

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Богатова И. К.¹, доктор медицинских наук,
Сотникова Н. Ю.², доктор медицинских наук,
Васильева И. А.², кандидат медицинских наук,
Песикин О. Н.², кандидат медицинских наук,
Головкина О. А.^{1*}

¹ Центр планирования семьи и репродукции ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздравсоцразвития России, 153002, Иваново, пр. Ленина, д. 112.

² ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздравсоцразвития России, 153045, Иваново, ул. Победы, д. 20.

РЕЗЮМЕ Изучены показатели иммунного статуса у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией в постменопаузальном периоде, получающих препараты заместительной гормональной терапии фемостон 1/5 или климодиен. Установлено, что сопутствующая фиброзно-кистозная мастопатия, вне зависимости от наличия или отсутствия климактерического синдрома, сопровождается повышением уровня моноцитов, внутриклеточно продуцирующих интерлейкин-6. Заместительная гормональная терапия приводит к снижению уровня активированных моноцитов. Фемостон 1/5 дополнительно уменьшает содержание в периферической крови внутриклеточно продуцирующих интерлейкин-6 моноцитов, что позволяет рекомендовать этот препарат для лечения климактерического синдрома у данной категории пациенток.

Ключевые слова: менопауза, климактерический синдром, заместительная гормональная терапия, иммунный статус, фиброзно-кистозная мастопатия, моноциты.

* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: olgglvkina@rambler.ru

Выраженные изменения в эндокринной, иммунной системах, наблюдаемые у женщин в климактерическом периоде, оказывают значительное влияние на гормонозависимые органы, в том числе на молочные железы, особенно при наличии сопутствующей фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ), увеличивающей риск развития рака молочной железы в 3–5 раз [1, 5, 7].

Для лечения климактерического синдрома все шире используются препараты заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Гормональная и им-

мунная системы находятся в тесной взаимосвязи, изменения гормонального фона в постменопаузальном периоде могут приводить к иммунным нарушениям, поэтому при назначении препаратов ЗГТ необходимо учитывать возможность не только их пролиферативного воздействия на ткани молочной железы, но и опосредованного влияния на иммунную систему [8, 10, 14]. Однако данные о влиянии гормональных препаратов на иммунный статус немногочисленны, поэтому представляется актуальным изучение их действия на иммунную

Bogatova I. K., Sotnikova N. Yu., Vasilieva I. A., Pesikin O. N., Golovkina O. A.

THE PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH CLIMACTERIC SYNDROME AND FIBROUS-CYSTIC DISEASE OF MAMMARY GLANDS ON THE BACKGROUND OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY

ABSTRACT Immune status indices in women with climacteric syndrome and fibrous-cystic disease of mammary glands after hormone replacement therapy with administration of Femoston 1/5 and Klimodien were studied. It was stated that the concomitant fibrous-cystic disease of mammary glands irrespective of climacteric syndrome presence or absence was accompanied by the increased level of monocytes with intracellular IL-6 production. Hormone replacement therapy led to the decrease of the activated monocytes amount. Femoston 1/5 additionally led to the diminishment of the content of peripheral monocytes with intracellular IL-6 production. It allowed to recommend to administer Femoston for the treatment of the climacteric syndrome in these patients.

Key words: menopause, climacteric syndrome, hormone replacement therapy, Immune status, fibrous-cystic disease of mammary glands, monocytes.

систему женщин с климактерическим синдромом и наиболее частой доброкачественной патологией молочных желез – диффузной ФКМ.

Цель исследования – изучение особенностей реакции клеточного и гуморального звеньев иммунитета у женщин постменопаузального периода с климактерическим синдромом в зависимости от состояния молочных желез на фоне проведения заместительной гормональной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основную группу включены 80 пациенток, в том числе 40 женщин в постменопаузальном периоде с климактерическим синдромом I–II степени тяжести по индексу Куппермана [4]. Иммунологическое и клинично-инструментальное обследование проводилось дважды: до назначения ЗГТ и через 6 месяцев непрерывного лечения климактерического синдрома. Кроме того, однократно обследованы 20 женщин с неосложненным течением постменопаузального периода (1-я контрольная группа) и 20 женщин фертильного возраста с регулярным менструальным циклом без патологии молочных желез (2-я контрольная группа).

