

Исламиди Д.К.¹, Ковалев В.В.^{1,2}, Бейкин Я.Б.³, Лагерева Ю.Г.³

Оценка основных параметров гуморального иммунитета и синтеза стероидных гормонов у женщин с предменструальным синдромом

1 - Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; 2 - ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; 3 - МБУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург

Islamidi D.K., Kovalev V.V., Beykin Y.B., Lagereva U.G.

Clinical implications and endocrine profile characteristics among women of different ages with Premenstrual tension syndrome

Резюме

Целью исследования было изучение особенностей синтеза гонадотропных и половых гормонов, а также изучение иммунного статуса у женщин различных возрастов с клиническими проявлениями ПМС.

Ключевые слова: предменструальный синдром, гормональный и иммунный статус

Summary

The aim of this research was a comparison study of an endocrine profile among women of different ages with clinical implications of PMS, as well as studying of the characteristics of the clinical implications of PMS among women of different ages.

Keywords: premenstrual syndrome, clinical implications of PMS, gonadotropic, steroid hormones

Введение

Предменструальный синдром (ПМС) – один из наиболее распространенных нейроэндокринных синдромов, возникающий за несколько дней до менструации и исчезающий с ее началом или в первые дни. Однако, ПМС – это не всякое ухудшение самочувствия перед менструацией, а сложный патологический симптомокомплекс нейропсихических, вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений, возникающих за 2-10 дней до менструации и исчезающих сразу после ее начала или в первые дни.

Данные по частоте встречаемости ПМС довольно разноречивы: от 2% до 70-90%. Частота ПМС несколько увеличивается с возрастом, чаще встречается у женщин европеоидной расы, не зависит от культурных и этнических факторов [1]. ПМС чаще страдают жительницы крупных промышленных и административных центров, занимающихся умственным трудом [1,2].

Частое появление признаков заболевания в периоды выраженных гормональных перестроек в организме (после прерывания беременности, лактации, родов), изменение течения заболевания при приеме гормональных контрацептивов - все это свидетельствует о большом значении половых гормонов в развитии заболевания. Многие в строении и функции иммунной системы напоминает строение и функцию, в частности, иммунную систему. Иммунная система с самых ранних этапов своего развития тесно связана с эндо-

кринной. Строение и функция иммунной системы напоминает строение и функцию, в частности, эндокринную. Системный и местный иммунитет, представляет единую защитную функцию организма в целом, но в то же время является двумя самостоятельными системами, изменяющимися от воздействия внешних и внутренних факторов. У женщин репродуктивного возраста к таким внутренним факторам относятся циклические изменения гормонов. Андрогены и эстрогены оказывают влияние как на развитие иммунной системы, так и на иммунный ответ [3].

В литературе имеются данные о влиянии циклических изменений гормонов у женщин на системный иммунитет [4]. Но в то же время не изучено влияние гонадотропных и стероидных гормонов на иммунитет.

В связи с этим большую актуальность приобретает изучение соотношений гормональных параметров, изменение которых может характеризовать определенную направленность в нарушении эндокринной регуляции иммунологических реакций.

Целью настоящего исследования является изучение гормонального, иммунного статуса у женщин с различными клиническими проявлениями ПМС.

Материалы и методы

В исследование включены 93 женщины репродуктивного возраста (от 18 до 40 лет). Пациентки были разделены

на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия предменструального синдрома.

I группу (n = 59) составили женщины с клиническими проявлениями предменструального синдрома.

II группа (n = 34) женщины, у которых клинические проявления предменструального синдрома отсутствовали, составили контрольную группу.

Набор в группы осуществлялся по принципу «случай – контроль» по наличию или отсутствию предменструального синдрома. Исследование женщин проводилось на базе МБУ «Клинико-диагностический центр» (главный врач Бейкин Я.Б.).

Критерии включения в исследование:

1. отсутствие использования КОК в течение 3-х последних месяцев и инъекционных контрацептивов в течение последних 6 месяцев;

2. регулярный менструальный цикл;

3. отсутствие беременности;

4. индекс массы тела не более 30 кг/м²;

Критерии исключения из исследования:

1. сахарный диабет;

2. артериальная гипертензия (артериальное давление более 140/90 мм. рт. ст.);

3. диагностированное заболевание щитовидной железы;

4. коагулопатии;

5. тромбоз и тромбоземболии в анамнезе;

6. тяжелые заболевания почек, печени, сердечно-сосудистой системы;

7. психические заболевания;

8. злокачественные новообразования в настоящее время или в анамнезе;

9. прием диуретиков в настоящее время;

10. прием психотропных препаратов в настоящее время;

11. нарушение жирового обмена;

