

# Динаміка показників імунної системи після профілактики порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи

Л.І. Бутіна

Донецький національний медичний університет, м. Лиман

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності профілактики порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (ГППРС) на підставі дослідження показників імунної системи.

**Матеріали та методи.** Замісну гормональну профілактику (ЗП) нейровегетативних та психоемоційних порушень у менопаузі (НВПМ) проводили у 60 жінок віком від 40 до 53 років з наявністю ознак ГППРС за даними УЗД матки та результатами гістологічного дослідження зскрібку порожнини матки шляхом призначення комбінованого естроген-гестагенного препарату, до складу якого входять природний естроген-естрадіолу валерат та дієногест за контрацептивною схемою, препарату, до складу якого входять акридоноцтова кислота і N-метилглюкамін, та свічок, які містять інтерферон рекомбінантний альфа-2β. Для оцінювання ефективності профілактики НВПМ досліджували показники імунної системи: визначали у плазмі крові рівні імуноглобулінів (Ig) А, М, G, інтерлейкінів (ІЛ)-1, -2, фактора некрозу пухлини (ФНП) до та після профілактики з використанням імуноферментного методу. У контрольну групу увійшли 30 жінок тієї самої вікової категорії без наявності НВПМ та ГППРС.

**Результати.** У жінок з ГППРС у пременопаузі спостерігається підвищення рівня ІgА на 38%, ІgG – на 21%, ІgМ – на 37%, рівня ІЛ-1 – у 2,6 разу, ІЛ-2 – у 2,6 разу, а ФНП – на 47% (p<0,05) порівняно зі здоровими жінками. Після застосування ЗП у жінок при збереженні менструальної функції (n=24) знизився рівень ІЛ-1 у 2,4 разу, ІЛ-2 – на 43%, ФНП – на 28% (p<0,05), при розвитку менопаузи (n=36) вірогідно знизився рівень ІgА – на 34% та ІgG – на 37%, ІЛ-2 – на 15% порівняно з рівнем до профілактики (p<0,05). Симптоми НВПМ зникли у 40% жінок.

**Заключення.** Застосування запропонованого методу профілактики нейровегетативних та психоемоційних порушень у менопаузі знижує у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи напруження імунологічних реакцій, зменшує ризик виснаження їхніх компенсаторних можливостей і дозволяє ліквідувати дані порушення у 40% жінок у період пременопаузи.

**Ключові слова:** порушення у менопаузі, гіперпроліферативні процеси репродуктивної системи, профілактика, імунна система.

Різні за ступенем тяжкості прояви нейровегетативних та психоемоційних порушень, тобто клімактеричний синдром (КС), діагностують у 40–60% жінок після 40 років. Перші його ознаки виникають у 45–49 років на межі пре- і постменопаузи [2]

Було встановлено у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (ГППРС) у період пременопаузи високий рівень статевих гормонів, зокрема естрогенів, які підтримують гіперпроліферативні процеси в ендометрії

та міометрії. Це зумовлює високі рівні продукції гонадотропних гормонів, що призводить до розвитку нейровегетативних та психоемоційних порушень у менопаузі (НВПМ). Це навантажує адаптаційні системи організму, про що свідчить підвищений рівень кортизолу та інсуліну, і зумовлює їхнє виснаження ще до розвитку менопаузи [1]. Ці дисгормональні процеси потребують корекції ще до моменту розвитку порушень у менопаузі [7], що доводить необхідність замісної гормональної профілактики НВПМ у період пременопаузи, тому що саме у цей час формуються патогенетичні кола гормональних розладів, які є передумовами подальших порушень у менопаузі.

Патогенетично обґрунтованим є введення при запропонованій нами замісній гормональній профілактиці (ЗП) нового комбінованого естроген-гестагенного контрацептивного препарату, що містить натуральний естроген – естрадіолу валерат. Він за хімічною структурою ідентичний до природного естрадіолу, що синтезується в організмі жінки, тому під час його метаболізму у печінці утворюється природний естрадіол. Зазвичай його використовують для замісної гормональної терапії у постменопаузі. У якості гестагена запропонований контрацептив містить дієногест, який має супресивну дію на ендометрій. Цей препарат має унікальний чотирифазний режим дозування рівня гормонів природного естрогену та прогестерону протягом циклу і максимально забезпечує відповідний природний рівень гормонів в організмі жінки за фазами менструального циклу, і його рекомендується застосовувати для контрацепції жінкам після 40 років.

