

На правах рукописи

БЕЛОВА ТАТЬЯНА ПЕТРОВНА

**ИММУНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРВИЧНОЙ
ДИСМЕНОРЕИ У ЛИЦ ЖЕНСКОГО ПОЛА 15-16 ЛЕТ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ВТОРИЧНОЙ ИММУННОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

03.00.13 – физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Тюмень – 2007

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

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Суховой Юрий Геннадьевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Колпаков Виктор Васильевич

кандидат медицинских наук, доцент
Фильгус Татьяна Анатольевна

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

Защита состоится «26» мая 2007 г. в «9» часов на заседании диссертационного Совета Д.212.274.07 в Тюменском государственном университете по адресу: 625003, г. Тюмень, ул. Пирогова, 3.

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

Автореферат разослан «03» апреля 2007 года.

Ученый секретарь
диссертационного
совета,
доктор
биологических наук,
профессор –



Е.А. Чирятьев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Репродуктивное здоровье уже вышло за рамки интересов только гинекологов. Его охрана становится междисциплинарной задачей, в решении которой должны участвовать врачи разных специальностей. Это выдвигает требования к формированию комплексного подхода к проблеме биологического созревания и его связи с соматическим здоровьем, как основы репродуктивного здоровья девушек (Гуркин Ю.А., 1998).

Ряд авторов (Скорнякова М. Н., 2000; Вихляева Е.М. с соавт., 1997) отмечают, что подростковый период характеризуется максимальной морфофункциональной перестройкой органов и систем, а также отличается повышенной ранимостью и напряжением адаптационных возможностей организма.

Подростковый период является одним из критических в жизни девочек, он характеризуется сменой линейного поступательного развития на бурный ростовой скачек, сочетающийся с энергичной перестройкой и интенсификацией всех функциональных систем и определяет здоровье следующих поколений (Филиппов О.С., Глебова Т.К., Шапранова Э.Д., 2005; Кротин П.Н., Юрьева В.К., Куликова А.М., 2001; Савельева И.С., Волкова О.И., 2001). Особенностью данного периода у лиц женского пола, является становление регулярного менструального цикла. При этом у каждой третьей девушки регистрируются болезненные менструации или дисменорея, которые принимают черты недуга, значительно ухудшающие качество жизни на протяжении всего этого периода (Кучукова М.Ю., Кулаков В.И., 2001; Серов В.Н. с соавт., 2000). Дисменорея занимает одно из ведущих мест в структуре нарушений менструального цикла и представляет собой циклично повторяющийся нейроэндокринный синдром, снижающий, вплоть до ее полной потери, работоспособность девушек во время менструации (Уварова Е.В., Гайнова И.Г., 2004).

В периоде функционального и морфологического созревания очень часто возникает недостаточность функционирования иммунной системы, которая являясь интегральной системой, объективно отражает состояние здоровья (Добродеева Л.К. с соавт., 2004). Наиболее частой иммунопатологией является вторичная иммунная недостаточность, которая определяет развитие часто и длительно протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний. Нарушения иммунной системы, характеризующиеся хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями, многие авторы (Ильина Н.И., Латышева Т.В., Пинегин Б.В., Сетдинова И.Х., 2000) определяют как синдром вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС).

Целым рядом работ показано, что ВИДС усугубляют течение различных физиологических и патологических состояний органов и систем

(Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996). Поэтому влияние ВИДС на характеристики первичной дисменореи является актуальной задачей современной медицины.

Цель работы

Определить иммунофизиологические особенности первичной дисменореи у пациенток 15-16 лет в зависимости от синдрома часто и длительно болеющих (ЧДБ).

Задачи исследования

1. Выявить клиничко-функциональные характеристики первичной дисменореи и их сопряженность с параметрами эндокринной и вегетативной нервной систем.
2. Определить иммунные маркеры характеризующие различные периоды фазы пролиферации менструального цикла у лиц с первичной дисменореей.
3. Оценить влияние часто и длительно протекающей инфекционно-воспалительной заболеваемости в анамнезе на клиничко-функциональные и нейроиммуноэндокринные характеристики первичной дисменореи.
4. Установить влияние ингибитора циклооксигеназы (диклофенака калия) на клинические и иммунные характеристики лиц с первичной дисменореей в зависимости от наличия часто и длительно протекающей инфекционно-воспалительной заболеваемости.

Научная новизна

1. Впервые при изучении первичной дисменореи у лиц женского пола 15-16 лет проведена комплексная лабораторная (γ -интерферон, интерлейкин-4, лактоферрин, IgG к д/ДНК, IgG к н/ДНК, ЦИК с ПЭГ 3,5 %, ЦИК с ПЭГ 7,0 %, IgA, IgM, IgG, IgE) и клиничко-функциональная оценка нейроиммуноэндокринного статуса в группах «дисменорея с ЧДБ» и «дисменорея без ЧДБ».
2. У лиц женского пола 15-16 лет при первичной дисменорее выявлены изменения иммунной системы в зависимости от периода фазы пролиферации менструального цикла (на «пике» боли в 1-2 день цикла выявлено повышение уровня сывороточных IgM и IgE, а при наличии синдрома «ЧДБ», кроме повышения уровня IgM и IgE отмечается снижение лактоферрина).
3. Проведена оценка влияния ингибитора циклооксигеназы, на клинический и иммунный статус лиц женского пола 15-16 лет с первичной дисменореей.