Всем пациенткам проводились гормональные исследования, которые включали измерение в сыворотке крови концентрации тиреоидных гормонов - тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (СТ4), гормонов гипофиза - фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ), гормонов яичников - прогестерона и эстрадиола, гормонов коры надпочечников - кортизола и дегидроэпандростерона сульфата (ДГЭАс), андрогенов - тестостерона и 17-ОН-прогестерона. Данные исследования (ТТГ, ФСГ, ЛГ, ПРЛ, прогестерон, эстрадиол, тестостерон, кортизол) проведены на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе ADVIA Centaur фирмы Siemens на диагностических наборах фирмы Siemens. Исследования 17-ОН-прогестерона проведено методом иммуноферментного анализа (ИФА) на диагностических наборах фирмы DSL (США). Исследование концентрации ДГЭАс проведено методом ИФА на диагностических наборах с использованием оборудования для ИФА фирмы Thermo Electron.

Гормональные исследования (кроме прогестерона) проведены женщинам в первую фазу менструального цикла (5-7 день).

Особенности секреции эстрадиола, пролактина, проге-

стерона изучались также и в лютеиновую фазу менструального цикла (на 20 - 24 день).

Оценка параметров иммунного статуса в периферической крови проводилась во 2 фазу менструального цикла:

- определялось содержание основных субпопуляций лимфоцитов методом иммунофенотипирования с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD19-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16 + 56-PE, CD3-FITC/HLA-DR-PE («IO TEST») методом проточной цитофлюориметрии на цитометре FACSCanto II («Becton Dickinson»).

- проводилась оценка внутриклеточного синтеза цитокинов Т-лимфоцитами (определение содержания Т-лимфоцитов, спонтанно и под действием неспецифической стимуляции - 4 часа инкубации в присутствии брэфельдина А, PMA («Sigma», 1 µg/ml) при 37°C, в атмосфере 5% CO₂.) синтезирующих IL2, IL4, IFNγ и TNFα.

- Оценены различные параметры фагоцитоза: (оценка бактерицидной активности лейкоцитов, поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов методом проточной цитометрии, функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов - при помощи стимулированного НСТ-теста).

- Проводилось исследование гуморальных факторов иммунитета (определялась концентрация сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Mancini (1965), содержание ЦИК методом иммунотурбидиметрии после преципитации 4% раствором ПЭГ-6000.

- Проведена оценка общего уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel». Для математической обработки использовался статистический пакет STATISTICA for Windows. Для выявления достоверных различий между параметрами случайных величин применялся критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Сравнение долей вариант (процентов) в различных группах наблюдений проводилось с использованием U-критерия [5].

Результаты и обсуждение

В связи с поставленной задачей мы провели обследование 59 женщин с клиническими проявлениями ПМС. Средний возраст исследуемых пациенток составил 28,69±4,61 лет, ИМТ составил 22,34±2,69, средний возраст наступления менархе 12,86±1,24 года. Все женщины имели нормопонирующий менструальный цикл: 28,00±1,08 дней, по 4,84±1,08 дня и предъявляли жалобы на различные проявления ПМС за 4 - 10 дней до менструации, в среднем время появления симптомов 6,37±0,25 дня. Время исчезновения симптомов с начала менструации составило от одного до трех дней, в среднем 1,80±0,08 дня.

Контрольную группу женщин составили 34 женщины репродуктивного возраста, не предъявляющих жалоб на наличие нервно-психических, вегето-сосудистых или обменно-эндокринных нарушений перед менструацией. Возраст па-

Таблица 1. Сравнение показателей гормонального фона женщин с ПМС и контрольной группы

Показатель	ПМС (n=59)	Контрольная группа (n=34)	Достоверность отличий P
ТТГ, мМЕ/л	2,15 ± 0,17	2,33 ± 0,21	P > 0,05
СТ4, пмоль/л	14,84 ± 0,24	14,35 ± 0,19	P > 0,05
ФСГ, мМЕ/мл	6,60 ± 0,85	6,51 ± 0,28	P > 0,05
ЛГ, мМЕ/мл	6,73 ± 0,66	6,20 ± 0,40	P > 0,05
Эстрадиол, нмоль/л	311,40 ± 21,23	250,40 ± 12,64	P < 0,05
ПРЛ, мМЕ/л	303,50 ± 21,06	258,30 ± 18,89	P > 0,05
Тестостерон, нмоль/л	1,88 ± 0,08	1,92 ± 0,47	P > 0,05
ДГЭАс, мкмоль/л	7,54 ± 0,36	7,10 ± 0,29	P > 0,05
Кортизол, нмоль/л	483,55 ± 21,41	478,27 ± 29,54	P > 0,05
17-ОН-П, нг/мл	1,25 ± 0,07	1,45 ± 0,09	P > 0,05
Эстрадиол, пмоль/л	754,72 ± 52,36	711,59 ± 50,97	P > 0,05
Прогестерон, нмоль/л	46,15 ± 3,85	48,10 ± 6,10	P > 0,05
ПРЛ, мМЕ/л	336,58 ± 21,28	321,60 ± 25,52	P > 0,05