Ураховуючи той факт, що існують дані про зниження активності імунної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи [5, 6], а також беручи до уваги висновки, що зміни імунологічної реактивності збільшують тяжкість КС [8], вважали за необхідне до комплексної профілактики порушень у менопаузі у цієї категорії жінок додати препарати для корекції стану імунітету. Для цього обирали препарати – імуномодулятор, до складу якого входять акридоноцтова кислота і N-метилглюкамін і який призначали за схемою у таблетках внутрішньо, та свічки, що містять інтерферон рекомбінантний альфа-2β. Ці свічки вводили до піхви. Імуномодулятор є індуктором інтерферону і справляє антиканцерогенну і антиметастатичну дію.

Свічки містять інтерферон рекомбінантний альфа-2β, що чинить місцеву та системну протівірусну, протимікробну та імуномодуляторну дію. Під його впливом посилюються активність природних кілерів Т-хелперів, фагоцитів, а також інтенсивність диференціювання В-лімфоцитів. Активізація лейкоцитів, які знаходяться у всіх шарах слизової оболонки, забезпечує їхню активну участь у ліквідації первинних вогнищ і відновлення продукції секреторного імуноглобуліну А. Таурин, що входить до складу препарату, має регенерувальні, репаративні, мембрано- та гепатопротекторні, антиоксидантні,

Таблиця 1

**Показники гуморального імунітету у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у період менопаузи, M±m**

Показник	Група дослідження	
	Основна (профілактики), n=60	Контрольна, n=50
IgA, г/л	2,4±0,07*	1,5±0,05
IgG, г/л	9,57±0,38*	7,6±0,2
IgM, г/л	1,14±0,03*	1,8±0,03

Примітка. \* – Вірогідність різниці показників у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у менопаузі порівняно зі здоровими жінками на рівні значущості  $p < 0,05$ .

протизапальні властивості. Анестезин є місцевим анестетиком, що перешкоджає виникненню імпульсів болю у кінцівках чутливих нервів та їхньому проведенню по нервовим волокнам. Якщо враховувати той факт, що у менопаузі у жінок з ГППРС спостерігаються супутні хронічні запальні процеси, які виснажують та знижують імунітет, збільшують онкоризик та імовірність розвитку активації проліферативних процесів, усі ці властивості застосованого імуномодулятора вкрай важливі для попередження цих ускладнень.

Застосування запропонованої профілактики дозволило ліквідувати симптоми НВПМ за рахунок зниження рівня продукції гонадотропінів у жінок з наявністю відновленої після профілактики менструальної функції, а у разі розвитку менопаузи формування симптомів НВПМ спостерігається у легкій формі навіть за підвищення рівня гонадотропних гормонів – можливо, тому, що відбувається це поступово і організм жінки встигає пристосуватися [1].

Деякі автори вважають, що тригерами розвитку патологічного перебігу перименопаузального періоду виступають зміни в імунореактивності і процесах імунорегуляції організму [8]. Тому було вирішено дослідити, яким чином застосування запропонованого методу профілактики порушень у менопаузі впливає на показники імунної системи у жінок з ГППРС у менопаузі.

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності профілактики порушень у менопаузі у жінок з ГППРС на підставі дослідження у них показників імунної системи.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Профілактику НВПМ проводили у 60 жінок (основна профілактична група) віком від 40 до 53 років з наявністю ознак ГППРС за даними УЗД матки та результатів гістологічного дослідження зскрібка порожнини матки, у яких при нерегулярному менструальному циклі одночасно спостерігались НВПМ, що становлять так званий КС. Інтенсивність проявів КС оцінювали за допомогою модифікованого індексу Купермана (МК) [3], на підставі дослідження якого встановлювали ступінь тяжкості проявів КС.

У контрольну групу увійшли 30 жінок тієї самої вікової категорії без наявності НВПМ та ГППРС.

