

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.146:612.017.1] – 078.33(045)

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ФОНОВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

С.Н. Грибова – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета; **Г.И. Хрипунова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета СГМУ доктор медицинских наук, профессор; **Н.Б. Захарова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией, доктор медицинских наук, профессор. E-mail: svgribova@yahoo.com

PECULIARITIES OF CHANGES OF IMMUNOREGULATORY SYSTEM OF WOMEN WITH BACKGROUND PATHOLOGY OF UTERINE CERVIX (NA)

S.N. Gribova – Saratov State Medical University, Department of Obstetrics and Gynaecology of Pediatric Faculty, Post-graduate; **G.I. Khripunova** – Saratov State Medical University, Head of Department of Obstetrics and Gynaecology of Pediatric Faculty, Professor, Doctor of Medical Science; **N.B. Zakharova** – Saratov State Medical University, Head of Central Scientific Research Laboratory, Professor, Doctor of Medical Science. E-mail: svgribova@yahoo.com

С.Н. Грибова, Г.И. Хрипунова, Н.Б. Захарова, Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, №1, с. 49-51.

Проведено сравнительное исследование содержания цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- λ , ФНО- α во взвеси клеточного материала с поверхности псевдоэрозии шейки матки. Установлено, что основную роль в развитии псевдоэрозии шейки матки играет недостаточная активация местных защитных факторов иммунной системы, отмечен дисбаланс продукции цитокинов в сторону провоспалительных факторов.

Ключевые слова: заболевания шейки матки, локальный иммунитет, цитокины.

S.N. Gribova, G.I. Khripunova, N.B. Zakharova, Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2009, vol. 5, №1, p. 49-51.

A comparative research of cytokines IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, INF- λ , TNF- α and its concentration in cellular material suspension on surface of pseudo erosion of uterine cervix was carried out. It was clarified that inefficient activation of local protective factors of immune system plays the main role in clinical behavior of pseudo erosion of uterine cervix. Imbalance of cytokines output to pro-inflammatory factors was observed.

Key words: diseases of uterine cervix, local immunity, cytokines.

В настоящее время возрастание частоты предраковых и злокачественных новообразований обусловлено сочетанием фоновой патологии шейки матки с хроническим цервицитом [2]. Частота цервицитов, обусловленных бактериальным инфицированием, составляет 40-50% [1].

Если самоочищающаяся система влагалища и шейки матки не справляется с разрешением острого воспаления, то возникает хронический воспалительный процесс, который способствует развитию в многослойном плоском эпителии дистрофических изменений, инфильтрации стромы лейкоцитами и лимфоцитами, нарушению межклеточных контактов, снижению герметизации покровного эпителия. При хроническом воспалении снижается герметизация покровного эпителия, уменьшается количество гликогена и нарушается дифференциация клеток в процессе метаплазии. Параллельно развивается вторичный местный иммунодефицит клеточных и гуморальных иммунных реакций [3, 4]. Таким образом, неспецифическая бактериальная флора, колонизирующая половые пути, выступает в роли иницирующего кофактора в этиологии и патогенезе предрака и рака шейки матки и способствует развитию осложнений после лечения [4].

Слизистые оболочки половых путей женщины подвергаются постоянному воздействию разнообразных антигенов-аллергенов, к числу которых относятся патогенные бактерии, химические и физические канцерогены. Поэтому кроме анатомических особенностей, обеспечивающих защиту внутренней среды, шейка матки является основным звеном локального иммунитета [5, 7]. Автономная иммунная система

шейки матки представлена лимфоидными структурами, макрофагами стромальных тканей и гуморальными факторами [5]. Состояние эпителиального барьера шейки матки регулируется цитокинами, образующими цитокиновую сеть в половых путях женщины. Модуляция цитокиновой оси зависит от инфекции, генетического полиморфизма цитокиновых генов, стресса, питания, экологических факторов, которые вносят вклад в количественные различия в величине и профиле цитокинового ответа [6].

Цель исследования: уточнение состояния локального иммунитета шейки матки, а также определение роли воспаления и неблагоприятных факторов внешней среды в развитии и течении фоновых заболеваний шейки матки, в зависимости от экологического состояния зоны проживания.

Материалы и методы исследования: проведено комплексное обследование 220 рожавших женщин в возрасте от 25 до 44 лет. Для изучения особенностей изменения иммунорегуляторной системы пациентки были разделены на четыре группы. В основную группу вошли 97 женщин, которые родились, работали и проживали в экологически неблагоприятном районе г. Саратова. Группа сравнения включала 81 женщину из района относительно экологического благополучия. Контрольную группу составили 42 здоровые женщины, у которых не было выявлено патологических изменений на шейке матки и признаков генитальных инфекций. Контрольная группа была разделена на 2 подгруппы: в группу контроля А включены 22 женщины из экологически неблагоприятного района, в группу контроля В – 20 женщин из экологически благополучного района. Отбор боль-

ных, включенных в проспективный анализ, произведен на основании комплексного обследования, которое включало в себя: гинекологическое обследование по общепринятой методике; общеклиническое и бактериологическое исследование; цитологическое исследование Рар-мазков; ПЦР-диагностику ИППП, в том числе обследование на ВПЧ, ВПГ; простую и расширенную кольпоскопию.

