

тра ряда ферментов, в частности 5'-дейодазы и глутатионпероксидазы, дефицит этого микроэлемента снижает активность образования трийодтиронина и глутатионового звена антиоксидантной защиты.

При проведении корреляционного анализа была выявлена зависимость между содержанием альфа-токоферола в крови детей, экспонированных к метилмеркаптану, и уровнем свободного тироксина (коэффициент корреляции был равен 0,5 при $p < 0,001$).

Указанные сдвиги в соотношении активностей двух систем ПОЛ и АОЗ под влиянием метилмеркаптана могут приводить к нарушению структурно-функционального состояния мембран различных клеток, в том числе тиреоцитов, что, несомненно, отрицательно влияет на процессы биосинтеза и секреции тиреоидных гормонов. Это подтверждается данными по развитию патологии щитовидной железы из экологически неблагоприятного по метилмеркаптану региона, частота которой достигала 47%.

Выявленная неэффективность антиоксидантной защиты у детей из группы риска по метилмеркаптану может служить научным обоснованием для разработки комплексной программы, восполняющей недостаток антиоксидантов в развивающемся организме детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе.

Л и т е р а т у р а

1. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа. М., 1969. 739 с.

2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. // Лабор. дело. 1983. №3. С.33-36.

3. Князева Т.П., Ананьева Г.В., Блошинская И.А. и соавт. // Дальн. мед. жур. 1997. №2. С.29-31.

4. Ковальский Ю.Г., Рябкова В.А., Поступаев В.В. // Актуальные проблемы теоретической и прикладной токсикологии. Т.1. СПб., 1995. 55 с.

5. Меерсон Ф.З., Каган В.Е., Прилипко Л.Л. и соавт. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1979. №10. С.404-406.

6. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. // Современные методы в биохимии. М., 1977. С.49-52.

7. Brzezinska-Slebodzinska E., Pietras B. // J. Physiol. Pharmacol. 1997. Vol.48, P.451-459.

8. Cornberg A., Horocker R. // Methods Enzymology. Acad. Press. 1955. Vol.1, P.323.

9. Finkelstein A., Benevenga N.J. // J. Nutr. 1986. Vol.116, P.204-215.

10. Hansen L.G., Warwick W.J. // Amer. J. Clin. Pathol. 1966. No.1. P.133-138.

11. Jappinen P., Hakulinen T., Pukkala E. et al. // Scand. J. Work Environ. Health. 1987. Vol.13. P.197-202.

12. Kangas J., Jappinen P., Savolainen H. // Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 1984. Vol.45, P.787-790.

13. Maiti P.K., Kar A. // Toxicol. Lett. 1997. Vol.91, P.1-6.

14. Nishikimi M.N., Appaji R., Yagi K. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1972. Vol.46, P.849-854.

15. Olinescu R., Nita S. // Rev. Roum. Biochim. 1974. Vol.11, P.49-59.



УДК [618.381 : 616.012.03 - 097] 001.8 (571.6)

Е.А. Левкова, О.А. Гребеняк, Т.М. Бутко, О.В. Кожарская

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНТЕНАТАЛЬНЫХ ФОРМ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Вычислительный центр ДВО РАН; ГУЗ "Перинатальный центр";
ГУЗ "Детская краевая клиническая больница", г. Хабаровск

Прогресс в области иммунологии, которым отмечены последние десятилетия, привел к формированию новых направлений в биологии и медицине. Одним из них является иммунология репродукции, изучающая роль иммунных факторов и иммунологических механизмов в процессе полового размножения. И это связано не только с фундаментальной ролью иммунных механизмов в раз-

витии большинства физиологических и патологических процессов. Беременность является уникальной моделью изучения становления иммунитета и естественного парабриоза между двумя генетически отличающимися организмами.

