

Вероятность развития эндометриоза у девочек-подростков, страдающих дисменореей

Л. В. Филонова, В. Ю. Брусницына, Г. Н. Чистякова
ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

The possibility of endometriosis development among adolescent girls suffering from dysmenorrhea

L. V. Filonova, V. Ju. Brusnitsina, G. N. Chistyakova

Резюме

Цель работы разработка методического подхода к профилактике и лечению эндометриоза в периоде становления репродуктивной функции у девочек-подростков.

Материалы и методы: проведено комплексное проспективное клинико-лабораторное обследование 140 подростков с нарушениями становления репродуктивной функции по типу дисменореи и МКПП (маточных кровотечений периода пубертата), женщин репродуктивного возраста с различными формами эндометриоза. Контрольную группу составили девочки подростки без нарушения становления репродуктивной функции. Математическая обработка полученного материала проводилась методами моделирования (метод распознавания образов на основе искусственных слоистых нейронных сетей).

Результаты исследований: после математической обработки были выявлены информативные показатели иммунного гомеостаза: иммуноглобулины класса М, циркулирующие иммунные комплексы, уровень Т-лимфоцитов. С применением математического аппарата выведено решающее правило.

Выводы: обследование иммунной системы позволило выделить комплекс информативных показателей и предложить метод ранней (доклинической) диагностики эндометриоза.

Ключевые слова: подростки, нарушение становления репродуктивной функции, эндометриоз.

Summary

Aim of the research has been the working out of the methodological approach towards the prophylaxis and treatment of endometriosis during the period of reproductive function development in adolescent girls.

Material and methods: complex prospective clinical and laboratory examination of 140 adolescent girls with the problems of reproductive function development (dysmenorrhea and puberty uterine bleeding) and women of reproductive age with different types of endometriosis. Control group consisted of adolescent girls with normal development of reproductive function.

Study results: the informative parameters of immune homeostasis have been revealed after mathematical processing: class M immunoglobulins, circulating immune complexes and T-lymphocytes level. The decisive rule has been worked out.

Conclusion: estimation of the immune system allowed to choose the complex of informative parameters and to propose the method of early (preclinical) endometriosis diagnosis.

Введение

Проблема эндометриоза на протяжении десятилетий продолжает оставаться одной из актуальных проблем в гинекологии. Эндометриоз занимает третье место в структуре гинекологической заболеваемости, при этом патогенез его остается недостаточно изученным. Известно около 11-ти концепций, которые пытаются объяснить возникновение этого заболевания с различных позиций [1].

По мнению ряда авторов, из существующих основных теорий развития эндометриоза: трансплатационной, метапластической, эмбриональной и иммунологической — последней придается особое значение. При эндометриозе регистрируются нарушения иммунного гомео-

стаза на системном уровне (в клеточном и в гуморальном звеньях), а также изменения на локальном уровне (в перитонеальной жидкости и влагалищном отделяемом) [2, 3].

Это заболевание достаточно широко распространено, но вопросы его диагностики, лечения, а тем более прогноза развития до сих пор не решены. Данным заболеванием страдают в первую очередь женщины репродуктивного возраста, но не существует точного возрастного пика появления эндометриоза. Современными исследованиями установлено, что среди подростков, страдающих тазовыми болями, частота эндометриоза, по данным лапароскопии составляет 38-65% [4]. Увеличение частоты эндометриоза в детском и подростковом возрасте можно объяснить не только улучшением диаг-

Л. В. Филонова — ведущий научный сотрудник, к. м. н.

ностики, но и ухудшением иммунного фона всего населения, что в большей степени это выражено у детей и женщин [5].

Возрастающая агрессивность окружающей среды, обусловленная высокой техногенной нагрузкой, оказывает неблагоприятное воздействие на здоровье населения, репродуктивную функцию и качество генофонда [7]. Химические вещества, проникающие в организм, метаболизируются и превращаются в более агрессивные вещества — ксенобиотики. Это приводит к нарушению эндокринной, иммунной, кроветворной функций организма, а также других его систем. Иммунная система явилась предметом пристального внимания и изучения исследователей в качестве мишени воздействия ксенобиотиков. Их токсическое действие на иммунную систему может быть как прямым, так и опосредованным. Чаще всего изменения в иммунной системе свидетельствуют о серьезных нарушениях в других системах, а именно, в нервной и эндокринной, нарушение функций которых являются основными в патогенетических звеньях развития эндометриоза. От степени выраженности и времени действия факторов, влияющих на создание определенного иммунного фона, зависит начало и дальнейшее течение заболевания [8].