Научное и практическое значение работы

Теоретическая значимость представленной работы заключается в расширении представления о влиянии иммуно-нейро-эндокринной регуляции на течение первичной дисменореи.

Практическая значимость работы заключается в необходимости учитывать выявленные нейроиммуноэндокринные особенности и наличие синдрома «ЧДБ» при обследовании лиц с первичной дисменореей.

Выявлена группа клинико-лабораторных нейроиммуноэндокринных критериев, маркирующих процесс усиления болевого синдрома при первичной дисменорее у лиц 15-16 лет в группах «дисменорея с ЧДБ» и «дисменорея без ЧДБ».

Разработан алгоритм обследования лиц 15-16 лет с первичной дисменореей с учетом иммунного статуса.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Первичная дисменорея является условно-физиологическим состоянием, которое проявляется характерными изменениями со стороны нейроиммуноэндокринной системы (активацией симпатической нервной системы, гемодинамическими изменениями сосудов головного мозга, психо-эмоциональными изменениями, ранним появлением менструаций и «напряжением» гуморального звена иммунной системы).
2. Иммунные изменения являются ранним, чувствительным маркером при первичной дисменорее, в зависимости от периода фазы пролиферации менструального цикла.
3. Синдром «ЧДБ» является отягощающим фактором, оказывающим влияние как на клинико-функциональные характеристики первичной дисменореи, так и на эффективность проводимой терапии.

Внедрение в практику

Результаты внедрены в лечебно-профилактические программы ТФ ГУ «НИИКИ» СО РАМН, ММЛУ «Городской консультативно-диагностический центр», ЗАО МСЧ «Нефтяник». Материалы исследования используются в лекционном курсе «Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков» ФПК и ППС ФГОУ ВПО ТюмГМА.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Международной конференции «Теория и состояния криосферы Земли и прогноз ее изменений» (Тюмень, 2006); Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Тюмень, 2006); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков» (Тобольск, 2005).

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ.

Объем и структура диссертации

Содержание диссертации изложено на 142 страницах машинописного текста, содержит 41 таблицу, 5 рисунков и 2 формулы. Работа состоит из введения, обзора литературы, глав с характеристикой обследуемого контингента и описанием методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 157 отечественных и 124 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В настоящей работе представлены результаты обследования 110 лиц женского пола в возрасте 15-16 лет проживающих в городе Тюмени, из них первую группу составили 34 (30,9%) пациентки с первичной дисменореей и клиническими признаками «ЧДБ», вторую группу - 56 (50,9%) человек с первичной дисменореей и без клинических признаков «ЧДБ». Контрольную группу – 20 (18,2 %) пациенток без дисменореи и клинических признаков «ЧДБ».

Комплексные клиничко-лабораторные, функциональные и инструментальные исследования проведены на базе Тюменского филиала Института клинической иммунологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (СО РАМН), городской клиничко-диагностической (ГКД) поликлиники №11, муниципально-медицинского лечебно-профилактического учреждения (ММ ЛПУ) «Эндокринологический диспансер».

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

Иммунологическое обследование включало 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 в сыворотке крови – методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (С.-Петербург). Уровень лактоферрина (ЛФ), IgG к ВПГ и ЦМВ, а также аутоиммунных антител класса G (IgG) к двухцепочечной денатурированной и денатурированной ДНК, с использованием набора

реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, Е определяли «сэндвич» - вариантом твердофазного ИФА с использованием набора реагентов производства ЗАО «Алкор Био». Определение уровня ФСГ, ЛГ и ПРЛ в сыворотке крови осуществлялось методом твердофазного ИФА с помощью иммуноферментных тест-систем ООО «Алкор-Био» (С.-Петербург), в первой фазе менструального цикла, по инструкции производителя, затем вычисляли разработанный нами коэффициенты объема яичников к уровню ФСГ и ЛГ:

$$\text{ЯФСК} = (V \text{ яичников} \times 100\%) : \text{ФСГ}$$

где, ЯФСК–яичниково-фолликулостимулирующий коэффициент

ФСГ–фолликулостимулирующий гормон, мМе/мл

V–объем яичников, см³

$$\text{ЯЛК} = (V \text{ яичников} \times 100\%) : \text{ЛГ}$$

где, ЯЛК–яичниково-лютеинизирующий коэффициент

ЛГ–лютеинизирующий гормон, мМе/мл

V–объем яичников, см³

Анамнестически изучали появление первой менструации (менархе), количество дней менструации и менструального цикла, характер выделений во время менструации.

Степень морфологических изменений в малом тазу и щитовидной железе оценивалась путем ультразвукового сканирования (УЗС) в первой фазе менструального цикла (4-14 день), с использованием ультразвукового сканера (SSD-1400 «АЛОКА», Япония) по методике фирмы производителя. Исследовали контуры, форму, структуру, расположение, полость, размеры матки (длину, ширину, передне-задний размер), длину, ширину, толщину, объем правого и левого яичников. В щитовидной железе определяли расположение, контуры, эхоструктуру, эхоплотность, наличие или отсутствие узловых патологии, длину, ширину, толщину, объем правой и левой долей, общий объем, толщину перешейка (Демидов В.Н., Зыкин Б.И., 1999; Коколина В.Ф., 2003). По результатам проведенного исследования, пациентки с вторичной дисменореей были исключены из группы наблюдения.

Проводилось реоэнцефалографическое (РЭГ) обследование с использованием аппарата «Нейрон-спектр» (Россия), для изучения пульсового кровенаполнения, венозного оттока, тонуса артерий различного калибра, периферического сопротивления, эластических свойств артерий (Яруллин Х.Х. 1983).

