**Состояние иммунной системы у подростков**

 ВВЕДЕНИЕ

 С учетом соматического, психологического и социального созревания можно считать оптимальным предложение экспертов ВОЗ (1977) считать подростками лиц в возрасте 10-20 лет, как это принято сейчас в большинстве стран мира.

 Подростковый возраст чрезвычайно важен в физиологическом, психологическом, нравственном и социальном становлении человека, недаром его называют критическим, трудным. Именно в этот период завершается формирование всех морфологических и функциональных структур организма: под влиянием половых гормонов происходит нейроэндокринная перестройка, меняется тонус вегетативной нервной системы, наблюдаются значительные изменения в иммунном статусе, окончательно реализуется индивидуальная, генетически детерминированная, программа развития организма.

 АКТУАЛЬНОСТЬ

Анализ литературы за последние 10 лет позволил выявить существенные особенности функционирования физиологи­ческих систем подростка и уточнить механизмы, их определяющие. В подростковом периоде продолжается морфофункциональное созревание различных органов и систем. Совершенст­вуется нейронная организация коры больших полушарий, в особен­ности ее филогенетически наиболее новых отделов — ассоциатив­ных областей коры, играющих, важнейшую роль в осуществлении психофизиологических функций. Существенные преобразования пре­терпевает мышечный аппарат: дифференцируются мышечные волок­на, обеспечивающие совершенствование энергетических процессов и двигательной функции. Созревают отдельные звенья сердечно-со­судистой, дыхательной и пищеварительной систем, почечный ап­парат, эндокринные органы.

Постоянное изменение строения тела и метаболизма в подростковом возрасте способствуют повышению реактивности и снижению резистентности организма к различным факторам внешней среды. В период пубертата значительно расширены амплитуды вариантов анатомических и физиологических норм (В.М. Козловский, 1989). Нестабильность показателей иммунной, эндокринной и других систем затрудняют постановку диагноза на фоне функциональных нарушений в этом возрасте.

Однако, изменения связанные с продолжающимся морфофункциональным созреванием, далеко не на всем подростковом этапе развития приводят к совершенствованию физиологических функций. Причина этого в сложных перестройках организма, связанных с половым созреванием.

 НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

Эндокринологическими исследованиями установлено, что в про­цессе полового созревания выделяются отдельные стадии, каждая из которых характеризуется принципиально разными гормональными ситуациями. Роль гормонов в обменных процессах, обеспечивающих тканевой метаболизм, определяет специфику функционирования фи­зиологических систем на разных стадиях полового созревания. Анализ параметров функционирования физиологических систем под­ростков, дифференцированных по возрасту, полу и стадиям полового созревания, позволил установить, что особенно существенные изме­нения в функционировании организма, связанные с эндокринными сдвигами, происходят в начале подросткового возраста (11-12 лет у девочек и 12-14 лет у мальчиков).

 Многочисленные клинические и эксперементальные наблюдения указывают на активное влияния коры головного мозга на процесс полового созревания. В подростковом возрасте заканчивается формирование коры больших полушарий, создаются новые проводящие пути. Особенно интенсивно развиваются ассоциативные волокна, осуществляющие связь отдельных областей коры головного мозга между собой и с подкорковыми образованиями. Параллельно с быстрым развитием ЦНС у подростка происходит усложнение всех реакций на внешние и внутренние раздражения, в частности гормональные.

 В возрасте от 12 до 18 лет гипоталамическая область игипофиз достигаютмаксимального структурного развития и совершенствования функций. Морфологическое фор­мирование паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса заканчивается к 7 годам жизни; происходит интенсивный рост серого бугра и структур переднего гипо­таламуса, завершающийся в 13-17 лет. Бурно растут свя­зи переднего отдела межуточного мозга с гипофизом. Васкуляризация гипоталамо-гипофизарной области в воз­расте 15-19 лет достигает наибольшей степени: в подбугорье развивается вторичная прекапиллярная и капилляр­ная сеть, устанавливаются более интимные связи с гипофизом.

Становление гормональных функций аденогипофиза происходит еще во внутриутробном периоде, и у ново­рожденного аденогипофиз является структурно дифферен­цированным и функционально активным. В постнатальном периоде развития его размеры увеличи­ваются, достигая максимума в 8-11 лет. Полное формирование гипофиза в морфологическом и функцио­нальном отношении заканчивается к пубертатному пе­риоду: масса его удваивается, увеличивается количество базофильных и эозинофильных клеток, усиливается их окраска, интенсивно растут межуточная и задняя доли.

Бурное анатомическое развитие гипоталамо-гипофизарной системы приводит к усилению ее гормональной ак­тивности. Так, на определенном этапе отмечается усиление выработки СТГ, что проявляется усиленным ростом, а у некоторых подростков—даже временным появлением акромегалоидных черт. До 14 лет увеличение сек­реции СТГ отмечается, как у мальчиков, так и у девочек. В возрасте 15-18 лет уровень гормона продолжает повышaтьcя тoлько y девочек. У подростков также возрастает выработка ТТГ, что приводит к увеличению со­держания тиреоидных гормонов (И.В. Каюшева, 1980). Отмечено повышение уровня свободного тироксина и продуктов его метаболизма. Может возник­нуть физиологическая юношеская гиперплазия щитовид­ной железы II и даже III степени, сопровождающаяся значительным ростом фолликулов с жидким коллоидом. Юно­шеская гиперплазия щитовидной железы может несколько предшествовать установлению менструального цикла или совпадать с ним, исчезая спонтанно через 3-4 года после окончания пубертации. Поскольку тиреоидная функция активизируется, особенно у девочек, ускоряются обменные процессы. Возрастающее влияние щитовидной железы в период полового созревания также можно объяснить повышением чувствительности тканей к тиреоидным гормонам (И.В. Каюшева, 1980). Без этого физиологического повышения функции щитовидной железы невозможно нормальное развитие половой системы.

В периоде полового созревания начинает функциони­ровать гипоталамо-гипофизарно-герминативная система. Половая дифференцировка гипоталамуса происходит еще в период внутриутробного развития — складывается муж­ской или женский тип секреции GRF и гонадотропинов. Гипоталамус обладает половой специфичностью: в гипоталамусе мужского организма имеется только тонический центр регуляции гонадотропной функции, в женском – циклический центр, локализующийся в переднем гипоталамусе. Такая сложность строения делает гипоталамус женского организма более уязвимым к вредоносным воздействиям (Я.Х. Туракулов, Л.А. Муртазаева, 1992). Центры межуточного мозга, регулирующие тони­ческую секрецию гонадотропных реализующих факторов, находятся в базально-туберальных структурах (т. е. в гипофизотропной зоне гипоталамуса), центры циклической регуляции — в его передних ядрах. Половое созревание происходит вследствие постепенного гетерохронного включения центральных нейросекреторных структур гипота­ламуса по мере достижения ими определенной степени зрелости. Первыми созревают и начинают функционировать струк­туры гипоталамуса, обеспечивающие тоническую секрецию гонадотропинов, позднее—структуры, обеспечивающие циклическую их секрецию. Созревание высших (гипоталамических) структур, регулирующих функцию репродук­тивной системы женского организма, начинается в 8-9 лет и заканчивается в 16-17 лет, у мальчиков — в среднем на 2 года позднее.

Гипоталамус детей в допубертатном периоде более чув­ствителен к торможению секреторной функции половыми стероидами (по механизму обратной связи), чем после до­стижения половой зрелости, когда наоборот, чувствительность гонад к гонадотропинам возрастает. Тормозящее действие приписы­вают также эпифизу, обладающему антигонадотропной активностью. Ингибирующее воздействие эпифиза на репродуктивную систему осуществляется через гипоталамо-гипофизарный комплекс (Е. И. Чазов и В. А. Исаченков, 1974).

В переходе к половой зрелости могут играть роль воз­растные изменения в продукции антигонадотропных фак­торов, обнаруженных рядом исследователей в моче детей; ингибирующее действие этих факторов к периоду полового созревания значительно снижается (И.В. Каюшева, 1980).

 Огромную роль в синхронизации взаимовлияний иммунной и энодокринной систем играет гипоталамус. Он является той структурой, в которой реализуется информация, поступающая через центральную нервную систему из внешней среды и информация из внутренней среды.

 Известно, что ЦНС осуществляет контроль деятельности гипоталамо-гипофизарного комплекса посредством нейротрансмиттеров – биогенных аминов, опиоидных нейропептидов, гипоталамических и гипофизиарных гормонов.

 Центральным регулятором эндокринной функции организма является гипофиз, особенно его передняя доля. Аденогипофиз – это комплексное образование, синтезирующее и секретирующее 6 главных гормонов: кортикотропин, соматотропин, тиротропин, меланостимулирующий гормон, фолитропин, лютропин.