Профілактику НВПМ проводили шляхом призначення препарату Клайра з 1-го дня менструального циклу по 1 таблетці 1 раз на день 28 днів поспіль ввечері протягом 1 року. Додатково одночасно на початку лікування призначали імуномодулятор, до складу якого входять акридоноцтова кислота і N-метилглюкамін, по 2 таблетки один раз на день за схемою у 1, 2, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 18-й день лікування, а далі 1 раз на тиждень 3 тиж поспіль. Після цього для закріплення ефекту вводили свічки, що містять інтерферон рекомбінантний альфа-2β 1 раз увечері у піхву 1 свічку у дозі 250 000 МО протягом 12 днів. Цей курс повторювали 2 рази на рік через 6 міс [1].

Ефективність профілактики НВПМ оцінювали під час дослідження у плазмі крові показників імунної системи: імуноглобулінів (Ig) A, G, M, інтерлейкінів (ІЛ)-1, -2, фактора некрозу пухлини (ФНП) до та після профілактики імуноферментним методом з використанням реагентів «DRG» (США), «Алькор Біо» (Російська Федерація), «Гранум» (Україна), «Вектор Бест» (Російська Федерація) з вимірюванням результатів на ридері PR2100 «Sanofi Diagnostic Pasteur» (Франція). Порівняння у групах проводили за допомогою кутового перетворення Фішера. Параметричні показники за нормального розподілення порівнювали за допомогою критерію t Стюдента. У дослідженні їхні кількісні значення наведені у формі середнього арифметичного та його помилки [4].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Групи обстежених жінок не відрізнялись між собою за віком та акушерсько-гінекологічним анамнезом [1].

Під час дослідження у жінок з ГППРС показників імунної системи у період менопаузи до застосування профілактики НВПМ були одержані результати, які наведені у табл. 1. Вони свідчать про напруження гуморальної ланки імунітету. У жінок основної групи із наявністю ГППРС у період менопаузи порівняно з показниками у здорових жінок спостерігається підвищення рівня IgA на 38%, IgG – на 21%, IgM – на 37% ( $p < 0,05$ ). Можливо, це пов'язано з тим, що дослідження проводили у жінок з міомою матки, розміри якої не перевищували 9–10 тиж вагітності. Отже, компенсаторні можливості імунної системи були ще не виснажені, тому що середня тривалість захворювання становила 3–4 роки. А наявність поряд з гіперпластичними процесами ендометрія морфологічних ознак хронічного запалення в ендометрії постійно підтримує діяльність гуморальної ланки імунітету у напруженні, що врешті-решт призведе до виснаження її компенсаторних можливостей і розвитку імунодефіцитного стану, який ускладнить перебіг захворювання і спричинить розвиток порушень у період менопаузи. Тому, на нашу думку, жінкам з ГППРС у період перименопаузи необхідно проводити імунокоригувальну терапію як для лікування основного захворювання, так і для профілактики порушень у період менопаузи.

Гуморальна природа регуляції імунних реакцій організму на сьогодні добре вивчена. Регуляція імунної реакції ендогенними імуномодуляторами здійснюється у усіх її ланках: розмноження і диференціація попередників імунокомпетентних клітин, представлення антигену, проліферація антиген-сенситивізованих лімфоцитів, диференціація В-лімфоцитів у продуценти імуноглобулінів, а Т-лімфоцитів і макрофагів – у цитотоксичні клітини. Ендогенні імуномодулятори є не тільки регуляторами імунних реакцій, але і ключовими факторами, що ініціюють запальну реакцію й гострофазову відповідь організму, беруть участь в елімінації пухлинних клітин, модифікують функціональний стан нервової та ендокринної системи. Імунорегуляторні, медіаторні, про- та протизапальні властивості інтерлейкінів не вичерпують спектр їхньої дії. За межами імунної системи ці гормоноподібні молекули впливають на життєво важливі функції нелімфоїдних клітин, беруть участь у міжсистемних зв'язках. Такі ендогенні імуномодулятори, як ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП беруть активну участь у проліферативних процесах матки [6].