Вегетативные и эмоционально-психические симптомы до и после назначения ингибитора циклооксигеназы, пациенткам предлагалось оценить самостоятельно, путем заполнения разработанных нами анкет.

Определяли вегетативный индекс Кердо (ВИК) для оценки типа реагирования вегетативной нервной системы.

Степень тяжести дисменореи выявлялась путем субъективной оценки болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли, разработанной E. Deligeoglou, G. Creatsas, D.I. Aravantinos (1996), во время менструации до и после приема ингибитора циклооксигеназы (Гуркин Ю.А., 1998).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного клинико-anamnestического обследования выявили, что клиническая картина первичной дисменореи в группе «дисменорея без ЧДБ» отличается от клинических проявлений группы «дисменорея с ЧДБ», это в свою очередь выражается в том, что «ЧДБ» пациентки чаще предъявляли жалобы на сонливость, повышение аппетита, извращение вкуса, рвоту, головную боль, а пациентки группы «дисменорея без ЧДБ» чаще предъявляли другие жалобы - на депрессию, бессонницу, диарею (рис.1.).

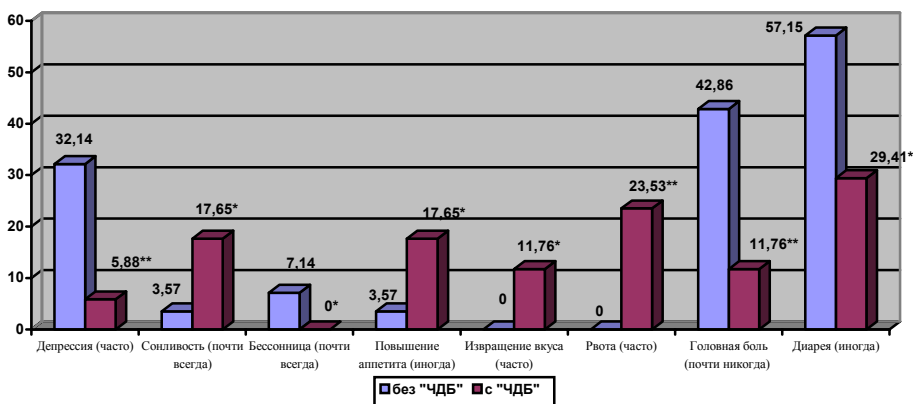


Рисунок 1. Характеристика вегетативных и эмоционально-психических симптомов у лиц с дисменореей (достоверность различий * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

В группе пациенток «дисменорея с ЧДБ», по результатам ультразвукового обследования, выявлено достоверное увеличение размеров и объема щитовидной железы и яичников (рис. 2, 3.), которые не выходили за рамки возрастных норм (Коколина В.Ф., 2003).

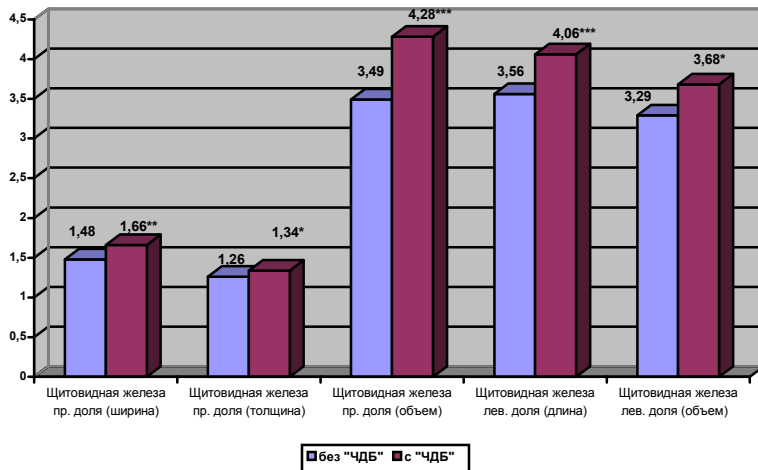


Рисунок 2. Характеристика функциональной диагностики (щитовидной железы) у лиц с дисменореей на 4-14 день фазы пролиферации менструального цикла (достоверность различий * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$).

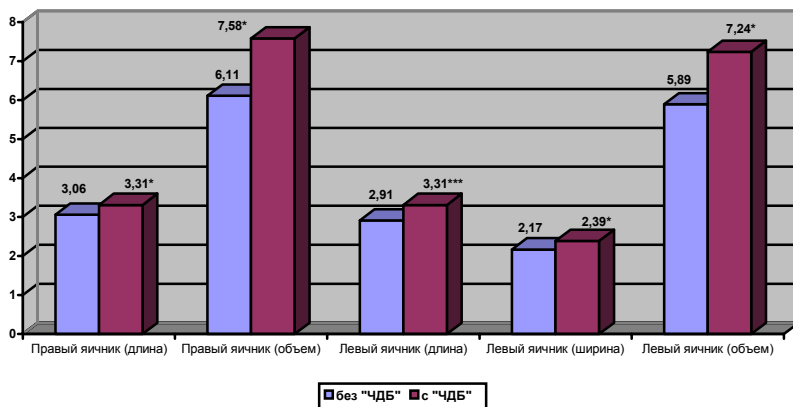


Рисунок 3. Характеристика функциональной диагностики (органов малого таза) у лиц с дисменореей на 4-14 день фазы пролиферации менструального цикла (достоверность различий * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$).