Материалом для иммунологического исследования служили мононуклеары периферической крови, определяли поверхностный фенотип иммунокомпетентных клеток и внутриклеточную экспрессию ими цитокинов с помощью моноклональных антител методом двухцветной проточной цитофлюориметрии на приборе «FACScan» («Becton Dickinson», USA). Внутриклеточную процедуру окрашивания проводили с помощью коммерческого набора «FIX & PERM» («CALTAG Laboratories»).

Лечение климактерического синдрома осуществлялось непрерывно в течение 6 месяцев комбинированным эстроген-гестагенным препаратом климодиен (содержит 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста, производится фирмой «АГ Шеринг», Германия) или фемостон 1/5 (содержит 1 мг 17-β-эстрадиола и 5 мг дидрогестерона, производится фирмой «Солвей Фарма», Люксембург).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин основной группы составил $52,7 \pm 0,9$ года, он достоверно не отличался от возраста пациенток 1-й контрольной группы (с неосложненным течением постменопаузы) – $54,3 \pm 0,9$ года. Средний возраст женщин 2-й контрольной группы (фертильных) составил $30,5 \pm 1,47$ года, что достоверно меньше, чем у женщин основной и 1-й контрольной группы.

В результате обследования молочных желез у 16 (40%) пациенток основной группы и 10 (50%) женщин 1-й контрольной группы патологии не выявлено, у 14 (35%) и 6 (30%) соответственно обнаружена диффузная ФКМ с преобладанием фиброзного компонента, у 8 (20%) и 3 (15%) – смешанная форма диффузной ФКМ, у 2 (5%) и 1 (5%) – диффузная ФКМ с преобладанием кистозного компонента, что достоверно не различалось между собой.

При гинекологическом обследовании у 10 (25%) женщин основной и 4 (20%) пациенток 1-й контрольной группы выявлена миома матки малых размеров, хронический сальпингоофорит – у 10 (25%) и 3 (15%) соответственно. Эндометриоз в основной группе диагностирован у 5 (12,5%) женщин, в 1-й контрольной – у 1 (5%). Достоверных различий между пациентками этих групп по данным заболеваниям не обнаружено.

Отмечена тенденция к увеличению доли пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой системы среди женщин основной группы по сравнению с 1-й контрольной группой: 8 (20%) и 1 (5%) соответственно ($t_d = 1,88$).

Анализ данных иммунологического обследования показал, что, независимо от состояния молочных желез, у пациенток с климактерическим синдромом в отличие от женщин с неосложненным течением постменопаузы, повышено содержание активированных В-лимфоцитов и снижен уровень В-1-лимфоцитов, что, вероятно, специфично для климактерического синдрома (табл. 1). При этом только при отсутствии патологии молочных желез у пациенток основной группы, по сравнению с женщинами 1-й контрольной группы, отмечалось достоверное повышение содержания Т-лимфоцитов и внутриклеточно продуцирующих интерлейкин-4 моноцитов, а у женщин с ФКМ – достоверное повышение количества Т-хелперов, внутриклеточно продуцирующих интерлейкин-4 (табл. 1).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, развитие ФКМ у женщин в постменопаузе, независимо от наличия климактерического синдрома, происходит на фоне повышения содержания моноцитов, внутриклеточно синтезирующих интерлейкин-6. Только у больных с климактерическим синдромом развитие ФКМ ассоциировалось с более высоким уровнем активированных Т-лимфоцитов и более низким количеством лимфоцитов CD5+, чем у женщин без патологии молочных желез.

Наличие ФКМ у пациенток с неосложненным течением постменопаузы, в отличие от женщин без патологии молочных желез, было связано с низким содержанием активированных В-лимфоцитов (табл. 2).

Как показано в таблице 3, у пациенток 1-й контрольной группы с интактными молочными железами, по сравнению с женщинами 2-й контрольной группы, отмечалось снижение относительного содержания активированных моноцитов и активированных В-лимфоцитов с одновременным ростом популяции В-1-клеток, а у пациенток основной группы – снижение уровня активированных моноцитов ($35,52 \pm 1,72$ и $29,87 \pm 1,8\%$ соответственно).

