

На правах рукописи

КУДИНОВ СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ

**ИММУНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В НОРМЕ
И ПРИ ЭКТОПИИ ШЕЙКИ МАТКИ**

03.00.13 – физиология

14.00.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

ТЮМЕНЬ – 2006 г.

Работа выполнена в Тюменском филиале государственного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической иммунологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор Юрий Геннадьевич Суховой

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Виктор Васильевич Колпаков

Кандидат медицинских наук, доцент Татьяна Анатольевна Фильгус

Ведущая организация: Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург.

Защита состоится «28» октября 2006 года в 12-30 на заседании диссертационного Совета ДМ 212.274.07 в Тюменском государственном университете по адресу: 625003, г. Тюмень, ул. Пирогова, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки ГОУ ВПО Тюменского государственного университета.

Автореферат разослан «27» сентября 2006 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор биологических наук, профессор

Е.А. Чирятьев

Кудинов Сергей Викторович

**ИММУНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В НОРМЕ И ПРИ ЭКТОПИИ ШЕЙКИ МАТКИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Подписано к печати 26.06.2006 г. Формат 60×84/16 п.л. 1,3
Тираж 150 экз. Заказ №255. Гарнитура «Times New Roman»
Ксерокс ООО «ТюменНИИгипрогаз», Тюмень, ул. Воровского, 2
Лицензия № 02469 от 27.07.2000 г.

Список сокращений

а/т к д/ДНК – антитела к денатурированной ДНК
а/т к н/ДНК – антитела к нативной ДНК
БВ – бактериальный вагиноз
ВИДС – вторичные иммунодефицитные состояния
γ-ИФН – гамма интерферон
ИЛ-4 – интерлейкин четыре
ИППП – инфекции передающиеся половым путем
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛФ – лактоферрин
МЭП – многослойный плоский эпителий
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПЭГ - полиэтиленгликоль
ТФ ГУ «НИИКИ» СО РАМН – Тюменский филиал государственного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической иммунологии» Сибирского отделения Российской академии наук
ФСГ – фолликулстимулирующий гормон
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦЭ – цилиндрический эпителий
Ig - иммуноглобулины
P - коэффициент достоверности
Hsp - белок теплового шока

Актуальность проблемы. Проблема своевременной диагностики заболеваний органов репродуктивной системы у женщин имеет несомненную актуальность и высокую социальную значимость (А. Jemal, et al., 2005, D. M. Parkin, 2005). Состояние репродуктивного здоровья женщин в большой степени зависит от состояния шейки матки, в частности, от функционального состояния ее эпителиального покрова.

Область стыка многослойного плоского эпителия (МПЭ) и цилиндрического эпителия (ЦЭ), является переходной зоной, положение которой меняется в течение жизни женщины. Так у новорожденной, она находится на влагалищной части шейки матки, что расценивается как «физиологическая эктопия». С возрастом происходит метаплазия ЦЭ и смещение переходной зоны к наружному маточному зеву (К. Хетч, Н. Хэкер, 2002).

В то же время нет четких литературных свидетельств, указывающих в каком возрастном периоде женщины происходит завершение данного физиологического процесса.

Поэтому эктопия шейки матки у женщин репродуктивного возраста в одном случае может быть физиологическим состоянием, а в другом —свидетельствовать о возникновении патологического процесса (К. Хетч, Н. Хэкер, 2002; В. Н. Прилепская, 2002, 2004; Е. Б. Рудакова, 2004).

Это подтверждает наличие достаточно высокого разброса частоты встречаемости эктопии шейки матки у женщин детородного возраста (от 38, 8 до 90 % по данным Е. Б. Рудаковой, 2001; 2002).

Возникновение и развитие эктопии шейки матки как заболевания — это сложный и недостаточно изученный процесс. При исследовании источников выявлено, что у авторов нет единого мнения на патогенез эктопии шейки матки. Результаты научных исследований, приводимых в литературе, свидетельствуют о полиэтиологичной природе данного состояния. За весь период изучения эктопии шейки матки выдвигалось несколько патогенетических концепций: воспалительная; гормональная; травматическая (роды, аборт); иммунная (Е. Б. Рудакова, 1996; В. И. Краснопольский с соавт., 1997; П. С. Русакевич, 1998, 2000; В. Н. Прилепская с соавт., 2002, 2004; P. I. Bromfield, J. D. Duncan, 1997). Тем не менее практически все авторы признают роль воспаления в патогенезе эктопии шейки матки (Е. Б.Рудакова, 1996; П. С. Русакевич, 2000; В.Н. Прилепская с соавт., 2002, 2004).

Известно, что в последние годы наблюдается рост частоты встречаемости вторичных иммунодефицитных состояний (ВИДС) (Ю. Г.Суховой, 1998; Р. М. Хаитов, Б. В.Пинегин, 2000), клиническими маркерами которых являются повышенная частота возникновения инфекционно-воспалительных процессов различной локализации и длительность их течения.

В то же время эта категория населения в период отсутствия острых признаков воспалений считается «здоровыми», не находится на диспансерном учете, не получает противорецидивного лечения.