ІЛ-1 бере участь у регуляції гемопоезу в нормі й при патології, у підтриманні гомеостазу кісткової тканини, розпаді м'язів, деградації хряща, пухлинному рості, забезпеченні сну. Важливим біологічним призначенням ІЛ-1 є проведення інформації між системою імунітету й центральною нервовою системою. ІЛ-1 продуктується переважно активними макрофагами, хоча крім макрофагів його можуть виробляти й інші типи клітин – нормальні і трансформовані лімфоцити. Основними

Таблиця 2

**Показники продукції цитокінів у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у період пременопаузи, М±т**

Показник	Група дослідження	
	Основна (профілактики), n=60	Контрольна, n=50
ІЛ-1, пг/мл	12,4±0,2*	4,7±0,6
ІЛ-2, пг/мл	10,7±1,62*	4,1±0,5
ФНП, пг/мл	25,8±1,2*	13,9±1,8

Примітка. \* – Вірогідність різниці показників у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у пременопаузі порівняно зі здоровими жінками на рівні значущості  $p < 0,05$ .

клітинними мішенями, що сприймають ІЛ-1, є Т-клітини, В-клітини, макрофаги та інші клітини, на поверхні яких виявлено рецептори до цього цитокіну. У нормі існує система регуляції продукції ІЛ-1, що складається зі стимуляторів й інгібіторів. Порушення рівноваги між ними характеризує патологію, і під час різних захворювань рівень ІЛ-1 може бути підвищеним.

Продукція ІЛ-2 здійснюється лімфоцитами периферійної крові, кісткового мозку, лімфатичних вузлів, перитонеального ексудату, тимуса, селезінки, мигдаликів і грудного протоку, стимульованими до проліферації антигенами. Цей цитокін також відіграє винятково важливу роль у реалізації механізмів імунної відповіді, забезпечуючи Т-залежну секрецію ІgM, ІgG, ІgE. Ендogenous ІЛ-2 є основним медіатором індукції  $\gamma$ -інтерферону. Крім диференціації та проліферації Т-лімфоцитів ІЛ-2 бере участь також у реалізації механізмів протипухлинного захисту.

ФНП є цитокіном із яскраво вираженою плейотропною дією, залучений як в ефекторну, так і в регуляторну ланку імунологічної реактивності. У нормі продукція ФНП знаходиться на низькому рівні, що забезпечує лише фізіологічне значення сигналів прямого і зворотного зв'язку у цитокіновій мережі, підтримку спокою у нормальній регуляції імунної системи. Речовини, що стимулюють синтез і продукцію ФНП (ендогенні продукти, внутрішні регулятори), у різних ситуаціях виступають як тригери, або як прямі індуктори синтезу, або як індуктори експресії рецепторів. Вони часто діють у комплексі одне з одним. До них належать ІЛ-1, ІЛ-2, інтерферон, імунні комплекси. Протипухлинний ефект – основна якість ФНП, що проявляється стосовно більшості пухлинних ліній клітин і реалізується в процесі цитолізу.

В останні роки зростає інтерес до збалансованого відмирання клітин, що одержало назву апоптоз. Апоптоз – це фізіологічна альтернатива проліферації клітин, він елімінує їх, забезпечуючи рівновагу між цими різноспрямованими процесами. Порушення цієї рівноваги може призводити до посилення процесів проліферації і у такий спосіб зумовлювати бластомотоз. Дослідження останніх років встановили, що патогенез багатьох хвороб людини пов'язаний із нездатністю клітин піддаватися апоптозу. Як фізіологічні інгібітори апоптозу вивчені ІЛ-2, фізіологічні індуктори апоптозу – ІЛ-1 і ФНП. Відомо роль ендogenous імуномодуляторів – інтерлейкінів та ФНП у патогенезі доброякісних пухлин матки: міоми та ендометріозу. Спостерігається синергічне підвищення рівнів ІЛ-1, ІЛ-2 та ФНП, яке відображає як механізми розвитку пухлини, так і захисні реакції організму, і свідчить про стан «імунного стресу» у жінок з доброякісними пухлинами матки [6].

З огляду на це вирішено дослідити роль ендogenous імуномодуляторів ІЛ-1, ІЛ-2 та ФНП у жінок з ГППРС (міомою матки у поєднанні з гіперплазією ендометрія) у розвитку нейровегетативних та психоемоційних порушень у період пременопаузи та визначити патогенетично обґрунтовані напрямки проведення профілактичних заходів.

Результати дослідження показників імунної системи у жінок з ГППРС у період пременопаузи наведені у табл. 2.