 Для большинства гормонов гипофиза характерно наличие отрицательного ингибирующего контроля (feed back), который совершается через концентрацию в крови гормонов, вырабатываемых эндокринной железой. Гормоны периферических желез осуществляют свой отрицательный feed back контроль, первично воздействуя на нейросекреторные нейроны в гипоталамусе (В.Ф. Коколина, 1998).

 Гипоталамус связан с аденогипофизом в единую функциональную систему. В нем находятся центры, контролирующие аденогипофизарные функции. Они получают информацию о состоянии внешней и внутренней среды. Кроме того, в гипоталамусе расположен "ритмический центр", обеспечивающий периодические изменения активности тропных функций, что дает возможность гипоталамусу выполнять координирующие функции. ЦНС осуществляет регуляцию функций аденогипофиза через гипофизарные гормоны или факторы, обладающие как возбуждающими (либерины), так и тормозящими (статины, ингибиторы) эффектами.

 Открытие пептидных гормонов в мозге явилось важным звеном для развития нейроэндокринологии. Эти вещества были идентифицированы как ключевые регуляторы функций передней доли гипофиза.

 В то же время гипоталамические гормоны – это только часть комплексной системы, контролирующей функционирование передней доли гипофиза, которая включает кроме гипоталамических пептидов, классические нейротрансмиттеры и пептидные нейротрансмиттеры, в частности опиоидные нейропептиды.

 Некоторые анатомические особенности гипоталамуса подростков делают его уязвимым при ряде патологических процессов в ЦНС (В.Ф. Коколина, 1994). Гипоталамус имеет наиболее развитую сосудистую сеть, отличающуюся высокой проницаемостью для крупных белковых молекул. Это облегчает проникновение через сосудистую систему гипоталамуса токсических и нейротропных агентов (вирусов). Близость расположения ядер гипоталамуса к ликвороносным путям способствует получению химической информации из организма и облегчает удаление продуктов жизнедеятельности, но это делает гипоталамус чуствительным к колебаниям внутричерепного давления в желудочках мозга. К факторам повреждающим гипоталамус относятся психотравмирующие ситуации, черепно-мозговые травмы, менингит, интоксикации, тяжелые, часто повторяющиеся вирусные заболевания (Н.В. Кобозева, Н.Н. Кузнецова, 1998), очаги латентной инфекции, чрезмерная умственная нагрузка (Гуркина Ю.А., 1993). Все эти травмирующие агенты возникают в подростковом периоде, что вызывает сбой в работе гипоталамуса.

 Гипоталамическая недостаточность у детей 10-15 лет встречается в 5% случаев, причем 75% ее приходится на препубертатный и пубертатный период (Соловьев А.Д., Воробьева О.В., 1994). Гипоталамус подростка более чувствителен к регуляции по типу обратной связи со стороны половых желез, чем гипоталамус взрослых людей.

Пубертатный период предрасполагает к развитию гипоталамической дисфункции.

 При гипоталамической разбалансировке отмечаются неврозоподобные состояния, которые выражаются в головной боли, общей слабости, раздражительности, снижении памяти, вегетативных нарушениях: ассимметрии артериального давления, умеренной артериальной гипертензии, иногда постоянном субфебрилитете и вегетососудистых кризах.

 Недостаточность периферической вегетативной нервной системы связана, видимо с конституционально-приобретенными особенностями. Вероятно, в основе вегетососудистой дистонии (ВСД) лежит рассогласование между церебральными и периферическими механизмами вегетативной регуляции функций, а также эндокринная дисфункция и нарушения в соотношении неспецифических систем мозга.

 При гипоталамическом синдроме пубертатного периода (ГСПП) определяется нарушение нейротрансмиттерной регуляции тропных функций гипофиза (Е.В Лучинский, 1990), повышение уровня β-эндорфина (Е.В. Джафарова, 1990), не исключена первичная недостаточность дофаминэргической системы гипоталамуса и чрезмерная активация серотонинэргической. Наблюдается гиперактивация системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники (Е.Ф. Лучицкий, 1990), повышение уровня АКТГ, кортизола, альдостерона (В.Н. Словнов, В.В. Марков, 1989). Нарушение образования и выделения нейротрансмиттеров в над гипоталамической области передних или медиобазальных структур гипоталамуса нарушает ритм выделения люлибирина и выброса ЛГ из клеток передней доли гипофиза. Следствием этого является ановуляторная дисфункция яичников с нарушением процессов фолликулогенеза. Функциональные нарушения яичников довольно часто сопровождаются поликистозным перерождением. Это можно расценивать как вторичный процесс, проявляющийся в реакции овариальной ткани на нарушение функции гипоталамо-гипофизарной области (В.И. Бодлисина, В.П. Смятник, Л.Г Турсилович, 1995).

При экспериментальных и клинических исследованиях выявлена гонадотропная активность в моче у детей до пубертации. Мнение о том, что в допубертатном периоде у мальчиков и девочек нет существенных различий в уров­не гонадотропинов и половых гормонов, в настоящее вре­мя пересматривается. Применение радиоиммунологических методов исследования позволило выяснить, что секреция ФСГ у девочек в раннем детстве и в пубертатном воз­расте значительно выше, чем у мальчиков того же возраста. Уровень эстрогенов соответственно у девочек в 2 раза выше, чем у мальчиков. Продукция годадотропинов начинает увеличиваться в возрасте 5-8 лет.

Половые различия в количественной характеристике и временной динамике секреции ГТГ гипофиза иих экскре­ции с мочой особенно четко начинают проявляться в пу­бертатном периоде. Однако последовательность повышения гонадотропной активности как у мальчиков, так и у девочек одинаковая, т. е. препубертатное повышение продукции ФСГ предшествует увеличению продукции ЛГ на 2-3 го­да (О. Н. Савченко и соавт., 1988). В период полового созрева­ния концентрация ФСГ и ЛГ в плазме повышается в 2-4 раза, экскреция с мочой ФСГ— в 4-8 раз, а ЛГ — в 8-З0 раз независимо от пола. При этом секреция пролактина остается на низком уровне. Ужев 8-9 лет секреция ФСГ у девочек достигает уровня, характерного для 1-й фазы цик­ла взрослой женщины. До 8 лет содержание ЛГ в крови монотонно низкое, что свидетельствует о базальном ха­рактере секреции, а затем постепенно увеличиваятся. На введение ЛГ-РФ (рилизинг-факторов) у девочек препубертатного возраста повышается уровень как ФСГ, так и ЛГ; реакция ФСГ выше, чем реакция ЛГ; реактивность ЛГ к ЛГ-РФ постепенно с возрастом нарастает. Значительное повышение продукции ЛГ происходит примерно за 2 года до менархе. К 12 годам жизни фор­мируется определенный ритм секреции гормона; к 15 го­дам его концентрация в периферической крови становится в 3 раза выше, чем раньше, В 16 лет циклический тип сек­реции закрепляется. Однако окончательное созревание гипоталамических механизмов, регулирующих выделение ЛГ, не заканчивается и к 17 годам, что приводит к частому развитию ановуляторных циклов или циклов с неполноценной лютеинной фазой (О. Н. Савченко и соавт., 1988).

Возможна скрытая циклическая деятельность гипофизарно-яичниковой системы до менархе. Период становления менструальной функции отличается преимущественно ановуляторными циклами. К концу пубертатного периода цикличность выделения гонадотропинов приобретает ха­рактер, присущий репродуктивному возрасту.

Созревание нейросекреторных структур гипоталамуса, возрастание секреции гонадотропинов стимулирует фер­ментативные и пролиферативные процессы в яичниках, приводя к усилению в них биосинтеза половых гормонов (у девочек непосредственно перед первой менструациёй). Значительно увеличивается выделение эстрадиола и эстрона.

 В дальнейшем половое созревание про­исходит постепенно почти с линейным увеличением про­дукции не только ГТГ, но и стероидных гормонов. После менархе экскреция эстрогенов возрастает еще в течение 3-4 лет. Пики их выделения становятся отчетливыми, свойственными взрослому организму. В 10-12 лет на фоне небольшого выделения эстрогенов в отдельные дни отмечается его увеличение в 2-3 раза. Чем старше девоч­ка и ближе менархе, тем чаще наблюдаются подобные по­вышения экскреции эстрогенов (преобладает эстриол). В течение первого года после наступления менархе выде­ление эстрогенов увеличивается незначительно, циклы — ановуляторные, базальная температура — монофазная, экскреция прегнандиола — низкая.

На втором году после наступления менархе гормональ­ная функция яичников активизируется, экскреция эстро­генов достигает среднего уровня у взрослых женщин. Сре­ди фракций относительно увеличивается доля эстрона, хо­тя по-прежнему преобладает эстриол. На этом фоне начи­нается формирование овуляторной функции яичников. Вначале овуляторные и ановуляторные циклы чередуют­ся, затем признаки гормональной активности желтого те­ла отмечаются в каждом цикле.