В практике используется ряд тестов, позволяющих прогнозировать развитие уже существующего заболевания. К таким методам следует отнести: определение в крови онкомаркеров СА 19-9, СЕА, СА-125 методом иммуноферментного анализа (из них наиболее значимым является СА-125) [9, 10]; РО-тест — универсальный диагностический тест на опухолевый рост, основанный на фиксировании изменений параметров гемагглютинации, определяемой в реакции иммуно-СОЭ. Чувствительность и специфичность этого теста при эндометриодных кистах составляет 71,4% и 52,1% соответственно [11]; уровни CD38, CD50, CD16, CD7 могут быть использованы в качестве скрининга при прогнозировании прогрессирующего течения эндометриоза, несмотря на проводимое лечение. Соотношение между 17-эстрадиолом и пролактином крови влияет на активность НК-клеток и может служить маркером прогрессирования эндометриоза. Все вышеприведенные тесты не способны оценить степень риска развития эндометриоза [12].

Целью настоящей работы являлась разработка методического подхода к профилактике и лечению эндометриоза в периоде становления репродуктивной функции у девочек-подростков.

Методический подход заключался в определении критерия прогноза в развитии различных форм эндометриоза.

Материалы и методы

Было проведено комплексное обследование 140 девочек-подростков — жительниц г. Екатеринбурга и Свердловской области с различными формами нарушения становления репродуктивной функции. Для выполнения поставленной задачи, все обследуемые были распределены в следующие группы:

Основная группа 1: девочки-подростки с нарушением становления репродуктивной функции по типу дисменореи (80 человек).

Основная группа 2: девочки-подростки с нарушением становления репродуктивной функции по типу маточных кровотечений пубертатного периода (МКПП) (60 человек).

Группа сравнения: женщины с первичными формами бесплодия на фоне различных форм эндометриоза (30 человек).

Контрольная группа: девочки-подростки без нарушения становления репродуктивной функции (20 человек).

По амбулаторным картам были проанализированы анамнестические данные подростков и родителей, течение беременности у матерей. Изучена структура экстрагенитальной патологии, оценена степень полового развития, время появления и характер менструальной функции.

Обследование начиналось с общеклинических методов, принятых в практической медицине.

О состоянии половых органов судили на основании гинекологического осмотра и данных эхографического исследования органов малого таза.

Состояние иммунной системы исследовалось иммунологическими методами, общепринятыми в клинической иммунологии.

Исследование клеточного звена: количество Т-лимфоцитов (CD3-клеток) и Т-субпопуляции (CD4 и CD8-клеток), количество В-лимфоцитов (CD19-клеток) и естественных «киллеров» (NK-клеток-CD16 и CD56-клеток) проводили методом проточной цитометрии с использованием проточного цитометра FACS Calibur фирмы Beckton Dickinson.

Для характеристики функциональной активности иммунокомпетентных клеток использовали НСТ-тест- спонтанный и стимулированный частицами латекса. Гуморальное звено (А, М, G иммуноглобулины) исследовали следующими методами: концентрацию иммуноглобулинов определяли с помощью теста радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини. Уровень циркулирующих иммунокомплексов определяли методом Гашковой В. и соавт. (1979) в модификации Гриневич (Гриневич Ю.А., 1981) путем осаждения полиэтиленгликолем с последующей оценкой на спектрофотометре Multiscan фирмы Labsystems (длина волны 450 нм).

Таблица Концентрация иммуноглобулинов

Группы обследованных	Иммуноглобулин, А мг%	Иммуноглобулин, М мг%	Иммуноглобулин, G мг%
Подростки с альгоменореей, (n-80)	164,7±17,0	182,8±15,2	1664,0±118,9
Больные с различными формами эндометриоза, (n-30)	257,7±23,3	215,2±24,0	1950,0±203
Контрольная группа, (n-20)	160,0±21,0	132±15,0	970,0±105

Всем пациенткам был проведен инфекционный скрининг, включающий микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, бактериальные посевы, проведение ДНК-зондирования эпителиальных клеток для исключения наличия вирусной инфекции.