У жінок з ГППРС у період пременопаузи порівняно зі здоровими жінками спостерігається синергічне підвищення рівня ІЛ-1 в 2,6 разу, ІЛ-2 – у 2,6 разу, а ФНП – на 47% ( $p < 0,05$ ).

Таке підвищення рівня ІЛ-2, очевидно, зумовлює напруження імунної системи, збільшення кількості антигенспецифічних цитотоксичних клітин, що спричинюють регресію пухлини. При цьому цитотоксичні Т-лімфоцити набувають спроможності розпізнавати нові антигени пухлинних клітин матки.

Синергізм у підвищенні рівнів ІЛ-1, ІЛ-2 та ФНП при міомі матки може відображати як механізми розвитку патології, так і захисні реакції організму. ІЛ-1 завдяки своїй здатності до стимуляції експресії генів рилізінг-факторів може впливати на центральні біологічні механізми гомеостазу організму шляхом підвищення рівня кортикотропін-рилізінг-фактора, який збільшує продукцію адренотропічного гормону та гонадотропних гормонів ФСГ та ЛГ. Це призводить до розвитку симптомів нейровегетативних та психоемоційних порушень ще у період пременопаузи. Вивільнення гіпоталамічних моноамінів та нейропептидів під впливом значних концентрацій ендogenous ІЛ-1 може стати причиною порушень у гонадотропних та статевих гормонах. Саме збільшення продукції ФСГ та ЛГ спричинить гіперестрогенію, яка є однією з ланок патогенезу розвитку гіперпластичних процесів матки. У той самий час підвищені концентрації ІЛ-2 та ФНП можуть зумовити протипухлинний ефект. Щодо цього важливу роль відіграє здатність цитокінів впливати на клітинний апоптоз. З одного боку, це фізіологічна реакція, заснована на різноманітності механізмів цитокінів, і спроба запустити програму апоптозу, а з іншого – ця реакція не тільки не бажана, але й небезпечна, тому що порушується баланс між контролем і безконтрольністю, користю і шкідливістю імунних відповідей. Надмірна кількість цитокінів – це вирішальний фактор у підтриманні і посиленні патологічних процесів: хронічного запалення, проліферації [6].

Існують дослідження, що доводять: розвиток патологічного варіанта пременопаузи тісно асоційований з перебудовою в імунній системі. Характерним є активація Т-лімфоцитів, порушення балансу імунорегуляторних клітин, збільшення серед лімфоцитів кількості клітин із супресорними і цитотоксичними властивостями, а також продуцентів прозапальних цитокінів [8].

Отже, у жінок з ГППРС у період пременопаузи формуються передумови для розвитку порушень у менопаузі у формі змін імунореактивності і процесів імунорегуляції організму, які, без сумніву, потребують корекції.

Це дало підстави нам розробити патогенетично обґрунтований метод профілактики порушень у менопаузі з використанням ЗГП та імуномодуляторної терапії і дослідити його ефективність.

У результаті застосування профілактичних заходів за клінічним перебігом жінок основної групи (n=60) розподілили на дві підгрупи: жінки з регулярними менструальноподібними виділеннями (n=24), у яких зникли симптоми НВПМ, та жінки з відсутністю менструації (n=36). Тому було вирішено оцінити зміни показників імунної системи відповідно до особливостей клінічного перебігу пременопаузи [1].

Отримані результати дослідження показників гуморального імунітету після проведення профілактики НВПМ наведені у табл. 3.

Установлено, що у жінок з регулярним менструальним циклом відбувається статистично незначуще зниження концентрації ІgA – на 8,4% та ІgM – на 13% ( $p > 0,05$ ), але концентрація ІgG вірогідно знижується на 24% ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками у жінок з ГППРС в пременопаузі до застосуван-

**Показники гуморального імунітету у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у період пременопаузи після профілактики порушень у менопаузі, M±m**

Показник	Група дослідження		
	Жінки з регулярним менструальним циклом, n=24	Жінки з відсутністю менструального циклу, n=36	Контрольна, n=30
IgA, г/л	1,99±0,06 <sup>Δ</sup>	2,37±0,08*	1,5±0,05
IgG, г/л	8,35±0,5 <sup>Δ</sup>	10,4±0,6*	7,6±0,2
IgM, г/л	1,1±0,04 <sup>Δ</sup>	0,9±0,03*	1,8±0,03

Примітки: <sup>Δ</sup> – вірогідність різниці показників у жінок з регулярним менструальним циклом у порівнянні зі здоровими жінками на рівні значущості p<0,05; \* – вірогідність різниці показників у жінок з відсутністю менструального циклу порівняно з жінками з регулярним менструальним циклом та зі здоровими жінками на рівні значущості p<0,05.