Пациентки группы «дисменорея с ЧДБ» в большем проценте случаев (47,06%) отмечали раннее начало менструаций в 10-11 лет, чем пациентки группы «дисменорея без ЧДБ» (17,86%), и только 11,76% «ЧДБ» лиц отмечали появление первой менструации в 14-15 лет, а также наличие обильных кровянистых выделений во время менструации (23,52%) и увеличение продолжительности менструации более 7 дней (5,88%).

Кроме того, в группах сравнения обнаружены различия по типу реагирования вегетативной нервной системы (ВНС). Так у «ЧДБ» лиц наблюдается преобладание парасимпатического типа реагирования ВНС (ВИК = $-0,20 \pm 0,014$ при $p < 0,001$), а в группе пациенток «дисменорея без ЧДБ» преобладает симпатический тип реагирования ВНС (ВИК = $0,055 \pm 0,004$ при $p < 0,001$).

Разнонаправленность изменений отразилась и на состоянии мозгового кровотока как в системе внутренней сонной артерии, так и вертебробазиллярного бассейна. В системе вертебробазиллярного бассейна у 11,76% «ЧДБ» регистрировалось повышение венозного оттока, у 11,65% - повышение тонуса артерий мелкого калибра, у 35,29% - нарушение периферического сопротивления различного характера. В системе внутренней сонной артерии регистрировались другие изменения: повышение пульсового кровенаполнения как слева (в 11,77%), так и справа (в 11,76%); нарушение венозного оттока различного характера (35,29%).

Показатели иммунной системы зависели от наличия или отсутствия вторичной иммунной недостаточности и от периода фазы пролиферации менструального цикла. Так были обнаружены отличия ряда лабораторных показателей в группах «дисменорея с ЧДБ», «дисменорея без ЧДБ» и в контрольной группе. Полученные результаты свидетельствуют, что уровень Th1 репертуарного цитокина γ -интерферона у лиц с дисменореей был выше чем у здоровых пациенток ($136,77$ пг/мл $\pm 18,47$ по сравнению с $75,82$ пг/мл $\pm 6,32$ при $p < 0,01$). Исследование состояния иммунной системы в разные периоды фазы пролиферации менструального цикла выявили, что при дисменорее на «пике» боли во время менструации (1-2 день) отмечается достоверное повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов М и Е (табл. 1.).

Таблица 1

Характеристика состояния иммунной системы у лиц с дисменореей в различные периоды фазы пролиферации менструального цикла

Показатели	4 – 14 день цикла (n=20)	1 – 2 день цикла (n=20)
Иммуноглобулин А, г/л	$1,2 \pm 0,05$	$1,18 \pm 0,04$
Иммуноглобулин М, г/л	$1,5 \pm 0,05$	$2,04 \pm 0,06^{**}$
Иммуноглобулин G, г/л	$11,98 \pm 0,12$	$11,67 \pm 0,13$

Иммуноглобулин Е, Ме/мл	4,86 ± 1,24	12,46 ± 3,03 *
Лактоферрин, нг/мл	12,23 ± 1,0	12,36 ± 1,87
IgG к д/ДНК, усл.ед.	0,86 ± 0,06	2,41 ± 1,0
IgG к н/ДНК, усл.ед.	0,73 ± 0,09	0,68 ± 0,07
Соотношение IgG д/ДНК к н/ДНК	1,2 ± 0,09	3,5 ± 0,23
ЦИК с ПЭГ 3,5 %, усл.ед.	26,0 ± 3,35	30,56 ± 3,0
ЦИК с ПЭГ 7,0%, усл.ед.	284,78 ± 22,64	309,22 ± 25,02
γ-интерферон, пг/мл	136,77 ± 18,47	129,19 ± 14,7
Интерлейкин-4, нг/мл	2,09 ± 0,90	1,30 ± 0,89
Соотношение γ-интерферона к интерлейкину-4	65,4 ± 6,1	99,4 ± 8,9

Примечание: достоверность различий * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$

Несмотря на то, что первичная дисменорея не связана с органическими изменениями репродуктивной системы и является функциональной (Коколина В.Ф., 2003) в условиях наличия синдрома «ЧДБ», в 1-2 день менструального цикла (на «пике» боли), отмечается повышение уровня сывороточного иммуноглобулина М и значительное понижение уровня мелкодисперстных ЦИК (рис. 4).

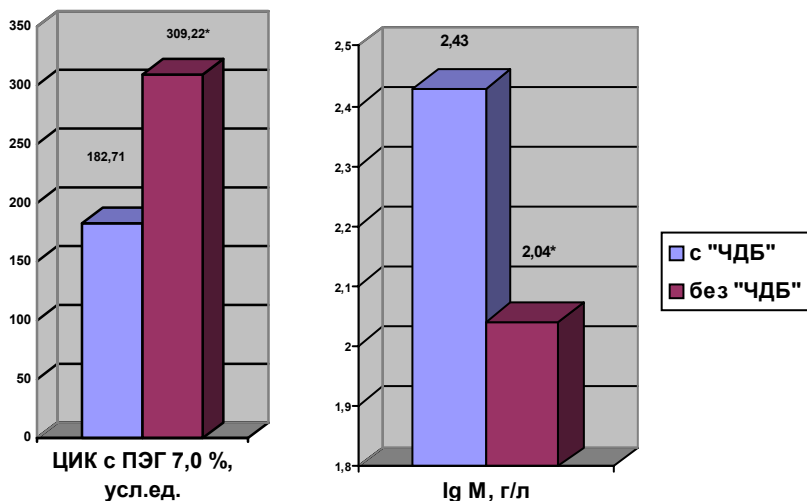


Рисунок 4. Характеристика состояния иммунной системы у лиц с клиническими и без клинических признаков синдрома «ЧДБ» в 1–2 день фазы пролиферации менструального цикла (достоверность различий * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