Имеются данные, что ВИДС может выступать в качестве отягощающего фактора в течении многих патологических состояний (С. В. Гольцов с соавт., 2001; Н. В. Кунгуров с соавт., 2002; С. А. Петров, 2000) и формировать так называемый «патологический тандем». В то же время влияние ВИДС на характер течения эктопии шейки матки изучен недостаточно.

Тем не менее эктопия шейки матки по данным многих авторов (Я. Б. Бохман, 1989; П. С. Русакевич, 2000; В. Н. Прилепская, 2004; Н. Dalgic, N. K. Kuscu, 2001; D. M. Parkin, 2005) может способствовать возникновению такого грозного заболевания, как рак шейки матки.

Ежегодно в мире от рака шейки матки умирает около 231 000 женщин и диагностируется около 370 000 новых случаев рака шейки матки (WHO, 2001), а в Российской Федерации умирают до 6 тыс. женщин. При этом максимальное число случаев смертности отмечено в Сибири и Дальневосточном округе (В. Н. Прилепская с соавт., 2005).

Таким образом, несмотря на более чем 100-летнее исследование эктопии шейки матки, многие аспекты этой проблемы требуют дальнейшего изучения. Поэтому, исследование иммуно-эндокринных характеристик фоновых и предраковых заболеваний шейки матки является одной из актуальнейших проблем иммунофизиологии на современном этапе.

Цель работы. Изучить особенности иммунофизиологических характеристик женщин репродуктивного возраста при сочетании ВИДС и эктопии шейки матки.

Основные задачи исследования.

1. Установить региональные характеристики иммунных и эндокринных показателей у женщин репродуктивного возраста г. Тюмени и сравнить их с аналогичными показателями в других регионах.
2. Изучить характеристики иммунных и гормональных показателей в группе женщин репродуктивного возраста и их взаимосвязи с эктопией шейки матки.
3. Исследовать характеристики иммунных и эндокринных показателей в группе женщин репродуктивного возраста и их взаимосвязи при эктопии шейки матки в сочетании с ВИДС.
4. Провести сравнительный анализ иммунных и эндокринных показателей в группах женщин с эктопией шейки матки в зависимости от наличия или отсутствия ВИДС.
5. Изучить репродуктивную функцию женщин с эктопией шейки матки.

Научная новизна.

Впервые определены региональные критерии, характеризующие иммунный (ИЛ-4, γ -ИФН, Ig A, Ig M, Ig G, Ig E, ЦИК с ПЭГ 3,5% и 7,2% , содер-

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Кудинов, С. В. Применение радиохирургического прибора «Сургитрон™» в лечении патологии шейки матки, влагалища и наружных половых органов / С. В. Кудинов // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе». – Москва, 2004. – С. 109-110.
2. Кудинов, С. В. Новые технологии в радиохирургии патологии шейки матки / С. В. Кудинов, Г. Г. Крылов // Материалы международного конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе». – Москва, 2004. – С. 111-112.
3. Кудинов, С. В. Особенности репродуктивной функции у женщин при эктопии шейки матки в сочетании с вторичными иммунодефицитными состояниями / С. В. Кудинов, Г. Г. Крылов, Ю. Г. Суховой // Материалы всероссийской конференции «Иммунология репродукции. Теоретические и практические аспекты». – Иваново, 2005. – С. 201-202.
4. Кудинов, С. В. Эктопия шейки матки и особенности репродуктивной функции у женщин в сочетании с вторичными иммунодефицитными состояниями / С. В. Кудинов, Г. Г. Крылов, Ю. Г. Суховой // Медицинская наука и образование Урала. – 2005. - №5(39). С. 50 – 51.
5. Кудинов, С. В. Некоторые иммуно-эндокринные характеристики эктопии шейки матки / С. В. Кудинов // Международный Конгресс «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии» тезисы. М., 27 – 31 марта 2006. – С. 91.
6. Региональные особенности показателей иммуноэндокринного статуса у женщин репродуктивного периода г.Тюмени / С. В. Кудинов [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2006. - №2 (в печати).
7. Сравнительная характеристика иммуноэндокринного статуса у женщин репродуктивного периода г.Тюмени с другими регионами / С. В. Кудинов [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2006. - №2 (в печати).

Изобретение

Пат. №2230502 Российская Федерация, МПК⁷ А 61 В 18/00, 17,42. «Конизатор» / Кудинов С. В., Крылов Г. Г. – 2002130165; заявл. 11.11.02; опубл. 20. 06. 04, Бюл. № 17 (1ч.).