**Показники продукції цитокінів у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у період пременопаузи після профілактики порушень у менопаузі, M±m**

Показник	Група дослідження		
	Жінки з регулярним менструальним циклом, n=24	Жінки з відсутністю менструального циклу, n=36	Контрольна, n=30
ІЛ-1, пг/мл	5,1±1,8	19,6±0,9*	4,7±0,6
ІЛ-2, пг/мл	6,1±0,4 <sup>Δ</sup>	9,02±0,2*	4,1±0,5
ФНП, пг/мл	18,7±1,5 <sup>Δ</sup>	41,1±1,6*	13,9±1,8

Примітки: <sup>Δ</sup> – вірогідність різниці показників у жінок з регулярним менструальним циклом у порівнянні зі здоровими жінками на рівні значущості p<0,05; \* – вірогідність різниці показників у жінок з відсутністю менструального циклу порівняно з жінками з регулярним менструальним циклом та зі здоровими жінками на рівні значущості p<0,05.

ня профілактичного комплексу (див. табл. 1) і статистично не відрізняється від показників у здорових жінок (p>0,05). У той час як концентрація IgA залишається статистично значуще підвищеною порівняно з показниками здорових жінок на 32%, а IgM знижується на 55% відповідно (p<0,05).

У жінок без менструації наприкінці профілактичного курсу вірогідно знизився рівень IgA на 34% та IgG – на 37% (p<0,05) порівняно з показниками до профілактики. Ці показники гуморального імунітету статистично вірогідно не відрізнялися від показників у здорових жінок, а концентрація IgM після профілактики вірогідно не змінилась і була нижче, ніж у здорових жінок, на 38% (p<0,05).

Показники гуморального імунітету після профілактики за підгрупами між собою статистично не відрізнялися.

Дані про зміни показників продукції ендогенних імуномодуляторів після проведення профілактичних заходів наведені у табл. 4.

Установлено, що у жінок з регулярним менструальним циклом (n=24) рівень ІЛ-1 знизився у 2,4 разу (p<0,05), він статистично не відрізнявся від показника у здорових жінок (p>0,05). Рівень ІЛ-2 знизився на 43%, але він перевищував показник у здорових жінок на 34% (p<0,05). Показник ФНП знизився на 28%, але був підвищений порівняно з показником у здорових жінок на 37% (p<0,05). Це свідчить про те, що застосування запропонованого профілактичного комплексу знижує у жінок з ГППРС напруження імунологічних реакцій і зменшує ризик виснаження їхніх компенсаторних можливостей. Вочевидь, це відбувається за рахунок корекції гормонального дисбалансу, і, як наслідок, зменшується активність поліферативних процесів, а це зумовлює зниження активності протипухлинних цитокінів. Але повністю ліквідувати вогнища проліферативних процесів, особливо в міометрії, не вдається, тому їхня наявність підтримує активність протипухлинного захисту. І це слід вважати позитивним захисним фактором, який гальмує подальше збільшення пухлини.

Крім того, позитивний вплив на показники імунної системи справляє і застосування у складі комплексної профілакти-

ки НВПІМ імуномодулятора, що є індуктором інтерферону і чинить антиканцерогенну і антиметастатичну дію, і свічок, що містять інтерферон рекомбінантний альфа-2β, який чинить місцеву та системну противірусну, протимікробну та імуномодуляторну дію. Під його впливом посилюється активність природних кілерів Т-хелперів, фагоцитів, а також інтенсивність диференціювання В-лімфоцитів. Активність лейкоцитів, котрі знаходяться у всіх шарах слизової оболонки, забезпечує їхню участь у ліквідації первинних вогнищ і забезпечує відновлення продукції секреторного IgA.