Забор клеточного материала с поверхности псевдоэрозии для иммунологического исследования производили в фолликулиновую фазу цикла путем аппликаций стерильной фильтровальной бумаги размером 1,2 x 1,2 см, которую удаляли с поверхности эктоцервикса с помощью пинцета. Количество взятого материала с поверхности ткани составляло 5-5,5 мг. Клеточный материал с поверхности ткани в количестве 5-5,5 мг, помещали в пробирки типа «Эппендорф», заполненные 1,0 мл 0,155 молярного раствора хлорида натрия. Исследование содержания цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ИНФ- λ) в полученной взвеси производили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Результаты выражали в пг/мг полученного клеточного материала.

Полученные цифровые данные подвергнуты статистическому анализу. В работе использованы методы непараметрической статистики. Значимость различий вариационных рядов в связанных попарно выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение групп по этим показателям производили с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента, критический уровень значимости принимался менее или равным 0,05.

Результаты исследования. Содержание цитокинов в клеточном материале с поверхности шейки матки до проведенного радиохирургического лечения представлено в таблице.

Анализ полученных данных показал, что у пациенток основной группы и группы сравнения имеют место значимые изменения цитокинового профиля в клеточном материале с поверхности псевдоэрозии. Такие изменения содержания цитокинов свидетельствуют о том, что далеко не все клеточные структуры, участвующие в воспалительном процессе на уровне шейки матки, обеспечивают полноценность функционирования местных защитных факторов и данный процесс способствует хронизации воспалительного процесса. Можно считать, что на уровне шейки матки появление псевдоэрозии – это результат хронического воспалительного процесса слизистых оболочек и, возможно, так называемой скрытой инфекции слизистой оболочки шейки матки.

Так, у здоровых женщин отмечен подъем содержания интерлейкина-1 β , у пациенток основной группы – до 11,0% от уровня нормы, $p < 0,001$, в группе сравнения – до 10,6% от уровня нормы, $p < 0,001$. Как известно, ИЛ-1 β – это важнейший цитокин, регулирующий местный воспалительный процесс и заживление ран. По-видимому, снижение его содержания в клеточном материале с поверхности псевдоэрозии шейки матки свидетельствует о недостаточности клеточных механизмов, приводящих к затяжному течению заболевания и медленной регене-

рации тканей и эпителизации. Действительно, как показали результаты цитологического исследования мазков-отпечатков с поверхности псевдоэрозии, в цитограммах имели место признаки вялотекущего воспалительного процесса, отмечено снижение количества макрофагов, лимфоцитов, наличие деструктивных форм эпителиальных клеток.

На этом фоне также имел место подъем содержания ИЛ-6. Так, ИЛ-6 у пациенток основной группы был увеличен до 195,7% от уровня нормы, $p < 0,001$, у пациенток группы сравнения – до 264,2% от уровня нормы, $p < 0,001$. Как известно, ИЛ-6 можно рассматривать как про-, так и противовоспалительный цитокин. Он вырабатывается не только клетками иммунной системы, но и вспомогательными клетками, обладающими иммунными функциями. По-видимому, его подъем в клеточном материале с поверхности псевдоэрозии шейки матки свидетельствует о активации эпителиальных клеток, которые при фоновой патологии приобретают свойства иммунокомпетентных клеток и сами начинают выделять цитокины.

Увеличение содержания ИЛ-8 у пациенток основной группы до 161,4% от уровня нормы, $p < 0,001$, у пациенток группы сравнения до 149,2% от уровня нормы, $p < 0,001$, свидетельствует об активации клеточных структур поверхности псевдоэрозии, прежде всего таких как полиморфноядерные лейкоциты. Известно, что повышенный уровень ИЛ-8 ассоциируется с хроническими и острыми воспалительными состояниями, поэтому можно предположить, что высокий уровень ИЛ-8 у пациенток основной группы свидетельствует об обострении местного хронического воспалительного процесса. Данные литературы свидетельствуют о том, что повышение уровня ИЛ-8 связано с цервикальным раком, поэтому недостаточность местных механизмов иммунного ответа у пациенток основной группы способствует возникновению онкогенноопасной ситуации на уровне шейки матки.

Подъем содержания ИНФ- λ у женщин основной группы до 547,6% от уровня нормы, $p < 0,001$, у пациенток группы сравнения до 328,6% от уровня нормы, $p < 0,001$, свидетельствует о активации противовирусной защиты на уровне шейки матки и притоке макрофагов в патологический очаг.

Наибольший подъем ФНО- α отмечен у женщин основной группы, до 227,3% от уровня нормы, $p < 0,001$. У пациенток группы сравнения подъем ФНО- α достигает 131,8% от уровня нормы, $p < 0,001$. Повышение данного показателя свидетельствует о деструкции тканевых структур в очаге повреждения и хронизации воспалительного процесса.

