессии.

Проведено комплексное исследование причин формирования наиболее часто встречающегося в климактерии иммунопатологического состояния – «пролиферативного типа» иммунопатологии. Впервые проведен сравнительный анализ многоэлементного состава организма при пролиферативном типе иммунопатологии и у относительно здоровых женщин в климактерии. Выявлены взаимосвязи между иммунологическими, биохимическими параметрами, обменом липопротеидов и концентрацией микроэлементов у женщин в климактерии при данном типе иммунопатологии.

Практическая значимость работы

Представлены данные о том, что среди женщин в КП высока распространенность иммунопатологических процессов, преобладающим среди которых являлся пролиферативный тип иммунопатологии, чаще возникавший на фоне индуцированной менопаузы.

Получены данные о влиянии типа иммунопатологии на частоту и выраженность климактерических расстройств и гипотиреоза у женщин. Так, наличие пролиферативного типа иммунопатологии сопровождалось большей частотой развития тяжелых проявлений КС, низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), относительным повышением иммуноглобулинов классов А и G.

Показано, что формированию пролиферативного типа иммунопатологии и более тяжелого течения климактерия способствовало изменение спектра микроэлементов, в частности дефицит цинка и токсические концентрации ванадия, ртути, висмута, мышьяка, галлия и брома, определяемые в волосах у женщин.

Представлена характеристика инфекционного типа иммунопатологии, при котором среднетяжелые формы климактерического синдрома и частота случаев повышения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), обладающих наиболее выраженными атерогенными свойствами, встречались чаще, чем при других типах иммунопатологии, а также сопровождалась истощением резервных возможностей фагоцитарных функций.

Дана характеристика аутоиммунного типа иммунопатологии у женщин в КП, который сопровождался максимальной частотой и степенью тяжести артериальной гипертензии, тиреоидной дисфункции, протекал на фоне активации нейтрофильного фагоцитоза.

Обоснована необходимость определения уровня ТТГ у женщин с тяжёлым и длительным течением КС в сочетании с атерогенной дислипотеидемией, а также динамический контроль его уровня в климактерии при гипотиреозе для полноценной индивидуальной коррекции дозы L-тироксина, которая позволяла нивелировать активность аутоиммунных процессов.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в работу Центра медицинских услуг МО «Новая больница», поликлинического отделения № 4 МУП ЦГБ №6, медицинского центра «Диагностика 2000» г. Екатеринбурга, в учебный процесс на кафедре внутренних болезней № 2 ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

Апробация работы. Основные положения работы представлены на 56-й научной конференции молодых ученых и студентов УГМА (Екатеринбург, 2001), межрегиональной конференции молодых ученых «Современные проблемы экологии, микробиологии и иммунологии» (Пермь, 2002), заседании Екатеринбургского областного общества терапевтов (2005), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2005), II Российском Конгрессе по остеопорозу (Ярославль, 2005), XI международном экологическом симпозиуме «Урал атомный, Урал промышленный» (Екатеринбург, 2005) VI международной конференции «Проблемы загрязнения окружающей среды» (Пермь-Казань-Пермь, 2005) и Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной памяти профессора Н. Н. Кеворкова «Иммунитет и аллергия: от эксперимента к клинике» (Пермь, 2006), а также на заседании Проблемной комиссии по аллергологии и иммунологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН (Екатеринбург, 2007).

Публикации. По теме и материалам диссертации опубликовано 26 научных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 223 источника, в том числе 120 отечественных и 103 зарубежных.

Работа иллюстрирована 18 таблицами, 16 рисунками и 6 приложениями.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для климактерического периода характерна высокая распространенность иммунопатологических состояний, сформировавшихся в предшествующие периоды онтогенеза, и оказывающих негативное влияние на течение КП, преобладающим среди которых является «пролиферативный тип» иммунопатологии.
2. «Инфекционный тип» иммунопатологии у женщин в климактерии наиболее часто сопровождается тяжелыми проявлениями климактерического синдрома и повышением атерогенных фракций липопротеидов в сыворотке крови на фоне истощения резервов фагоцитарных функций.
3. «Аутоиммунный тип» иммунопатологии в климактерическом периоде характеризуется максимальной частотой развития тяжелой артериальной гипертензии, гипотиреоза и среднетяжелыми проявлениями КС на фоне увеличения числа фагоцитирующих нейтрофилов; полноценное восполнение недостатка тиреоидных гормонов приводит к уменьшению аутоагрессии.
4. «Пролиферативный тип» иммунопатологии чаще формируется у женщин с хирургической менопаузой, сопровождается тяжелыми и среднетяжелыми проявлениями КС, снижением ЛПВП в сыворотке крови, высокой частотой остеоартроза и переломов, а также наличием полимикроэлементозов с дефицитом цинка и токсическими концентрациями селена, ванадия, ртути, висмута, мышьяка, галлия и брома на фоне увеличения гуморальных иммунологических параметров (иммуноглобулинов классов А и G).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. На условиях информированного согласия в исследовании участвовало 555 женщин в возрасте от 43 до 62 лет, обратившихся на специализированный консультативный прием по проблемам менопаузы, организованный на базе кафедры внутренних болезней № 2 ГОУ ВПО УГМА Росздрава (заведующий кафедрой д.м.н., профессор А.Н. Андреев).

Группа в целом была однородной по возрасту. Средний возраст обследованных женщин составил $52,6 \pm 6,1$ года.

Длительность менопаузы у пациенток в группе была в диапазоне от начала периода перименопаузы до 29 лет (медиана 4,8 года, 25 – 75 процентиля 0 и 7 лет). Менопауза наступила естественным путем у 434 пациенток (78,1%), индуцирована хирургическим вмешательством - у 121 женщины (21,9%).

Анамнестические и клинические признаки иммунопатологии определялись с использованием разработанных нами унифицированных карт и опросников. Тяжесть климактерических расстройств оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (В.П. Сметник, 2001). Диагностика сердечно-сосудистой патологии проводилась согласно Российским рекомендациям последних пересмотров: артериальной гипертензии (2005), ишемической болезни сердца (2004), хронической сердечной недостаточности (2003), нарушений обмена липопротеидов (2005), остеопороза (2005). Остеоартроз диагностировали на основании клинических и рентгенологических критериев Американской ревматологической ассоциации (1995).