ВЫВОДЫ

1. Региональные характеристики показателей иммунной и эндокринной систем у женщин репродуктивного возраста г. Тюмени по сравнению с другими регионами (г. Москва, г. Новосибирск, г. Астрахань, г. Донецк, г. Архангельск) обладают рядом особенностей: уровень содержания в периферической крови лактоферрина и ЛГ понижен.
2. Эктопия шейки матки сопровождается изменением ряда показателей иммунной (снижается ИЛ-4, лактоферрина и повышается уровень Ig A, Ig M и Ig G в периферической крови) и эндокринной систем (повышается уровень эстрадиола в сыворотке крови).
3. ВИДС утяжеляет характер и течение эктопии шейки матки, изменяя направленность иммунного ответа, с Th-2 на Th-1 опосредованный.
4. В условиях ВИДС при эктопии шейки матки происходит достоверное снижение уровня эстрадиола в периферической крови.
5. Основные факторы риска возникновения эктопии шейки матки (раннее менархе, раннее начало половой жизни, барьерные методы контрацепции, отсутствие беременности в анамнезе, родовая травма, аборт и их осложнения) коррелируют с показателями иммунной и эндокринной систем, связанность которых усиливается в условиях ВИДС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении эктопии шейки матки необходимо учитывать состояние иммунной системы, в частности, наличие ВИДС.
2. В случаях наличия эктопии шейки матки и ВИДС необходимы лабораторные исследования состояния иммунной и эндокринной систем.
3. При лечении эктопии шейки матки в сочетании с ВИДС целесообразно в комплекс лечебных мероприятий включать иммуномодулирующие препараты.

жание Ig G к н/ДНК и д/ДНК, лактоферрин) и эндокринный (ФСГ, ЛГ, эстрадиол) статусы у женщин репродуктивного возраста для г. Тюмени.

Впервые определено, что ВИДС изменяют направленность иммунного ответа с Th-2 зависимого на Th-1 зависимый при эктопии шейки матки.

Впервые установлена зависимость уровня эстрадиола при эктопии шейки матки от наличия или отсутствия ВИДС. В условиях ВИДС обнаружено снижение эстрадиола в сыворотке крови.

Практическая значимость работы.

При ведении женщин репродуктивного периода с эктопией шейки матки необходимо учитывать функциональное состояние иммунной и эндокринной систем. Разработаны иммунные (повышение уровня антител к д/ДНК и ЦИК с ПЭГ 3,5% в периферической крови, изменение иммунного ответа в сторону Th-1 зависимого) и эндокринные (снижение эстрадиола в сыворотке крови) критерии, развития осложнений течения эктопии шейки матки.

Выявлены клинико-лабораторные маркеры эктопии шейки матки у женщин репродуктивного периода в сочетании с ВИДС.

Разработаны региональные показатели для женщин репродуктивного периода иммунного (ИЛ-4, γ -ИФН, Ig A, Ig M, Ig G, Ig E, ЦИК с ПЭГ 3,5% и 7,2% , содержание антител (Ig G) к н/ДНК и д/ДНК, лактоферрин) и эндокринного (ФСГ, ЛГ, эстрадиол) статусов с учетом постоянного регионального проживания в г. Тюмени.

Положения, выносимые на защиту.

1. Определены региональные особенности иммунных и эндокринных показателей у женщин репродуктивного периода г. Тюмени.
2. Сочетание ВИДС и эктопии шейки матки приводит к изменению вектора направленности иммунного ответа с Th-2 зависимого на Th-1 зависимый. Эндокринная система, также реагирует на это, что сопровождается снижением уровня эстрадиола в сыворотке крови.
3. Наличие ВИДС является отягощающим фактором у женщин репродуктивного возраста с эктопией шейки матки, что сопровождается достоверными изменениями иммунной и эндокринной систем.

Внедрение в практику.

Результаты исследований апробированы и внедрены в практику работы гинекологических отделений ЛО Ц «ТюменНИИгипрогаз», лечебно-диагностического центра «Виртус», лечебно-диагностического центра «Евромед», ООО «Поликлиника консультативно-диагностическая имени Е. М. Нигинского» и филиала ОАО Запсибгазпром «Многопрофильный медицинский центр» ОАО Запсибгазпрома.

Апробация работы и публикации.

Материалы диссертации публиковались на международном конгрессе «Радиоволновая хирургия на современном этапе» (Москва 2004); всероссийской конференции «Иммунология репродукции. Теоретические и практические аспекты» (Иваново 2005); международном конгрессе «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии» (Москва 2006); докладывались на международном конгрессе «Радиоволновая хирургия на современном этапе» (Москва 2004), совместном заседании Совета ТФ ГУ «НИИ клинической иммунологии СО РАМН» и НИИ общей и прикладной криологии ТюмГНГУ (Тюмень, 2006). По теме диссертации опубликовано 7 работ.

Структура и объем работы.

Диссертационная работа изложена на 123 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц и 5 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, глав с характеристикой обследуемого контингента и описанием методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 177 отечественных и 101 иностранных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Контингент и методы исследования

Обследовано 90 женщин репродуктивного периода проживающих в г. Тюмени. Возраст от 18 до 40 лет (в среднем $29,0 \pm 3,1$ лет).

Наличие у обследуемых частого рецидивирования бактериальных и вирусных воспалительных процессов, являющихся клиническими маркерами ВИДС, выявлялось клинико-anamnestическим методом с использованием «Карты первичного обследования», разработанных в НИИ клинической иммунологии СО РАМН (программный пакет «Советующая экспертная система: вторичные иммунодефициты» 1992 (версия 1,2) – НИИ КИ СО РАМН) и модифицированных в Тюменском филиале НИИ КИ СО РАМН.

Гинекологическое обследование включало в себя: клинико-anamnestический метод, осмотр, мазки на степень чистоты влагалищного содержимого и онкоцитологию, обследование на ИППП, кольпоскопию и биопсию.