В возрасте 16-17 лет большинство девушек имеют овуляторные циклы, однако, их характер отличается от тако­вых в зрелом возрасте более продолжительной l-й фазой цикла, смещением овуляции на 20-22-й день. Количество выделяющихся эстрогенов возрастает к концу цикла. Функциональная активность желтого тела невелика, фаза его действия укорочена, о чем свидетельствуют неполная двyхфaзнaя бaзaльная температура и низкое выдeлeние прегнандиола. Следовательно, в период полового созрева­ния последовательно устанавливается вначале гормональ­ная, а затем овуляторная функция яичников.

 По наблюдениям, к моменту достижения половой зрелости экскреция эстрадиола у девочек повышается в 7 раз, а в поздней фолликулярной фазе менструального цикла — в 16 раз; уровень эстрона — в 3-4 раза; уровень прогестерона остается низким даже после наступления менархе. По наблюдениям О. Н. Савченко и соавт. (1988) у девочек можно отметить два периода увеличения синтеза эстрогенов: первый совпадает с увеличением продукции ФСГ и раз­витием гранулезной ткани в яичниках; второй связан с повышением продукции ЛГ и развитием тека-ткани оболо­чек фолликулов. (И.В. Каюшева, 1980)

Таким образом, к концу пубертатного периода (к 17 го­дам) у девочек еще не полностью завершается развитие гонадотропной функции, становление гормонпродуцирующей деятельности половых желез также не заканчи­вается. Регулярные менструации появляются обычно через 2 года после менархе; их нерегулярность после этого срока расценивается как патология.

 У мальчиков еще до появления первых признаков по­лового созревания содержание в крови ФСГ увеличивает­ся, хотя это увеличение незначительно, и некоторым авто­рам его не удалось выявить. Под влиянием ФСГ в возра­сте 10-13 лет происходит усиленное размножение сперматогоний до стадии сперматоцидов, пролиферация клеток Сертоли, увеличение размеров яичек до появления других признаков полового развития. Увеличение концентрации ЛГ в крови отстает по времени от продукции ФСГ. Уровень ФСГ становится максимальным к 16-17 го­дам. Повышение секреции ЛГ предшествует подъему сек­реции тестостерона и начинается до появления вторичного оволосения, прогрессивно возрастая до 17 лет.

 Уровень андрогенов у юношей ко времени достижения половой зрелости повышается в 20-30 раз: ночью уровень тестостерона у юношей в 2-3 раза выше, чем днем. Экскреция тестостерона с мочой в период с 10 до 17 лет повышается в среднем в 3,5 раза. Однако у под­ростков 17 лет экскреция его не достигает средних значе­ний у мужчин репродуктивного возраста ( О. Н. Савченко и соавт., 1988).

 В период полового созревания глубокие изменения претерпевает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Усиленно вырабатывается АКТГ, увеличивается масса тела и размеры надпочечников. Резко возрастает андрогенная и главным образом глюкокортикоидная функция коры надпочечников (М. А. Жуковский; Ю. А. Князев, 1971), продукция минералокортикоидов становится менее интенсивной. Экскреция катехоламинов и ДОФ с возрастом повышается. Как у юношей, так и у девушек секреция дегидротестостерона, андростендиола, дегидроэпиандростерона и его моносульфата за период полового созревания повышается.

У девочек во время полового созревания андрогены, секретируемые корой надпочечника и яичниками, усиливают цитотропное действие эстрогенов, стимулируют рост и развитие волосяного покрова и наружных половых органов. Содержание нейтральных 17-КС и 17-ОКС в суточной моче у здоровых девочек с возрастом увеличивается и к 15-16 годам достигает такового у женщины зрелого возраста, а максимума к 20 годам жизни (М.А. Жуковский, 1971). У менструирующих девочек отмечается относительно большее содержание общих 17-КС и их фракций в лютеиновой фазе менгструального цикла с последующим снижением его в фолликуллиновой фазе. Показатель этиохоланолон/андростерон также изменяется с возрастом в сторону повышения, что свидетельствует о преобладании выведения у девочек физиологически неактивной фракции этиохоланолона.

У мальчиков за период пубертации среднее значение экскреции нейтральных 17-КС с мочой увеличивается более чем в 3,5 раза. Повышение интенсивности их экскреции в возрасте 10-11 лет в основном обусловлено увеличением выделения 11-ОКС, 17-КС; а подъем в возрасте 13-17 лет — с преимущественным повышением экскреции андростерона и этиохоланолона. Количество экскретируемых нейтральных 17-КС и их фракций у подростка 17 лет еще не достигает такового у взрослого мужчины, хотя соотношения фракций в обеих группах одинаковы. Эстрогенная активность мочи у мальчиков и юношей в период от 10 до 17 лет возрастает почти в 3 раза. Повышение интенсивности их экскреции отмечено в 10-11 и 13-14 лет. С возрастом параллельно со снижением доли эстриола в сумме общих эстрогенов мочи происходит интенсивное повышение экскреции эстрона и особенно эстрадиола (И.В.Каюшева, 1980). У юношей при достижении половой зрелости секреция эстрадиола повышается в 4 раза, но 75 % эстрадиола образуется за счет превращения эстрона, дегидроэпиандростерона, андростеидола. Количество эстрогенов и их фракций у подростков1**7** лет также не достигает такового у мужчин репродуктивного возраста.

Функция инсулярного аппарата у подростков усиливается. В возрасте 10—16 лет содержание инсулина в крови у девочек претерпевает волнообразные изменения с периодом в 1 год: в течение 7 лет выявляется чередование четырех примерно одина­ковых низких значений содержания инсулина (14,6-16,5 мкЕД/мл) и трех высоких (20,3-27,6 мкЕД/мл). В возрасте 12 лет отмечено наиболее низкое содержание гормона в крови, что можно объяснить наиболее интенсив­ным использованием инсулина тканями, наиболее актив­ным его вовлечением в обменные процессы именно в этом возрасте(И.В. Каюшева,1980).

Доказана зависимость динамики общего физического и полового развития от нейроэндокринной перестройки, становления гонадотропной функции гипофиза, гормональ­ной активности гонад. Так, пубертатный скачок роста, составляющий в норме у мальчиков в среднем 10 см, у де­вочек 8 см, является результатом взаимодействия многих факторов, в том числе СТГ, ТТГ и гормонов щитовидной железы, ГТГ и половых стероидов, причем глав­ное влияние оказывают андрогены и в несколько меньшей степени—эстрогены.

Значительное повышение концентрации половых сте­роидов в крови приводит к подавлению секреции СТГ, к закрытию зон роста костей и прекращению роста. Жен­ские половые гормоны оказывают более мощное тормозя­щее действие и раньше проявляют свою активность. В ре­зультате у женщин раньше приостанавливается рост. Максимальная экскреция половых стероидов у девочек совпадает с моментом закрытия зон роста. В этот период их экскреция в 4 раза выше, чем у девочек 8-9 лет. Период максимально быстрого роста никогда не наблюдается пос­ле менархе или первой эякуляции. Simmons и Greulich на основании материалов 1339 осмотров 200 девочек в те­чение 10 лет (от 7 до 17 лет) в дни рождения доказали, что масса тела, рост, костный возраст зависят от срока менархе: при поздних менархе рост высокий, и наоборот, чем раньше начинается менструальная функция, тем быст­рее прекращается рост. (И.В. Каюшева,1980).

В подростковом возрасте происходит увеличение не только роста, но и массы тела: наступление менструаций тесно связано с накоплением жира. Для наступления ме­нархе необходимо, чтобы жир составлял не менее 17-22% массы тела. Половые гормоны влияют на формирование вторичных половых признаков и гениталий у подростков. В организме девочек андрогены вызывают рост клитора, больших половых губ, оволосение на лобке, в подмышечных ямках. Эстрогены обусловливают формирование таза по женско­му типу, развитие соска и молочных желез, матки, вагины малых половых губ. Последовательность в появлении вто­ричных половых признаков у девочек такова: в 8-9 лет становится шире таз, затем в 9-10 лет начинается pocт молочных желез, причем развитие последних зависит не только от половых гормонов, но и от координированного влияния СТГ, ГТГ; позднее в 10-11 лет появляется оволосение на лобке. Рост волос в аксиллярных областях начинается еще позднее, нередко после менархе — в 13-14 лет. Менархе следует рассматри­вать как завершение определенного этапа полового созре­вания.

