

К ВОПРОСУ О ПРИЧИНАХ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН

А. А. Лукач, О. А. Миняйло, С. В. Ольховикова

Уральская государственная медицинская академия, городская клиническая больница № 40
(главрач – докт. мед. наук Ф.И. Бадаев), г. Екатеринбург

Этиология гиперпластических заболеваний репродуктивной системы до настоящего времени окончательно не решена. На это указывает большое количество разнообразных теорий, а такие этиологические предпосылки, как дисфункция системы *гипоталамус–гипофиз–надпочечники–яичники* в совокупности с «нарушением гомеостаза и обмена веществ», можно смело отнести практически к любому патологическому процессу в организме [12]. Одним из малоизученных факторов в возникновении и развитии гиперпластических процессов в органах репродукции является роль инфекций. В литературе встречаются редкие предположения о возможной роли инфекций в генезе данной патологии [9, 11]. Частыми находками при обследовании больных с гиперпластическими процессами до 2000 г. были хламидии [13, 14]. В настоящее время наиболее часто лабораторным путем обнаруживаются микоплазмы [4, 5]. Многочисленные исследования до настоящего времени не привели к однозначному ответу о патогенности микоплазм в гинекологической патологии. В то же время выявление микоплазм при гиперпластических процессах репродуктивной системы является мотивом для исследования их роли в развитии данной патологии.

Целью данной работы являлось определение состояния иммунитета у женщин, инфицированных возбудителями, передающимися половым путем, при гиперпластических процессах репродуктивной системы.

Для диагностики инфекций, передаваемых половым путем, в мазках из цервикального канала, эндометрия и операционного материала применялась полимеразная цепная реакция (ПЦР). Полученный операционный материал направляли на гистологический анализ.

Иммунологические исследования с определением фенотипических маркеров лимфоцитов, иммуноглобу-

линов, фагоцитарной активности лейкоцитов проводились в «Диагностическом центре лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии, болезней матери и ребенка». Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фиколл-ве-рографина (1,077 г/см³). Спонтанную продукцию IL-2, IL-4, TNF- α , IFN- γ Т-лимфоцитами оценивали через 4 часа инкубации в присутствии брэфельдина А при 37 °C в атмосфере 5% CO₂. В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали РМА («Sigma», 50 ng/ml) и иономицин («Sigma», 50 μ g/ml). Иммунофенотипирование проводили с использованием ФИТЦ-меченных анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) и РЕ-конъюгированных анти-IL-2, IL-4, TNF- α и IFN- γ -антител (Cattag). Оценивали внутриклеточный киллинг (бактерицидную активность лейкоцитов, завершенность фагоцитоза) [9]. Для оценки цитокинсинтезирующей способности Т-лимфоцитов, а также идентификации функциональных субпопуляций Т-хелперов – Th1 и Th2, различающихся спектром синтезируемых цитокинов, использовали метод окрашивания внутриклеточных цитокинов (intracellular cytokine staining – ICCS).

Под наблюдением находились 198 женщин с гиперпластическими процессами репродуктивной системы. У 79 (39,9%) из них выявлена гиперплазия эндометрия, у 56 (28,3%) – миома матки, у 63 (31,8%) – сочетание миомы матки с гиперплазией эндометрия. Диагноз верифицирован результатами гистологических исследований. Цитокины определяли у 69 больных женщин с гиперпластическими процессами репродуктивной системы. Контролем служили показатели 20 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Статистический анализ данных производили по программам NCSS-2002, Microsoft Excel 97. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отбрасывали при уровне значимости менее 0,05. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Средний возраст женщин составлял 42,7 $\pm$ 1,35 года, возраст наступления менархе – 14,2 $\pm$ 0,23, количество беременностей – 5,76 $\pm$ 0,58, аборт – 3,61 $\pm$ 0,55, родов – 2,08 $\pm$ 0,15. При бактериологическом исследовании из цервикального

Таблица 1

**Инфекционные агенты, выделенные из цервикального канала методом ПЦР,
у больных с гиперпластическими процессами репродуктивной системы в 1998–2006 гг. (абс./%)**