Полученные результаты согласуются с данными научной литературы, указывающими на повышение в этом возрастном периоде риска развития аутоиммунной и аллергической патологии, при которой возрастает количество периферических В-1-лимфоцитов [9, 12].

При лечении климактерического синдрома препаратами фемостон 1/5 или климодиен у женщин без патологии молочных желез наблюдалось достоверное повышение уровня активирован-

Таблица 1. Сравнительная характеристика иммунологических показателей у женщин в постменопаузальном периоде в зависимости от наличия климактерического синдрома ($M \pm m$)

Параметры	Интактные молочные железы		ФКМ	
	Основная группа (n = 16)	1-я контрольная группа (n = 10)	Основная группа (n = 24)	1-я контрольная группа (n = 10)
Лимфоциты, %				
CD19+HLA-DR+	$5,01 \pm 0,66$	$1,91 \pm 0,36^*$	$4,18 \pm 0,58$	$0,88 \pm 0,21^{**}$
CD19+CD5+	$3,32 \pm 0,56$	$5,97 \pm 1,03^*$	$2,97 \pm 0,31$	$4,43 \pm 0,43^{**}$
CD3+	$79,81 \pm 0,98$	$70,6 \pm 3,59^*$	$76,85 \pm 1,67$	$71,14 \pm 5,5$
CD4+IL-4+	$3,36 \pm 0,77$	$2,67 \pm 0,66$	$3,99 \pm 0,36$	$3,05 \pm 0,26^{**}$
Моноциты, %				
IL-4+	$48,01 \pm 2,51$	$39,23 \pm 1,76^*$	$48,21 \pm 1,27$	$40,78 \pm 4,4$

Примечание. Достоверность различий: * – $p < 0,05$ – между показателями женщин без патологии молочных желез в основной и 1-й контрольной группе; ** – $p < 0,05$ – между показателями женщин с ФКМ в основной и 1-й контрольной группе.

Таблица 2. Сравнительная характеристика иммунологических показателей у женщин в постменопаузальном периоде в зависимости от наличия ФКМ ($M \pm m$)

Параметры	Основная группа		1-я контрольная группа	
	Интактные молочные железы (n = 16)	ФКМ (n = 24)	Интактные молочные железы (n = 10)	ФКМ (n = 10)
Лимфоциты, %				
CD5+	$75,65 \pm 1,01$	$71,02 \pm 1,7^*$	$62,24 \pm 3,93$	$63,77 \pm 5,8$
CD3+HLA-DR+	$4,94 \pm 0,46$	$6,57 \pm 0,54^*$	$6,55 \pm 0,88$	$7,63 \pm 1,61$
CD19+HLA-DR+	$5,01 \pm 0,66$	$4,18 \pm$	$1,91 \pm 0,36$	$0,88 \pm 0,21^{**}$
Моноциты, %				
IL-6+	$36,62 \pm 1,58$	$45,36 \pm 2,23^*$	$41,7 \pm 3,35$	$52,95 \pm 3,2^{**}$

Примечание. Достоверность различий: * – $p < 0,05$ – между показателями женщин без патологии молочных желез и с ФКМ в основной группе; ** $p < 0,05$ – между показателями женщин без патологии молочных желез и с ФКМ в 1-й контрольной группе.

Таблица 3. Сравнительная характеристика уровня активации и содержания В-лимфоцитов и моноцитов у женщин с неосложненным течением постменопаузы и фертильных женщин без патологии молочных желез ($M \pm m$)

Параметры, %	1-я контрольная группа (n = 10)	2-я контрольная группа (n = 20)
Моноциты HLA-DR+	$45,95 \pm 4,87$	$61,02 \pm 3,95^*$
Лимфоциты CD20+HLA-DR+	$1,91 \pm 0,36$	$4,64 \pm 0,72^*$
Лимфоциты CD20+CD5+	$5,97 \pm 1,03$	$1,25 \pm 0,75^*$

Примечание. Достоверность различий между показателями женщин без патологии молочных желез в 1-й и 2-й контрольных группах: * – $p < 0,05$.

ных лимфоцитов: на фоне фемостона 1/5 – лимфоцитов CD38+, на фоне климодиена – клеток CD3+HLA-DR+, а также внутриклеточно продуцирующих интерлейкин-6 лимфоцитов. Кроме того, на фоне лечения фемостоном 1/5 отмечалось увеличение содержания В-лимфоцитов при снижении количества активированных В-лимфоцитов и внутриклеточно продуцирующих интерлейкин-6 моноцитов (табл. 4).