Таким образом, совершенно очевидно, что в развитии псевдоэрозии шейки матки основную роль играет недостаточная активация местных защитных факторов иммунной системы. По-видимому, первичным является смещение баланса цитокинов в сторону провоспалительных факторов. Также отмечается активация эпителиоцитов и приобретение ими свойств иммунокомпетентных клеток. Низкая активность выработки ИЛ-1 β приводит к неполноценной регенерации раневой поверхности. Необходимо отметить, что данные процессы наиболее выражены в основной группе, т.е. у женщин, проживающих в экологически неблагоприятном районе города.

Содержание цитокинов в клеточном материале с поверхности патологического очага на шейке матки у пациенток с фоновыми заболеваниями

Показатель (пг/мл)	Основная группа, $M \pm \sigma$	Группа сравнения, $M \pm \sigma$	Группа контроля А, $M \pm \sigma$	Группа контроля В, $M \pm \sigma$	Достоверность p
ИЛ-1 β	36,91 \pm 4,61	35,44 \pm 5,84	333,17 \pm 1,70	334,32 \pm 2,55	$p > 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$

Продолжение таблицы

Показатель (пг/мл)	Основная группа, М±σ	Группа сравнения, М±σ	Группа контроля А, М±σ	Группа контроля В, М±σ	Достоверность р
ИЛ-4	8,38±0,42	46,61±3,64	24,24±0,44	25,42±1,82	p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ИЛ-6	72,19±4,42	97,45±4,66	40,09±1,58	36,92±1,99	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ИЛ-8	574,91±9,2	532,57±5,56	362,85±3,20	356,91±5,38	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
γ-ИНФ	11,52±1,01	6,87±0,84	2,75±0,36	2,07±0,28	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ФНО-α	5,01±0,42	2,87±0,32	2,47±0,25	2,25±0,26	p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Примечание: р – рассчитывается по отношению к пациенткам группы контроля А и группы контроля В; р₁ – основной группы и группы контроля А; р₂ – группы сравнения и группы контроля В; р₃ – основной группы и группы сравнения

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова, В.А. Туманова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – №5. – С. 39-41.
2. Казачкова, Э.А. Этиология, патогенетические аспекты, оптимизация диагностики и терапии хронических цервицитов / Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков, Б.И. Медведев / /Мать и дитя: Мат. VI Всерос. форума. – М., 2004. – С. 367-368.
3. Костава, М.Н. Роль воспаления в диагностике и лечении патологии шейки матки / М.Н. Костава // Гинеколог. – 2005. – №12. – С. 27-30.
4. Рудакова, Е.Б. Псевдоэрозия шейки матки / Е.Б. Рудакова // Практическая гинекология. Клинические лекции / Под. ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилеп-

кой. – 3-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 40-48.

5. Сенчук, А.Я. Показатели местного гуморального иммунитета до и после лечения воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища / А.Я. Сенчук // Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей: Мат. науч.-практ. конф. – Киев, 2004. – С. 64-66.

6. Сухих, Г.Т. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2006 (прил.). – С. 17-24.

7. Умаханова, М.М. Современные представления об этиологии и патогенезе гормонально зависимых эктопий шейки матки / М.М. Умаханова, А.М. Торчинов // Гинеколог. – 2004. – №7. – С. 33-39.

УДК 618.3—008.6

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА В РАЗВИТИИ ГЕСТОЗА (КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Л.Ю. Давидян – ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет, Институт медицины, экологии и физической культуры, профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины, доктор медицинских наук; **Е.Н. Маланина** – ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет, Институт медицины, экологии и физической культуры, аспирант кафедры последипломного образования и семейной медицины; **Р.М. Хайруллин** – ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет, Институт медицины, экологии и физической культуры, заведующий кафедрой нормальной и патологической анатомии, профессор, доктор медицинских наук; **А.Ю. Богдасаров** – ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет, Институт медицины, экологии и физической культуры, профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины, доктор медицинских наук; **В.А. Селифонов** – ММУ Городская клиническая больница №1, г. Ульяновск, врач ультразвуковой диагностики. E-mail: a.bogdasarov@mail.ru

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF GROWTH FACTORS IN THE GESTOSIS DEVELOPMENT (CLINICAL RESEARCH)

L.U. Davidyan – Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Department of Postdiploma Education and Family Medicine, Professor, Doctor of Medical Science; **E.N. Malanina** – Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Department of Postdiploma Education and Family Medicine, , Post-graduate; **R.M. Khairullin** – Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Head of Department of Normal and Pathological Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science; **A.U. Bogdasarov** – Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Department of Postdiploma Education and Family Medicine, Professor, Doctor of Medical Science; **V.A. Selifonov** – Ulyanovsk Clinical Hospital №1, Ultrasonic Diagnostics Physician. E-mail: a.bogdasarov@mail.ru