Возбудители	Гиперплазия эндо- метрия (n=79)	Миома матки (n=56)	Миома матки в сочетании с гиперплазией эндометрия (n=63)	Всего (n=198)
Chl.trachomatis	21 /26,6	7 /12,5	12 /19,0	40 /25,6
Ureaplasma Urealiticum	33 /41,8	11/19,6	31 /43,6	75 /37,6
Chl.trachomatis+Ureaplasma Urealiticum	13 /16,4	4 /7,1	6 /9,5	23 /14,7
Candida	3 /8,8	–	5	8 /5,1
Herpes simplex	4 /5,0	3 /5,3	3 /4,7	10 /5,0
Cytomegalovirus	3 /3,8	2 /3,6	4 /6,3	9 /4,5
Всего	77 /97,5	27 /48,2	61 /96,8	165/83,3

Таблица 2

**Инфекционные агенты, выделенные из операционного материала методом ПЦР,
у больных с гиперпластическими процессами (абс./%)**

Возбудители	Гиперплазия эндо- метрия (n=32)	Миома матки (n=31)	Миома матки в сочетании с гиперплазией эндометрия (n=27)	Всего (n=90)
Chl.trachomatis	9 /28,1	4 /12,9	8 /29,6	21 /23,3
Ureaplasma Urealiticum	8 /25,0	4 /12,9	12 /44,4	24 /26,7
Ассоцианты (Chl.trachomatis+ +Ureaplasma Urealiticum)	7 /21,9	5 /16,1	6 /22,2	18 /20,0
Candida	3 /9,4	1 /3,2	1 /3,7	5 /5,5
Herpes simplex	3 /9,4	2 /6,45	5 /18,5	10 /11,1
Cytomegalovirus	1 /3,1	–	3 /11,1	4 /4,4
Всего	31	16	35	82 /91,1

канала положительные результаты получены у 165 (83,3%) женщин (табл. 1). В последние годы наблюдается снижение частоты выделения хламидийной инфекции и рост уреоплазменной. Анализ инфекционных агентов, которые удалось обнаружить при исследовании методом ПЦР из операционного материала, показал, что на первом месте стоит уреоплазменная и хламидийная инфекция, далее следует вирусная (герпетическая и цитомегаловирусная) и грибы Candida (табл. 2).

Изучение системного иммунитета у больных с гиперпластическими процессами репродуктивной сферы выявило преимущественное снижение показателя CD3+ лимфоцитов, хотя число и остальных лимфоцитов также было снижено, за исключением CD16+ лимфоцитов. Уровни моноцитов и нейтрофилов были существенно ниже у всех больных с гиперпластическими процессами по сравнению с контролем $p(F \leq f) = 0,012$ для больных с гиперплазией эндометрия и $p(F \leq f) = 0,014$ для больных с миомой матки. У пациенток с выделением Ureaplasma Urealiticum были уменьшены интегративный показатель фагоци-

тоза и бактерицидной активности сыворотки крови: (АФМн+АФнф)абс./л * БА – $1,26 \pm 0,006$ по сравнению с больными без выделения – $1,64 \pm 0,01$ ($p < 0,01$). У пациенток с выделением Ureaplasma Urealiticum также обнаружилось снижение rFAS CD95 – $1,42 \pm 0,21$ по сравнению с контролем – $3,63 \pm 0,42$ p ($F \leq f$) 0,011. При этом у пациенток с выделением Ureaplasma Urealiticum отмечались более высокие показатели Ig M – p ($F \leq f$) 0,00048 по сравнению с больными без выделения. Более низкие показатели rFAS CD95 у больных с Ureaplasma Urealiticum отражают высокий пролиферативный потенциал лимфоцитов при данной патологии.