Применение климодиена или фемостона 1/5 у женщин с ФКМ приводило к уменьшению уровня активированных моноцитов и В-лимфоцитов (лимфоцитов CD20+CD25+ – на фоне приема фемостона 1/5, лимфоцитов CD5+ – на фоне приема климодиена). Кроме того, при лечении фемостоном 1/5 наблюдалось снижение содержания активированных Т-клеток и моноцитов, внутриклеточно продуцирующих интерлейкин-6

и интерлейкин-4, а при лечении климодиеном – уменьшение количества циркулирующих иммунных комплексов (табл. 5).

Таким образом, у женщин в постменопаузальном периоде, осложнившимся климактерическим синдромом, независимо от наличия или отсутствия ФКМ возрастало число мононуклеарных клеток, внутриклеточно продуцирующих интерлейкин-4, который, в свою очередь, является стимулятором гуморального звена иммунитета [3, 6].

Развитие доброкачественной патологии молочных желез у женщин в постменопаузе происходило на фоне активации Т-клеток иммунной системы и усиления продукции провоспалительных цитокинов при параллельном ослаблении В-клеточного звена иммунитета. Только у женщин с ФКМ в постменопаузе, независимо от наличия климактерического синдрома, было повышено со-

Таблица 4. Влияние заместительной гормональной терапии на иммунологические параметры женщин без патологии молочных желез в постменопаузе ($M \pm m$)

Параметры, %	До лечения (n = 8)	После лечения (n = 8)
Климодиен		
Лимфоциты CD3+HLA-DR+	4,56 ± 0,72	7,4 ± 1,03*
Лимфоциты IL-6+	3,6 ± 1,33	9,6 ± 1,42*
Лимфоциты CD4+IL-6+	3,11 ± 0,98	5,95 ± 0,83*
Фемостон 1/5		
Лимфоциты CD38+	6,8 ± 1,06	11,72 ± 1,79*
Лимфоциты IL-6+	6,58 ± 0,67	8,33 ± 0,37*
Лимфоциты CD20+	8,76 ± 0,65	12,47 ± 0,44*
Лимфоциты CD20+HLA-DR+	3,84 ± 0,77	1,82 ± 0,38*
Моноциты IL-6+	38,5 ± 2,21	32,5 ± 1,23*

Примечание. Достоверность различий между показателями женщин основной группы без патологии молочных желез до и после ЗГТ: * – $p < 0,05$.

Таблица 5. Влияние заместительной гормональной терапии на иммунологические параметры женщин с фиброзно-кистозной мастопатией в постменопаузе ($M \pm m$)

Параметры, %	До лечения (n=12)	После лечения (n=12)
Климодиен		
Моноциты HLA-DR+	60,32 ± 3,3	48,42 ± 3,59*
Лимфоциты CD5+	69,08 ± 2,57	59,38 ± 3,65*
ЦИК	5,13 ± 1,23	2,32 ± 0,5*
Фемостон 1/5		
Моноциты HLA-DR+	67,27 ± 2,31	48,21 ± 3,94*
Моноциты IL-4+	47,57 ± 1,96	37,54 ± 1,77*
Моноциты IL-6+	46,73 ± 2,67	38,31 ± 1,11*
Лимфоциты HLA-DR+	13,0 ± 0,85	10,74 ± 0,69*
Лимфоциты CD20+/CD25+	1,75 ± 0,33	0,91 ± 0,14*

Примечание. Достоверность различий между показателями женщин основной группы с ФКМ до и после ЗГТ: * – $p < 0,05$.

держание моноцитов, внутриклеточно продуцирующих интерлейкин-6.

Активация моноцитов и усиление продукции цитокинов являются одним из возможных факторов развития патологии молочной железы. Макрофаги и лимфоциты, проникающие в ткани молочной железы, считаются важным источником цитокинов, прежде всего интерлейкина-6, который способен активировать локальный синтез эстрогенов за счет стимуляции ароматазной активности и тем самым провоцировать пролиферативные изменения, лежащие в основе ФКМ [11, 13]. В то же время интерлейкин-6 ингибирует пролиферацию и дифференцировку В-1-лимфоцитов, чем, вероятно, и объясняется отмеченное снижение их количества у женщин с ФКМ [2].