На 4-14 день менструального цикла в группе «дисменорея с ЧДБ» выявлено снижение уровня аутоантител к нативной и денатурированной ДНК, мелкодисперсных ЦИК и интерлейкина-4. При этом наблюдается повышение уровня лактоферрина и иммуноглобулина М (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика состояния иммунной системы у лиц с дисменореей в фазе пролиферации менструального цикла (4-14 день)

Показатели	Группа «дисменорея без ЧДБ» (n=18)	Группа «дисменорея с ЧДБ» (n=20)
Иммуноглобулин А, г/л	1,2 ± 0,09	1,03 ± 0,07
Иммуноглобулин М, г/л	1,5 ± 0,05	1,99 ± 0,06***
Иммуноглобулин G, г/л	11,98 ± 0,12	11,21 ± 0,6
Иммуноглобулин E, Me/мл	4,86 ± 1,24	2,33 ± 0,96
Лактоферрин, нг/мл	12,23 ± 1,01	18,53 ± 2,57*
IgG к д/ДНК, усл.ед.	0,86 ± 0,06	0,66 ± 0,03**
IgG к н/ДНК, усл.ед.	0,73 ± 0,09	0,49 ± 0,05*
Соотношение IgG д/ДНК к н/ДНК	1,2 ± 0,09	1,3 ± 0,1
ЦИК с ПЭГ 3,5 %, усл.ед.	26,0 ± 3,35	23,09 ± 1,34
ЦИК с ПЭГ 7,0%, усл.ед.	284,78 ± 22,64	199,09 ± 15,67**
γ-интерферон, пг/мл	136,77 ± 18,47	207,75 ± 34,05
Интерлейкин-4, нг/мл	2,09 ± 0,90	0,22 ± 0,15*
Соотношение γ- интерферона к интерлейкину-4	65,4 ± 6,1	944,3 ± 89,0

Примечание: достоверность различий * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

При исследовании иммунного статуса у пациенток группы «дисменорея с ЧДБ» в разные периоды фазы пролиферации менструального цикла (1-2 и 4-14 день), обнаружили изменения в гуморальном звене иммунной системы за счет повышения уровня иммуноглобулинов М и Е. При этом, установлено снижение уровня лактоферрина (рис. 5).

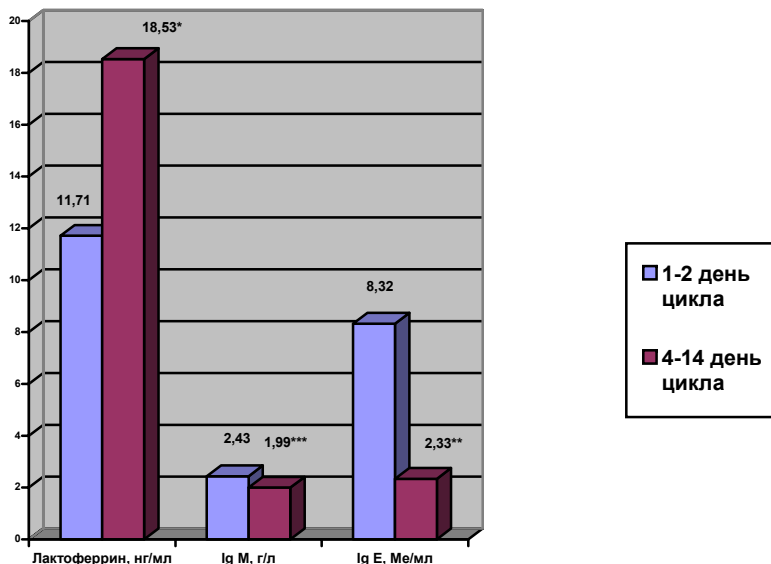


Рисунок 5. Характеристика состояния иммунной системы у лиц с клиническими признаками синдрома «ЧДБ» в разные периоды фазы пролиферации менструального цикла (достоверность различий: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$).

Установлены положительные корреляционные взаимосвязи между наличием синдрома «ЧДБ» и признаками, характеризующими тяжесть дисменореи - рвотой ($КК=0,29$ при $p < 0,05$), сонливостью ($КК=0,30$ при $p < 0,05$), а также между показателями иммунной системы и клиническими характеристиками первичной дисменореи, так уровень интерлейкина-4 коррелирует с таким симптомом первичной дисменореи как быстрая утомляемость ($КК=-0,53$ при $p < 0,05$); уровень лактоферрина – с раздражительностью ($КК=-0,45$ при $p < 0,05$); аутоантитела к денатурированной ДНК – с тошнотой ($КК=0,45$ при $p < 0,05$) и диареей ($КК=0,72$ при $p < 0,001$).

На протяжении многих лет предпочтение при лечении болевого синдрома отдается ингибиторам циклооксигеназы (ЦОГ). К преимуществам этой группы препаратов следует отнести, прежде всего, возможность их

кратковременного использования непосредственно во время приступа боли (Кучукова М.Ю., Кулаков В.И., 2002). Основным препаратом этого ряда для коррекции первичной дисменореи нами был выбран диклофенак калия, в связи с тем, что он нашел успешное применение в ювенильной гинекологии с целью купирования болевого синдрома у девушек с первичной дисменореей.