Проводилась лабораторная оценка иммунного статуса. Количественное определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ) с концентрацией 3,5 % и 7,0 %, уровня интерлейкина-4 (ИЛ-4) и γ -интерферона (γ -ИФН) в сыворотке крови производилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем ProCon производства ООО «Протеиновый контур». Лактоферрин в сыворотке крови определялся на тест-системах Лактоферрин-стрип D-4106 производства ООО «Вектор-Бест». Аутоиммунные антитела класса G (Ig G)

Изучение иммунно-эндокринных взаимоотношений при патологии шейки матки позволяет глубже взглянуть на патологические процессы такого рода, что, в свою очередь, дает возможность более эффективно проводить профилактические мероприятия и лечение заболеваний шейки матки. Трактовка лабораторных данных с учетом региональных особенностей показателей конкретного климато-географического региона дает более объективную информацию о течении и исходах заболеваний.

В клиническую практику был предложен и внедрен алгоритм обследования женщин при эктопии шейки матки для выявления ВИДС и проведения иммунокоррекции (рис.4).

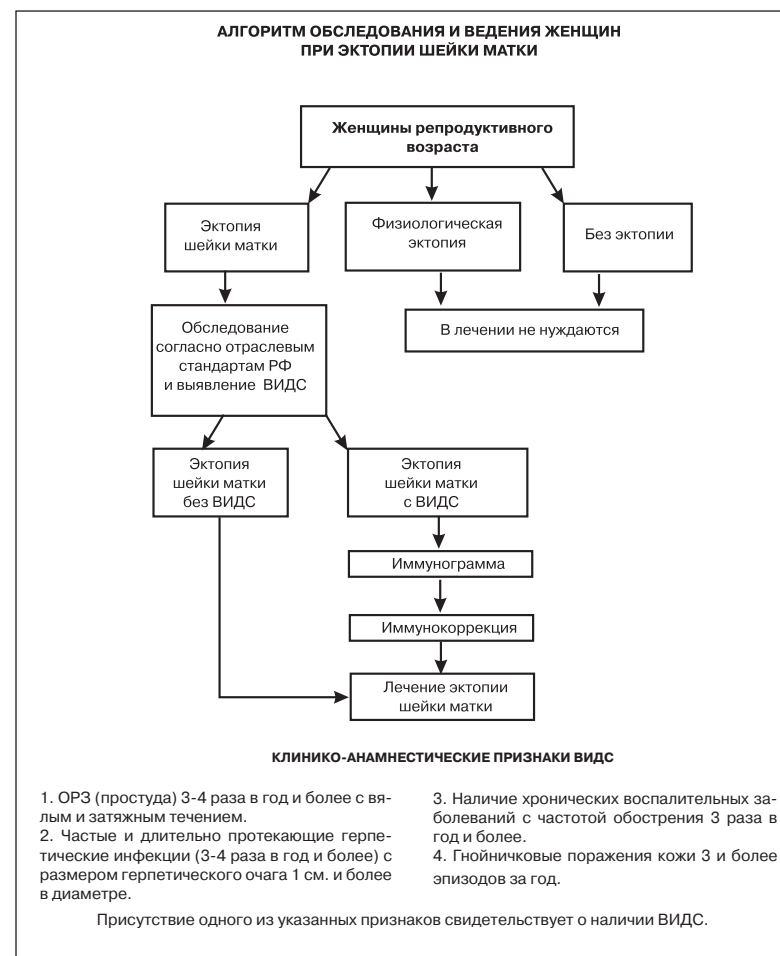


Рис.4. Алгоритм обследования и ведения женщин при эктопии шейки матки

влияние эстрогенов реализуется путем стимулирования продукции тканевых (сывороточных) факторов роста, что, в свою очередь, приводит к пролиферации (В. Н. Дильман, 1983).

Обнаруженные корреляционные связи изучаемых параметров между различными компонентами иммунной и эндокринной систем свидетельствует о более высоком уровне напряженности функционирования обсуждаемых систем (рис. 2; 3).

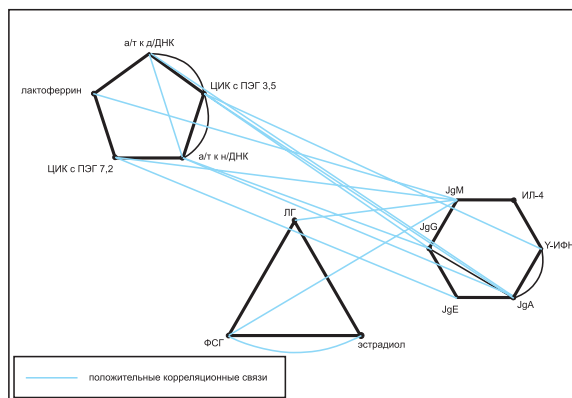


Рис.2. Характеристика положительных корреляционных взаимоотношений между показателями иммунной и эндокринной системы в группе женщин с эктопией шейки матки и ВИДС.