У підгрупі жінок з відсутністю менструації знижується лише рівень ІЛ-2 на 15% (p>0,05), але порівняно зі здоровими жінками він залишається підвищеним у 2,2 разу. Рівень ІЛ-1 підвищується на 37% і перевищує показники у здорових жінок у 4,1 разу, рівень ФНП збільшується в 1,6 разу і перевищує показники у здорових жінок у 2,9 разу (p<0,05).

Під час порівняння показників у жінок з відсутністю менструації (n=36), у яких спостерігалися НВПІМ і значення МІК становило 22,8±1,5 [1], з результатами, які були одержані у жінок з регулярним менструальним циклом (n=24), спостерігалось підвищення рівня всіх імуномодуляторів: ІЛ-1 – у 3,75 разу, ІЛ-2 – на 32%, ФНП – у 2,2 разу (p<0,05). Отже, розвиток НВПІМ у жінок з ГППРС у період пременопаузи супроводжується змінами імунної системи у формі збільшення продукції ендогенних імуномодуляторів, які підвищують протизапальний та протипухлинний захист.

У підгрупі жінок з регулярним менструальним циклом (n=24), що становило 40% від загальної кількості жінок, повністю зникли симптоми НВПІМ [1]. Це доводить ефективність запропонованого методу у профілактиці НВПІМ у жінок з ГППРС у період пременопаузи.

## ВИСНОВКИ

Вочевидь, такі зміни імунної системи пояснюються тим, що за відсутності менструації і формування дефіциту естрогенів виникає гіперпродукція гонадотропних гормонів, кортизолу, інсуліну, пролактину [1], тобто формується стан



«гормонального стрессу», наслідком якого можуть бути порушення мікроциркуляції і наступна активація проліферативних процесів. Тому у відповідь в організмі підвищуються показники імунітету, які свідчать про активацію адаптаційної системи протиухлинного захисту, гіперпродукція цитокінів посилює тяжкість перебігу нейровегетативних та психо-емоційних порушень у менопаузі (НВПМ), що співпадає з літературними даними [8]. Це доводить доцільність призна-

чення розробленого нами комплексу профілактики НВПМ у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (ГППРС) з використанням замісної гормональної профілактики разом з імуномодулювальними засобами, який дозволяє знизити у них напруження імунологічних реакцій, зменшити ризик виснаження їхніх компенсаторних можливостей і провести профілактику НВПМ у 40% жінок з ГППРС у період пременопаузи.

**Динамика показателей иммунной системы после профилактики нарушений в менопаузе у женщин с гиперпролиферативными процессами репродуктивной системы**  
**Л.И. Бутина**

**Dynamics of index of immune system after prevention of disorders in menopause of women with hyperproliferative processes of reproductive system**  
**L.I. Butina**

**Цель исследования:** оценка эффективности профилактики нарушений в менопаузе у женщин с гиперпролиферативными процессами репродуктивной системы (ГППРС) на основе исследования показателей иммунной системы.

**The objective:** to evaluate the effectiveness of prevention of disorders in menopause of women with hyperproliferative processes of reproductive system (HPPRS) on the basis of investigations of the index of immune system.

**Материалы и методы.** Заместительную гормональную профилактику (ЗГП) нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений в менопаузе (НВПМ) проводили у 60 женщин в возрасте от 40 до 53 лет с наличием признаков ГППРС по данным УЗИ матки и результатов гистологического исследования соскоба слизистой оболочки из полости матки путем назначения комбинированного эстроген-гестагенного препарата, который содержит эстрадиола валерат и диеногест по контрацептивной схеме, иммуномодулятора, в состав которого входит акридонуксусная кислота и N-метилглюкамин, и свечек с интерфероном рекомбинантным альфа-2β. Для оценки эффективности профилактики НВПМ исследовали показатели иммунной системы: определяли в плазме крови уровни иммуноглобулинов (Ig) А, М, G, интерлейкинов (ИЛ)-1, -2, фактора некроза опухоли (ФНО) до и после профилактики с использованием иммуноферментного метода. В контрольную группу вошли 30 женщин той же возрастной категории без наличия НВПМ и ГППРС.