Целью нашей работы является изучение причинно-следственных механизмов формирования врожденных иммунодефицитных болезней с мор-

фологических позиций. основополагающими работами в данной области являются труды Т.Е. Ивановской [6]. Именно в данных работах подчеркивается, что так называемые первичные иммунодефициты (иммунодефицитные болезни - ИДБ) в большинстве своем этиологически являются наследственными или внутриутробно приобретенными. Предлагается для единого подхода обозначать данные виды ИДБ как врожденные - ВИДБ [8].

К сожалению, удачность единого подхода к номенклатуре ВИДБ не имеет фундаментальной теоретической основы. Известно, что генетически детерминированные заболевания подразумевают изначальную дефектность в геномах родителей, что делает возможным их наследование. Следовательно, никакого отношения к внутриутробным изменениям они не имеют, а эмбрион лишь реализует изначальную ущербную программу, следствием которой являются наследственные формы ИДБ. По данным Д.В. Стефани и Ю.Е. Вельтищева [10], проводивших анализ регистров первичных ИДБ, количество их крайне мало в общей структуре патологии человека. Например, за 6 лет (анализ 1982-1987 гг.) число детей с общей вариабельной иммунной недостаточностью составило 19 чел.

Совершенно другую основу представляют собой врожденные ИДБ, или антенатальные. Именно данные формы антенатальных ИДБ являются следствием воздействия факторов внешней среды на лимфоидную систему зародыша. Какими бы многообразными ни были факторы альтерации, универсальным преломляющим на иммунную систему для каждого из них будет смешанный вид гипоксии (или ее отдельные формы). Степень актуальности изучения гипоксического воздействия на систему "мать - плод" особенно высока в Дальневосточном регионе. Жесткие климатогеографические особенности позволяют приравнивать данный регион к субэкстремальным и экстремальным зонам. Следовательно, к врожденным формам ИДБ следует относить антенатально сформированные дефекты иммунной системы.

Из теорий патогенеза ВИДБ наиболее удачной является, как нам представляется, анатомическая, рассматривающая степень дефектности в зависимости от повреждения того или иного субстрата иммунной системы. Тимус — вилочковая железа, ответствен за формирование иммунологической толерантности как основы нереализации огромного спектра патозологий: аллергических, аутоиммунных, лимфопролиферативных [2, 7]. Внутриутробно заложенные изменения в тимусе, особенно у лиц женского пола, формируют в дальнейшем порочный круг. Как правило, у таких женщин нарушается программа вынашивания плода как аллотрансплантата с реализацией синдрома привычной потери плода.

Материалы и методы

К программному изучению привлекались женщины с угрозой прерывания беременности (без учета ее этиологии, а по доминирующему факто-

В статье представлен один из доминирующих механизмов формирования антенатальных форм иммунодефицитных болезней - гипоксия. Анализ полученных данных при основных видах акушерской патологии: угрозе прерывания беременности и среднетяжелых/тяжелых формах ОПГ-гестозах, доказывает ведущую роль гипоксического фактора в формировании патологии центрального органа иммуногенеза - тимуса плода. Реализация анатомо-морфологического дефекта тимуса плода реализуется при определенном иммунофенотипе матери, с сопряженными плацентарными изменениями.

ру реализации — гипоксии) и женщины со среднетяжелыми и тяжелыми формами ОПГ-гестозов. Критериями ВИДБ у женщин перечисленных групп явились изменения периферической иммунной системы, ультразвуковые и морфологические изменения плаценты и тимуса плода. Случаи выраженного гипоксического воздействия приводили к абортированию (прерыванию беременности), что позволило в изучаемых группах описать морфологические изменения в иммунокомпетентных органах и сравнить их с "условной" нормой — потерей плода по медико-социальным показаниям в поздние сроки.

Количественные параметры работы были исследованы у женщин с угрозой прерывания беременности — 48 чел.; с ОПГ-гестозами — 24 чел., с физиологическим течением гестационного процесса (комплексная акушерско-гинекологическая оценка) — 10 чел.