 И.М. Ткаченко (1973) различает 3 периода в процессе полового созревания. Первый период (7-9 лет) характеризуется усилением синтеза ФСГ и ЛГ. Второй период (11-13 лет) характеризуется формированием определенной циклической экскрецией гонадотропных гормонов у девочек. Третий период (16-18 лет) окончательное становление гормонального статуса (Т.Д. Троенко, 1983) (см. рис. 1).

Функция каждой железы в период пубертации в большей или меньшей степени зависит от перестройки другой железы. Гормоны периферических эндокринных желез оказывают, в свою очередь, влияние на ЦНС, и, прежде всего, на подбугорье. Таковы главные нейро-эндокринные сдвиги в пубертатном периоде.

Рис.1. Рост эндокринных желез и выделение гормонов в период полового созревания

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ВЛИЯНИЯ НА ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Особенности нейроэндокринного статуса подростка оказывают влияние на функционирование иммунной системы в этом периоде.В результате гормонального воздействия развиваются потенциальные способности лимфоидных клеток, их дифференцировка в тимусе, который является первичным, центральным органом иммунитета. Он необходим для развития адаптивного иммунитета и поддержания иммунных систем (Хью Р.К. Барбер, 1980). Наиболее четко прослеживается связь клеточного иммунитета и тимуса: при дефиците последнего значительно снижаются клеточный иммунитет, в то время как гуморальный иммунитет снижается не всегда. Тимус обеспечивает дифференцировку и пролиферацию первичных стволовых лимфоидных клеток, а также вырабатывает гормон тимозин, который придает лимфоцитам иммунологическцю компетентность. Нарушенная функция тимуса сопровождается многими заболеваниями у людей, включая некоторые формы иммунодефицита. При атрофии тимуса снижаются реакции клеточного иммунитета (особенно Е-РОК), В-клетки освобождаются от влияния Т-супрессоров и в то же время, элиминация Т-клеток освобождает жизненное пространство, занимаемое В-лимфоцитами. Являясь для иммунной системы своеобразным высшим центром, тимус в эндокринной иерархии лишь звено в цепи гипоталамус – гипофиз – корковое вещество надпочечников. Поэтому иммунная регуляция теснейшим образом связана с нейро-эндокринной регуляцией.

 Роль тимуса в процессе пубертации, механизм его инволюции в этот период все еще недостаточно выяснен. Известно, что масса тимуса достигает максимума к 6-и годам (28,5г), после чего начинается ее уменьшение, особенно выраженное в период полового созревания (14-16 лет – 21г) (Ю.Е. Вельтищев, 1996). На инволюцию тимуса большое влияние оказывают глюкокортикоиды и половые гормоны, а также различные заболевания. Действие гормонов на тимус и иммунную систему: стимулирующим действием обладают гормоны передней доли гипофиза, особенно соматотропный гормон (В.Ф. Чеботарев, 1979) и тиреотропин. При их дефиците имеет место недоразвитие клеточного иммунитета. ФСГ также оказывает пролиферативный эффект на тимус.

 Однако, While и Kent (1977) отмечают, что эстрадиол в малых дозах in vivo обладает стимулирующим, а в больших дозах – подавляющим действием.

 Pierpadi (1976) считает, что пролактин играет основную роль в регулируемой тимусом эндокринной и иммунной дифференциации. Благодаря тимотропной и тимостимулирующей активности он является наиболее необходимым для генерации иммунокомпетентных Т-клеток. Угнетающее действие на тимус и иммунную систему оказывают:

1. паратиреоидный гормон, он вызывает атрофию тимуса, уменьшение числа Т-лимфоцитов и снижение содержания гуморального фактора тимуса в циркуляции;
2. кортикостероиды – самые мощные гормональные факторы, ослабляющие пролиферацию и функцию лимфоидной ткани. Под влиянием ГКС, прежде всего кортизона в лимфоцитах активируются определённые ферментные системы, что приводит к гибели большей их части, уменьшению чувствительности к стероидным и тимическим гормонам (О.В. Заратьянц, 1990).
3. аналогичное действие оказывает тестостерон: его введение уменьшение лимфоидной ткани и силы иммунного ответа. Усиление иммунного ответа у самцов после кастрации также свидетельствуют об угнетающем эффекте мужских половых гормонов (Castro, 1974);
4. прогестерон – его супрессивный эффект на иммунитет зависит от дозы: при введении больших доз является иммунодепрессивным агентом; эстрадиол в отностиельно больших дозах вызывает острую атрофию тимуса, причем эстрогены оказываются в этом отношении гораздо эффективнее
5. андрогенов;повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы оказывает выраженное угнетающее действие на иммунитет.

По данным О.В. Заратьянца (1990) ведущее значение в развитии острой инволюции тимуса принадлежит реактивным сдвигам в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, преимущественно возрастающему количеству кортикостероидов в крови. Под влиянием ГКС в тимусе развивается острая инволюция (ОИ), фазы которой повторяют фазы стресс реакции. Сначала возникает апоптоз незрелых кортизон-чувствительных Т-лимфоцитов, одновременно миграция макрофагов с фагоцитозом продуктов распада лимфоидной ткани и возникает картина "звёздного неба" в корковом веществе, что соответствует реакции тревоги по Г. Селье. Одновременно усиливается пролиферация лимфобластов субкапсулярной зоны коры, миграция зрелых Т-лимфоцитов в кровь, временно возрастает продукция тимических гормонов эпителиальными клетками (фаза резистентности). Вслед за ним, в фазу истощения, продолжают нарастать апоптоз и эмиграция из тимуса Т-лимфоцитов, корковое вещество запустевает, гормональная функция эпителия резко падает.

Кроме того, данные об инволюции тимуса уже с первого года жизни указывают, что возрастная инволюция обусловлена внутритимическими факторами и генетически запрограммирована.

ХАРАКТЕРИСТИКА БИОРИТМОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

 ИММУННОГО СТАТУСА У ПОДРОСТКА

Изучение функции антигенно-структурного гомеостаза в период приспособительных реакций у подростков очень важно как в аспекте изучения межсистемных связей в организме, так и в чисто прикладных целях. Это определяется необходимостью прогнозировать состояние иммунной реактивности подростка, выбора оптимальных условий для вакцинации, адекватной терапии заболеваний.

В последние годы большое внимание уделяется циркадному, инфрадианному и годичному биоритмам. Существует точка зрения о биоритмологическом условном делении суток на три периода: первый – с 5 до 13 часов, когда преобладает влияние симпатической нервной системы, усиливается обмен веществ, повышается работоспособность человека; второй период – с 13 до 21 часа, когда активность симпатической части понижается, постепенно уменьшается обмен веществ; третий период – ночной, когда повышен тонус парасимпатической нервной системы и значительно снижен обмен веществ. Это деление условно по многим причинам, в частности потому, что выраженность ритмологических проявлений зависит от индивидуальных особенностей человека. Специалисты считают, что у большой группы людей (50%) повышена работоспособность в утреннее время ("жаворонки") или в вечернее и ночное время ("совы"). Однако, среди подростков "совы" встречаются в 80-85%.

Физиологические процессы, протекающие в циркадианном ритме (чередование сна и бодрствования, суточные изменения температуры тела, работоспособности, мочеобразования и др.) у подростков могут быть нарушены из-за функциональных изменений гипоталамуса и ЦНС. Переутомление, гиподинамия и длительное пребывание в школе вызывают у части подростков сонливость днем и ночную бессонницу (юношеский тип – затрудненное засыпание), по утрам – трудное пробуждение. В некоторых случаях встречается постоянный субфебрилитет подростков без видимых причин.

 В.П. Лозовым, С.М. Шерегиным (1981) проведено исследование особенностей взаимодействия иммунной и эндокринной систем в разные сезоны – в апреле, июле, сентябре и ноябре. Отмечено максимальное снижение Т-лимфоцитов в июле, а В-лимфоцитов и "0"-клеток в холодное время года. Обращает внимание фиксированная и не изменяющаяся в связи с сезонами положение акрофаз циркадианных ритмов общего количества лейкоцитов и лимфоцитов крови.

 Поскольку у подростков констатируется снижение функций Т-лимфоцитов, то по-видимому, наложение сезонных колебаний "0"-клеток, Т- и В- лимфоцитов оказывает неблагоприятное влияние на общий иммунный статус.

 Отличия у подростков выражаются в сглаженности колебаний В-клеток и нестабильности амплитуд ритмов. Инфрадианный ритм менструального цикла не всегда составляет 28 дней, допускаются значительные отклонения. В 8% случаев разрыв между менархе и регулами достигает года, а регулярные месячные устанавливаются у 32% девочек (Е.В. Терещенко, 1991). Концентрация ЛГ характеризуется циркадианной периодичностью только в пубертатный период. Отсутствует доказательство существования циркадного уровня ЛГ в плазме ни до этого периода, ни у взрослых. У мальчиков-подростков устанавливается циркадный ритм тестостерона в плазме, характеризующейся низким размахом колебаний. У девочек-подростков циркадная секреция половых гормонов, как и у взрослых женщин не отмечена (В. Фелиг, 1985).