**Materials and methods.** The substitutive hormone prevention (SHP) of neurovegetative and psycho-emotional disorders in menopause (NVPDM) was conducted among 60 women aged 40 to 53 with the signs of HPPRS according to the data of ultrasound uterine and the results of histological investigations of mucosal scrapings of the uterus. and the appointment of combine estrogen-gestogen preparation with composition of valerat of estradiol and dienogest drug according to contraceptive scheme, immune response modifier with acid acridonucusna and N metilglukamini, suppositories with inteferonum recombinant alfa 2β. To evaluate the effectiveness of prevention of HPPRS the index of the immune system was tested: the level of immunoglobulin A, G, M, (IgA, IgG, IgM) of interleukin 1,2 (IL-1, IL-2), of tumor necrosis factor (TNF) before and after prophylaxis with the use of immunofermentic method were determined. The control group included 30 women of the same age category without NVPDM and HPPRS.

**Результаты.** У женщин с ГППРС в менопаузе наблюдается повышение уровня IgA на 38%, IgG – на 21%, IgM – на 37%, уровня ИЛ-1 – в 2,6 раза, ИЛ-2 – в 2,6 раза, а ФНО – на 47% (p<0,05) по сравнению со здоровыми женщинами. После применения ЗГП у женщин при сохранении менструальной функции (n=24) снизился уровень ИЛ-1 в 2,4 раза, ИЛ-2 – на 43%, ФНО – на 28%, (p<0,05), при развитии менопаузы (n=36) достоверно снизился уровень IgA – на 34% и IgG – на 37%, ИЛ-2 – на 15% по сравнению с уровнем до профилактики (p<0,05). Симптомы НВПМ у 40% женщин исчезли.

**Results.** Women with premenopause HPPRS have 38% of IgA, 21% of IgG, 37% of IgM level up, IL-1 – 2,6 times, IL-2 – 2,6 times up and TNF 47% up (p<0,05), compared with healthy women. After SHP use among women with preserving menstrual function (n=24) the levels of IL-1 decreased in 2,4 times, IL – for 43%, TNF for 28%; (p<0,05). Among women with the development of menopause (n=36) – Ig A level decreased to 34%, Ig G – to 37%, IL2 to 15% in comparison with the indices before the prophylaxis. was conducted (p<0,05). The symptoms of NVPDM among 40% women disappeared.

**Заключение.** Применение предложенного метода профилактики нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений в менопаузе снижает у женщин с гиперпролиферативными процессами репродуктивной системы напряженность иммунологических реакций, уменьшает риск истощения их компенсаторных возможностей и позволяет ликвидировать данные нарушения у 40% женщин в период пременопаузы.

**Conclusions.** The use of SHP of NVPDM among women with HPPRS reduces the exertion of immunologic reaction and reduces the risk of denutrition of their compensatory possibilities. and allows to liquidate NVPDM for 40% of women in the period of premenopause.

**Ключевые слова:** нарушения в менопаузе, гиперпролиферативные процессы репродуктивной системы, профилактика, иммунная система.

**Key words:** menopausal disorders, hyperproliferative processes of reproductive system, prevention, immune system.

**Сведения об авторе**

**Бутина Людмила Ивановна** – Кафедра акушерства и гинекологии Донецкого национального медицинского университета, г. Лиман, ул. Привокзальная, 27; тел.: (050) 247-24-88, (097) 323-41-39. E-mail: lydmilabutina@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бутина Л.И. Профилактика нарушений в менопаузе у жінок із гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 50–54.
2. Вихляева Е.М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной гормональной терапии // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 51–56.
3. Вихляева Е.М. Постменопаузальная терапия. – М.: МЕДпресс-Информ, 2008. – 448 с., илл.
4. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. В.П. Леонова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
5. Сімрок В.В. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікувальної тактики при поєднаних доброякісних проце-

- сах матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук (14.01.01) // Одеський держ. мед. ун-т МОЗ України. – Одеса, 2000. – 36 с.
6. Сімрок В.В., Сімрок Д.В., Хомінська З.Б. Цитокіновий бум при поєднаних доброякісних процесах матки // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 253. – С. 114–117.
7. Татарчук Т.Ф. Заместительная гормональная терапия. Вопросы и ответы // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 4 (10). – С. 59–65.
8. Щербина И.Н. Характер иммунных расстройств у женщин в менопаузе // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: «Інтермед», 2009. – С. 722–726.

Статья поступила в редакцию 10.11.17