Исследование иммунологических параметров проводили по унифицированным методикам: клеточное звено иммунитета — методом розеткообразования, гуморальные параметры — турбодиметрическим методом, функциональные тесты (РТМЛ с ФГА) — в модификации [10]. УЗИ проводили женщинам на сроках гестации 32-34 нед. с использованием аппарата "Acuson Aspen" (USA) с оценкой количественных параметров плаценты, тимуса. Допплерометрические исследования осуществляли в режиме цветного доплерометрического картирования с оценкой кровотока в маточных артериях и артериях пуповины для оценки гипоксического фактора. Массу и объем тимуса высчитывали с помощью коэффициентов С.М. Воеводина (1986). Морфологические исследования, с оценкой частоты встречаемости патологических признаков ВИДБ, проводили на базе ПАО ГУЗ "Перинатальный центр" и ГУЗ "Детская краевая больница".

Результаты исследований и обсуждения

Для оценки нарушений в системе иммунного гомеостаза у беременных женщин с патологическим течением гестационного процесса были проведены исследования периферической крови. Результаты показателей клеточного, гуморального и функционального звеньев иммунитета представлены в табл. 1.

На рис. 1. проиллюстрировано изменение массы плаценты в зависимости от нарушений гестационного процесса.

Таблица 1

**Иммунологические параметры у женщин
с различными формами акушерской патологии**

Показатели	Угроза прерывания беременности	ОПГ-гестоз	"Условная" норма
Т-лимфоциты, %	53,67±2,26* (n=48)	32,65±3,39* (n=24)	41,17±3,98 (n=10)
В-лимфоциты, %	15,17±2,10 (n=48)	15,72±3,04 (n=24)	14,69±3,18 (n=10)
Т-хелперы/индукторы, %	36,40±2,10* (n=48)	20,90±2,75 (n=24)	25,57±3,25 (n=10)
Т-супрессоры/цитотоксические клетки, %	13,95±0,87 (n=48)	14,17±1,93 (n=24)	17,56±2,57 (n=10)
Активированные лимфоциты, %	19,64±2,09* (n=28)	14,50±2,92 (n=18)	13,07±3,20 (n=9)
ИГ "А", г/л	2,20±0,21 (n=48)	1,34±0,31 (n=24)	1,30±0,30 (n=10)
ИГ "М", г/л	2,14±0,19 (n=48)	1,31±0,18 (n=24)	1,56±0,37 (n=9)
ИГ "G", г/л	16,81±1,14 (n=48)	10,88±1,29 (n=24)	11,71±1,97 (n=9)
ЦИКи, у.е.	29,27±2,09 (n=48)	22,88±3,93 (n=15)	23,68±7,98 (n=8)
РТМЛ с ФГА, %	26,40±3,7* (n=16)	84,33±8,76* (n=19)	62,71±7,0 (n=10)

Примечание. * — достоверно по отношению к группе женщин с физиологическим течением беременности, $p < 0,05$.

Таблица 2

**Ультразвуковые показатели массы и объема тимуса
в зависимости от вида акушерской патологии**

Параметры	УПБ	ОПГ-гестоз	"Условная" норма
Масса тимуса плода	81,86±32,45* (n=41)	53,37±26,33 (n=23)	41,13±6,28 (n=10)
Объем тимуса плода	58,17±23,23* (n=41)	38,78±19,08 (n=23)	38,87±4,95 (n=10)

Примечание. * — достоверно по отношению к группе женщин с физиологическим течением беременности, $p < 0,05$.

Частота встречаемости патологии плаценты по патолого-анатомическому описанию включала в себя учет первичной плацентарной недостаточности, хронического нарушения маточно-плацентарного кровотока, гипоплазии плаценты, степени выраженности инволютивно-дистрофических изменений, наличия кальцинатов, плацентитов (как совокупное понятие, объединяющее в себе хориоамнионит, виллизит). В процентном отношении данные показатели представлены в табл. 3.