Сезонная ритмичность психических процессов имеет значительные индивидуальные особенности, различное восприятие времен года. Полагают, что зимняя депрессия человека обусловлена уменьшением длительности светового дня. Умственное и физическое утомление школьников-подростков существенно изменяет ритмичность физиологических процессов. Это явление десинхроноза рассматривается как обязательный компонент стресса. В осенне-зимнее время наблюдается достоверное снижение концентрации 11-ОКС в плазме, в то же время количество Т-лимфоцитов увеличивается в 1,5-2 раза. Сопоставление ритмов концентрации гормонов и содержания лейкоцитов, лимфоцитов, и их субпопуляции позволяет сделать заключение о наличие определенной связи между состоянием коры надпочечников и процессами рециркуляции субпопуляции лимфоцитов. Наиболее стабильные характеристики ритмов обнаружены для содержания "0"-клеток. Они наиболее синхронизированы с ритмами 11-ОКС. Напротив, ритмы и средние уровни Т- и В-клеток крайне лабильны. Можно сделать следующее предположение: вероятно, ритмы выхода "0"-клеток в циркуляцию отражают стабильные процессы временной организации функционирования иммунной системы. Ритмы же содержания Т- и В-клеток отражают те механизмы, которые обеспечивают более тонкую адаптивную реакцию иммунной системы и поэтому больше связаны с ритмами глюкокортикоидов и имеют существенную сезонную динамику (В.П. Лозовой, С.М. Шерегин, 1981).

Нейро-гормональные механизмы, осуществляющие общую настройку любого звена иммунной системы определяют временные параметры (суточные и сезонные ритмы) адаптации организма к внешним воздействиям (Ю.А.Романов, В.А. Таболин, 1975).

Очевидно, одной из причин "асинхронности" между ритмами иммунной и эндокринной систем у подростков может быть переход взаимодействия между ними на качественно новый уровень.

Помимо эффектов изменения иммунной реактивности в подростковом периоде, можно ожидать угрозу перехода в патологию, которая становится более вероятной при длительном сохранении этих функциональных изменений в иммунном-эндокринном статусе (на протяжении 4-5 лет). Таким образом, если половое созревание затягивается во времени, то это неблагоприятно скажется на здоровье взрослого человека.

В настоящее время в литературе имеется ряд доказательств наличия взаимодействия между иммунной и нейро-эндокринной системами. Одним из кандидатов на роль посредников этих взаимоотношений являются макрофаги, секретирующие такие ключевые иммунорегуляторные факторы, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей (ФНО), тромбоцитактивирующий фактор (ТАФ) и др.

Анализируя данные литературы последних лет, можно заключить, что макрофаги, участвуя в процессе формирования и регуляции иммунного ответа, являются одним из элементов, от функциональной активности которых зависит интенсивность иммунологической реак­ции и поддержание гомсостаза в организме. Помимо роли мононуклеарных фагоцитов в кооперативных взаимодействиях между иммунокомпетентными Т- и В-лимфоцитами, а также стволовыми кроветворными клетками, они являются активными участниками формирования мсжсистсмных взаимодействии, в част­ности служат связующим звеном между иммунной, нервной и эндокринной системами. «Включение» нервной системы в процесс иммуногенеза происходит, вероятно, через афферентные нервные окончания, на которые воздействует ключевой S регуляторный монокин ИЛ-1, продуцируемый макрофагами в ответ на антигенное воздействие. Помимо этого, связь между иммунной и нервной систем осу­ществляется также вовлечением в регуляцию ПО и СО BHС. Вместе с тем, проникая черсз гсматоэнцефаличсский барьер, ИЛ-1 изменяет также функциональную активность гипоталамо-гипофизарной области, уеличивая продукцию КРФ, АКТГ и бетта-эндорфинов. Это в свою очередь служит сигналом «включения» клеток коры надпочсчников в данную сеть мсжсистсмных взаимодействий. Как показали исслсдования,физиологические концентрации глюкокортикоидов необходимы для нормального развития процесса продукции антител. Они вызывают активацию продукции иммуноглобулинов В-лимфоцитами in vitro, индуцируют экспрессию рецепторов на лиммфоцитах для ИЛ-1 и ИЛ-6, увеличивают секрецию макрофагами, потенциируют эффект ИЛ-1 и ИЛ-6 на продукцию иммуноглобулинов В-клетками in vitro.

 Однако, в высоких концентрациях глюкокортикоидные гормоны и такие нейропептиды, как бетта-эндорфины, ингибируют функциональную активнность макрофагов. Этот феномен является следствием обратной связи между иммунной, нервной и эндокринной системами и в конечном итоге обусловливает подавлениегуморального иммунного ответа. Торможение продукции ИЛ-1 под влиянием указанных факторов вызывает «выключение» данного стимулятора ГГ НС из межсистемных взаимодействий.

 Таким образом, для оптимальной величины гумо­ральной иммунной реакции необходим баланс глюкокортикоидных гормонов, нейропептидов и монокинов. В период индуктивной фазы иммунного ответа гормональные реакции организма направлены на создание условий для развития процесса межсистемных и межклеточных взаимодействий и продукция макрофагами ИЛ-1 снижает или отменяет супрессивное действие гормонов на иммунокомпетентныс клетки. Однако, дальнейшая стимуляция ГГНС приводит по механизму обратной связи к торможению гуморального

иммунного ответа. Следует заметить, что клетки АПУД-системы (щитовидной железы, желудка, плаценты и др.) и макрофаги способны продуцировать ней-роактивные факторы типа АКТГ и бетта-эндорфинов, что, очевидно, делает возможным осуществление паракринной и аутокринной регуляции иммунной реакции при локальном воспалении. С другой стороны, данные о презентирующсй активности макрофагов мозга, наличии рецепторов к монокинам и секреции этих факторов клетками нервной ткани, а также присутствие бетта-эндорфиновой активности в очищенном препарате ИЛ-1 и содержание АКТГ-подобного участка аминокислотной последовательности в мышином ИЛ-1 позволяют предполагать сходство монокинов и нейропептидов и считать, что в головном мозге так же возможны межклеточные взаимодействия и развитие «иммунного ответа», как и на периферии.

Таким образом, суммируя представленные в обзоре данные, можно сделать вывод о существенном значении взаимодействия между иммунной и нервной системами при развитии иммунного ответа в норме. Вместе с тем все эти высказывания важны, и при оценке роли межсистсмных взаи­модействий в подростковом возрасте и в патогенезе различных заболеваний, связанных с дефектами в иммунной и нервной системах. Известно, к примеру, что в пубертате наблюдаются нарушения в функционировании ГГНС: увеличена секреция глюкокортикоидов и снижен их метаболизм, во многих тканях уменьшено количество рецепторов к глюкокортикоидным гормонам, повышен уровень цир­кулирующего АКТГ, пролактина и других гормонов. При этом также обнаружено снижение иммунологической реактивности организма, в частности ингибирование функциональной активности макрофагов, подавление фагоцитарной и презентирующей способности клеток, продукции ими монокинов и другие подавляющие эффекты, и вследствие этого угнетение гуморального иммунного ответа. Как показали экс­перименты, гипофизэктомия у животных приводит к увеличению-продолжитель­ности их жизни, восстановлению функций иммунокомпетентных клеток, сни­жению частоты образования опухолей и других заболеваний.

В литературе описаны и другие случаи нарушений регуляции межсистемных взаимодействий и их роли в патогенезе различных заболеваний у животных и человека. Установили, что у мутантных мышей Sg/Sgс дефектом мозжечка значительно увеличена экспрссия мРНК гена ИЛ-1 и продукция данного монокина перитонеальными и селезеночными макрофагами. Также доказана роль ГГНС в развитии артрита у крыс. Показано, что у животных, склонных к развитию артрита, выявлены нарушения биосинтеза КРФ в гипоталамусе, снижена секреция АКТГ и кортикостсрона в ответ на ИЛ-1, а также наблюдается значительный дефект в механизмах обратной связи между иммунной системой и ГГНС и увеличена экспрессия la-антигснов на макрофагах по сравнению с устойчивыми к артриту F 344/Л/-крысами. Применение невысоких доз глюкокортикоидных гормонов, вызывающих, как известно, супрессию воспалительных реакций, уменьшало развитие патологического процесса у склонных к артриту крыс в ответ на стрептококковую инфекцию.

Таким образом, можно заключить, что нарушения взаимодействия иммунной системы с ГГНС посредством макрофагов играют существенную роль в патогенезе различных заболеваний.