Математический анализ полученных данных. Результаты проведенного обследования и наблюдения больных заносились в компьютерную базу данных, созданную в системе управления базами данных «Paradox 5,0» (Borland Inc., USA). Статистическая обработка материала проводилась с помощью программных продуктов «Statistica for Windows 5,0» (Statsoft Inc., USA) и «Биостат».

Использованы методы описательной статистики. Характер распределения значений переменных оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Левене,

Шапиро-Уилкса, в большинстве случаев он не соответствовал нормальному, поэтому для характеристики групп и различий между ними в каждой выборке рассчитывали медианы, 25-й и 75-й перцентили, а в дальнейших расчетах использовали непараметрические методы статистики: тест Манна-Уитни - для сравнения различий в парных группах, медианный тест Крускала-Уоллеса для сравнения трех и более групп. Достоверность различий частот в группах оценивали в таблицах сопряженности с помощью критерия χ^2 . Взаимосвязь параметров оценивали с помощью теста ранговой корреляции Спирмена. Статистические гипотезы проверялись и, интерпретируя полученные данные, выявленные различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное комплексное клиничко-лабораторное иммунологическое исследование женщин в климактерическом периоде позволило разделить их на группы в зависимости от преобладающих проявлений иммунопатологических процессов - инфекционных, аллергических, аутоиммунных и пролиферативных, соответственно существующим критериям (А.А. Ярилин, 1999) и выявило высокую частоту иммунопатологических состояний у женщин в климактерическом периоде (рисунок 1).

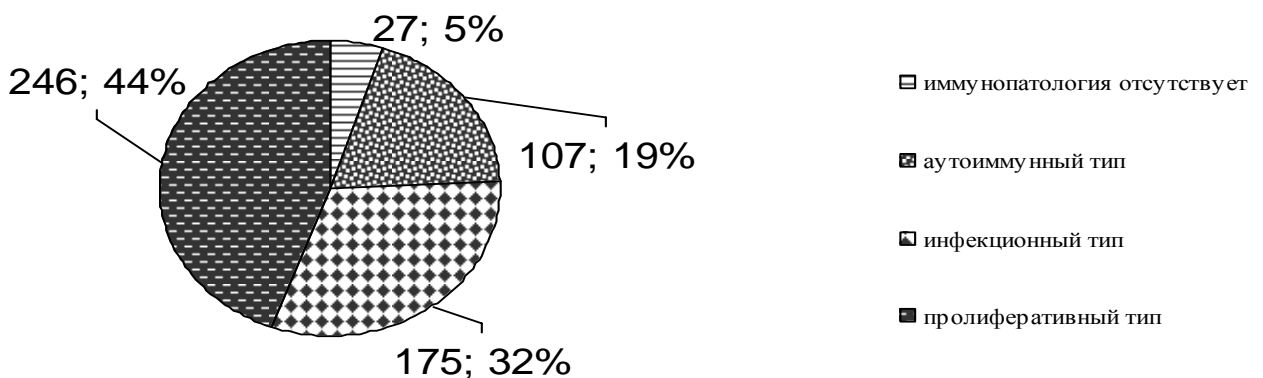


Рисунок 1. Частота преобладающих типов иммунопатологии у женщин в климактерии, n=555

Лишь у 27 из 555 пациенток, не было выявлено признаков иммунопатологии.

Клинико-лабораторные признаки «аутоиммунного типа» иммунопатологии (АТ) наблюдались в 19% случаев - у 107 женщин, которые составили II группу. Среди них случаи аутоиммунного тиреоидита встретились у 75% женщин, серопозитивного ревматоидного артрита - у 12%, эндометриоза – у 10% обследованных, антифосфолипидного синдрома - у 3% респондентов.

Нарушения противоинфекционной защиты или проявления «инфекционного типа» иммунопатологии (ИТ) встретились в 32% - у 175 женщин, составивших III группу.

Клинически ИТ выражался в виде хронического тонзиллита в 39% случаев, хронического аднексита в 23% случаев, патологии желудочно-кишечного тракта инфекционного генеза, включая инфицирование *Helicobacter pylori*, выявленное более чем у 60% обследованных этой группы, частых - более 4 раз в год, повторных острых респираторных инфекций (ОРИ) у 19% респондентов. Сочетанный характер эти процессы носили более чем в трети случаев.

Наиболее часто у обследованных наблюдался пролиферативный тип иммунопатологии (ПТ) – у 44% лиц - 246 женщин, вошедших в IV группу. Случаи фиброзно-кистозной мастопатии встретились у 58% женщин этой группы, фибромиомы матки у 39% респондентов, гиперплазии эндометрия - у 15%, узловые образования в ткани щитовидной железы у 17% обследованных.

Среди 555 обследованных процессы аллергической природы встретились только у 20 женщин. Так, аллергический ринит имел место в 0,1% случаев, бронхиальная астма - у 2% женщин и атопический дерматит у 1% респонденток. Дебютировала аллергопатология в молодом возрасте, симптомы её не являлись ведущими в клинических проявлениях к моменту обращения женщин по поводу проблем климактерия и включения их в наше исследование. Поскольку распределение женщин с проявлениями аллергии при различных типах иммунопатологии было равномерным и достоверные отличия их по концентрации общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови отсутствовали, выделение отдельной группы с аллергопатологией мы посчитали нецелесообразным.

Стратификация пациенток по возрасту и сравнение частоты иммунопатологии в подгруппах по десятилетиям жизни свидетельствовали о том, что тип иммунопа-

тологии у женщин формировался в возрасте до 50 лет – в детском возрасте, репродуктивном периоде или в пременопаузе ($\chi^2=3,930$; $df = 6$, $p=0,42$).

При хирургической менопаузе (121 женщина – 21,9% от группы в целом) наблюдалась наибольшая частота формирования пролиферативного типа иммунопатологии ($\chi^2=8,194$; $df = 3$, $p=0,05$). Это может быть связано с резким прекращением функции яичников, нарушением механизмов обратной связи и регуляции нейроэндокринной системы и истощением компенсаторных возможностей надпочечников и гипоталамо-гипофизарной системы, что также могло ускорить естественные инволютивные процессы и привести к срыву защитно-приспособительных механизмов (В.П. Сметник, 2001). При отсутствии иммунопатологии случаи индуцированной менопаузы встретились в 3 раза реже – у 7,4% женщин. То есть, при резком изменении гормонального баланса у женщин наблюдалась неадекватная реакция иммунной системы, дезадаптация и формирование иммунопатологических процессов.