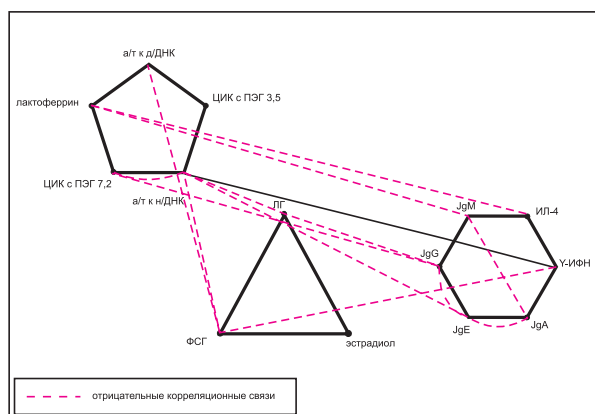


Рис.3. Характеристика отрицательных корреляционных взаимоотношений между показателями иммунной и эндокринной системы в группе женщин с эктопией шейки матки и ВИДС.

к двухпочечной неденатурированной ДНК и денатурированной ДНК в сыровотке крови методом ИФА использовалась тест-система «Вектор ДНК- Ig G- стрип». Концентрацию сывороточных Ig A, M, G определяли методом радиальной иммунодиффузии (РИД) в геле, для определения содержания общего иммуноглобулина E (Ig E) в сыровотке крови был использован «сэндвич»- вариант твердофазного ИФА с использованием набора реагентов для иммуноферментного определения общего Ig E (Ig E), производитель ЗАО «Алкор Био». Определение уровня ФСГ и ЛГ гормонов в сыровотке крови осуществлялось методом твердофазного ИФА. Использовали наборы реагентов «ГонадотропинИФА- ФСГ» и «ГонадотропинИФА- ЛГ», производитель ЗАО «Алкор Био». Все исследования проводились по инструкции производителя. Уровень эстрадиола в сыровотке крови определялся методом ИФА по протоколам, предлагаемым фирмой изготовителем «ADALTIS» (Италия s.p.a.).

Из общего числа обследованных женщин репродуктивного периода было сформировано три группы.

В контрольную группу вошли «практически здоровые» 28 женщин без эктопии шейки матки и клинических признаков иммунной недостаточности в возрасте от 20 до 30 лет (средний возраст $25,0 \pm 3,0$ лет).

Вторую группу составили женщины с эктопией шейки матки без признаков ВИДС: 44 человека в возрасте от 19 до 40 лет (средний возраст $29,5 \pm 3,8$ лет).

Третью группу составили женщины с эктопией шейки матки и клиническими признаками ВИДС: 18 человек в возрасте от 22 до 35 лет (средний возраст $28,5 \pm 3,4$ лет).

На момент обследования анализируемые группы женщин не имели клинических признаков острого воспаления либо обострения хронических воспалительных заболеваний. Клинико-лабораторные исследования проводились в первую фазу менструального цикла.

Полученные данные обрабатывались на ПЭВМ IBM/PC при помощи стандартных статистических пакетов «SPSS 11,5 for Windows» (среднее значение, непараметрическое сравнение по критерию Сьюдента, коэффициента корреляций Спирмена с определением коэффициентов ранговой корреляции, частотный анализ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы было выполнено определение региональных особенностей показателей иммунной и эндокринной систем в группе здоровых женщин, проживающих в г.Тюмени. (Табл. 1).

Таблица 1

Региональные характеристики иммунного статуса, содержания антител к ДНК, лактоферрина и эндокринных показателей

Показатели	Ед. изм.	M±m	δ	Норма		Интервал пограничных значений		Граничные значения	
				НЗ	ВЗ	НИ	ВИ	НГ (месе)	ВГ (боле)
γ-ИФН	ПГ/мл	151,68±13,34	68,0	83,68	219,68	83,67/ 49,68	219,69/ 253,68	49,67	253,69
ИЛ-4	ПГ/мл	0,98±0,24	1,06	0	2,04	0	2,05/ 2,57	0	2,58
Ig A	ГР/л	1,2±0,03	0,17	1,03	1,37	1,02/ 0,94	1,38/ 1,45	0,93	1,46
Ig M	ГР/л	1,5±0,04	0,18	1,32	1,68	1,31/ 1,23	1,69/ 1,77	1,22	1,78
Ig G	ГР/л	12±0,09	0,43	11,57	12,43	11,56/ 11,35	12,44/ 12,64	11,34	12,65
Ig E	Ме/мл	3,55±0,56	2,52	1,03	6,07	1,02/ 0,23	6,08/ 7,33	0,22	7,34
ЦИК с ПЭГ 3,5%	у.е.	26±2,31	11,8	14,2	37,8	14,1/ 8,3	37,8/ 43,7	8,29	43,71
ЦИК с ПЭГ 7,2%	у.е.	284,85±15,65	79,82	205,03	364,67	205,02/ 165,12	364,68/ 404,58	165,11	404,59
а/т к н/ДНК	у.е.	1,02±0,12	0,57	0,45	1,59	0,44/ 0,16	1,60/ 1,87	0,15	1,88
а/т к д/ДНК	у.е.	1,11±0,10	0,49	0,62	1,60	0,61/ 0,37	1,61/ 1,84	0,36	1,85
Лактоферрин	Нг/мл	12,22±0,70	3,54	8,68	15,76	8,67/ 6,91	15,77/ 17,53	6,90	17,54
ФСГ	мМЕ/мл	3,94±0,21	1,08	2,86	5,02	2,85/ 2,32	5,03/ 5,56	2,31	5,57
ЛГ	мМЕ/мл	3,7±0,23	1,19	2,51	4,89	2,50/ 1,91	4,90/ 5,48	1,90	5,49
Эстрадиол	мМЕ/мл	84,71±5,31	27,1	57,61	111,81	57, 60/ 44,06	111,82/ 125,63	44,05	125,37

При сравнении полученных результатов с данными литературы (показатели в других регионах: г. Москве, г. Новосибирске, г. Астрахани, г. Донецке, г. Архангельске) были установлены достоверные различия уровней содержания в сыворотке крови лактоферрина и ЛГ (Табл. 2).