Резюмируя представленные в обзоре данные, следует считать, что макрофаги являются важным связующим звеном межсистемных взаимодействий и регулируют иммунонеироэндокринный гомсостаз в организме.

В настоящее время показано, что ответ мембран фагоцитов на многочисленные раздражители сочетается с усиленным окислением в фагоцитах глюкозы по гексомонофосфатному шунту и с увеличенным потреблением кислорода.

При контакте мембран лейкоцитов с чужеродным материалом активируется НАДФ-Н2-оксидаза, превращающая кислород в возбужденное состояние с дополнительным электроном на внешней орбите. Образующийся таким образом супероксидный атом кислорода вызывает разрушение чужеродных клеток и является частью фагоцитоза. Усиление окислительных процессов может способствовать аутоокислению полиморфноядерных лейкоцитов, которое вызывает снижение их жизнеспособности. Окислительное повреждение играет большую роль в механизме гибели фагоцитов после фагоцитоза. Увеличение аутоокисления фагоцитов снижает их бактерицидность, что повышает чувствительность организма к инфекциям.

 Фагоциты имеют сложную систему для разрушентя перекси водорода эти ситемы защищают компоненты клеток от разрушения и представлены каталазой, миелопероксидазой, глютатион-пероксидазой, востановленным глютатионом.

Макрофаги очень чувствительны к действию половых гормонов (эстрогены угнетают монопоэз в костном мозге, андрогены являются активаторами фагоцитоза). Глюкокортикоиды тормозят не только рецепцию, но и процессы, которые разыгрываются в макрофаге под влиянием эндоцитозного стимула. Глюкокортикоиды препятствуют конъюгации мембран вакуолярного аппарата и тем самым снижают их поглотительную, переваривающую, цитотоксическую и секреторную активность.

 На моноцитах крови обнаружены рецепторы к эстрогенам. Если глюкокортикоиды тормозят миграцию моноцитов из костного мозга в кровь, а из крови в ткани, то эстрогены, напротив, усиливают оба процесса.

Эстрогены усиливают бактерицидную функцию моноцитов. В специальных,проведенных модельных опытах четко продемонстрировано, что бетта -эстрадиол потенцирует функцию универсальной системы противомикробной защиты, которая включает в себя триаду компонентов: миелопероксидазу, Н2О2  и анионы хлора . Под действием адекватных концентраций эстрогенов "триада" начинает работать вдвое активнее.

Физиологические функции РЭС находятся под тонизирующим влиянием женских половых гормонов. Ряд естественных эстрогенов стимулируют поглотительную функцию РЭС при естественных эстрогенов -17- бетта-эстрадиол,эстрон, эстриол - мощные стимуляторы РЭС. Прогестерон в этом отношени действует слабее, а тестостерон значительно не влияет на клиренс.

Исследования показали, что большое влияние на функциональную активность моноцитов оказывает железо. В подростковом возрасте анемия, связанная с дефицитом железа, встречается у каждого третьего человека. Железо является универсальным метаболическим катализатором, оно входит в состав многих ферментов, в том числе ферментов моноцитов (миелопероксидазы, сукцинатдегидрогеназы, пероксидазы и др.), при дефиците железа нарушается процесс фагоцитоза – он становится незавершенным, так как снижается основная функция макрофагов – переваривание.

Кроме вышеперечисленных факторов, угнетающее действие на иммунную систему подростков оказывает лабильность психики, вегетативной нервной системы, отклонения в обмене веществ. Перестройка организма приводит к появлению повышенной чувствительности к неблагоприятным факторам внешней среды. Отмечается преобладание процессов возбуждения и ослабление всех видов внутреннего торможения. Подростковый период – время неустойчивого поведения, с высоким риском проявления его асоциальных форм.

 Более половины подростков (60%) во время медицинских обследований жалуются на подавленность и депрессию, испытываемые каждый месяц или даже каждый день. Девушки страдают чаще.

 К депрессии приводит большое число различных факторов: изменение отношений со сверстниками (например, потеря друга или подруги, исключение из компании сверстников и т.д.), влияние семьи (отсутствие общения, ссоры между родителями), заниженная самооценка, плохая успеваемость в школе, отсутствие надежд на будущее.

 Подростки предъявляют жалобы на головные боли, боли в спине или животе, изменение привычек, нарушение сна, снижение уровня активности; наблюдаются перепады настроения (беспокойство, уменьшение способности к каждодневной работе, самоутверждение в форме насилия, употребление наркотиков, создание рискованных ситуаций).

 Самоубийство – третья по частоте причина смерти среди подростков и молодежи. Суицидальные попытки соотносятся с осуществленным самоубийством как 200:1. Девушки чаще предпринимают подобные попытки, но уровень осуществленных самоубийств среди юношей в 4 раза выше. Эти причины являются пусковым механизмом стрессовой реакции, которая у ряда детей сопровождается истощением регуляторных механизмов функциональной системы адаптации.

 Анализ ЭЭГ показал, что у подростков наблюдаются выраженные особенности в организации ритмической активности мозга, носящие регрессивный характер, что является следствием нарушения баланса корково-подкоркового взаимодействия, обусловленного повышением активности подкорковых структур (Д.А. Фарбер, 1988).

Гормональный дисбаланс у девушек в соотношении андрогенов, эстрогенов, гестагенов вызывает дисменорею. Первичная дисменорея (75% всех случаев дисменореи) не связана с какой-либо патологией тазовых органов и продолжается от нескольких часов до нескольких дней. Этиология болей не установлена, но многие связывают их с усилением активности миометрия матки вследствие усиленной продукции простагландинов (Д.Греф,1994).

Высока распространенность так называемой "болезни отличников", слагающейся из синдромов закрытых помещений, хронической гипоксии и гиперкапнии, гиподинамии, меркуризации и др., острых и хронических форм стрессовых ситуаций приводящих к нарушению гипоталамо-гипофизарной регуляции.

Отрицательные эмоции, сопутствующие стрессу любой природы, существенно утяжеляют его течение за счет дополнительной гиперсекреции катехоламинов и играют нередко определяющую роль в патогенезе стрессовых заболеваний.

К сожалению, весьма многие отрицательные эмоции подростка и вообще современного человека не находят естественной мышечной, поведенческой разрядки, приобретают застойный характер, обусловливая развитие хронических стрессовых состояний. Выдержка… оказывается обеспеченной путем критического напряжения механизмов коркового торможения, но при этом заторможенным или видоизмененным оказывается лишь внешний поведенческий компонент реакции. Ее внутренний вегетативный компонент, т.е. стресс-синдром, мобилизация функций кровообращения, дыхания и.т.д., сохраняется и даже может оказаться более интенсивным и длительным, чем при реализации самой поведенческой реакции.

В механизме стрессовой патологии главную роль играет длительное и значительное повышение концентрации катехоламинов и глюкокортикоидов в циркуляции. Длительный стресс обусловливает выраженную инволюцию тимико-лимфатической системы, угнетает костно-мозговое кроветворение, тормозит механизмы клеточного иммунитета, киллерную активность Т-лимфоцитов, ослабляет эффективность иммунного надзора, способствует развитию вторичных инфекционно-воспалительных процессов.

В последнее время доказана роль стресса в активации ПОЛ. При стрессе возбуждение высших вегетативных центров распространяется на гипофиз и обусловливает активацию симпато-адреномедулярной системы, поступление в циркуляцию избытка катехоламинов, взаимодействующих с адренорецепторами клеточных мембран, и стимулирующих активность аденилатциклазы.

Далее развивается три процесса, имеющих ключевое значение: возрастает вхождение кальция в клетки, расходуются резервы гликогена и включается так называемая липидная триада (активация ПОЛ, фосфолипаз и детергентное воздействие жирных кислот, выделившихся из фосфолипидов под влиянием ферментов. Именно липидная триада обусловливает лабилизацию мембран лизосом и выход из лизосом кислых нуклеаз и протеаз.Продукты ПОЛ-свободные окислительные радикалы, гидроперекиси, органические перекиси, эноксиды и.т.п.,а также фосфолипазы, свободные Ж.К, лизосомальные ферменты вызывают повреждение плазматических клеток.

 Стрессы, как и многочисленные физиологические ситуации, активирующие ПОЛ в большинстве случаев не приводят к серьезным повреждениям биомембран, клеток, органов благодаря наличию иерархии антиоксидантных систем, блокирующих свободнорадикальные реакции. Однако истощение резервных возможностей в подростковом периоде приводит к повышению повреждающего действия ПОЛ.

 Изучение возрастных и половых особенностей СХЛ (спонтанная хемолюминесцентная сыворотка) крови крыс и практически здоровых людей показало, что минимальный уровень СХЛ наблюдается у организмов , достигших половой зрелости и сохраняется стабильным до старения .