Поскольку группы женщин с различными типами иммунопатологии значительно не различались по возрасту, времени наступления менархе, реализованной в течение жизни репродуктивной функции, длительности постменопаузы, характеру гормональных изменений, выборка была расценена как однородная и репрезентативная, что было подтверждено математическими методами проверки однородности.

Данные проведенного нами клинико-лабораторного иммунологического исследования группы женщин в климактерическом периоде подтвердили значительное влияние состояния иммунной системы на течение климактерического периода. Под климактерическим синдромом мы понимали симптомокомплекс, осложняющий течение климактерического периода, характеризующийся вазомоторными, нейропсихическими и обменно-эндокринными нарушениями (В.П. Сметник, 2001, М.Н. Скорнякова, 2000).

Пролиферативный, аутоиммунный и инфекционный типы иммунопатологии усугубляли проявления КС: частота среднетяжелых и тяжелых форм его была выше у женщин при иммунопатологии, наиболее часто встречаясь при пролиферативном типе ($\chi^2=17,000$; $df = 9$, $p<0,001$) (рисунок 2).

Так, наблюдаемые нами различия по проявлениям КС были обусловлены не только влияниями таких важных факторов как возраст и гормональный дисбаланс, но и типом иммунопатологии.

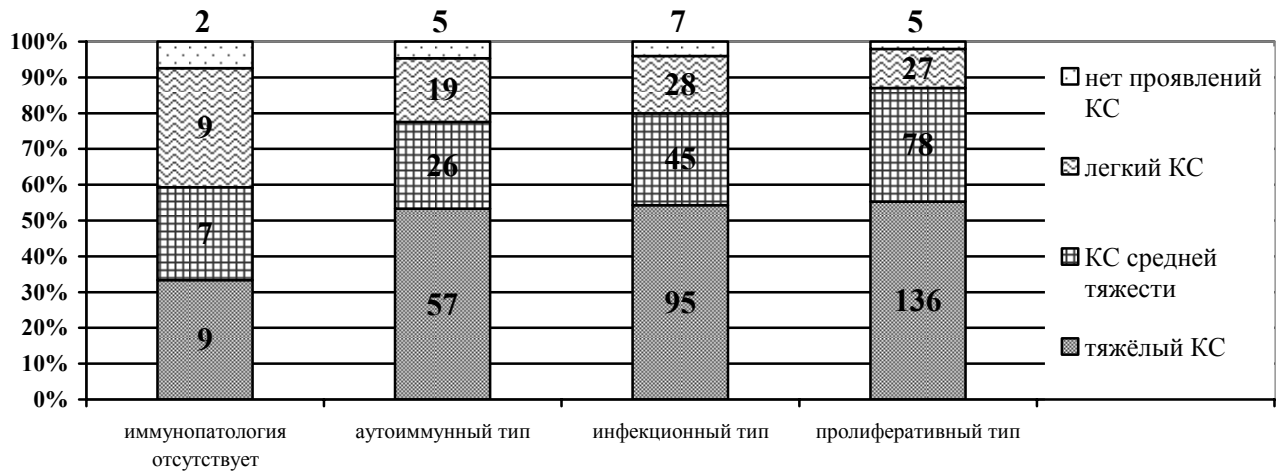


Рисунок 2. Проявления климактерического синдрома у женщин с различными типами иммунопатологии, n=555

Примечание: цифры внутри столбцов означают абсолютное количество лиц с указанным признаком в группе.

В группе женщин без клинических признаков иммунопатологии большинство проявлений КС было сопоставимо с данными российских исследователей (В.П. Сметник, 2001; М.Ф. Калашникова, 2003, С.А. Шальнова, 2001 и др.). Так, около 25% лиц этой группы имели повышенные уровни общего холестерина. Однако, большинство их (85,2%) имело высокий уровень «защитных» липопротеидов высокой плотности и низкий - триглицеридов (18,5%). Среднетяжелые и тяжелые проявления КС наблюдались у 60% женщин данной группы против 80% женщин с иммунопатологией. Меньшей в группе женщин без иммунопатологии была частота случаев артериальной гипертензии (АГ) - у 55,6% лиц, остеоартроза (у 55,5% респондентов), переломов (в 22,2% наблюдений).

При наличии иммунопатологических процессов у женщин наблюдались типоспецифические особенности иммунологических параметров.

Так, у имевших нарушения противоинфекционной защиты отмечалось увеличение количества лейкоцитов и эозинофилов по сравнению с другими группами. В тестах спонтанного фагоцитоза нейтрофилов фагоцитарное число при ИТ было наибольшим, тогда как в тестах стимулированного зимозаном фагоцитоза - наименьшим. Данные изменения могут свидетельствовать об истощении резервов фагоцитарных функций вследствие длительного воспалительного процесса, хронической интоксикации продуктами жизнедеятельности микроорганизмов и изменениями цитокиновой регуляции (Л.В. Ковальчук, 2001). Концентрация иммуноглобулинов класса А была при ИТ минимальной, а СРБ максимальной, что могло свидетельствовать об активации неспецифических механизмов, участвующих в иммунном ответе у данной группы женщин.

Пациентки с ПТ иммунопатологии имели меньшее количество эозинофилов, сегментоядерных нейтрофилов и большую концентрацию сывороточных иммуноглобулинов классов А и G, что могло свидетельствовать об экзогенных воздействиях на организм женщины в климактерии, испытывающий физиологическое снижение концентрации половых гормонов. При АТ иммунопатологии наблюдалось увеличение абсолютного числа фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного фагоцитоза.

По данным нашего исследования при ИТ иммунопатологии тяжелые и средне-тяжелые проявления КС наблюдались более чем у 80% пациенток, а развитие артериальной гипертензии у 68,6% респонденток.

Достоверно большая частота повышения ЛПНП (70,9% случаев) у женщин с ИТ иммунопатологии, могла свидетельствовать о нарушениях утилизации атерогенных фракций липопротеидов, в том числе макрофагами сосудистой стенки. В то же время, при равном индексе массы тела (ИМТ), у них была выявлена тенденция к повышению доли лиц, имевших абдоминальный тип распределения жировой ткани (72,6% против 58,2% в группе в целом).