Математическая обработка полученного материала проводилась методами моделирования (метод распознавания образов на основе искусственных слоистых нейронных сетей). В данном случае использовалась идеология двойного измерения: в физических единицах с помощью технического средства и в единицах нормы. Такой подход возможен только при применении слоистых нейронных сетей. В основе его лежит представление знаний экспертов в виде логических правил, семантических сетей и фреймов, и теория логического вывода. Отличия от обычных статистических методов заключается в том, что нейронная сеть содержит механизм автоматизированного формирования информационного образа болезни и разработки решающих правил поддержки клинического решения, представляет возможность работать с неформальными задачами, где условия и конечный результат не записываются в виде формул. В данном случае происходит синтез статистических методов обработки научных результатов исследования с последующим имитационным моделированием патологии и медико-биологического познания.

Результаты исследования и обсуждение

Антенатальный период у всех пациенток характеризовался наличием как акушерской, так и соматической патологии у матерей во время беременности. Чаще всего беременность протекала на фоне вирусной инфекции, патологии со стороны почек, вегето-сосудистой дистонии. У большей части матерей (68%) течение беременности осложнилось гестозом различной степени тяжести. Все родители проживали в Свердловской области и г. Екатеринбурге. Большая часть (63%) из них работала на предприятиях с профессиональной вредностью.

В основных группах обследованных подростков у 80% выявлен высокий инфекционный индекс (более 3-х перенесенных в детстве инфекций). Чаще преобладали вирусные инфекции, патология со стороны мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта. Сред-

ний возраст менархе во всех группах обследованных составил 11-12 лет.

О состоянии половых органов судили на основании гинекологического осмотра и данных эхографического исследования органов малого таза. Измерялся размер матки, величина средней маточной эхо-структуры (М-эхо), подсчитывался объем яичников.

У подростков с дисменореей величина матки по длине составила 42,0±2 мм, М-эхо — 6 мм. Структура яичников во всех случаях не изменена. На фоне МКПП при гиперэстрогенном типе величина матки по длине составила 49,0±5 мм, М-эхо при этом — 15 мм. В обоих яичниках выявлялись кистозные образования до 10 мм в диаметре. При гипоестрогенном типе кровотока величина матки по длине составила 42,0±5 мм, М-эхо — 10 мм. В одном или двух яичниках при нормальной их величине диагностировалась мелкокистозная дегенерация. У всех женщин с эндометриозом диагноз подтвержден при оперативном лечении методом лапароскопии и рутинном гистологическом исследовании. Всем 30 пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза. У всех были исключены заболевания, передающиеся половым путем.

При анализе результатов проведенных иммунологических исследований в группах больных подростков с дисменореей и МКПП, а также у больных с эндометриозом было выявлено, что у девочек-подростков с дисменореей и пациенток с эндометриозом имеются следующие патогенетические особенности:

Во-первых, у больных как эндометриозом, так и дисменореей было выявлено повышение концентрации иммуноглобулинов классов А, М и G, однако в группе с эндометриозом повышение концентрации иммуноглобулинов было более выраженным, чем при дисменорее (таблица).

Содержание IgA было повышено по сравнению с нормами у 70% женщин с различными формами эндометриоза и имело колебания от 200 до 375 мг %. В 45 случаях гиперпродукция IgA сопровождалась гипериммуноглобулинемией класса G. Уровень IgM имел также более высокое значение в обеих группах по сравнению с контролем.

Другая особенность состояния иммунной системы в 1 и 2 группах больных касается со-

держания циркулирующих в крови Т-лимфоцитов, имеющих в своей структуре CD3-рецепторы.

Т-лимфоцитопения имела место у 40% больных эндометриозом и дисменореей (абсолютное содержание от 0,7 до 0,44x10⁹/л). В большинстве случаев (70%) во 2 группе Т-лимфоцитопения сопровождалась снижением содержания в крови Т-клеток, имеющих CD4-рецепторную структуру. У 20% женщин с эндометриозом, наряду со снижением в крови Т-клеток «хелперов» наблюдалось уменьшение уровня в циркуляции Т-лимфоцитов с CD-рецепторами, определяемыми как Т-клетки-«супрессоры». В группе девочек-подростков с дисменореей дефицит циркулирующих в крови Т-клеток общего пула наблюдали у 40% обследованных. Нарушение иммунорегуляторной функции Т-звена по типу Т-CD4-лимфопении имело место у 25% пациенток с общей Т-цитопенией.