Известно, что концентрация лактоферрина в периферической крови зависит от генотипа популяции человека, от места и условий его проживания (В. Н. Зорина с соавт., 2001). Это подтверждено и нашими исследованиями. Содержание лактоферрина в обследованной нами группе здоровых женщин было достоверно ниже (0,012±0,001 мкг/мл) по сравнению с уровнем лактоферрина у здоровых женщин г. Новокузнецка (0,43±0,06 мкг/мл).

При сравнении показателей эндокринной системы, достоверное различие обнаружено только по уровню содержания ЛГ в периферической крови, уровень которого характеризует функциональное состояние второй фазы менструального цикла.

уровня γ-ИФН в сыворотке крови. При этом содержание ИЛ-4 у женщин с эктопией шейки матки в сочетании с ВИДС было ниже. В группе женщин с ВИДС также определяется достоверное снижение Ig A и Ig E в сыворотке крови. В условиях ВИДС повышается уровень крупных ЦИК в периферической крови, которые сложнее подвергаются самобилизации и выведению из организма. Длительная их циркуляция в кровеносном русле может вызвать различные иммунопатологические состояния (Ю. Г. Суховой, 1998, И. Г. Унгер, 2001).

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязи гуморального звена иммунной системы и параметрами, определяющими клиническую картину эктопии шейки матки при наличии ВИДС. Положительная корреляционная связь прослеживается между уровнем γ-ИФН и количеством абортот (КК = 0,57; p < 0,02), отрицательная взаимосвязь — с повышенной утомляемостью и уровнем γ-ИФН в периферической крови (КК = - 0,61; p < 0,007); положительная корреляция между уровнем иммуноглобулина Ig A в сыворотке крови и воспалительными и дегенеративными процессами в шейке матки (КК = 0,51; p < 0,02) и отрицательная — с Ig M в периферической крови (КК = - 0,53; p < 0,02). Это свидетельствует, что при эктопии шейки матки основные иммунопатологические события, по-видимому, развиваются на слизистой шейки матки. Обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем ЦИК с ПЭГ 7,2% в сыворотке крови и воспалительно-дегенеративными процессами в шейке матки (КК = 0,47; p < 0,04).

Эндокринная и иммунная системы функционируют взаимосвязанно. Значение гормонов в нейроэндокринной системе контроля процессов иммуногенеза достаточно велико и на данный момент не требует дополнительных подтверждений. Тем не менее, до сих пор не изучены все механизмы гормонального контроля иммунных реакции при различных патологических состояниях (С. В. Ширшев, 2002).

Изучение функционального состояния активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы проводилось с помощью определения в крови уровня гормонов. Нами обнаружено, что при ВИДС понижается уровень свободного эстрадиола в сыворотке крови и повышается уровень ФСГ, что, по-видимому, связано с активизацией гипоталамо-гипофизарной системы и повышением синтеза белков теплового шока (Hsp).

Так, в группе женщин с эктопией шейки матки в сочетании с ВИДС (по сравнению с группой «эктопия шейки матки без ВИДС») наблюдается повышение уровня антител (Ig G) к н/ДНК в периферической крови, что может маркировать развитие воспалительных процессов. При этом имеет место стимуляция клеточного звена иммунного ответа, что подтверждает повышение уровня γ-ИФН в сыворотке крови и ЦИК с ПЭГ 3,5%, а так же понижение Ig A. Снижение уровня эстрадиола в периферической крови сопровождается угнетением пролиферативных процессов эпителия шейки матки. Стимулирующее

Таблица 2

Сравнительная характеристика иммунного и эндокринного статусов, содержания антител к ДНК и лактоферрина в различных географических регионах

Показатели	Ед. изм.	M±m (собственные данные)	M±m (другие регионы)
Ig A	ГР/л	1,2±0,03	1,6±0,38 ⁽¹⁾
Ig M	ГР/л	1,5±0,04	1,77±0,3 ⁽¹⁾
Ig G	ГР/л	12±0,09	12,27±0,44 ⁽¹⁾
ЦИК с ПЭГ 3,5%	у.е.	26±2,31	21±1,6 ⁽¹⁾
а/т к н/ДНК	у.е.	1,02±0,12	0,90±0,07 ⁽¹⁾
Лактоферрин	мкг/мл	0,012±0,001	0,43±0,06 ^{(2)*}
ФСГ	мМЕ/мл	3,94±0,21	4,65±0,43 ⁽³⁾
ЛГ	мМЕ/мл	3,7±0,23	7,12±2,11 ^{(3)*}
Эстрадиол	мМЕ/мл	84,71±5,31	93,52±6,8 ⁽³⁾

* - достоверность различия (p < 0,001)
 Примечание: 1. И. В. Хамачанова, А. С. Дворников, 2005;
 2. В.И. Зорина с соавт., 2001;
 3. В. В. Белопасова с соавт., 1998.