При анализе показателей внутриклеточного спонтанного синтеза цитокинов CD3+ лимфоцитами (табл. 3) отмечается повышение CD3+/TNF- α + и CD3+/IL-4+ при сниженном спонтанном синтезе CD3+/IL-2+ и CD3+/IFN- γ +

Для интегративной оценки цитокинового потенциала у больных нами использован показатель, условно названный коэффициентом цитокинового воспаления (КЦВ) – отношение суммы (CD3+/IL-2+, CD3+/TNF- α + и CD3+/IFN- γ +) к

Таблица 3

Спонтанное и стимулированное содержание цитокинов IL-2, IL-4, TNF-α и IFN-γ, продуцируемых CD3+ лимфоцитами, у больных с гиперпластическими процессами репродуктивной системы (M±m, %)

Цитокины	Контроль (n=20)	Гиперплазия эндометрия (n=29)	Миома матки (n=21)	Миома матки в сочетании с гиперплазией эндометрия (n=19)
CD3+/TNF-α+, спонт.	1,45±0,23	2,02±0,18	1,98±0,16	2,51±0,17
CD3+/TNF-α+, стим.	27,81±1,22	22,13±0,6	24,11±0,81	21,83±1,29
CD3+/IL-2+, спонт.	2,93±0,36	1,95±0,22	2,12±0,17	1,80±0,19
CD3+/IL-2+, стим.	13,60±0,65	10,54±0,57	12,51±0,74	10,70±0,94
CD3+/IL-4+, спонт.	1,98±0,34	2,20±0,25	2,14±0,18	2,11±0,17
CD3+/IL-4+, стим.	2,44±0,49	2,95±0,21	2,56±0,30	2,88±0,22
CD3+/IFN-γ+, спонт.	2,02±0,19	1,50±0,14	1,55±0,17	1,49±0,15
CD3+/IFN-γ+, стим.	17,81±1,83	13,48±1,12	14,23±0,95	15,47±1,18

показателю CD3+/IL-4+. При этом КЦВ оказался снижен в случае гиперплазии эндометрия при спонтанном синтезе – 2,48±0,25, при гиперплазии эндометрия в сочетании с миомой – 2,74±0,18, с «чистой» миомой – 2,64±0,17 (p<0,05). После стимуляции КЦВ оказался равным 15,6±0,65, 16,66±0,79, 19,86±1,11 по сравнению с контролем – 24,27±1,13 (соответственно p<0,001; p<0,001; p<0,01). Снижение показателя КЦВ после стимуляции во всех группах отражало снижение потенциальной способности CD3+ лимфоцитов к синтезу цитокинов при гиперпластических процессах. При этом у пациенток наблюдалось смещение поляризации иммунного ответа в сторону Th2, которое мы определяли как отношение CD3+/IFN-γ+ к CD3+/IL-4+. Так, соотношение Th1/Th2 в контроле оказалось равным 1,02±0,10, а у больных – 0,70±0,08 (p<0,05).

Бактериологические исследования, проведенные в 1998 – 2006 гг., показывают, что, во-первых, больные с гиперпластическими процессами в значительной степени инфицированы возбудителями, передающимися половым путем, особенно Chlamidia trachomatis и Ureaplasma Urealyticum; во-вторых, данные возбудители удается выделить из ткани гиперплазированного эндометрия и миомы матки. Это указывает на способность уреаплазм и хламидий проникать в ткани репродуктивной системы и персистировать в них. Известно, что структурные компоненты хламидий, в частности липополисахариды, индуцируют синтез цитокинов, что приводит к хроническому воспалению сосудистого эндотелия.

Это доказано в отношении Chlamidia pneumoniae, генетически близкого к Chlamidia trachomatis [9]. Обнаружение Chlamidia trachomatis в ткани операционного материала позволяет считать данный возбудитель фактором развития гиперпластических процессов репродуктивной системы. В настоящее время увеличилась частота выделения условно-патогенных возбудителей, в частности Ureaplasma Urealyticum. Доказательств участия Ureaplasma Urealyticum при гиперпластических процессах репродуктивной системы не получено. Однако высокая частота обнаружения Ureaplasma Urealyticum на фоне снижения фагоцитоза и клеточного иммунитета позволяет считать участие данного возбудителя в патологии репродуктивной системы доказанным фактом. Проблемой, требующей дальнейшего активного обсуждения, является определение этого возбудителя как этиологического фактора или лишь «попутчика» в возникновении и развитии гиперпластических процессов у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Э.Р. Ткаченко Э.Р., Киселев С.И., Гайдарова А.Х. Практическая гинекология (Клинические лекции) /Под ред. В.И. Кулакова и В.Н. Прилепской. – М., 2001. – С. 89–114.
2. Адамян Л.В., Осипова А.А., Киселев С.И. и др. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний /Под ред. В.И. Кулакова и Л.В. Адамян. – М., 2006. – С. 96–97.
3. Вихляева Е.М. // Вестн. рос. ассоц. акуш.-гинекол. – 1997. – № 3. – С. 21–23.
4. Башмакова М.А., Савичева А.М. // Трудный пациент. – 2006. – № 2. – С. 24–30.

5. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий /Руководство для врачей, М., 2003.

6. Кулавский В.А., Пушкарёв В.А., Кулавский Е.В. Опухоли матки – Уфа, 2004.

7. Побединский Н.М., Хохлова И.Д., Кудрина Е.А. Проблемы пери- и постменопаузального периода. – М., 1996. – С. 43–44.

8. Потехин О.Е., Малышев В.С. //Кремль. мед. Клин. вестн. – 1998. – № 1. – С. 13–17.

9. Мазуров Д.В., Дамбаева С.В., Пинегин Б.В. // Иммунология. – 2000. – № 2. – С. 57–59.

10. Махмудова Г.М., Закирова Г.Ю. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний /Под ред. В.И. Кулакова и Л.В. Адамян. – М., 2006. – С. 181–183.

11. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения)/Под ред. И.С. Сидоровой – М., 2002.

12. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. – М., 2006.

13. Distribution of Chlamydia pneumoniae in the Human Arterial System and Its Relation to the Local

Amount of Atherosclerosis within the Individual // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1613-1617.

14. Koskela P., Anttila T., Bjorge T. et al. // Int. J. Cancer. – 2000. – Vol. 1. – P. 35-39.

Поступила 12.04.07.

REASONS OF HYPERPLASTIC PROCESSES OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

A.A. Lukach, O.A. Minyajlo, S.V. Ol'hovikova

Summary

The immune system condition was studied in women infected by sexually transmitted diseases with hyperplastic processes of the reproductive system. A high percentage of chlamydia and ureaplasma (58,1%) was found in patients with hyperplastic processes of the reproductive system, including operative material biopsies (24,4%). In patients with hyperplastic processes of the reproductive system a decrease of phagocytosis and bactericidal activity was shown which along with a decrease of potential ability of the CD3+ lymphocyte to synthesize cytokines reflected the depressed systemic immunity in women.

УДК 618.1 – 002.2 – 07 : 616.153.915 – 039 – 074

О ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ САЛЬПИНГООФОРТЕ

А.У. Хамадьянова

Кафедра акушерства и гинекологии № 1 (зав. – проф. У.Р. Хамадьянов)
Бакирского государственного медицинского университета, г. Уфа

Трудности в лечении хронического рецидивирующего сальпингоофорита (ХРСО) и профилактике его рецидивов связаны со сложностью и недостаточной изученностью патогенеза хронизации воспалительного процесса [5, 6]. В настоящее время в формировании инфекционных воспалительных заболеваний, в том числе женских половых органов, особая роль отводится изменению генерации активных форм кислорода (АФК) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) – двух наиболее часто встречающихся реакций свободнорадикального окисления (СРО) [10]. АФК определяют микробцидный потенциал фагоцитов, и их недостаточное образование может повлечь за собой хронизацию заболевания, тогда как избыточная их продукция при несостоятельности антиоксидантной системы (АОС) инициирует ПОЛ, ведет

к повреждению биологических мембран, развитию синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) [2, 3]. В современной литературе имеются отдельные исследования СРО при остром воспалении органов малого таза [8], но практически отсутствуют сведения по этому вопросу при хронических сальпингоофоритах. Не решены вопросы и их патогенетической терапии.

Целью данной работы являлось исследование эндогенной интоксикации и лечебного действия дискретного плазмафереза (ПА) на процесс у больных с ХРСО.

Под нашим наблюдением находились 138 больных с ХРСО в возрасте от 16 до 43 лет. Диагноз ставился на основании данных клиники, лапароскопии и УЗИ. Длительность заболевания колебалась от 3 до 14 лет. Частота рецидивов в год у