Известно, что С-реактивный белок (СРБ) – патогенетический фактор развития атеросклероза, он же является одним из неспецифических маркеров воспаления. При отсутствии у женщин в климактерии статистически значимых различий по возрасту,

длительности менопаузы и сопоставимом количестве очагов хронической инфекции повышение С-реактивного белка (СРБ) > 6,0 мг/дл сопровождалось повышением индекса массы тела (ИМТ), увеличением окружности талии (ОТ), гиперурикемией и повышением коэффициента атерогенности, что совпадает с данными других авторов (S. Ryan et al., 2007, H.D. Danenberg et al., 2007, M. Hanefeld et al., 2007).

Поражение опорно-двигательного аппарата у женщин с нарушениями противоинфекционной защиты проявлялось в виде увеличения частоты случаев остеоартроза различной локализации (68,6% женщин данной группы), которые могли носить инфекционный характер (И.А. Мальчиков и соавт., 2006) и являться следствием не только обменно-эндокринных изменений.

Наличие аутоиммунного типа иммунопатологии у женщин в КП сопровождалось увеличением частоты развития артериальной гипертензии, особенно тяжелой (III) степени (более чем в 1/3 случаев). Характерным для АТ иммунопатологии было умеренное снижение ЛПВП и увеличение ЛПНП, а также среднетяжелый и тяжелый климактерический синдром.

Только около трети пациенток с гипотиреозом при АТ иммунопатологии до включения в наше исследование получали достаточную замещающую дозу L-тироксина, у остальных женщин наблюдалась декомпенсация обмена тиреоидных гормонов, сопровождавшаяся большей выраженностью аутоагрессии (рисунок 3).

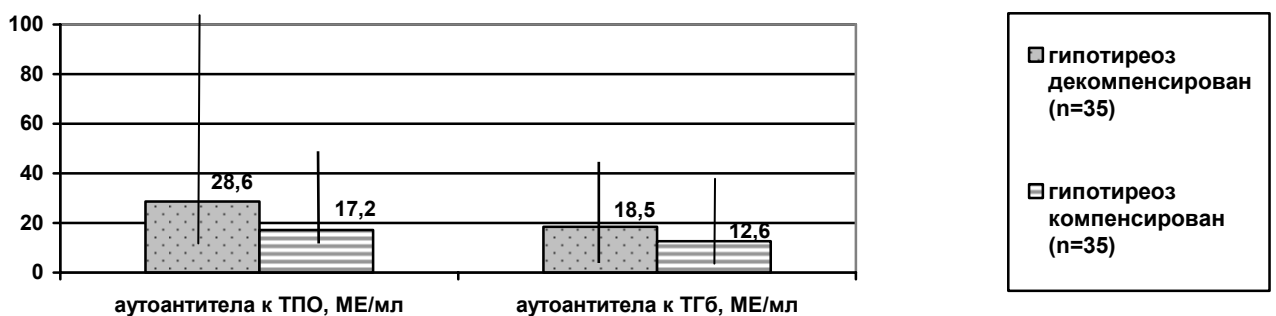


Рисунок 3. Концентрация аутоантител к ткани щитовидной железы (медиана, 25÷75 процентиля) у женщин в климактерии с декомпенсированным и компенсированным гипотиреозом (p<0,05)

Так, у женщин в климактерии, получавших L-тироксин в полноценной для замещения дозе, концентрация циркулирующих аутоантител к тиреоидной пероксидазе

(ТПО) и тиреоглобулину (ТГб) в сыворотке крови была ниже, что было расценено нами как подтверждение тесной связи между эндокринной и иммунной системами.

Пациентки с пролиферативным типом иммунопатологии, чаще других формировали средней тяжести (>30% случаев) и тяжелые (более чем у 50% лиц) проявления КС, у них более чем в 60% случаев наблюдалась АГ, что может отчасти расцениваться как следствие дефицита эстрогенов, симпатикотонии и влияния других факторов (J.F.Reckelhoff, 2005).

При пролиферативном типе иммунопатологии наиболее часто (в 71,9% случаев) наблюдался полиостеоартроз с преимущественным поражением коленных суставов (58,5%) и переломы при минимальной травме - у 30,5% женщин, что свидетельствует о влиянии типа иммунопатологии на развитие дегенеративных изменений хрящевой ткани суставов и прочность костной ткани, наряду с традиционными факторами риска развития остеоартроза и остеопороза (гипоэстрогения, возраст и т. д.).

Следует отметить, что характерные для дисфункции щитовидной железы симптомы в ряде случаев встречались и при КС, маскируя течение эндокринной патологии и усугубляя имеющиеся обменно-эндокринные нарушения. Учитывая, что щитовидная железа (ЩЖ) является органом-мишенью техногенного воздействия, уже при первом осмотре женщины в климактерии обращалось внимание на её состояние.

Частота нарушений функции щитовидной железы у обследованных нами лиц с различными иммунопатологическими процессами была достоверно выше, чем в группе женщин, не имевших признаков иммунопатологии ($\chi^2=34,692$; $df=6$, $p<0,001$) (рисунок 5).

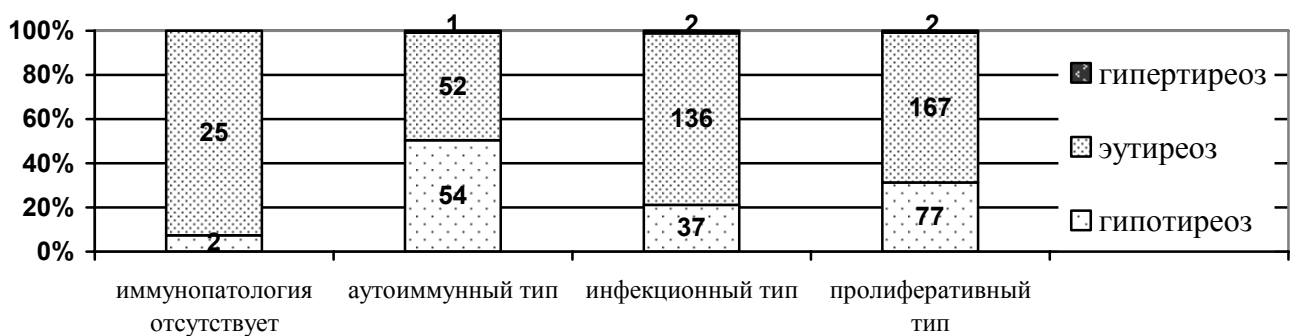


Рисунок 5. Функциональная активность щитовидной железы у женщин при иммунопатологии в климактерическом периоде, n=555

Примечание: цифры внутри столбцов означают абсолютное количество лиц с указанным признаком в группе.