Диагностически значимым в обеих группах больных был уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с колебанием от 101 до 163 ед.

У девочек-подростков с МКПП значительно реже наблюдались отклонения в иммунной системе. У 15% девочек была выявлена лимфоцитопения, у 21% отмечался низкий уровень Т-хелперов. Характерной особенностью иммунного статуса у девочек с ювенильными кровотечениями явилось повышение концентрации сывороточного иммуноглобулина.

После математической обработки, на основании теории функциональных систем, системного подхода, с помощью методологии распознавания образов были выявлены информативные показатели иммунного гомеостаза: иммуноглобулины класса М, циркулирующие иммунные комплексы, уровень Т-лимфоцитов. С применением математического аппарата выведено решающее правило, заключающееся в определении дискриминантной функции F по формуле:

$$F = -K_1 \times 0,00793 + K_2 \times 0,013 - K_3 \times 0,043 + 3,09,$$

где K₁ — уровень Ig M; K₂ — уровень ЦИК; K₃ — уровень Т-клеток (CD3).

При значении F > 0 прогнозируют возможное развитие эндометриоза, а при значении F < 0 и при p < 0,03 констатируют отсутствие вероятности этого заболевания.

Не вызывает сомнений, что эндометриоз — заболевание репродуктивного возраста, так как взаимосвязь между уровнем эстрогенов в организме женщины и эндометриозом убедительно доказана и не требует дополнительных подтверждений. Но не существует точного возрастного пика появления эндометриоза, а в современных исследованиях установлено, что среди подрост-

тков, страдающих тазовыми болями, частота эндометриоза по данным лапароскопии составляет 38-65% [6, 20]. У девочек-подростков при лапароскопии обычно выявляется 1-я стадия эндометриоза в соответствии с классификацией г-AFS. В то же время в этом возрасте часто встречаются атипичные очаги, что затрудняет визуальную и гистологическую диагностику.

В связи с этим предложенный метод прогноза, разработанный нами, является неинвазивным способом, базирующимся на основных механизмах патогенеза эндометриоза, и включает доступный набор показателей.

Учитывая, что состояние здоровья обеспечивает целостная нейроиммуноэндокринная регуляция, а именно взаимодействие иммунных, эндокринных и центральных механизмов, коррекция иммунной системы при гинекологических заболеваниях может способствовать нормализации многих параметров организма.

Выводы

1. Обследование иммунной системы позволило выделить комплекс информативных показателей, которые можно определить как патогенетически значимые. Тот факт, что у девочек-подростков на фоне альгоменореи выявлен дисбаланс в гуморальном звене иммунной системы, аналогичный для женщин, страдающих различными формами эндометриоза, дал возможность предположить патогенетическую связь между этими заболеваниями и предложить метод ранней (доклинической) диагностики эндометриоза с помощью комплекса значимых иммунологических параметров.

2. Учитывая полученные нами данные по состоянию иммунного статуса, предлагается всем подросткам с альгоменореей в период от 13 до 18 лет в обязательном порядке (кроме клинических тестов оценки: физического развития, костного таза, половой формулы, состояния менструальной функции) — проводить УЗИ исследование органов малого таза, определять иммунологические показатели (ЦИК, CD3, IgM). При выявлении значения дискриминантной функции F > 0 подростки подлежат диспансерному наблюдению с проведением оздоровительных мероприятий.