По результатам проведенного исследования выявлено, что после проведения курса терапии диклофенаком калия, у лиц как с клиническими так и без клинических признаков синдрома «ЧДБ» происходит сдвиг распределения пациентов с дисменореей по степени тяжести, в сторону более легкой степени. Так например, в группе «дисменорея без ЧДБ» пациентов с III степенью тяжести не было, а с 0 степенью тяжести зарегистрировано 28,57% ($p < 0,001$). В группе «дисменорея с ЧДБ», также не было пациентов с III степенью тяжести дисменореи, но при этом процент пациентов с 0 степенью тяжести был меньше 23,53 % ($p < 0,01$).

После лечения изменялась не только степень тяжести дисменореи, но и клиническая симптоматика обследованных. В то же время, положительная динамика со стороны вегетативных и эмоционально-психических симптомов была менее выражена у пациенток группы «дисменорея с ЧДБ», несмотря на проведенные мероприятия, они чаще предъявляли жалобы на тошноту, рвоту, головную боль, вздутие живота, потливость, быструю утомляемость, а также на раздражительность, сонливость, повышение аппетита (рис. 6, 7.).

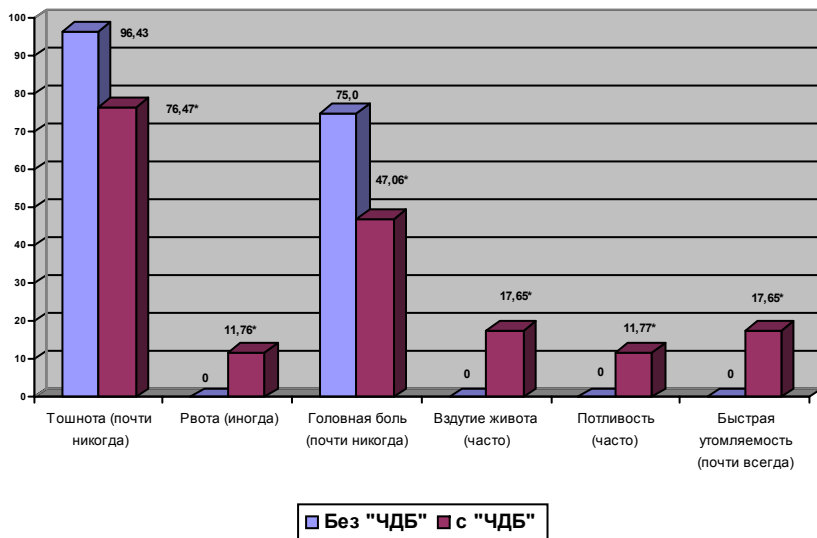


Рисунок 6. Характеристика вегетативных симптомов у лиц с клиническими и без клинических признаков синдрома «ЧДБ» после приема ингибитора ЦОГ (4-5 день) фазы пролиферации менструального цикла (достоверность различий: * - $p < 0,05$).

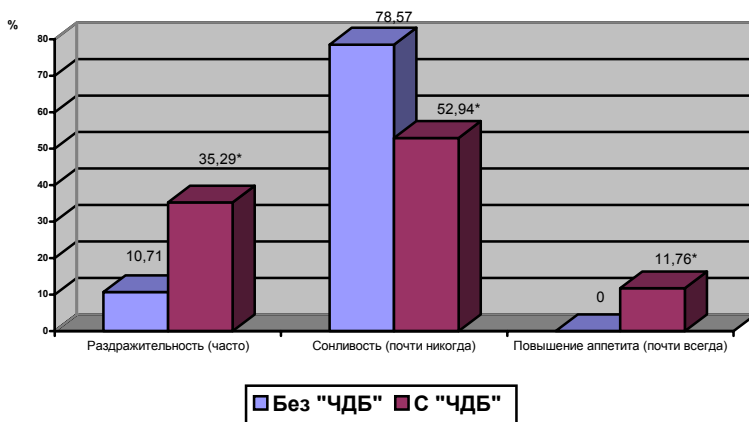


Рисунок 7. Характеристика эмоционально-психических симптомов у лиц с клиническими и без клинических признаков синдрома «ЧДБ» после приема ингибитора ЦОГ (достоверность различий * - $p < 0,05$).

Тонус ВНС как у лиц с клиническими, так и без клинических признаков синдрома «ЧДБ» изменялся в сторону равновесия (баланса) парасимпатического и симпатического отделов, но и после лечения, у пациенток группы «дисменорея с ЧДБ» сохранялась ваготония, а у пациенток группы «дисменорея без ЧДБ» – симпатикотония (рис. 8.).