Таблица 2. Сравнение показателей иммунного статуса женщин с ПМС и контрольной группы

	ПМС (n=59)	Контрольная группа (n=34)	Достоверность различий
Ig A	1,93 ± 0,14	1,78 ± 0,12	P > 0,05
Ig M	1,61 ± 0,10	1,90 ± 0,10	P < 0,05
Ig G	12,14 ± 0,66	12,40 ± 0,52	P > 0,05
ЦИК	42,38 ± 2,88	40,50 ± 3,49	P > 0,05
CD3+/IL2+(сг)%	23,38 ± 2,04	21,10 ± 1,70	P > 0,05
CD3+/IL2+(П)%	0,33 ± 0,02	0,33 ± 0,03	P > 0,05
CD3+/IL4+(сг)%	1,20 ± 0,06	0,80 ± 0,07	P < 0,001
CD3+/IL4+(П)	0,29 ± 0,02	0,20 ± 0,02	P < 0,01
НСТ спонт	5,62 ± 0,58	8,53 ± 1,24	P < 0,05
НСТстим%	9,70 ± 0,96	11,00 ± 1,58	P > 0,05
бактер активн%	42,52 ± 1,24	34,12 ± 1,95	P < 0,001
активн. фагоц (моноц)	0,22 ± 0,01	0,27 ± 0,02	P < 0,05
активн. фагоц(моноц) %	83,22 ± 1,43	83,57 ± 1,37	P > 0,05
активн. фаг(нейтроф)	3,53 ± 0,15	3,39 ± 0,20	P > 0,05
активн. фаг(нейтр)%	92,29 ± 0,91	95,58 ± 0,48	P < 0,01

циенток составил 27,09±4,16 года, ИМТ 21,09±1,75, средний возраст наступления менархе был 13,16±1,35 лет. Длительность менструального цикла составила 28,40±3,15 дня, по 4,71±0,85 дня.

Все исследуемые нами женщины были сопоставимы по росту-весовым показателям, социальному статусу, а также имели одинаковое количество, беременностей и родов, самопроизвольных выкидышей и искусственных абортов в анамнезе

Учитывая весьма разноречивые данные литературы об особенностях гормональных нарушений у пациенток с ПМС, нами проведен анализ гормональных показателей в связи с разноречивыми данными литературы об особенностях секреции гормонов.

Содержание в крови ТТГ, СТ4, ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Т, ДГЭАс, 17-ОНП, кортизола, прогестерона были в пределах нормы и не отличались у женщин основной и контрольной групп. Уровень эстрадиола в I и II фазу цикла не отличался от нормы и соответствовал показателям нормального овуляторного цикла, однако достоверно отличался у женщин с ПМС и контрольной группы в I фазу – 311,40±21,23 пмоль/л и 250,40±12,64 пмоль/л (при N- 174,0 – 1000,0 пмоль/л). Во II фазу достоверных отличий в содержании эстрадиола выявлено не было – 754,72±52,36 пмоль/л и 711,59±50,97 пмоль/л соответственно (при N 200,0 – 1200,0 пмоль/л).

Содержание прогестерона у женщин с ПМС во II фазу менструального цикла, характеризующего функцию желтого тела, было снижено у 19 женщин. Средний уровень прогестерона у данных пациенток составил 11,68±1,61 нмоль/л (при N 25 – 105 нмоль/л). У остальных 50 пациенток с ПМС уровень прогестерона соответствовал нормальным показателям

Проведена комплексная оценка внутриклеточного синтеза цитокинов, активности фагоцитоза, оценка гуморальных факторов иммунитета, про- противовоспалительных цитокинов.

При исследовании гуморальных факторов иммунитета выявлены достоверные отличия в содержании общих сывороточных иммуноглобулинов класса IgM (синтезируются плазматическими клетками, составляя 5 - 10% от общего количества иммуноглобулинов в сыворотке крови, агглютинируют бактерии, нейтрализуют вирусы, активируют систему комплемента и играют важную роль в элиминации возбудителя из кровеносного русла, в активации фагоцитоза). Содержание IgM было достоверно выше в контрольной группе, чем в группе женщин с ПМС. При сравнительном анализе уровня иммуноглобулинов других классов, а именно иммуноглобулинов класса IgA, IgG, а также уровня ЦИК достоверных отличий в их содержании выявлено не было.