 В подростковом возрасте уровень СХЛ повышен, что дает возможность приближенно охарактеризовать состояние про- и антиоксидантнтного равновесия при самых разнообразных состояниях.

 Очевидно, минимуму интенсивности СХЛ сыворотки крови соответствует состояние максимального совершенствования систем регуляции гомеостаза, поддерживающих, в частности, на минимальном уровне и про- и антиоксидантное равновесие.

 Интенсивность СХЛ сыворотки девочек-подростков достоверно ниже, чем у подростков - мальчиков. Эта особенность особей женского пола придает им большую устойчивость в экстремальных ситуациях, обеспечивает более длительное сохранение основных параметров гомеостаза, чем у мужских особей. Присутствие в крови женских половых гормонов, обладающих высокой антиоксидантной активностью, способно объяснить наличие половых различий интенсивности СХЛ.

 Что же происходит с окислительно - антиоксидантным равновесием в организме подростка? Переход отдельных органов и систем, всего организма в режим напряженной деятельности, неизбежно сопряжен с повышенным расходованием энергетических резервов, усилением катаболических процессов. При этом неизбежно возрастают интенсивность клеточного дыхания, ферментативная активность, количество активных форм кислорода - инициаторов и продолжателей цепей ПОЛ. Количество активных ПОЛ возрастает, а с ними увеличивается опасность повреждения мембранных структур. Поэтому возможны нарушения функций нервной, иммунной систем, миокарда и др. органов-мишеней.

 Организму приходиться платить все более дорогую цену за сохранение гомеостаза. Повышается уровень АКТГ, пролактина, повышается уровень надпочечниковых стероидов, снижается уровень ФСГ. В связи с этим, тропные гипофизарный стероидные гормоны оказывают непосредственное угнетающее влияние на иммунокомпетентные клетки и активность иммунной системы.

 По данным иммунологических исследований в подростковом возрасте отмечается наличие иммунодефицита (это пятый критический период иммуногенеза). Клеточное звено иммунитета подавляется под действием половых гормонов. Гуморальное звено стимулируется, снижается иммуноглобулин Е, окончательно формируется слабый или сильный тип иммунного ответа. У подростков повышается чувствительность к микобактериям туберкулеза, отмечается рост хронических воспалительных, аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний (В.В. Фомин, Э.А. Кашуба, 1997).

 Иммунный деффект может быть обусловлен дефицитом неорганических веществ в продуктах питания. Особое значение имеют железо, цинк, медь, йод, селен, магний. Вещества, содержащие железо, необходимы организму для становления защитного иммунитета. Дефицит железа приводит к нарушению Т - клеточной функции (ответ стимулированных фагоцитов лимфоцитов на ФГА, продукция лимфокинов. Функция В- звена обычно сохраняется. Нарушение функций нейтрофилов связано со снижением процесса связывания радикалов и подавлении активности миелопероксидазы.

 Железо принимает участие в жизнедеятельности каждой клетки организма, и его недостаток ведет к морфофункциональным изменениям всех органов и тканей.

 Нарушается продукция секреторного компонента иммуноглобулина А, что было подтверждено исследованиями R.Chandra и соавторами (1977), показавшими замедление его выработки у детей с сидеропенией.

Установлено резкое угнетение клеточного иммунитета как при ЖДА, так и при ЛДЖ (латентный дефицит железа). При этом происходит резкое снижение числа Т - лимфоцитов и их пролиферативной потенции (Л.М. Казакова и др., 1986).

В эксперименте показано, что у детей с ЖДА при ферротерапии нарастает число Т- лимфоцитов, повышается их пролиферативная активность, усиливается кооперативное действие Т и В - лимфоцитов (С..М. Рашидова и др., 1989).

 В подростковом возрасте у каждого третьего ребенка клинически проявляются ЖДА как в явной, так и в латентной форме.

У лиц страдающих сидерропенией, выявлена значительная редукция активности фагоцитоза и переваривающей спопобности нейтрофиллов (Т.З. Марченко, 1982).Снижение бактерицидных свойств гранулоцитов авторы объясняют падением активности миелопероксидазы и катионных неферментных белков, которые наряду с лизоцимом клеток осуществляют разрушение захваченных бактерий.

Среди неспецифических факторов защиты большая роль принадлежит лизоциму. Он осуществляет антимикробную защиту, лизируя Гр (+) кокки, стимулирует фагоцитоз, активирует пролиферативную активность лимфоцитов на бактериальные и грибковые антигены (И.И. Олейник, 1985).

У детей с ЛДЖ и ЖДА в сывортке крови и слюне снижено содержание лизоцима в 2 раза (Л.М. Казакова и др., 1984).

Кроме того, при гипосидерозе нарушается бактерицидная активность сыворотки крови, которая определяется пропердином, лактоферрином и др. компонентами.

Т.о. дефицит железа, как в явной, так и в скрытой форме сопровождается значительным снижением иммунитета и неспецифических факторов защиты. Первое место занимают респираторные вирусные инфекции. Кроме того, при гипосидерозе возникают существенные изменения в ЦНС. При дефиците железа у детей эквивалентно редуцируются все субклеточные фракции мозгового железа, в то время как у взрослых его запасы резистентны к значительному снижению в организме вцелом. Поэтому дефицит железа для растущего организма представляет серьезную проблему, поскольку сказывается на умственном развитии детей, отрицательно влияя на память подростка,его способность сосредоточиться на обучаемом предмете (Н.А. Алексеев, 1988).

 Названные изменения ЦНС связаны с депрессией активности моноаминооксидаз и альдегидоксидаз - ферментов, играющих основную роль в разрушении ложных трансмиттеров (Oskin et al., 1983).

 Цинк имеет особое значение для функции вилочковой железы (изменяется активность сывороточного тимического фактора).

 Дефицит меди в эксперименте приводит к нейтропении, нарушению фагоцитарной активности и пролиферации лимфоцитов.

 Дефицит йода ведет к заболеваниям щитовидной железы и снижению иммунитета.

 При дефиците селена, особенно в сочетании с недостаточностью витамина Е, снижены уровни антител, тимического гормона и антиоксидантной защиты.

Дефицит магния вызывает снижение уровней иммуноглобулинов

G и М.

Таким образом, неадекватное функционирование системы иммунитета у подростков является основой возрастной устойчивости и подверженности организма к заболеваниям вирусной, бактериальной, паразитарной природы, а также различных иммунопатологических реакций – от классических форм иммунодефицита до аллергии. У подростков этому способствуют стрессы, травмы, нервные перегрузки, неустойчивость гормонального гомеостаза и психики. При нарушении адаптационных возможностей возникают те формы иммунопатологии, которые были бы компенсированы в других более благоприятных условиях.

Иммунологическая реактивность каждого ребенка индивидуальна. Это обусловлено наследственными свойствами, полученными от родителей, болезнями ребенка, перенесенными от рождения до полового созревания, индивидуальными особенностями регуляции жизненных процессов.

Если современной наукой в некоторй степени изучены особенности взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем ребенка раннего возраста и взрослого человека, то эти механизмы у подростка не доконца изучены. В монографической литературе, руководствах по иммунологии, изданных за последние 10 лет, библиографической редкостью является любое сообщение, касающееся иммунологии подростка.

Особенность этого периода состоит в том, что именно в этом возрасте организм претерпевает качественные изменения с перестройкой всех систем.

 В подростковом периоде происходят значительные морфофункциональные перестройки таких важных в метаболическом обеспечении организма органов, как гипофиз, надпочечники, щитовидная и поджелудочная железы, характерны высокая активность обменных процессов, усиление кле­точной и тканевой дифференцировки, интенсификация ростовых процессов. Следствием этого является избыточная функциональ­ная активность всех органов и систем в состоянии покоя, обусловливающая низкую, а часто и парадоксальную реактивность к внешним воздействиям, что приводит к снижению функциональных и адаптационных возможностей организма подростков.

 Отмечено, что на этом этапе развития реакции центральной нервной системы на адекватные нагрузки выражены хуже, чем у детей 9-10 лет и взрослых, а нередко чрезмерно усилены и выходят за опти­мальные границы. Изменение реактивности физиологических систем подростка к внешним воздействиям может привести к неблагоприят­ным отклонениям в состоянии здоровья учащихся, что свидетельству­ет о необходимости особо тщательной дозировки нагрузок и медицин­ского контроля за здоровьем школьников на этом этапе развития.

Анализ параметров функционирования физиологических систем подростков выявил снижение адаптационных возможностей организма. Показано, что у подростков, находящихся на на­чальных стадиях полового созревания, увеличивается степень напряжения в функционировании висцеральных систем, что может быть связано как с изменением их метаболизма, обусловленным эндокринными сдвигами, так и с особенностями их регулирования со стороны центральной нервной системы. Нейрофизиологическими исследованиями установлено, что на начальных стадиях полового созревания, характеризующихся значительными изменения­ми в деятельности гипоталамо-гипофизарной системы [Д. В. Колосов, Н. Б Сельверова, 1978], резко повышается активность подкорко­вых диэнцефальных структур, с деятельностью которых свя­зана регуляция висцеральных органов. Это неизбежно должно ска­заться на возможностях их дифференцированного реагирования на нагрузки.