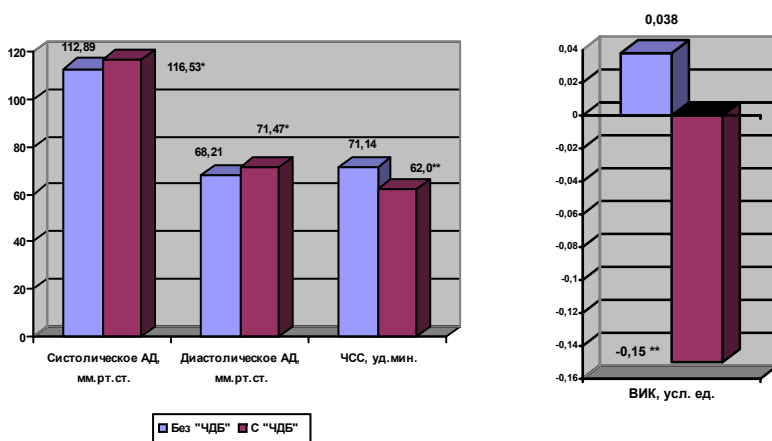


Рисунок 8. Характеристика типа реагирования вегетативной нервной системы по ВИК в группе лиц с дисменореей (4-5 день менструального цикла) после приема ингибитора ЦОГ (достоверность различий: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

По данным лабораторного исследования, после лечения диклофенаком калия (4-5 день менструального цикла) у пациенток группы «дисменорея без ЧДБ» отмечалось понижение в сыворотке крови уровня иммуноглобулина М (1,62 г/л \pm 0,03 по сравнению с 2,04 г/л \pm 0,06 при $p < 0,001$) и мелкодисперстных ЦИК (242,89 усл.ед. \pm 19,75 по сравнению с 309,22 усл.ед. \pm 25,02 при $p < 0,05$). Уровень иммуноглобулина А незначительно повышался (1,3 г/л \pm 0,03 по сравнению с 1,18 г/л \pm 0,04 при $p < 0,05$).

Установлено, что «ЧДБ» лица, по сравнению с группой «дисменорея без ЧДБ» после приема ингибитора ЦОГ (4-5 день менструального цикла) различались также, как и до лечения по следующим параметрам системы иммунитета: уровню IgG к д/ДНК (0,64 усл.ед. \pm 0,05 по сравнению с 1,06 усл.ед. \pm 0,14 при $p < 0,05$), мелкодисперстных ЦИК (147,86 усл.ед. \pm 12,18 по сравнению с 242,89 усл.ед. \pm 19,75 при $p < 0,001$) и IgM (1,93 г/л \pm 0,05 по сравнению с 1,62 г/л \pm 0,03 при $p < 0,001$). Однако ингибитор ЦОГ изменил некоторые характеристики иммунного статуса в анализируемых группах у «ЧДБ» лиц с первичной дисменореей, по сравнению с группой «дисменорея без ЧДБ». Так исчезли достоверные отличия по содержанию в сыворотке крови интерлейкина-4 (2,66 нг/мл \pm 1,81 по сравнению с 1,95 нг/мл \pm 1,04), а уровень лактоферрина (9,07 нг/мл \pm 0,98 по сравнению с 13,91 нг/мл \pm 1,18 при $p < 0,01$) стал достоверно ниже и появились различия в содержании IgA (1,17 г/л \pm 0,04 по сравнению с 1,3 г/л \pm 0,03 при $p < 0,05$) (рис. 9.).

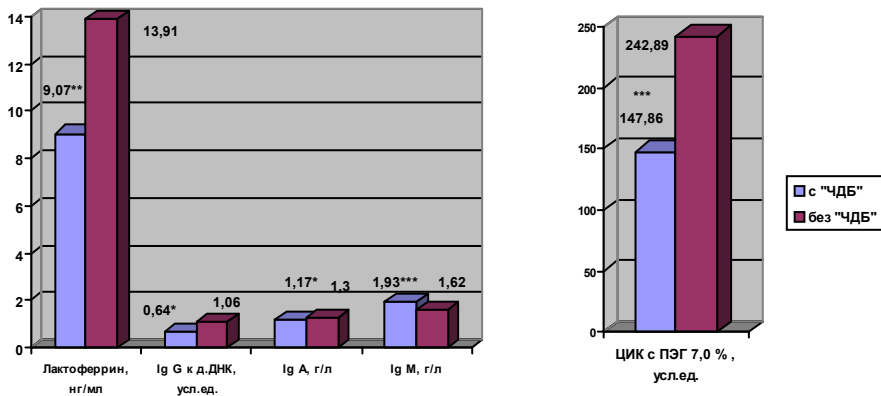


Рисунок 9. Характеристика состояния иммунной системы у лиц с клиническими и без клинических признаков синдрома «ЧДБ» после приема ингибитора ЦОГ (4-5 день) фазы пролиферации менструального цикла (достоверность различий * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$).

Таким образом, первичная дисменорея сопровождается комплексом нейроиммуноэндокринных изменений в которых функциональное состояние иммунной системы занимает одно из важных мест. Нарушение состояния иммунной системы в виде синдрома «ЧДБ», утяжеляет течение первичной дисменореи.