Женщины с аутоиммунным типом иммунопатологии имели большую частоту гипотиреоза - 50,5% против 31,6% в группе с инфекционным типом и 31,3% в группе с пролиферативным типом иммунопатологии. При отсутствии иммунопатологии гипотиреоз встречался только в 7,4 % случаев, что соответствует данным других исследователей (Г.А. Мельниченко, 2002).

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой распространённости тиреоидной дисфункции среди женщин, имевших проявления КС. Высокая частота впервые выявленного гипотиреоза в нашей выборке, обосновывает целесообразность определения тиреотропного гормона (ТТГ) в данной группе риска развития заболеваний ЩЖ.

Формирующаяся в связи с дефицитом эстрогенов дезадаптация усугублялась выявленными нами нарушениями обмена микроэлементов. Высокие концентрации токсических веществ и дефицит эссенциальных микроэлементов могли создавать благоприятные условия для формирования ПТ иммунопатологии.

Уровни микроэлементов техногенного происхождения (титана, ванадия, марганца, железа, кобальта и ртути) в волосах у жительниц Екатеринбурга в климактерии были выше референтных значений ВОЗ, 1996 г.

Для ПТ иммунопатологии у женщин было характерно изменение микроэлементного спектра организма с увеличением содержания селена, ванадия, ртути, висмута, мышьяка, галлия и брома, а также снижением цинка в волосах. Была выявлена сильная прямая либо обратная зависимость параметров минерального спектра и ряда иммунологических параметров (рисунок 6).

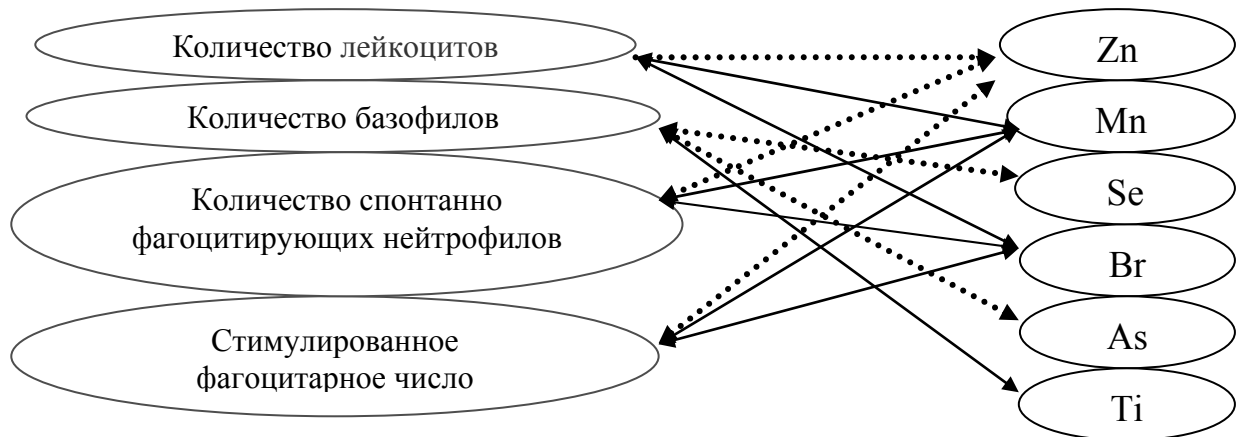


Рисунок 6. Взаимосвязь концентрации микроэлементов в волосах и иммунологических параметров у женщин с пролиферативным типом иммунопатологии

Примечание: ◀...▶ - прямая корреляционная связь ($R \geq 0,6$; $p < 0,05$),
 ◀—▶ - обратная корреляционная связь ($R \leq - 0,6$; $p < 0,05$).

Дефицит цинка и избыток марганца и брома в волосах у обследованных нами женщин коррелировал со снижением общего количества лейкоцитов, абсолютного числа спонтанно фагоцитирующих нейтрофилов и стимулированного фагоцитарного числа. Характер выявленных изменений фагоцитарной активности мог расцениваться как неэффективный фагоцитоз с длительной персистенцией микроорганизмов, в результате нарушения их элиминации.

Атерогенные свойства сыворотки крови при ПТ иммунопатологии и активность системы альбумина, также находились в сильной прямой зависимости от увеличения концентрации в волосах микроэлементов техногенного происхождения и дефицита цинка (рисунок 7), что, наряду с гормональными изменениями, могло способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии у женщин в климактерии.