Вместе с тем высокая активность диэнцефальных структур на начальных стадиях полового созревания приводит к сдвигу уста­новившегося баланса корково-подкорковых отношений, что находит свое отражение в особенностях высших нервных и психиче­ских функций подростка. Анализ электрофизиологических показа­телей функционирования центральной нервной системы позволил установить, что в начале подросткового периода вследствие по­вышенной активности диэнцефальных структур мозга и усиления их генерализованного влияния на кору больших полушарии происхо­дит дезорганизация механизмов ло­кальной корковой активации, лежащих в основе внимания и селек­тивного восприятия, ухудшается возможность произвольной регу­ляции сенсорной и двигательной функций, снижаются адаптацион­ные возможности центральной нервной системы и умственная рабо­тоспособность.

#  ВЫВОДЫ

Изучив физиологические особенности пубертатного периода, можно выделить следующие причины, ведущие к изменению реактивности организма, снижению резистентности и иммунодефициту:

1. Бурное развитие гипоталамо-гипофизарной системы приводит к уменьшению ее гормональной активности. Отмечается усиление выработки ФСГ, ЛГ, СТГ, АКТГ, половых и других гормонов.
2. Отмечаются сбои регуляторных функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, гормональный дисбаланс в соотношении андрогенов, эрагенов, гестагенов, преобладание адреналового отдела над хромафинным, увеличение уровня катехоламинов в крови.
3. Повышение катаболических процессов в условиях интенсивного роста пртиводит к снижению резистентности организма.
4. Нестабильность психо-эмоциональрого фона, хронический стресс в условияй повышенной секреции АКТГ и катехоламинов приводят к активации ПОЛ, а несовершенство антиоксидантной защиты влечет нарушение целостности клеточных мембран, в том числе клеток иммунной системы.
5. Моноциты крови подростков страдают от несбалансированного влияния гормонов, недостатка микроэлиментов, ведущего к активации ПОЛ и аутоокислению. Нарушаются основные функции моноцитов (в частности, фагоцитоз) и их связующая роль в межсистемной регуляции.
6. Изменение гомеостаза организма приводит к нарушению адекватного иммунного ответа и снижению адаптационных возможностей организма:
* Наблюдается резкое угнетение клеточного звена иммунитета, связанное с катастрофической инволюцией тимуса под действием половых гормонов.
* В-лимфоциты освобождаются от контролирующего и угнетающего действия Т-супрессоров, что приводит к увеличению числа аутоиммунных заболеваний.
* Изменение соотношения клеточного и гуморального звена в сторону увеличения последнего, снижение выработки иммуноглобулина Е, приводящее к снижению частоты атопических заболеваний.

Морфологическая, вегетативная, функциональная и психологическая нестабильность организма подростка обусловливает уязвимость системы иммунитета в этот период.

Нарушение становления иммунитета в этот период ведет к повышению риска развития патологических процессов и в последующие периоды жизни.

1. Дисбаланс в корково-подкорковых отношениях ЦНС (преобладание процессов возбуждения над торможением, нарушение циркадианной и сезонной периодичности функционирования симпатической и парасимпатической систем) ведет к снижению адаптивных возможностей ЦНС.

# Список литературы

1. Ананенко А.А. Биохимические механизмы реакции фагоцитоза в норме и при патологии у детей. //Вопр. охр. материнства и детства —1983 —№ 8. — С. 37-39.
2. Ананин В.Ф. Биорегуляциянейроэндокринной системы.—М:.Биоритм,—1996.— 94с.
3. Барабой В.А., Брехман И.И. Перикисное окисление и стресс.— С.: Наука, —1992.—148 с.
4. Бережков Л.Ф. Акселерация и состояние детей и подростков.— М.: Медицина,— 1981.— 60 с.
5. Галактионов В.Г. Графические модели в иммунологии. — М. Медицина, 1986. — 236с.
6. Гольдберг Е.Д. Роль тмуса в норме и патологии.— М.: Медицина, 1979. —97с.
7. Громыхина Н.Ю., Крымская Л.Г., Козлов В.А. Роль макрофагов в процессе формирования регуляторных связей между иммунной нервной и эндокринной системами в ходе иммунного ответа. //Институт клинпической иммунологии СОПА МН -Новосибирск —1993.— С. 76.
8. Грутенко Е.В. Иммунитет "за" и "против".— М.: Знание, 1982.— 185с.
9. Гуркин Ю.А. Гинекология подростка.— СПб, 1998.— 552с.
10. Жемакина К.М. Гинекологическая эндокринология — М.: Медицина, 1986.— 445с.
11. Жуковский Н.А. Пока организм формируется.— М.: Медицина, 1985.— 93с.
12. Здродовский П.Ф. Физиологические основы иммуногенеза и его регуляция.— М.: Медицина, 1982.— 86с.
13. Ивановская Т.Е., Зарайтьянс,Леонова Л.В. и др. Патология тимуса у детей.— СПб.: "СОИТС".—1996.—270 с.
14. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология.— М.: Медицина, 1986.— 567с.
15. Казакова Л.М. Дефицит железа и состояние защитных сил организма. //Педиатрия — 1984 —№ 1.— С. 50-53.
16. Кашуба Э.А., Фомин В.В. Вторичные иммунодефицитные состояния. —Екатеринбург, 1997.— 354с.
17. Каюшева И.В. Нейроэндокринные особенности пубертатного периода. //Педиатрия —1980 —№ 2.— С.74-77.
18. Князев Ю.А. Нормативные биохимические, гормональные и иммунологические показатели у детей, справочник.— Екатеринбург, 1998.— 258с.
19. Козинец Г.И., Мкарова В.А. Исследование системы крови в клинической практике.— М.: "Триада-Х",—1998.—480 с.
20. Козловский В.Н., Королев Г.Г. Анатомо-физиологические особенности в подростковом возрасте. — М.: Медицина, 1989.— 21с.
21. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков.—М.:медицинское информационное агенство,—1998.—287с.
22. Корнеева Е.А. Нейрогуморальное обеспечение иммунного гомеостаза.— М.: Медицина, 1978.— 174с.
23. Лозовой В.П., Шергин С.Н. Структурно-функциональная организация иммунной системы.— М.: Медицина, 1981.— 223с.
24. Мамаенков А.Н. Иммунологическая реактивность организма и тип нервной системы.— М.: Медицина, 1970.— 270с.
25. Миллер Д., Дукор П. Биология тимуса.— М.: Медицина, 1967.— 112с.
26. Миллер И. Иммунитет человеческого плода и новорожденного.— Прага, 1983.— 227с.
27. Павлович С.А. Основы иммунологии.— Минск "Вышэйшая школа", 1998.— 114с.
28. Петров Р.В. Иммунология.— М.: Медицина, 1982.— 414с.
29. Петров Р.В. Контроль регуляции иммунного ответа.— М.: Медицина, 1982.— 250с.
30. Поляков В.Е. Лимфатическая система у детей.— М.: Медицина, 1985.— 95с.
31. Ройт А. Основы иммунологии, пер. с англ. – Т.В. Великодворской.— М.: Мир, 1991.— 325с.
32. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста.— М.: Медицина, 1996.— 380с.
33. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.В. Клиническая иммунология детского возраста.— М.: Медицина, 1977.— 275с.
34. Терещенко Е.В. Эндокринные расстройства у юношей и девушек в пубертатном периоде.— М.: Медицина, 1991.— 66с.
35. Томсон Р.А. Последние достижения в клинической иммунологии.— М.: Медицина, 1983.— 495с.
36. Троенко Т.Д. Справочник по акушерско-гинекологической эндокринологии.— Киев "Здоров'я", 1983.— 203с.
37. Фарбер Д.А., Семенова П.К. Физиология подростка.— М.: Медицина, 1988.— 203с.
38. Фелиг Ф. Эндокринология и метаболизм под ред Ф. В 2-х томах, пер. с англ. – В.И. Кондрора.— М.: Медицина, 1985.
39. Фокс А. Иммунитет на всю жизнь.— М.: "Бином", 1996.— 285с.
40. Хью Р.К. Барбер Иммунобиология для практических врачей, пер. с англ. – В.И. Литвинова, А.А. Мороза. — М.: Медицина, 1980.— 351с.
41. Чеботарев В.Ф. Эндокринная регуляция иммуногенеза.— Киев "Здоров'я", 1979.— 157с.