Процентное распределение морфологических признаков в центральном органе иммуногенеза — тимусе, характеризующих патологические изменения в нем, представлено в табл. 4.

С целью иллюстрации анатомических дефектов, диагностированных антенатально с помощью УЗИ, приводим УЗИ-снимки изменений тимуса. Необходимо отметить, что дефектность тимуса диагностировалась не в моноварианте, а в виде совокупного генерализованного соматического порока Арнольда-Киари (рис. 2).

Эти данные позволяют полагать, что изменения тимуса, даже ультразвуковые, могут служить критерием соматического неблагополучия плода и нарушений в течении гестационного процесса.

Таблица 3

**Распределение морфологических признаков
плацентарных нарушений, %**

Параметры	УПБ	ОПГ-гестоз	"Условная" норма
Первичная плацентарная недостаточность	100	58,33	10,0
Хроническое нарушение маточно-плацентарного кровотока	83,3	75,0	10,0
Гипоплазия плаценты	45,83	16,6	0
Выраженность инволютивно-дистрофических изменений	95,83	33,3	10,0
Кальцинаты	85,41	83,33	40,0
Плацентит	43,75	91,66	10,0

Таблица 4

**Распределение морфологических признаков
нарушений в тимусе, %**

Параметры	УПБ	ОПГ-гестоз	"Условная" норма
Анатомическое наличие тимуса	95,83	100,0	100,0
Дифференцировка на слои	81,25	87,5	100,0
Наличие телец Гассала	91,66	91,66	100,0
АДТ 2 ст.	41,66	83,33	20,0
АДТ 3 ст.	39,58	16,66	-
АДТ 4 ст.	18,75	-	-
Анатомические дефекты тимуса	4,16	-	-

Примечание. АДТ — акцидентальная трансформация тимуса.

Полученные нами результаты еще раз наглядно демонстрируют, что развитие иммунопатологических синдромов у женщин, проживающих в Дальневосточном регионе, реализуется на фоне "латентного — лабораторного" иммунодефицита. У пациенток с диагностированной угрозой прерывания беременности формируется аутоиммунный синдром, с преимущественными изменениями на уровне клеточного звена иммунитета с тенденцией к гипериммуноглобулинемии и увеличению ЦИКов. Наиболее наглядно изменяется функциональная полноценность Т-лимфоцитов, оцениваемая в РТМЛ с ФГА. Резкое, достоверное снижение данного параметра в системе иммуногенеза указывает на аутоагрессивные изменения в ней. Совокупность представленных иммунологических данных при угрозе прерывания беременности отражает иммунологический феномен, схожий с РТПХ, как один из частных проявлений нарушений иммунологической толерантности. У женщин со среднетяжелыми и тяжелыми формами ОПГ-гестозов наблюдались выраженные иммуносупрессорные изменения с нарушением функциональной полноценности Т-лимфоцитов. РТМЛ с ФГА более 80%, что расценивается как снижение ИЛ-2-зависимой реактивности иммунной системы, важнейшего фактора, в частности, в противоинфекционной защите [11]. Промежуточные значения занимают иммунологические показатели у

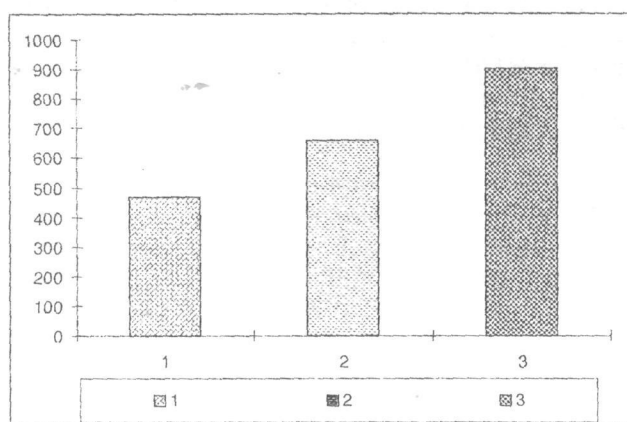


Рис. 1. Динамика массы плаценты в зависимости от вида акушерской патологии

женщин с физиологическим течением гестационного процесса. Тем не менее, по сравнению с общероссийскими иммунологическими параметрами, они отличаются в супрессорную сторону.