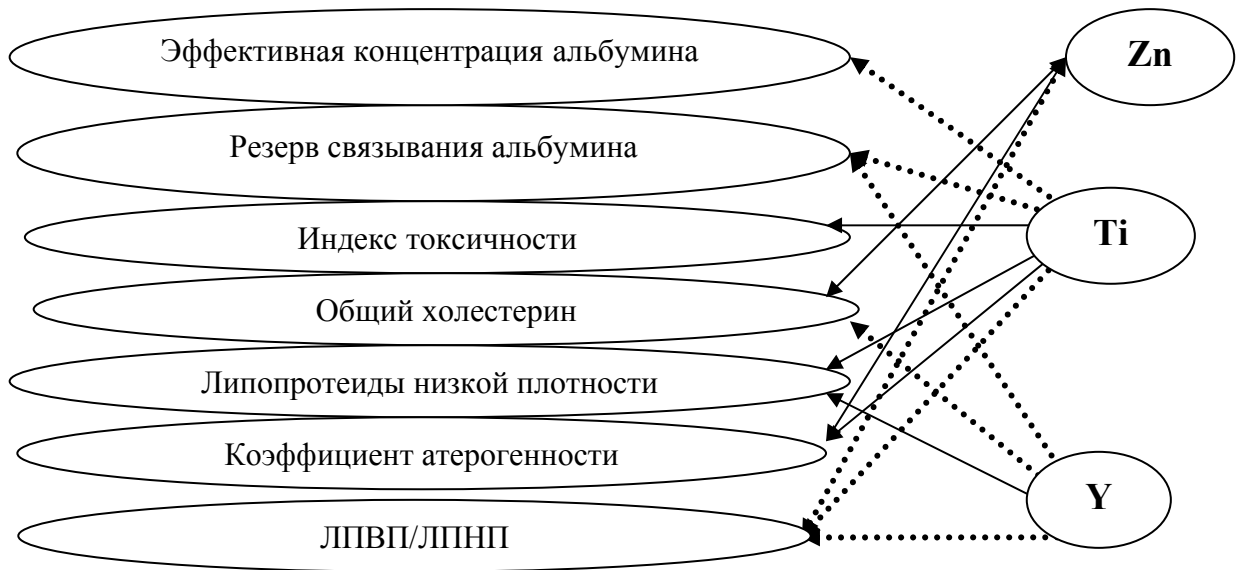


Рисунок 7. Взаимосвязь концентрации микроэлементов в волосах у женщин с параметрами системы альбумина и обменом липопротеидов

Примечание: $\blacktriangleleft \dots \blacktriangleright$ - прямая корреляционная связь ($R \geq 0,6$; $p < 0,05$),
 $\blacktriangleleft \dashrightarrow \blacktriangleright$ - обратная корреляционная связь ($R \leq -0,6$; $p < 0,05$).

У женщин с ПТ иммунопатологии были выявлены сильные взаимосвязи между низкими концентрациями цинка в волосах и нарушениями липидного обмена. Уровень ЛПНП, соотношение ЛПВП/ЛПНП и эффективная концентрации альбумина (ЭКА) находились в сильной прямой зависимости от концентрации иттрия.

Концентрации титана в волосах, превышавшие в 10 и более раз референтные значения рекомендаций ВОЗ, 1996, находились в сильной обратной зависимости от уровня ЛПНП, коэффициента атерогенности и индекса токсичности (ИТ), а также в сильной прямой зависимости от показателя ЛПВП/ЛПНП, эффективной концентрации альбумина (ЭКА) и резерва связывания альбумина (РСА).

То есть, выявленные нами сверхвысокие концентрации титана и иттрия в волосах женщин климактерического периода были взаимосвязаны с увеличением активности системы альбумина, что важно, поскольку молекула альбумина входит в состав липопротеидов и отвечает за транспорт липидных частиц.

Следовательно, количество лейкоцитов, базофилов, показатели спонтанного и стимулированного фагоцитоза, а также параметры липидного метаболизма и антиоксидантные способности у женщин с ПТ иммунопатологии были

взаимосвязаны с микроэлементным спектром организма, который определялся по концентрации элементов в волосах, что является наиболее объективной характеристикой состояния элементного профиля организма.

Несомненно, что тип конституции, определяемый генетическими механизмами и условия окружающей среды, оказывают решающее влияние на формирование патологических процессов. Наблюдаемый в последние десятилетия рост экологически обусловленной патологии сказывается как на состоянии здоровья популяции в целом, так и на индивидуальном здоровье женщин.

Одну из определяющих ролей в этом процессе, в том числе в таком критическом периоде онтогенеза как климактерический, играют иммунные механизмы регуляции и распознавания чужеродных для организма факторов, о чем свидетельствуют и полученные нами данные.

Таким образом, характер течения климактерического периода, развитие сердечно-сосудистых заболеваний, патологии опорно-двигательного аппарата и их осложнений у женщин, является комплексным, единым процессом, имеющим иммуноопосредованную природу, подтверждения чему были получены нами.

Вышесказанное определяет необходимость дальнейших исследований в этой области, а также позволяет нам сделать следующие выводы:

ВЫВОДЫ:

1. Иммунопатологические состояния у женщин в климактерическом периоде имеют высокую распространенность, формируясь в предшествующих периодах развития, преобладающим типом иммунопатологии является пролиферативный, наиболее часто возникающий при хирургически индуцированной менопаузе.

2. Иммунопатологические состояния у женщин в климактерическом периоде имеют типоспецифические особенности: нарушения противoinфекционной защиты сопровождаются истощением функциональных резервов фагоцитирующих клеток, аутоиммунный тип иммунопатологии протекает с увеличением абсолютного числа фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного фагоцитоза, а при

пролиферативном типе иммунопатологии возрастают гуморальные иммунологические параметры - сывороточные иммуноглобулины классов А и G.

3. Женщины с иммунопатологией имеют более высокую частоту артериальной гипертензии, атерогенных типов дислипопропротеидемий, полиостеоартроза и переломов; климактерический синдром у женщин с инфекционным типом иммунопатологии характеризуется средней степенью тяжести, сопровождаясь наибольшим повышением ЛПНП, при аутоиммунном типе развивается максимальная степень тяжести АГ, при пролиферативном типе иммунопатологии наблюдаются выраженные нарушения обмена липопротеидов (низкий уровень ЛПВП) и тяжелое течение КС.

4. Увеличение СРБ, массы тела и окружности талии у женщин сопровождается увеличением концентрации мочевой кислоты, уровня триглицеридов сыворотки крови и коэффициента атерогенности, предшествуя патологическим событиям в сердечно-сосудистой системе.

5. Наибольшая частота гипотиреоза у женщин в КП наблюдается при аутоиммунном типе иммунопатологии; полноценное замещение эндокринных функций приводит к уменьшению выраженности аутоиммунного процесса и нивелированию нарушений обмена липопротеидов.

6. Микроэлементный спектр организма женщин в КП с пролиферативным типом иммунопатологии взаимосвязан с состоянием адаптационных систем - количеством лейкоцитов, базофилов, способность клеток к фагоцитозу, антиоксидантной активностью и атерогенными свойствами сыворотки крови у женщин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза в климактерическом периоде необходимо своевременное выделение женщин с иммунопатологическими процессами в диспансерную группу наблюдения.

2. Определение микроэлементного состава волос у женщин в климактерии необходимо для своевременного выявления микроэлементозов, как фактора,

подтверждающего экологически-обусловленные изменения и приводящего к развитию иммуноопосредованной патологии.