ВЫВОДЫ

1. Первичная дисменорея сопряжена с повышением уровня сывороточного γ -интерферона и активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы.
2. Болевой период маркируется ростом уровня сывороточных IgM и E, а межболевой период – ростом Th1–репертуарного цитокина γ -интерферона.
3. Существенное отличие первичной дисменореи у «ЧДБ» пациентов характеризуется рядом иммунологических параметров: начало болевого периода сопряжено с повышением уровня сывороточного IgM и значительным снижением мелкодисперстных ЦИК, а межболевого периода – снижением уровня интерлейкина-4, антител к н/ДНК, д/ДНК, мелкодисперстных ЦИК и повышением уровня IgM и лактоферрина.
4. Первичная дисменорея в группе «дисменорея без ЧДБ» характеризуется активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы, а у «ЧДБ» – парасимпатическим реагированием вегетативной нервной системы.
5. Клиническое улучшение в связи с применением блокатора ЦОГ сопровождалось динамикой ряда иммунологических показателей: в группе «дисменорея без ЧДБ» – снижением уровня IgM, мелкодисперстных ЦИК, повышением уровня IgA, а у «ЧДБ» лиц – снижением уровня лактоферрина, IgG к д/ДНК, мелкодисперстных ЦИК, IgA и повышением уровня IgM.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании лечебной тактики в группе «ЧДБ» с первичной дисменореей необходимо учитывать наличие увеличенного объема яичников, щитовидной железы, раннее начало менструаций.
2. При планировании лечебной тактики необходимо учитывать состояние вегетативной нервной системы. У пациенток группы «дисменорея без ЧДБ» – симпатический тип реагирования ВНС, а у пациенток группы «дисменорея с ЧДБ» – парасимпатический.
3. Иммунологическое обследование при первичной дисменорее необходимо для объективной оценки как фазы процесса, так и эффективности лечебно-корректирующих мероприятий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Белова, Т.П. Динамическая системная оценка здоровья девочек и девушек / Т.П. Белова, В.Ф. Игошев, В.А. Иванович, А.Ю. Рудзевич // Научный вестник Тюменской медицинской академии. – 2003. – № 8 (30). – С. 114-115.
2. Белова, Т.П. Характеристика дисменореи в зависимости от наличия вторичных иммунодефицитных состояний / Т.П. Белова // Материалы конференции, посвященной 25-летию Центральной научно-исследовательской лаборатории Челябинской государственной медицинской академии «Новые лабораторные технологии в диагностике и лечении заболеваний человека». – Челябинск, 2006. – С. 115-120.
3. Белова, Т.П. Ювенильная дисменорея у девочек и девушек в зависимости от наличия вторичных иммунодефицитных состояний / Т.П. Белова // Академический журнал Западной Сибири. – 2006. - № 1. – С. 31-34.
4. Белова, Т.П. Особенности течения дисменореи у девочек и девушек с вторичным иммунодефицитным состоянием / Т.П. Белова // Тезисы докладов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 3-7 апреля 2006. – С. 67-68.
5. Белова, Т.П. Дисменорея: Особенности реагирования вегетативной нервной системы у лиц 15-16 лет в зависимости от наличия вторичного иммунодефицитного состояния / Т.П. Белова, Ю.Г. Суховой, С.А. Петров // Врач – аспирант. – 2006. – Вып. 5. – С. 219-225.
6. Белова, Т.П. Влияние геоклиматических условий севера на течение дисменореи у лиц с вторичным иммунодефицитным состоянием / Т.П. Белова, Ю.Г. Суховой, С.А. Петров // Материалы международной конференции «Теория и практика оценки состояния криосферы земли и прогноз ее изменений». – Тюмень, 29-31 мая 2006. – С. 323-325.
7. Белова, Т.П. Дисменорея: лабораторная диагностика у девочек и девушек 15-16 лет в зависимости от наличия вторичных иммунодефицитных состояний / Т.П. Белова, Ю.Г. Суховой, С.А. Петров // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2006. - № 2-3. – 60 с.
8. Белова, Т.П. Характеристика показателей иммунной системы при дисменорее у девушек на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов от наличия вторичных иммунодефицитных состояний / Т.П. Белова // Материалы VI Всероссийской конференции молодых ученых «Проблемы

фундаментальной и прикладной медицины приполярного региона». – Новосибирск, 12-16 июня 2006. – 12 с.

9. Белова, Т.П. Клинико-иммунологические характеристики первичной дисменореи / Т.П. Белова, Ю.Г. Суховой, С.А. Петров // Медицинская наука и образование Урала. – 2007. - №1 (45). – С. 10-13.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ВИДС - вторичное иммунодефицитное состояние
ВПГ - вирус простого герпеса
ВНС - вегетативная нервная система
ВИК - вегетативный индекс Кердо
ВАШ - визуально-аналоговая шкала боли
д/ДНК - денатурированная дезоксирибонуклеаза
ИФА - иммуноферментный анализ
КК - коэффициент корреляции
ЛФ - лактоферрин
ЛГ - лютеинизирующий гормон
н/ДНК - нативная дезоксирибонуклеаза
ПЭГ - полиэтиленгликоль
ПРЛ - пролактин
РЭГ - реоэнцефалография
Р - коэффициент достоверности
РЭГ - реоэнцефалография
РИД - радиальная иммунодиффузия
ТФ ГУ «НИИКИ» СО РАМН - Тюменский филиал государственного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической иммунологии» Сибирского отделения Российской академии наук
УЗС - ультразвуковое сканирование
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ - цитомегаловирус
ЦОГ - циклооксигеназа
ЦНС - центральная нервная система
ЧДБ - часто и длительно болеющие лица
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЯФСК - яичниково-фолликулостимулирующий коэффициент
ЯЛК - яичниково-лютеинизирующий коэффициент
Ig - иммуноглобулин
γ-ИФН - гамма-интерферон
Th - Т-хелперы
IL-4 - интерлейкин-4
V - объем яичников

БЕЛОВА Татьяна Петровна
(03.00.13 –физиология)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Подписано в печать 26.03.2007 г. Формат 60×84/16
Уч.-изд. л. 1,4 Усл.печ. л. 1,7 Тираж 120 экз. Заказ № 137.
Гарнитура «Times New Roman»
Ксерокс ООО «УК Дэлвэй Менеджмент»,
г. Тюмень, ул. Первомайская, д.6, оф. 811