Обнаружено, что у лиц с эктопией шейки матки, имеющих клинические признаки ВИДС, инфекции, передаваемые половым путем и бактериальный вагиноз, встречаются достоверно чаще по сравнению с эктопией шейки матки без ВИДС (55,5 ± 11,7 % и 34,4 ± 7,2% соответственно). Это подтверждает и корреляционный анализ. Обнаружено, что частота рецидивов БВ напрямую связана с обострением воспалительных инфекционных заболеваний (КК = 0,4; p < 0,04).

В группе с ВИДС эффективность от ранее применявшихся методов лечения эктопии шейки матки крайне низка, о чем свидетельствует большая длительность данного заболевания. Корреляционный анализ показал, что у этих женщин эффективность лечения эктопии шейки матки связана с наличием и частотой обострения хронических инфекционных воспалительных заболеваний генитальной и экстрагенитальной локализации (КК = 0,54; p < 0,006).

В результате лабораторных исследований установлено, что в условиях ВИДС при эктопии шейки матки имеет место повышение уровня антител к д/ДНК, что, по-видимому, связано с преобладанием дегенеративно-дистрофических процессов эпителия шейки матки. Это же подтверждает и корреляционный анализ. Воспалительные и дегенеративные процессы в шейке матки коррелируют с повышенным уровнем в периферической крови антител к д/ДНК (КК = 0,56; p < 0,01).

В условиях ВИДС при эктопии шейки матки изменяется направленность иммунного ответа (Рис. 1).

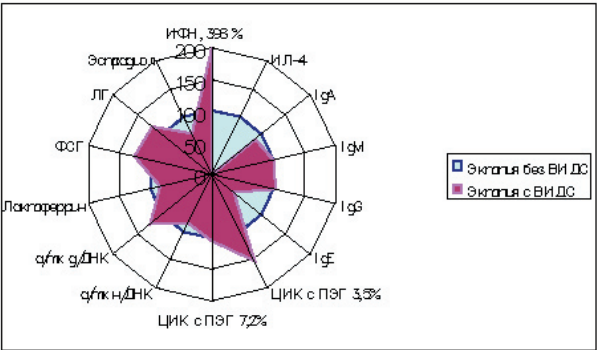


Рис. 1. Изменение направленности иммунного ответа при эктопии шейки матки в условиях ВИДС

Так, если в отсутствии ВИДС имеет место активация в большей степени гуморального звена иммунного ответа, то при ВИДС у женщин с эктопией шейки матки наблюдается повышение Th-1 – опосредованного (клеточного) иммунного ответа. Данное утверждение основано на обнаружении повыше-

Следующим этапом работы было изучение иммунофизиологических характеристик и выбранных лабораторных показателей у женщин репродуктивного периода с эктопией шейки матки. В структуре фоновых процессов шейки матки ведущее место занимает эктопия шейки матки (Отчетная форма №12 МЗ РФ за 1996 и 2000гг.). При проведении корреляционного анализа выявлено, что возникновение и течение эктопии шейки матки достоверно связано с появлением раннего менархе (КК = 0,24; p < 0,05), ранним началом половой жизни (КК = -0,36; p < 0,05), наличием в анамнезе родов и родовой травмы шейки матки (КК = 0,44; p < 0,05), абортов и их осложнений (КК = 0,26; p < 0,05). Это согласуется с данными Е. Б. Рудаковой (1996).

Среди ведущих по значимости факторов риска возникновения эктопии шейки матки отмечается наличие в анамнезе воспалительных процессов шейки матки и влагалища (Е.Б. Рудакова, 1996). Однако при сравнительном анализе мы не обнаружили достоверных различий частоты инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов в данных группах, по-видимому, это связано с высокой распространенностью ИППП в популяции женщин репродуктивного возраста, которые явились объектом нашего исследования.

Выявленная нами заболеваемость женщин ИППП этой возрастной группы (в 45,5 ± 7,5% и 35,7 ± 9,1% случаев в контрольной группе) так же говорит о низком уровне сексуальной культуры населения и о роли ИППП в развитии патологии шейки матки (Новикова Е.Г. с соавт., 2000).

Результаты собственных исследований свидетельствуют о наличии корреляционных взаимосвязей эктопии шейки матки с инфекционно-воспалительными заболеваниями, являющимися клиническими маркерами иммунопатологических состояний: гнойничковыми поражениями кожи (КК = 0,28; $p < 0,05$), грибковыми поражениями слизистых (КК = 0,38; $p < 0,0001$), наличием в анамнезе различных экстрагенитальных заболеваний (КК = 0,47; $p < 0,0001$), заболеваний ЖКТ (КК = 0,40; $p < 0,05$).

Следующим этапом было решено провести анализ некоторых лабораторных характеристик иммунного и эндокринного статусов при эктопии шейки матки (Табл. 3).