3. В случаях длительного и/или тяжёлого течения климактерического синдрома необходимо:

- выявление клинико-anamnestических и лабораторных признаков иммунопатологии;
- при сочетании с атерогенной дислипотеидемией у женщин необходимо выявление гипотиреоза и адекватная коррекция L-тироксинотом под контролем ТТГ, поскольку тиреоидные нарушения влекут за собой выраженные атерогенные изменения сыворотки крови;
- полноценное восполнение эндокринной недостаточности функции щитовидной железы необходимо для снижения активности аутоиммунных процессов.

4. У женщин с ИПП целесообразно своевременное назначение гиполлипидемической терапии с учетом обмена тиреоидных гормонов, гиперурикемии, уровня СРБ, углеводного обмена и др.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Стрюкова О.Ю. Особенности коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза у женщин в перименопаузе / О.Ю. Стрюкова, Н.В. Тагильцева // Санкт-Петербургские научные чтения-2001: материалы I межрегионал. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2001. – Ч.1. - С. 115.

2. Стрюкова О.Ю. Влияние состояния репродуктивной функции на течение перименопаузы / О.Ю. Стрюкова, Н.В. Тагильцева // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сб. ст., тез. и сообщ. 56 науч. конф. молодых ученых и студентов УГМА. – Екатеринбург, 2001. – Вып.7. - С.83.

3. Изможерова Н.В. Влияние очагов хронической инфекции на течение климактерического периода у жительниц Уральского региона / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, И.А. Тузанкина, О.Ю. Стрюкова // Иммунология Урала: материалы I конф. иммунологов Урала. – Екатеринбург, 2001. - № 1(1). - С.93-94.

4. Стрюкова О.Ю. Изменение иммунологических показателей у женщин, проживающих в регионе с высокой техногенной нагрузкой в пре- и постменопаузе / О.Ю. Стрюкова, М.М. Мурзина // Современные проблемы экологии, микробиологии и иммунологии: межрегионал. конф. молодых ученых: тез.докл. (20-22 нояб. 2002 г.). – Пермь, 2002. - С.100-101.

5. Поморцева М.И. Распространенность остеопороза у женщин в перименопаузе и поздней постменопаузе / М.И.Поморцева, А.В. Акимова, О.Ю. Стрюкова,

Н.В.Тагильцева // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сб. ст., тез. и сообщ. 55 науч. конф. молодых ученых и студентов, 26-27 апр. 2003г. - Екатеринбург, 2003. - С.217-219.

6. Попов А.А. Может ли заместительная гормональная терапия эстрогенами и гестагенами предотвращать остеопороз у женщин, получающих тироксин? / А.А. Попов, Н.В. Изможерова, А.В.Акимова, Е.М.Бреусова, О.Ю. Стрюкова, Н.В.Тагильцева, И.А. Зельский // Российский конгресс по остеопорозу: науч. программа и тез., 20-22 окт. 2003 г. – М.; Ярославль, 2003. – С.144.

7. Изможерова Н.В. Иммунологические параметры женщин фертильного возраста и в пременопаузе / Н.В. Изможерова, А.А.Попов, И.А. Тузанкина, О.Ю. Стрюкова // Иммунология Урала: материалы III конф. иммунологов Урала, 16-17 окт. 2003 г. - Челябинск, 2003. - № 1(3). - С.32-33.

8. Изможерова Н.В. Артериальная гипертензия, нарушения углеводного и липидного обмена у женщин с ожирением в перименопаузе / Н.В. Изможерова, А.Н. Андреев, Т.А. Обоскалова, А.А. Попов, Л.Н. Сергеева, А.В. Акимова, О.Ю. Стрюкова, Н.В.Тагильцева // Терапевтический архив. – 2005. - № 3. - С. 67-69.

9. Изможерова Н.В. Функциональная характеристика сывороточного альбумина в перименопаузе / Н.В. Изможерова, А.Н.Андреев, О.Л. Андреева, А.А. Попов, А.В. Акимова, О.Ю. Стрюкова, Н.В.Тагильцева, М.И.Фоминых // Вестник УГМА. – 2005. - № 13. - С.19-22.

10. Тагильцева Н.В. Оценка тяжести климактерического синдрома и нарушений липидного и углеводного обмена у женщин с ожирением / Н.В.Тагильцева, Н.В. Изможерова, А.Н. Андреев, Г.Б. Колотова, А.А. Попов, О.Ю. Стрюкова, М.И.Фоминых // Перспективные направления развития современных медицинских технологий диагностики и лечения в условиях центральной городской больницы № 6 г. Екатеринбурга: сб. науч. ст. – Екатеринбург, 2005. - С.195; 125-132.

11. Изможерова Н.В. Влияет ли функция щитовидной железы на выраженность клинических проявлений остеоартроза коленных суставов у женщин в климактерическом периоде? / Н.В.Изможерова, А.А.Попов, О.Ю. Стрюкова, Н.В.Тагильцева, М.И.Фоминых // Перспективные направления развития современных медицинских технологий диагностики и лечения в условиях центральной городской больницы № 6 г. Екатеринбурга: сб. науч. ст. - Екатеринбург, 2005. - С.121-125.

12. Фоминых М.И. Нарушение обмена кальция и магния у жительниц Екатеринбурга в климактерическом периоде / М.И.Фоминых, Н.В. Изможерова, А.А.Попов, О.Ю. Стрюкова, Н.В. Тагильцева // Перспективные направления развития современных медицинских технологий диагностики и лечения в условиях центральной городской больницы № 6 г. Екатеринбурга: сб. науч. статей. – Екатеринбург, 2005. - С.138-141.

13. Тагильцева Н.В. Остеопения, остеопороз и частота переломов периферических костей у женщин с метаболическим синдромом в климактерическом периоде / Н.В. Тагильцева, Н.В. Изможерова, А.А. Попов, О.Ю. Стрюкова, М.И.Фоминых, А.В. Акимова, Е.В. Козулина // II Российский Конгресс по остеопорозу: науч. программа и тез. - Ярославль, 2005. – С.64.

14. Стрюкова О.Ю. Тиреоидный статус, минеральная плотность костной ткани и частота переломов в ранней постменопаузе у жительниц йоддефицитного региона с вы-

сокой техногенной нагрузкой / О.Ю. Стрюкова, И.А. Тузанкина, А.Н. Андреев, Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.В. Тагильцева, М.И. Фоминых, А.В.Акимова, Е.В. Козулина // II Российский Конгресс по остеопорозу: науч. программа и тез.: (29 сент. - 1 окт. 2005г., Ярославль). – Ярославль, 2005. - С.64.