Гравиметрические плацентарные параметры имеют существенные отличия между сравниваемыми группами (рис. 1). Более противоречивые данные получены по массе и объему тимуса в группах с патологией гестационного процесса при УЗИ (табл. 2). Плацентарные гравиметрические изменения в основе своей имеют выраженные морфологические особенности. Наиболее грубые морфологические изменения зафиксированы в группе женщин с угрозой прерывания беременности. Именно в данной группе в 100% случаев констатируется первичная плацентарная недостаточность с хроническим нарушением маточно-плацентарного кровообращения (83,3%). Опосредованно на низкие параметры массы плаценты указывает значительный процент гипоплазии плаценты в данной группе — 45,8%. Следствием описанных нарушений является резкая выраженность инволютивно-дистрофических изменений в плаценте, плацентитов.

Морфологические изменения в тимусе, вплоть до анатомических дефектов, характерны только для группы женщин с угрозой прерывания беременности, что косвенно подтверждает аутоиммунный генез альтерации органа.

Выводы

1. Проведенные предварительные исследования позволяют охарактеризовать иммунотип для отдельных форм акушерской патологии — от аутоиммунного для УПБ до иммуносупрессорного при ОПГ-гестозах.

2. Основой для иммунологических изменений у женщин с акушерской патологией являются уже существующие латентные формы иммунодефицитов.

3. Совокупность проведенных исследований (УЗИ, доплерометрических, морфологических) позволяет выделить доминирующий механизм альтерации для иммунной системы, в частности тимуса плода — гипоксию.

4. У женщин с угрозой прерывания беременности доминирующими изменениями в плаценте являются сосудистые.

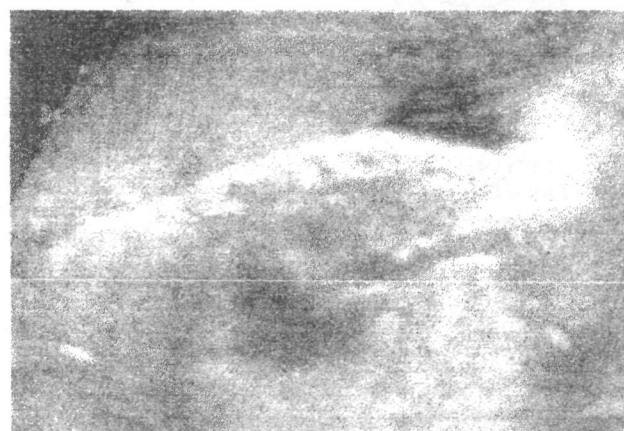


Рис. 2. Порок развития тимуса при синдроме Анольда-Киари

5. Выявленные нарушения гипоксического генеза, в частности в центральном органе иммуногенеза плода — тимусе, являются отражением сформировавшейся антенатальной основы его повреждения.

6. В группе женщин с угрозой прерывания беременности у плодов зафиксированы ультразвуковые и анатомические дефекты тимуса.