Таблица 3

Характеристика гуморального звена иммунного ответа, содержания аутоантител к ДНК, лактоферрина, уровня гонадотропных гормонов и эстрадиола при эктопии шейки матки

Признаки	Ед. измерения	Здоровые (n = 26 человек)	Эктопия шейки матки (n = 44 человека)
γ -ИФН	ПГ/мл	151,68 ± 13,34	8,42 ± 2,28**
ИЛ-4	ПГ/мл	0,98 ± 0,24	0,14 ± 0,07*
Соотношение γ -ИФН/ ИЛ-4		154,78	60,14
Ig A	ГР/л	1,2 ± 0,03	2,21 ± 0,07**
Ig M	ГР/л	1,5 ± 0,04	2,05 ± 0,04**
Ig G	ГР/л	12 ± 0,09	15,67 ± 0,42**
Ig E	МЕ/мл	3,55 ± 0,56	31,82 ± 3,26**
ЦИК с ПЭГ 3,5%	у.е.	26 ± 2,31	13,33 ± 0,81**
ЦИК с ПЭГ 7,2%	у.е.	284,85 ± 15,65	286,5 ± 12,52
а/т к н/ДНК	у.е.	1,02 ± 0,12	1,52 ± 0,07*
а/т к д/ДНК	у.е.	1,11 ± 0,10	1,3 ± 0,07
Соотношение а/т н/ДНК/д/ДНК		0,92	1,17
Лактоферрин	нг/мл	12,22 ± 0,70	8,96 ± 0,83*
ФСГ	мМЕ/мл	3,94 ± 0,21	4,43 ± 0,36
ЛГ	мМЕ/мл	3,7 ± 0,23	2,96 ± 0,31
Эстрадиол	мМЕ/мл	84,71 ± 5,31	177, 87 ± 21,0*

* - достоверность различия (* - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$)

Установлено, что эктопия шейки матки ассоциирована с определенными особенностями клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, о чем свидетельствует снижение уровня Th-1 и Th-2 зависимых иммунных ответов. При этом клеточное звено иммунной системы страдает в большей степени, что маркируется снижением соотношения γ -ИФН/ИЛ-4 в 2,6 раза и повышением уровня Ig A, Ig M, Ig G в сыворотке крови. По уровню лактоферрина можно судить о воспалительных процессах, протекающих в организме.

В исследуемой группе выявлено достоверное снижение уровня лактоферрина в сыворотке крови. Снижение этого показателя в периферической крови при эктопии шейки матки, по-видимому, сказывается на эффективности местного иммунного ответа, что, возможно, способствует хронизации воспалительных процессов в эндометрии.

По мнению ряда авторов, иммунная и эндокринная системы составляют единую метарегулирующую систему (Н. Н. Кеворков, 1995; Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский, 2003; С. В. Ширшев, 2002). Таким образом, выявленные изменения в иммунной системе при эктопии шейки матки с учетом того, что шейка матки является «органом-мишенью» действия эстрадиола, функция и уровень которого регулируется гормонами гипофиза (ФСГ, ЛГ) решено было провести анализ их уровня в сыворотке крови.

Было проведено изучение гормонального статуса ассоциированного с репродуктивной функцией. Выявлено повышение в сыворотке крови уровня эстрадиола. По мнению С. В. Ширшева (2002), эстрадиол обладает противовоспалительным эффектом. Результаты собственных исследований также свидетельствуют об этом. Так обнаружены отрицательная корреляционная связь между уровнем эстрадиола в периферической крови и содержанием антител (Ig G) к д/ДНК (КК = -0,32; $p < 0,02$) и положительная взаимосвязь с уровнем лактоферрина в сыворотке крови (КК = 0,84; $p < 0,0001$). Несмотря на то что уровень эстрадиола в сыворотке крови зависит от уровня гонадотропных гормонов гипофиза (ФСГ, ЛГ), достоверных изменений их уровня в периферической крови обнаружено не было. Это, по-видимому, говорит о наличии местных патологических процессов, без включения в подобный процесс высших звеньев (в частности, гипофиза) регуляции репродуктивной системы.

Проведенный корреляционный анализ показал более высокий уровень сопряженности между анализируемыми лабораторными параметрами в данной группе обследованных женщин по сравнению с параметрами женщин контрольной группы.

Учитывая то, что между состоянием шейки матки и иммунологическими показателями выявлены взаимосвязи, мы предположили, что нарушения иммунной системы могут каким-то образом влиять на состояние эпителия шейки матки. Поэтому следующим этапом было изучение влияния ВИДС на характер и течение эктопии шейки матки.

Было установлено, что вторичные иммунодефицитные состояния у женщин связаны с нарушениями менструальной функции в пубертатном и репродуктивном периодах жизни. В результате корреляционного анализа было установлено, что такой маркер ВИДС, как частота гнойничковых заболеваний кожи, связан с более ранним менархе (КК = -0,38; $p < 0,05$). Так же выявлено, что частота герпетических высыпаний на коже и слизистых оболочках, которые маркируют недостаточность клеточного звена иммунитета, коррелирует с более поздним менархе (КК = 0,39; $p < 0,05$).