15. Стрюкова О.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы у женщин в перименопаузе с аутоиммунным тиреоидитом / О.Ю. Стрюкова, И.А. Тузанкина, А.Н.Андреев, Н.В.Изможерова, А.А. Попов, Н.В. Тагильцева, М.И. Фоминых, А.В.Акимова, Е.В.Козулина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – М., 2005. - № 4. – прил.4. – С. 309.

16. Стрюкова О.Ю. Онтогенетические аспекты иммунных функций у женщин / О.Ю. Стрюкова, И.А.Тузанкина, В.Н.Шершнева, Т.Н.Тарасевич // Иммунология Урала: материалы IV конф. иммунологов Урала. - Уфа, 2005. - № 1(4). – С. 303-204.

17. Куценогий К.П. Характер распределения элементов в крови и волосах разных возрастных групп женщин, новорожденных детей и их матерей / К.П. Куценогий, И.А. Тузанкина, Т.И. Савченко, О.В.Чанкина, Т.В. Чуркина, О.Ю. Стрюкова, В.Н. Шершнева, С.Н. Боярский // Урал атомный, Урал промышленный: тр. XI междунар. экол. симпозиума. – Екатеринбург, 2005. – С.66-67.

18. Стрюкова О.Ю. Микроэлементный состав волос жительниц Екатеринбурга в климактерическом периоде / О.Ю. Стрюкова, И.А. Тузанкина, В.Н. Шершнева, М.Ю. Якушева // Проблемы загрязнения окружающей среды: материалы VI междунар. конф. – Пермь; Казань, 2005. – С.87.

19. Изможерова Н.В. Частота гиперурикемии у женщин в пре- и постменопаузе / Н.В.Изможерова, А.А.Попов, Н.В.Тагильцева, М.И. Фоминых, О.Ю.Стрюкова // Научно-практическая ревматология: сб. тез. IV съезда ревматологов России, 22-26 мая 2005г. - Казань, 2005. - № 3. - С. 50.

20. Изможерова Н.В. Оценка влияния массы тела на частоту сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.В.Тагильцева, А.Н. Андреев, О.Ю. Стрюкова, М.И. Фоминых, А.В.Акимова //Российский кардиологический журнал. - 2006. - Т. 58, № 2. - С. 62-65.

21. Изможерова Н.В. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность у женщин с метаболическим синдромом в климактерическом периоде / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.В. Тагильцева, А.Н. Андреев, О.Ю. Стрюкова, М.А. Сведенцова, М.И. Фоминых, А.В. Акимова // Клиническая медицина. - 2006. - №5. - С.65-68.

22. Изможерова Н.В. Чувствительность тканей к инсулину, нарушения углеводного и липидного обмена у женщин в климактерическом периоде с впервые выявленной гипергликемией / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.В. Тагильцева, А.Н. Андреев, О.Ю. Стрюкова, М.А. Сведенцова, М.И. Фоминых, А.В. Акимова // Ожирение и метаболизм.- 2006. - №7. - С.37-40.

23. Стрюкова О.Ю. Многоэлементный состав волос женщин с атерогенными дислипидопротеидемиями в климактерии / О.Ю. Стрюкова, Н.В.Изможерова, А.А.Попов, А.Н.Андреев, Н.В.Тагильцева, К.П. Куценогий, Т.И. Савченко, О.В. Чанкина, Т.В. Чуркина // От диспансеризации к высоким технологиям: Рос. национал. конгресс кардиологов, 10-12 окт. – М., 2006. - Т.5, № 6. - С. 357. – Прил. к журн.: «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».

24. Стрюкова О.Ю. Влияние терапии L-тироксина на обмен липопротеидов у женщин в климактерическом периоде / О.Ю. Стрюкова Н.В.Изможерова, А.А.Попов, Н.В.Тагильцева // Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации: в рамках приоритетного национал. проекта «Здоровье»: материалы I национал. конгресса терапевтов, 1-3 нояб. 2006 г., г.Москва. – М., 2006. - С. 208-209.

25. Стрюкова О.Ю. Влияние снижения массы тела у женщин в климактерии на кардиоваскулярный риск и клинические проявления остеоартроза / О.Ю. Стрюкова Н.В.Изможерова, А.А.Попов, А.Н.Андреев, Н.В.Тагильцева, Е.В. Козулина, Е.И. Гаврилова // Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации: в рамках приоритетного национал. проекта «Здоровье»: материалы I национал. конгресса терапевтов, 1-3 нояб. 2006 г., г.Москва. – М., 2006. - С.209.

26. Изможерова Н.В. Частота тиреоидной дисфункции и сердечно-сосудистой патологии у женщин в климактерическом периоде / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, О.Ю. Стрюкова, А.Н. Андреев, Н.В. Тагильцева // Проблемы эндокринологии. - 2007. - Т.53, №1. – С.36-40.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АО – абдоминальное ожирение

АТ – аутоиммунный тип иммунопатологии

ИМТ – индекс массы тела

ИС – иммунная система

ИПП – иммунопатологические процессы

ИТ – инфекционный тип иммунопатологии

КА – коэффициент атерогенности

КП – климактерический период

КС – климактерический синдром

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МПК – минеральная плотность кости

ОБ – окружность бедер

ОКА – общая концентрация альбумина

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

ПТ – пролиферативный тип иммунопатологии

РСА – резерв связывания альбумина

СРБ – С-реактивный белок

ТГ – триглицериды

ТГб – иреоглобулин

ТПО – тиреоидная пероксидаза

ЩЖ – щитовидная железа

ЭКА – эффективная концентрация альбумина

СТРЮКОВА
Оксана Юрьевна

КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ
КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН
С ИММУНОПАТОЛОГИЕЙ

14.00.36 – аллергология и иммунология

14.00.05 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2007

Подписано в печать 04.04.2007 г. Формат 60x84 1/16 Усл. печ. л. 1,4. Тираж 100 экз. Заказ № 97.

Размножено с готового оригинал - макета в типографии
«Уральский центр академического обслуживания».
620219, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 91.