Определение показателей, характеризующих функциональное состояние нейтрофилов и моноцитов, позволило нам

оценить состояние фагоцитарной системы. Были обнаружены различия в метаболическом потенциале покоящихся фагоцитирующих клеток – показатель активности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте. Он был достоверно выше у женщин контрольной группы. Однако, разницы между показателями стимулированного НСТ-теста у женщин с ПМС и в группе сравнения не выявлено. При сравнении поглотительной активности моноцитов и нейтрофилов в основной группе с ПМС и группе сравнения выявлено достоверное снижение абсолютного числа фагоцитирующих моноцитов при ПМС. В то же время в группе с ПМС уровень общей бактерицидной активности лейкоцитов превышал значение показателя бактерицидной активности в группе сравнения. Таким образом, снижение поглотительной активности моноцитов и активности кислород-зависимых механизмов киллинга компенсировалось повышением активности альтернативных бактерицидных систем фагоцитов.

Изучены также различия в уровне содержания субпопуляций лимфоцитов, синтезирующих цитокины Th1, Th2-типов, которые играют главную роль в регуляции иммунного ответа. При сравнительном анализе уровень Т-лимфоцитов, спонтанно и под действием неспецифической стимуляции синтезирующих IL4 (Th2), у женщин с клиническими проявлениями ПМС был достоверно выше, чем у женщин в группе сравнения.

Выводы

Изучая предменструальный синдром на современном этапе необходимо комплексно исследовать патогенетические

механизмы, в том числе учитывая иммунные изменения, которые могут быть значимы для развития и более глубокого понимания данной патологии.

Результаты обследования пациенток не выявили достоверных отличий в содержании в крови гонадотропинов, пролактина и андрогенов у пациенток с клиническими проявлениями ПМС и у женщин без проявлений ПМС. Полученные нами данные совпадают с литературными данными [6,7,8,9]. Однако, нами выявлено достоверное повышение уровня эстрадиола в первую фазу менструального цикла, что совпадает с мнением авторов, которые предполагают развитие ПМС с изменением соотношения половых стероидов [10]. Значения содержания прогестерона во II фазу менструального цикла у женщин с ПМС были сопоставимы с таковыми у здоровых женщин. Тем не менее, мы выявили снижение уровня прогестерона у ряда женщин с ПМС во II фазу менструального цикла, что свидетельствует о нарушении функции желтого тела.

Среди иммунологических параметров, достоверно отличающихся в группе с ПМС и группе сравнения, следует обратить внимание на повышенное содержание в периферической крови при ПМС Т-лимфоцитов, спонтанно и под действием неспецифической стимуляции, синтезирующих IL4 – в основном Т-хелперов 2 порядка.

Таким образом, предменструальный синдром это нейроэндокринный синдром, основная роль в развитии которого отводится гормональным факторам. Однако, связь между гормональными и иммунными механизмами позволяют заподозрить участие иммунных факторов в развитии ПМС.■

Исламиди Д. К. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург; Ковалев В. В. – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Бейкин Я.Б. – д.м.н., проф., главный врач МБУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург; Лазарева Ю.Г. – к.б.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии МБУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Исламиди Диана Константиновна, г. Екатеринбург, ул. Медицинский переулок 4; м. т. 8 922 208 40 77 е – mail: dishader@yandex.ru

Литература:

1. Татарчук Т.Ф., Венцовская И.Б. Современный взгляд на лечение синдрома предменструального напряжения. Журнал Здоровье Украины 2004; 91.
2. Комарова Ю.А. Предменструальный синдром у женщин переходного возраста: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. М: 1987; 26.
3. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. Екатеринбург, 2002.
4. К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. Иммунология в клинической практике. Под редакцией проф. Лебедева К.А., 1996. Первый том издания медицинской электронной библиотеки.
5. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М: Медицина; 1975; 224.
6. Аганезова Н.В., Линде В.А. Предменструальный синдром. Пособие для врачей. СПб: СПбМАПО; 2008.
7. Аганезова Н.В. и др. Связь симптоматики предменструального синдрома с функциональным полиморфизмом патогенетически значимых генов. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; 56 (Pt 2): 10 – 18.
8. Лекарева Т. М. Роль половых стероидных гормонов и пролактина в патогенезе предменструального синдрома. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; 56 (Pt 3): 100-106.
9. Daugherty J. E. Treatment strategies for premenstrual syndrome. Am Fam Physician 1998; 58 (1): 183-192, 197 – 198.
10. Марторано Дж., Морган М., Фрайер У. Предменструальный синдром: пер. с англ. СПб: Комплект; 1998 – 218.
11. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян Н.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М:МИА; 2001; 247.
12. Backstrom T. et al. The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. CNS Drugs 2003; 17(Suppl 5): 325 – 342.
13. Dickerson L.M., Mazzyck P.J., Hunter M.H. Premenstrual syndrome. Am Fam Physician 2003;15 (Suppl 8): 1743 – 1752.
14. Tatarchuk T.F. et al. Clinical peculiarities of the premenstrual syndrome in women of different age. Maturitas 2000; 35(suppl 1): 48.