Литература

1. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М: 1996.
2. Адамян Л. В. Современные подходы к лечению эндометриоза. Акуш и гин. 1995; 4:10-15.
3. Старцева Н. В. Эндометриоз как новая болезнь цивилизации (Вопросы патогенеза, диагноза и лечения). Пенза, 1997; 182.
4. Адамян Л. В., Богданова Е. А. Оперативная гинекология детей и подростков. М., 2004; 183-192.
5. Кулаков В. И., Долженко И. С. Основные тенденции изменения репродуктивного здоровья девочек в совре-

- менных условиях. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2005; 1:22-25.
6. Литвицкий П. Ф., Кукес Н. Е., Сурикова Н. Е. Изменения иммунофенотипа человека при адаптации к факторам среды, различных формах патологии и специфическом лечении. Вестник Рос. АМН 2008; 11:3-10.
 7. Гадиева Ф. Г. Взаимосвязь иммунной и репрод. систем у женщин репрод. возраста. Акуш. и гин. 2001; 1:11-13.
 8. Евсеев В. А., Игонькина С. И., Ветрилэ Л. А. Иммунологические аспекты патологической боли. Вестник Российской АМН 2003; 6:12-15.
 9. Андреева Е. Н. Значение анализа онкомаркеров СА-125, СЕА и СА-19-9 в диагностике опухолей гениталий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992; 2.
 10. Monitoring ambient air quality for health impact assessment. WHO Regional Publications. European Series. 1999; 85:196.
 11. Баранов А. Н. Возможности прогнозирования генитального эндометриоза. Акуш. и гин. 1992; 2:64-66.
 12. Петросян А. С. Значение РО-теста в диагностике и послеоперационном мониторинге при опухолях гениталий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997; 24.

Показатели морфологического состава периферической крови у работников производства по переработке и утилизации вооружений и военной техники

М. В. Сумина, Т. В. Азизова, С. В. Осовец, А. В. Коробкин,
Е. С. Григорьева, С. Н. Гергенрейдер

ФГУП Южно-Уральский институт биофизики, г. Озерск, Челябинская область

Morphological composition of peripheral blood for workers of the weapons and military technology recycling and disposal facilities

M. V. Sumina, T. V. Azizova, S. V. Osovets, A. V. Korobkin, E. S. Grigoryeva, S. N. Gergenreider

Southern Urals Biophysics Institute (SUBI), Ozyorsk, Chelyabinsk Region

Резюме

Дана оценка морфологического состава периферической крови работников, подвергавшихся сочетанному воздействию малых уровней внешнего гамма-облучения и внутреннего альфа-облучения за счет инкорпорированного плутония, в динамике за 30 лет медицинского наблюдения. Установлено, что показатели клеточного состава периферической крови не зависели от длительности контакта с источниками ионизирующего излучения, дозы внешнего гамма-облучения (диапазон доз от 0,02 до 22,07 сГр) и внутреннего альфа-облучения (диапазон содержания в организме плутония от 0,01 до 1,63 кБк).

Ключевые слова: персонал, внешнее гамма-облучение, внутреннее альфа-облучение от инкорпорированного плутония, периферическая кровь.

Summary

Morphological composition of the peripheral blood for workers after combined exposure to lower levels of external gamma-rays and internal alpha radiation from incorporated plutonium was analyzed over 30 years of medical follow-up. The peripheral blood counts did not depend on duration of exposure to ionizing radiation sources, external gamma-ray dose (dose range from 0.02 to 22.07 cGy) and the internal alpha-radiation (plutonium body burden from 0.01 to 1.63 kBq).

Key words: occupational workers, external gamma-rays, internal alpha-radiation from incorporated plutonium, peripheral blood.

Введение

При выполнении работ, связанных с переработкой и утилизацией вооружений и военной техники (ВВТ), работники производства подвергаются воздействию вредных факторов радиационной и нерадиационной природы, обладающих иммуносупрессивным, мутагенным, канцерогенным, аллергенным, фиброгенным и стрессорным действием.

Сложный комплекс производственно-профессиональных радиационных и нерадиацион-

ных факторов может оказывать негативное воздействие на состояние здоровья работников, работающих во вредных условиях труда.

Известно, что система кроветворения является наиболее радиочувствительной системой организма при воздействии внешнего гамма-облучения. Общие закономерности и механизмы повреждения системы кроветворения при высоких дозах облучения, многократно превышающих предельно-допустимые (годовые дозы внешнего гамма-облучения — 0,4-4,5 Гр, суммарные 1,0-10,0 Гр), были описаны ранее. Проявлением этих изменений являлась депрессия кроветворения: развитие цитопении за счет снижения числа гранулоцитов и

М. В. Сумина — кандидат медицинских наук;

Т. В. Азизова — кандидат медицинских наук;

С. В. Осовец — кандидат медицинских наук;

А. В. Коробкин — кандидат медицинских наук.