

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ КЛИМАКС: РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Гилева В. В.¹, Хаммад Е. В.², Мурсалов С. У.³

¹Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», (125319 г. Москва ул. 1-я Аэропортовская к.ОМ.1-4, e-mail: imcgerontologija@mail.ru)

²Федеральное государственное автономное учреждение "Лечебно-реабилитационный центр" МЗ Российской Федерации (125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д.3, e-mail: ehama@mail.ru)

³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург (197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: info@gerontology.ru)

Проблема старения населения актуальна для разных отраслей хозяйства и знаний. С возрастом происходит «накопление» хронических заболеваний, отмечается множественность патологических процессов. В среднем у людей старше 60 лет устанавливается не менее 3–4 заболеваний. В последние годы особое внимание уделяется участию в патологических процессах нейроиммуноэндокринной системы. Мы изучили нейроиммуноэндокринные особенности у женщин пожилого возраста при различных вариантах течения климакса и различном сочетании соматической патологии и установили, что патологический климакс изначально коррелировал с определенными цитокиновыми нарушениями и способствовал реализации других при развитии патологии. В результате формировались «порочные» круги, что вело к повышению вероятности развития новой патологии и, следовательно, к формированию полиморбидности. Причем, в этом участвовали и процессы, связанные с окислительным стрессом. Если сам по себе патологический климакс существенно не влиял на окислительный статус, то при наличии сердечно-сосудистой патологии он являлся фактором, при котором механизмы развития окислительного дисбаланса реализовывались в большей мере, чем у женщин с физиологическим климаксом.

Ключевые слова: пожилой возраст, климакс, цитокиновые нарушения.

A PATHOLOGICAL MENOPAUSE: ITS ROLE IN POLIMORBIDITY

Gileva V. V.¹, Chammad E. V.², Mursalov S. U.³

¹NO «Research medical centre "Gerontology" (125319 Moscow, 1stAiroportovskayast.k.OM.1-4 imcgerontologija@mail.ru)

² Federal state independent institution "Medical Rehab Centre" of Ministry of Health of the Russian Federation (125367, Moscow, Ivankovskoye highway, 3, e-mail: ehama@mail.ru)

³ St. Petersburg institute of bioregulation and gerontology NWD RAMS, St. Petersburg (197110, St. Petersburg, Dinamo av., 3, e-mail: info@gerontology.ru)

The problem of aging is topical for different branches of industry and knowledge. Chronic diseases have a tendency to accumulate with age, as well as pathological processes. On average people over 60 have 3–4 diseases. In recent years a lot of attention is focused on the role of a neuro-immune and endocrine system in pathological processes. We have studied neuro-immune and endocrine peculiarities of elderly women with different variants of a menopause and different combinations of a somatic pathology. We have noticed that a pathological menopause initially correlates with certain cytokine disorders and gives birth to some other in the process of pathology progressing. As a result there is a vicious circle leading to the growth of a new pathology and polymorbidity. Moreover, some processes connected with oxidative stress also take part in all this A pathological menopause itself actually does not make an essential effect on the oxidative status. But if there is a cardiovascular pathology, it becomes a factor at which the mechanisms of an oxidative disorder progress are realized more intensively than among women with a physiological menopause.

Keywords: the elderly, a menopause, cytokine disorders.

Проблема старения населения актуальна для разных отраслей хозяйства и знаний. С возрастом происходит «накопление» хронических заболеваний, отмечается множественность патологических процессов. В среднем у людей старше 60 лет устанавливается не менее 3–4

заболеваний. Каждые последующие 10 лет к ним прибавляется еще по 1–2 болезни. Начало заболеваний, формирующих синдром полиморбидности, как правило, приходится на средний возраст. Пожилой и старческий возраст – это период клинических проявлений комплекса заболеваний [5,3]. В последние годы особое внимание уделяется участию в патологических процессах нейроиммуноэндокринной системы [4]. Изучаются основные гормоны диффузной нейроиммуноэндокринной системы при климаксе, в частности мелатонин [1, 2]. Однако данные вопросы во взаимосвязи с развитием полиморбидной патологии изучались мало, что делает направление настоящего исследования актуальным.

Цель работы – выявить нейроиммуноэндокринные особенности у женщин пожилого возраста при различных вариантах течения климакса и различном сочетании соматической патологии.

Материал и методы. Нами было обследовано 304 женщины, из них 256 пациенток пожилого возраста от 60 до 64 лет. Средний возраст составил $62,3 \pm 0,9$ года. Было сформировано 2 основные группы: первая – с физиологическим климаксом, вторая – с климактерическим синдромом (т.е. патологическим климаксом). Оценка климактерического синдрома проводилась при помощи индекса Куппермана в модификации Е. В. Уваровой. Каждая группа в зависимости от соматической патологии была подразделена на 4 подгруппы: 1 – женщины с отсутствием сердечно-сосудистой и выраженной прочей соматической патологией; 2 – женщины, страдающие артериальной гипертензией 1 или 2 степени; 3 – женщины, страдающие ИБС в виде стабильной стенокардии I–II функционального класса; 4 – женщины с сочетанием артериальной гипертензии 1 или 2 степени и ИБС в виде стабильной стенокардии I–II ФК. Контрольную группу составили 48 женщин среднего возраста в возрасте от 46 до 53 лет, средний возраст составил $50,1 \pm 1,4$ года. Уровни показателей оксидативного стресса (изучение содержания МДА, SH-группы и их соотношение) и фактора некроза опухолей – альфа определяли при помощи ферментативного метода с применением стандартных реактивов на биохимических автоанализаторах FP-901 «Labsystem» (Франция), «Harizon» (Канада).

Результаты и обсуждения

При сравнении состояния цитокинового статуса в процессе полиморбидного континуума у женщин с физиологическим и с патологическим климаксом были выявлены следующие закономерности (рис. 1).

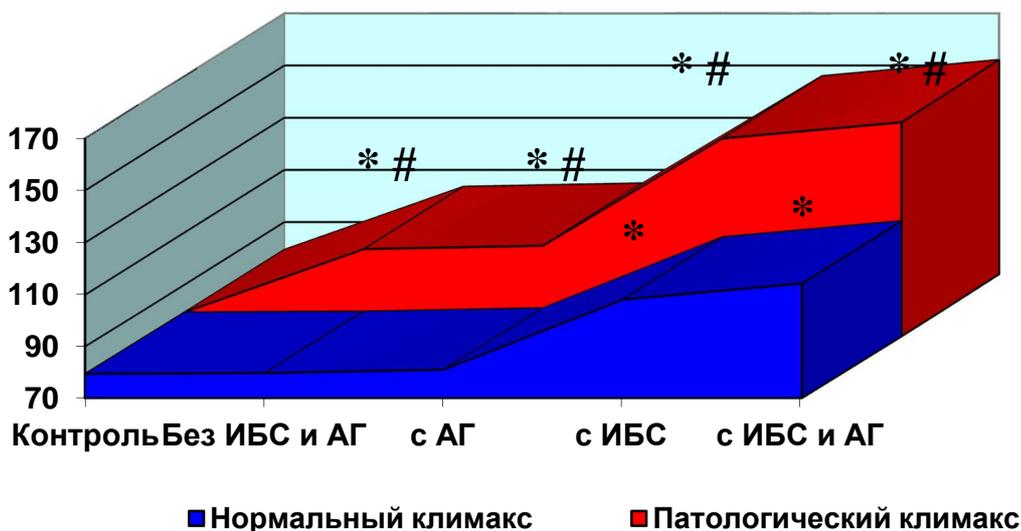
Само по себе наличие патологического климакса уже коррелировало с цитокиновым дисбалансом по показателям ФНО-а в сыворотке крови: $79,7 \pm 4,1$ и $103,6 \pm 2,8$ пг/мл у женщин с физиологическим и патологическим климаксом, соответственно ($p < 0,05$).

Формирование артериальной гипертензии коррелировало с увеличением уровня ФНО-а в обеих группах женщин. Но в большей мере это касалось женщин с патологическим климаксом: значение ФНО-а в сыворотке крови $81,0 \pm 4,9$ и $104,9 \pm 3,7$ пг/мл у женщин с физиологическим и патологическим климаксом, соответственно ($p < 0,05$).

В обеих группах ситуация еще больше усугублялась при наличии ИБС. Кроме того, при ИБС цитокиновый статус по показателю ФНО-а был хуже у женщин с патологическим климаксом: значение ФНО-а в сыворотке крови составило $108,2 \pm 3,2$ и $146,0 \pm 3,1$ пг/мл у женщин с физиологическим и патологическим климаксом, соответственно ($p < 0,05$).

Такая же ситуация наблюдалась и при сочетании ИБС с артериальной гипертензией. Значение ФНО-а в сыворотке крови было $114,4 \pm 5,1$ и $152,2 \pm 4,0$ пг/мл у женщин с физиологическим и патологическим климаксом, соответственно ($p < 0,05$).

А – динамика ФНО-а, пг/мл



Б – динамика ИЛ-8, пг/мл

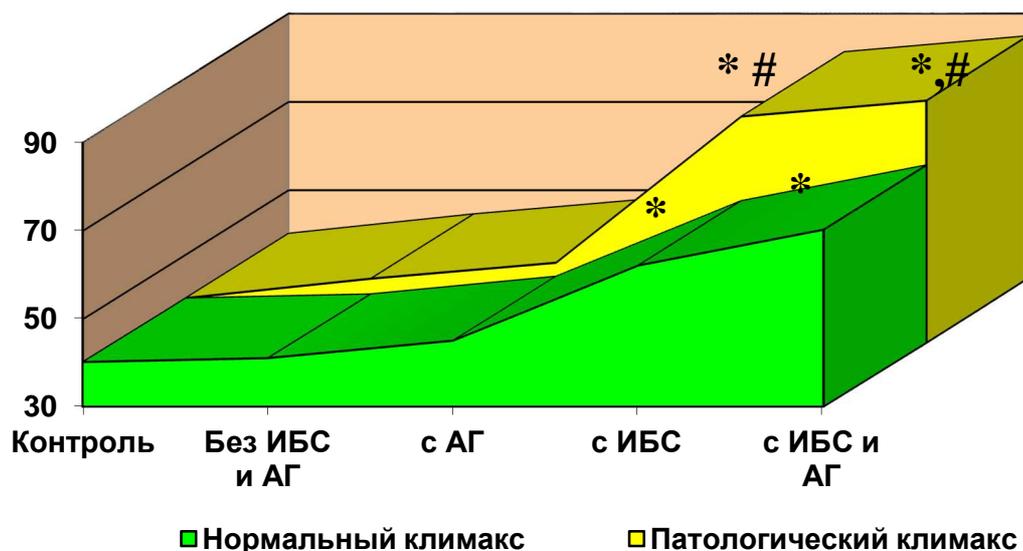


Рис. 1. Цитокиновый статус при полиморбидном континууме.
 * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;
 # $p < 0,05$ по сравнению с женщинами с нормальным наступлением климакса

В отношении цитокинового статуса по показателям ИЛ-8 наблюдалась несколько другая закономерность. Само по себе наличие патологического климакса не влияло на цитокиновый дисбаланс по показателю ИЛ-8 (в отличие от корреляции с ФНО-а): $41,1 \pm 5,2$ и $44,6 \pm 3,9$ пг/мл у женщин с физиологическим и патологическим климаксом, соответственно ($p > 0,05$).

Также на это не влияло и формирование артериальной гипертензии: значение ИЛ-8 в сыворотке крови было $45,1 \pm 3,3$ и $48,2 \pm 4,0$ пг/мл у женщин с физиологическим и патологическим климаксом, соответственно ($p < 0,05$).

А вот при наличии ИБС в обеих группах ситуация усугублялась при наличии ИБС. Причем, при ИБС цитокиновый статус по показателю ИЛ-8 был хуже у женщин с патологическим климаксом: значение ФНО-а в сыворотке крови было $62,2 \pm 3,2$ и $81,3 \pm 1,2$ пг/мл у женщин с физиологическим и патологическим климаксом, соответственно ($p < 0,05$).

Такая же неблагоприятная ситуация наблюдалась и при сочетании ИБС с артериальной гипертензией. Причем, в большей степени неблагоприятное состояние цитокинового статуса было выражено у женщин с патологическим климаксом: значение ИЛ-8 в сыворотке крови было $70,3 \pm 2,5$ и $84,9 \pm 3,0$ пг/мл у женщин с физиологическим и патологическим климаксом, соответственно ($p < 0,05$).

Анализ оксидативного статуса показал, что у женщин с физиологическим климаксом не наблюдалось его изменения по сравнению с женщинами из контрольной группы ($p > 0,05$, табл. 1).

Таблица 1

Содержание маркеров оксидативного стресса в сыворотке крови у женщин с физиологическим климаксом

Исследуемый показатель	Средние значения у пациенток контрольной группы, (M±m)	Средние значения у пациенток 1-й группы, подгрупп 1.1-1.4 (M±m)			
		Подгруппа 1.1 (без ИБС и АГ)	Подгруппа 1.2 (с АГ)	Подгруппа 1.3 (с ИБС)	Подгруппа 1.4 (с АГ+ИБС)
МДА (мкмоль/л)	31,1±1,4	32,5±1,3	44,0±1,4*	43,1±2,3*	43,8±1,7*
SH (мкмоль/л)	315,4±9,4	316,2±10,3	282,2±5,1*	291,1±6,1*	286,6±7,6*
SH / МДА	9,77±0,3	9,74±0,4	6,65±0,4*	6,88±0,2*	6,92 ±1,1*

* p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

При формировании артериальной гипертензии, наличии ИБС или их сочетании наблюдались явления окислительного дисбаланса: повышался уровень МДА, снижался уровень SH-групп и, соответственно, уменьшался коэффициент SH/МДА (p<0,05). Причем, степень этих изменений была примерно одинаковой у пациенток с артериальной гипертензией, с ИБС и с их сочетанием.

У женщин с патологическим климаксом также не наблюдалось изменения оксидативного статуса по сравнению с женщинами из контрольной группы (p>0,05, табл. 18). Так же, как и у женщин с физиологическим климаксом, при формировании артериальной гипертензии, наличии ИБС или их сочетании наблюдались явления окислительного дисбаланса: повышался уровень МДА, снижался уровень SH-групп и, соответственно, уменьшался коэффициент SH/МДА (p<0,05). Причем, при сочетании ИБС и артериальной гипертензии эти изменения были более выражены, чем при наличии одной патологии (p<0,05). Более того, анализ данных, приведенных в таблицах 1 и 2, показал, что степень окислительного дисбаланса при патологическом климаксе при сочетании артериальной гипертензии и ИБС была выражена в большей мере, чем в этой же ситуации у женщин с физиологическим климаксом (p<0,05).

Таблица 2

Содержание маркеров окислительного стресса в сыворотке крови у женщин с патологическим климаксом

Исследуемый показатель	Средние значения у пациенток контрольной группы, (M±m)	Средние значения у пациенток 1-й группы, подгрупп 2.1-2.4 (M±m)			
		Подгруппа 2.1 (без ИБС и АГ)	Подгруппа 2.2 (с АГ)	Подгруппа 2.3 (с ИБС)	Подгруппа 2.4 (с АГ+ИБС)
МДА	31,1±1,4	33,7±1,4	46,1±1,3*	45,2±2,0*	55,7±1,6*,#

(мкмоль/л)					
SH (мкмоль/л)	315,4±9,4	318,1±7,2	280,1±4,9*	278,2±4,2*	236,2±3,4*,#
SH / МДА	9,77±0,3	9,70±0,6	6,63±0,3*	6,75±0,4*	4,93 ±0,9*,#

* p<0,05 по сравнению с контрольной группой;

#p<0,05 по сравнению с контрольной группой и с подгруппами 2.1, 2.2, 2.3.

Изучение показателей оксидативного статуса в сыворотке крови у пожилых мужчин показало следующее. У практически здоровых пожилых мужчин уровень МДА составил 32,5±1,5 мкмоль/л, SH-групп 317,3±6,3 мкмоль/л, коэффициент SH/МДА 9,71±0,7. При наличии артериальной гипертензии эти показатели соответственно составили 44,8±1,4 мкмоль/л, SH-групп 282,4±5,1 мкмоль/л, коэффициент SH/МДА 6,72±0,4, при наличии артериальной гипертензии и ДГПЖ - 45,2±1,9 мкмоль/л, SH-групп 315,8±5,6 мкмоль/л, коэффициент SH/МДА 6,73±0,6 (p<0,05 для всех показателей по сравнению со здоровыми мужчинами). Такие показатели оксидативного статуса достоверно не отличались от таковых у аналогичных подгрупп женщин с физиологическим климаксом (p>0,05). Однако они достоверно отличались в сторону более легкого течения оксидативного стресса по сравнению с женщинами, имеющими сочетание артериальной гипертензии и ИБС на фоне патологического климакса (p<0,05). Это позволяет рассматривать патологический климакс как состояние, усугубляющее течение оксидативного стресса.

Заключение. В формировании полиморбидного континуума в отношении рассматриваемой патологии «здоровье – климакс – факторы риска развития соматической патологии – развитие соматической заболевания (артериальная гипертензия или ИБС) – формирование полиморбидности (артериальная гипертензия и ИБС)» самостоятельное значение имел как патологический климакс сам по себе, так и нарушение цитокинового статуса при сердечно-сосудистой патологии.

Можно констатировать, что патологический климакс коррелировал с дисбалансом ФНО-а. Это предрасполагало к формированию артериальной гипертензии, который в свою очередь усугублял цитокиновый дисбаланс, особенно при формировании на фоне артериальной гипертензии ИБС. Сам по себе патологический климакс не был связан с дисбалансом ИЛ-8 при исходном отсутствии сердечно-сосудистой патологии. А вот при наличии ИБС включались механизмы, связанные с дисбалансом ИЛ-8, причем в большей степени они оказывались выраженными на фоне патологического климакса.

Таким образом, патологический климакс изначально коррелировал с определенными цитокиновыми нарушениями и способствовал реализации других при развитии патологии. В результате формировались «порочные» круги, что вело к повышению вероятности развития новой патологии, и, следовательно, к формированию полиморбидности. Причем, в этом участвовали и процессы, связанные с окислительным стрессом. Если сам по себе

патологический климакс существенно не влиял на оксидативный статус, то при наличии сердечно-сосудистой патологии он являлся фактором, при котором механизмы развития оксидативного дисбаланса реализовывались в большей мере, чем у женщин с физиологическим климаксом.

Список литературы

1. Акмаев, И. Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной, иммунной // Успехи физиологических наук. – 1996. – Т. 27, № 1. – С. 3-19.
2. Кветная Т. В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. – СПб.: ДЕАН, 2005. – 142 с.
3. Лазебник, Л. Б. Полиморбидность у пожилых // Сердце. – 2007. – № 7. – С. 25-27.
4. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии: учебник для студентов мед. вузов. – М. : Медицина, 2008. – 512 с.
5. Коновалов С. С., Ильницкий А. Н., Прощаев К. И. Профилактическая нейроиммуноэндокринология. – СПб. : Прайм-Еврознак, 2008. – 345 с.

Рецензенты:

Кветной И.М., д.м.н., профессор, руководитель отдела патоморфологии ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург;

Козлов К.Л., д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической геронтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, г. Санкт-Петербург.