Применение климодиена или фемостона 1/5 у женщин с ФКМ приводит к снижению большинства изучаемых показателей, при этом оба препарата вызывали уменьшение уровня моноцитов, экспрессирующих маркеры поздней активации. Кроме того, применение климодиена способствует снижению уровня циркулирующих иммунных комплексов. Выявлено, что фемостон 1/5 в большей степени оказывал влияние на иммунный статус обследованных женщин, вызывая снижение содержания внутриклеточно продуцирующих интерлейкин-6 и интерлейкин-4 моноцитов, периферических лимфоцитов, экспрессирующих мар-

керы поздней активации, и уменьшение уровня В-1-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней активации. Выявленные различия в действии препаратов ЗГТ на иммунный статус, вероятно, обусловлены особенностями их состава. Полученные в ходе работы данные позволяют рекомендовать именно фемостон 1/5 для лечения климактерического синдрома у пациенток с ФКМ в постменопаузальном периоде.

ВЫВОДЫ

Развитие ФКМ у женщин в постменопаузальном периоде, вне зависимости от наличия или отсутствия климактерического синдрома, ассоциируется с повышенным содержанием моноцитов, внутриклеточно продуцирующих интерлейкин-6.

Применение ЗГТ оказывает разнонаправленное влияние на состояние иммунной системы пациенток с климактерическим синдромом, проявляющееся в основном активацией лимфоцитов – при отсутствии патологии молочных желез и угнетением активации моноцитов – при наличии ФКМ.

Снижение на фоне приема фемостона 1/5 внутриклеточной продукции интерлейкина-6 моноцитами у женщин с ФКМ можно расценивать как позитивное явление, что позволяет рекомендовать этот препарат для лечения климактерического синдрома у данной категории пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдина Л. М. Система динамического наблюдения состояния молочных желез при гормонотерапии // Организационные, медицинские и технические аспекты клинической маммологии : матер. V Всероссийской науч.-практ. конф. – М., 2007. – С. 21–23.
2. Евстропова И. В. В-1-лимфоциты: физиология, функции, популяционная гетерогенность // Иммунология. – 2004. – Т. 25, № 1. – С. 46–60.
3. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. – СПб. : Фолиант, 2008.
4. Кулаков В. И., Сметник В. П. Руководство по климактерию. – М. : Мед. информ. аг-во, 2001.
5. Летагин В. П. Первичные опухоли молочной железы : практ. рук-во по лечению. – М., 2004.
6. Лолор Г., Фишер Т., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология. – М. : Практика, 2000.
7. Рожкова Н. И. Маммологическая служба Российской Федерации // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 2002. – № 5. – С. 56–61.
8. Серов В. Н., Фролова О. Г., Абрамова С. В. Иммунологическая характеристика женщин в климактерии // Журн. Российского общества акушеров-гинекологов. – 2004. – № 1. – С. 33–34.
9. Сидорова Е. В. Субпопуляции В-лимфоцитов и их функциональная роль // Успехи современной биологии. – 2002. – Т. 122. – С. 467–479.
10. Jick S. S., Hagberg K. W. Postmenopausal estrogen-containing hormone therapy and the risk of breast cancer // Obstet. Gynecol. – 2009. – Jan., Vol. 113 (1). – P. 74–80.
11. Macdiarmid F., Wang D., Duncan L. J. Stimulation of aromatase activity in breast fibroblasts by tumor necrosis factor alpha // Mol. Cell. Endocrinol. – 1994. – Vol. 106 (1–2). – P. 17–21.
12. Nalbandian G., Kovats S. Estrogen, Immunity & Autoimmune Disease // Curr. Med. Chem. – Immun., Endoc. & Metab. Agents. – 2005. – Vol. 5. – P. 85–91.
13. Purohit A., Newman S. P., Reed M. J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer // Breast Cancer Res. – 2002. – Vol. 4 (2). – P. 65–69.
14. Rohan T. E., Negassa A. Estrogen plus progestin and risk of benign proliferative breast disease // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2008. – Sep., Vol 17 (9). – P. 2337–2343.