Литература

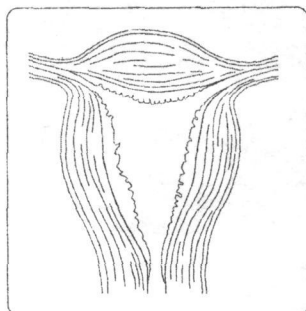
1. Васильева З.Ф., Шабалов В.Н. Иммунологические основы акушерской патологии. М.: Медицина, 1984. 192 с.
2. Галактионов В.Г. Иммунология. М.: Нива России, 2000. 488 с.
3. Говалло В.И. Иммунология репродукции. М.: Медицина, 1987. 304 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: ООО "Мед. информ. агентство, 2003. 604 с.
5. Дрынов Г.И. Терапия аллергических заболеваний. М., 2004. 398 с.
6. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В. и др. Патология тимуса у детей. М., 1996. 270 с.
7. Караулов А.В. Клиническая иммунология. М.: ООО "Мед. информ. агентство, 1999. 604 с.
8. Новиков Д.К., Новикова В.И., Сергеев Ю.В. и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003. №2. С.8-27.

9. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. М.: Медицина, 1986. 176 с.

10. Стефани Д.В., Вельтищева Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: Рук-во для врачей. М.: Медицина, 1996. 384 с.

11. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1997. 224 с.

12. Frank M., Graziano P., Robert F. et. al. Clinical immunology. Williams/Wilkins, 1989. 319 p.



УДК 616 - 036.2 : 618.146 : 576.858.6

Т.Е. Белокриницкая, Ю.Н. Пономарева, Е.Н. Бунина

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСАМИ ПАПИЛЛОМ

Читинская государственная медицинская академия, Областной диагностический центр, г. Чита

Обширные эпидемиологические исследования доказывают, что вирусы папиллом человека (Human Papilloma Virus, HPV) являются значимым фактором в развитии предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки [1, 3, 5, 8]. В настоящее время идентифицировано более 120 типов HPV, из них наиболее изучены 85 типов, около 40 типов инфицируют аногенитальную область, среди которых предложено различать вирусы папиллом "высокого" и "низкого" онкогенного риска [6]. Не вызывает сомнений высокая клиническая значимость и целесообразность диагностики HPV, и особенно HPV-генотипирования, что является необходимым условием для формирования групп высокого неопластического риска и проведения превентивных мер по развитию цервикального рака [5, 7].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинко-эпидемиологических аспектов заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией в зависимости от ее генотипов.

Материалы и методы

В проспективное клиническое исследование были включены 316 женщин в возрасте от 26 до 52 лет.

Среди патологических процессов цервикального эпителия у 76 женщин (средний возраст $34,7 \pm 5,5$ года) была диагностирована фоновая патология шейки матки. У 82 пациенток (средний возраст $38,7 \pm 6,1$ года) была обнаружена дисплазия различной степени тяжести и у 108 больных цервикальный рак (средний возраст $40,4 \pm 5,0$ года). Диагностика заболеваний шейки матки проводилась на основании клинических данных, кольпос-

копии, цитогистологического и иммуногистохимического методов исследования, проведенных в областном онкологическом диспансере г. Читы.

Стадирование фоновых и предраковых процессов шейки проводилось в соответствии с общепринятой Международной статистической классификацией болезней (1992), гистологической классификацией опухолей женского полового тракта ВОЗ (1995) и рака шейки матки в соответствии с классификацией по системе TNM и по системе FIGO (1997).

Контрольную группу составили 50 здоровых женщин, отобранных методом случайного выбора из общей популяции, в возрасте от 27 до 48 лет (средний возраст $38,4 \pm 3,0$ года), сопоставимых по возрасту, данным анамнеза и не имеющих в настоящее время патологии шейки матки.

Материалом для исследования служили соскобы эпителия цервикального канала и эрозивно-язвенных поражений шейки матки, взятые отдельными одноразовыми, стерильными зондами до проведения комплексного обследования и лечения заболеваний шейки матки.

ПЦР-диагностику HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45 типа, CMV-500, HSV-430 I и II типа, Chlamidia trachomatis проводили по общепринятой методике с применением тест-систем "АмплиСенс-100-R" (Москва) в лаборатории молекулярной диагностики областного диагностического центра г. Читы [4]. Бактериальные инфекции — Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis — диагностировали стандартным бактериоскопическим методом в лаборатории Читинского областного онкологического диспансера.

Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего.