

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ

Каландарова А.Н., Мусаходжаева Д.А.

Нукусский филиал республиканского скрининг центра, РНЦ Иммунологии, Нукус, Ташкент, Узбекистан

DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN WOMEN WITH CERVICAL DISEASE AS A RESULT OF TREATMENT

Kalandarova A.N., Musakhodjaeva D.A.

Nukus branch of the Republican screening center, RSC Immunology, Nukus, Tashkent, Uzbekistan

Эрозия (эктопия) шейки матки – это дефект её слизистой оболочки. Различают истинную эрозию и псевдоэрозию. Истинная эрозия обусловлена наличием дефекта на шейке матки и связана с гормональными причинами [1,2]. Псевдоэрозия является самой распространённой женской патологией (в половой сфере), её возникновение обусловлено тем, что цилиндрический эпителий, который в нормальном состоянии выстилает канал шейки матки, выходит за его пределы и распространяется на влагалищную часть шейки матки. Эрозия (эктопия) шейки матки может возникнуть при регулярном раздражении шейки матки химическими или механическими агентами (аборт, роды, неудачная гистероскопия матки). Эрозия также возникает при снижении гормонального фона в организме женщины или при инфекционных заболеваниях (сальпингоофорит, аднексит, кольпит), хламидии и трихомонады, разрушающие клетки эпителия и выделяющие токсины, также могут быть причиной возникновения эрозии [3,4].

Определенную роль играют медиаторы иммунного ответа – цитокины: интерлейкин-2 и гамма интерферон являются провоспалительными цитокинами и способны ограничивать опухолевой рост, а цитокины интерлейкин-4 и интерлейкин-10 являются противовоспалительными цитокинами и, соответственно, могут стимулировать

рост опухолевой [5,6].

Лечение эрозии шейки матки может быть радикальным и консервативным с применением противовоспалительных препаратов и физиотерапевтических методов [2,3].

В связи с вышесказанным целью данного исследования явилось изучение локального уровня про- и противовоспалительных (ФНО α , ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов у женщин с эктопией шейки матки в динамике лечения папаинов (фермент растительного происхождения).

Материал и методы исследования. Нами проведено клинико-лабораторное обследование 84 женщин репродуктивного возраста, обратившиеся в Нукусский Скрининг Центр (Каракалпакстане). Обследование включало: сбор анамнеза, гинекологический осмотр, кольпоскопию, бактериоскопическое исследование вагинального отделяемого, обследование на инфекции, передаваемые половым путем (метод полимеразной цепной реакции, ИФА, бактериологическое исследование вагинального секрета).

18 практически здоровых женщин составили контрольную группу. Изучение иммунного статуса включало определение уровня интерлейкинов во влагалищном отделяемом (ФНО α , ИЛ-4, ИЛ-10) с использованием наборов реагентов ООО «Цитокин», Санкт-Петербург до и после лечения.

Математическую обработку данных проводили

ли методами вариационной статистики с помощью стандартных математических пакетов прикладных программ с определением средней, её ошибки, критерия *t* Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Возраст больных колебался от 18 до 38 лет, средний возраст составил $23,7 \pm 0,66$. Диагноз «эктопия шейки матки» установлен впервые у 70 женщин. В результате обследования у 43 пациенток выявлен вирус папилломы человека (ВПЧ). Доминирующее положение (51,4%) занимал 16 тип, что соответствует данным других исследователей. ВПЧ 18 обнаружен в 19 случаях (17,1%), 31 – в 15 (13,5%), 33 тип – в 12 (10,8%), 52 тип – в 8 (7,2%).

Возрастной анамнез пациенток с ВПЧ показал, что 36,1% женщин были в возрасте до 20 лет, 29,7% – 21-25 лет, 19,8% – 26-30 лет, 14,4% – 31-35 лет. Т.е. с увеличением возраста отмечается уменьшение частоты встречаемости ВПЧ у пациенток с эктопией шейки матки.

Для анализа результатов лечения пациентки были распределены на три группы:

I группа (28 женщин) – получала традиционное лечение: санация влагалища и химическая коагуляция солковагином;

II группа (42 пациентки) – получали комплексную терапию (санация влагалища и химическая коагуляция солковагином и свечи проктозан).

III группа (54 женщин) – получали комплексную терапию: санация влагалища, солковагин, гормональные таблетки «Логест» и с 5 суток после коагуляции – аппликация растительным ферментом Папаин в течение 7-8 дней.

Обследование проводили до лечения, по окончании курса терапии и после очередной менструации. На время лечения рекомендовался половой покой, а затем – барьерная контрацепция на период наблюдения и контрольного обследования.

Доминирование Th1 цитокинов сопряжено с вирусной нагрузкой. Вместе с тем, рядом авторов показано, что воспалительный процесс в шейке матки может быть сопряжён одновременным возрастанием уровня Th1 и Th2 цитокинов.

Нами проведено исследование уровня цитокинов во влагалищном секрете у женщин в зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ при эктопии шейки матки.

Уровень изученных цитокинов достоверно от-

личался от показателей контрольной группы. Выявлено увеличение уровня ФНО α во влагалищном секрете ($P < 0,05$), который свидетельствует о развитии локального воспаления. Необходимо отметить, что повышение уровня ФНО α среди женщин с эктопией шейки матки на фоне ВПЧ выявлено в 63% случаях (в среднем $42,3 \pm 2,8$ против $24,6 \pm 0,5$ пг/мл в контроле, $P > 0,01$), тогда как среди женщин с эктопией шейки матки без ВПЧ в 38% ($31,02 \pm 2,6$ пк/мл, $P > 0,05$).

В результате высвобождения ФНО α повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов, возникает внутрисосудистый тромбоз. Кроме того, ФНО α , осуществляя киллинг клеток, поражённых вирусом, тем самым вызывает вирусемию и заражение новых лимфоцитов. Наши результаты подтверждают данные литературы, что экспрессию этого цитокина индуцируют вирусы. При этом высокие концентрации данного цитокина могут усиливать воспаление и запускать механизмы активации апоптоза.

Одновременно, нами были изучены уровни противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10 во влагалищном секрете женщин с эктопией шейки матки. Уровень данных интерлейкинов был повышенным относительно контрольных значений. Причём, у женщин с эктопией шейки матки и с ВПЧ уровень ИЛ-4 был выше контрольных значений в 1,66 раза ($P > 0,01$). ИЛ-4 продуцируется преимущественно Т-лимфоцитами, относящимися к субпопуляции Th2. Основная функция ИЛ-4 – это контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов, т.е. антительного ответа. ИЛ-4 снижает экспрессию FcR всех типов, угнетая тем самым антителозависимую цитотоксичность. ИЛ-4 блокирует продукцию провоспалительных цитокинов, повышая одновременно продукцию G-CSF и M-CSF, а также продукцию супероксидных радикалов и PGE2, но стимулирует продукцию PAF. Обладает местной противоопухолевой активностью. Его повышенный уровень наблюдается при многих воспалительных процессах, протекающих в организме. Анализ результатов изучения уровня ИЛ-10 показал его повышение у женщин с эктопией шейки матки, который в среднем составил $16,3 \pm 1,0$ пг/мл ($P > 0,05$), однако у женщин с ЭШМ на фоне ВПЧ уровень ИЛ-10 был в 2,4 раза выше,

чем в контрольной группе ($P > 0,001$) и в 1,7 раза выше, чем у женщин с ЭШМ ($P > 0,05$). Известно, что активность IL-10 обычно связана с подавлением противовирусного иммунитета, что ведёт к хронизации заболевания.

Таким образом, во всех группах женщин с ЭШМ выявляли дисбаланс синтеза цитокинов, но характер и степень этого дисбаланса зависели от степени поражения шейки матки. Именно эта неспособность к сбалансированной выработке провоспалительных цитокинов, по-видимому, играет значительную роль в поддержании или прогрессирования ЭШМ и обуславливает особенности состава микроорганизмов, поддерживающих воспалительный процесс.

Результаты исследования проведённых после лечения показали, что при комплексной терапии заживление наблюдалось в течение 14 дней, тогда как при традиционной терапии и в группе сравнения на 30-й день. Наряду с клиническим эффектом (снижение количества выделений после коагуляции, отсутствии болезненных ощущений), кольпоскопическая картина регенерации шейки матки была более выражена при комплексной терапии.

Через 1 месяц после проведённой терапии определяли уровень изученных цитокинов. Анализ полученных результатов показал, что проведённая терапия оказали воздействие на концентрацию изученных цитокинов. Наблюдались некоторые изменения. Однако, наиболее выраженные изменения наблюдались при комплексной терапии с включением Папаина. Наблюдалась тенденция к снижению уровня ФНО α в группе пациенток, получавших базисную терапию. А у женщин 2-й группы концентрация ФНО α снизилась в 1,2 раза ($P < 0,05$), в то время как у женщин получавших комплексную терапию с включением Папаина ФНО α снизилась в 1,34 раза ($P < 0,01$).

Во всех группах через месяц после лечения наблюдали снижение уровня провоспалительных цитокинов. При этом в I группе дисбаланс в содержании цитокинов сохранялся. Такое соотношение, вероятно, свидетельствует о недостаточной эффективности терапии и может являться предрасполагающим фактором для развития рецидивов заболевания. В то время как в группе пациенток в терапию которых был под-

ключен Папаин наблюдалось достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов ($P < 0,01$).

Проведённое контрольное клинко-лабораторное обследование, которое включало обнаружение ВПЧ (метод ПЦР) и кольпоскопию, показало, что в III группе ВПЧ обнаружен у 2 пациенток, т.е. эффективность терапии составила 93,5%. Во II группе положительными были 9 проб, эффективность – 71,8%.

При кольпоскопии полная эпителизация раневой поверхности отмечена у 28 пациенток III группы и у 25 – II группы. Повторная де-струкция участков эктопии была проведена 1 пациентке в III группе и 5 – во II группе. Рецидивов остроконечных кондилом не наблюдали.

Таким образом, лечение эктопии шейки матки с местным применением Папаина в комплексной терапии является патогенетически оправданным, высокоэффективным и перспективным. Комплексная терапия обладает провоспалительным и иммуномодулирующим действием, способствует ускорению репаративных процессов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Борзенко Е.В., Симкина Т.В. Эффективность метода аргоноплазменной коагуляции в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки// Материалы Российского национального конгресса «Человек и лекарство. Урал 2007» в журнале Медицинская наука и образование Урала. - Тюмень. - 2007. - С. 36.
2. Борзенко Е.В., Чернецова Л.Ф., Кашуба Э.А. Роль воспаления в патогенезе заболеваний шейки матки// Материалы международной практической конференции «Профилактика рака шейки матки; взгляд в будущее». - М. - 2008. - С. 11-12.
3. Кашуба Э.А., Борзенко Е.В., Курлович Н.А. Спонтанная и стимулированная продукция цитокинов цервикального секрета у женщин с патологией шейки матки// Материалы Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации в журнале Аллергология и иммунология. - М. - 2009. - Т. 10. - 1. - С. 91.
4. Юрьев С.Ю., Чернецова Н.А., Курлович Н.А., Борзенко Е.В. Иммунологические параметры цервикального секрета у больных эктопией шейки матки с сопутствующей генитальной инфекционной патологией// Медицинская наука и образование Урала.-Тюмень.-2009.-2.-С. 14-17.
5. Прилепская В.Н., Рудакова Е.Б., Кононов А.В. Эктопии и эрозии шейки матки. М: МЕДпресс 2002; 175.
6. Шайков К.Л. Состояние локального иммунитета шейки матки при воспалительных заболеваниях органов малого таза и методы его коррекции иммуномодулятором кипферон: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2004; 24.