

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.146-002.446-07-08:612.017.1

*Д.А. Говсеев**Харьковский национальный медицинский университет***ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ЭКТОПИЙ ШЕЙКИ МАТКИ**

Представлены данные обследования иммунологического статуса 90 женщин с кольпоскопически подтверждённым диагнозом эктопия шейки матки с целью поиска оптимальных подходов к терапии. Выявлены различные иммунологические сдвиги у пациенток с эктопией шейки матки. Включение озонотерапии в комплекс лечения позволило достичь стойкой нормализации иммунологического статуса у таких пациенток.

Ключевые слова: *эктопия шейки матки, иммунологические нарушения, озонотерапия.*

В настоящее время отмечается повышенное внимание практикующих врачей и учёных как у нас, так и за рубежом к вопросам патологии шейки матки. Это связано с высокой актуальностью и социальной значимостью данной проблемы [1]. Патология шейки матки диагностируется у 25–45 % больных, и в последнее время отмечается тенденция к её увеличению у женщин в возрасте до 30 лет [2].

Причины, приводящие к формированию эктопии, многообразны: воздействие химических, механических, инфекционных, генетических факторов, а также гормональные и иммунологические нарушения [1–5]. Результаты ряда исследований позволяют считать, что заболевания шейки матки сопровождаются выраженными изменениями в иммунной системе. В последнее время в отечественной гинекологии активизировался интерес к изучению иммунного статуса у женщин с эктопией шейки матки, так как основным кофактором в развитии заболеваний шейки матки является клеточный и гуморальный иммунитет. Определённую роль играют факторы неспецифической защиты – цитокины, которые являются главными участниками развития иммунного ответа на внедрение микроорганизмов, формирования воспалительной реакции, осуществления противоопухолевого иммунитета. Анализ литературных данных показывает, что вопросы,

касающиеся степени и характера иммунных нарушений при эктопии шейки матки, взаимосвязи местного и системного иммунитета, противоречивы и требуют дальнейшего изучения [6, 7].

В последние годы практическое здравоохранение располагает различными методами лечения доброкачественных заболеваний шейки матки. В лечении патологии шейки матки используются лазерная абляция, криодеструкция, радиохирургическое воздействие, консервативные методы, фотодинамическая терапия и др. [8]. Несмотря на обилие методов, вопрос об оптимизации терапии данной патологии путём коррекции иммунных нарушений не решён. В связи с этим необходим поиск новых, более эффективных, патогенетически обоснованных способов терапии.

Цель данного исследования – оптимизация ведения женщин с эктопией шейки матки на основе выявления современных лечебных подходов коррекции данной патологии с учётом некоторых иммунологических аспектов.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 90 женщин с кольпоскопически подтверждённым диагнозом эктопия шейки матки в возрасте от 18 до 37 лет. В зависимости от метода лечения пациентки были разделены на две группы – основную и сравнения. В основную группу вошли 45 жен-

© Д.А. Говсеев, 2014

щин, в комплексную терапию которых, кроме радиоволнового воздействия, была включена озонотерапия, проводимая с помощью высокочастотных волн (3,8 МГц) на аппарате «Сургитрон» фирмы ELLMAN International (США). Озонированный раствор готовили с помощью аппарата «Озон-УМ-80» (Украина, Харьков) путём озонирования 200 мл 0,9%-ного изотонического раствора NaCl и вводили его парацервикально или инфильтративно. Курс лечения составлял 10 озонотерапевтических процедур: 1 раз в сутки в течение двух дней до радиоволнового воздействия и три процедуры с момента отторжения плёнки и струпа в течение 4–5 дней по 4–5 мл с концентрацией озона 6,0–8,0 мг/л, через сутки, с последующим внутривенным введением 200 мл раствора с концентрацией озона 1200 мкг/л ежедневно. В группу сравнения вошли 45 женщин, которым проводили традиционное лечение – радиоволновую деструкцию патологического очага на фоне этиотропной антибактериальной и противовирусной терапии, иммуномодулирующее и десенсибилизирующее лечение, местную терапию, витамин- и энзимотерапию, протеолитические ферменты, при необходимости коррекцию гормональных нарушений. Средний возраст женщин основной группы составлял (27±0,5) лет, контрольной – (27±0,9) лет.

Иммунологические исследования включали определение популяционного и субпопуляционного составов лимфоцитов крови с помощью проточной лазерной цитометрии на приборе FACS Calibur фирмы Becton Dickinson (США). Фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов крови оценивали по Е.У. Пастер с соавт. [9], бактерицидную способность фагоцитов – по методу S. Nielsen [10], концентрацию в сыворотке крови иммуноглобулинов А, М и G – спектрофотометрическим методом по В.В. Чиркину с соавт. [11], гемолитическую активность комплемента – по 50%-ному гемолизу эритроцитов барана методом Chudomel в модификации Н.И. Кондрашовой [12]. Аутоантитела к коллагену и эластину определяли методом иммуноферментного анализа согласно прилагаемой инструкции, используя стандартные наборы тест-систем «Гранум» (Харьков), «Навина» (Москва). Концентрацию в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом селективной преципитации ПЭГ-6000 по П.В. Стручкову [13]. Функциональную активность Т-лимфоцитов

изучали в реакции бласттрансформации с фитогемагглютинином [14]. Уровень содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и ИФН-γ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем производства ЗАО «Вектор Бест» (Россия).

Диагностические мероприятия проводили до лечения, на 7-е – 8-е сутки после радиоволновой деструкции, через 1 и 6 месяцев после окончания лечения.

Статистическая обработка результатов исследований выполнена с использованием t-критерия Стьюдента. Разницу показателей в группах считали достоверной при значении $p < 0,05$ в случаях, когда вероятность различий была выше 95 %.

Результаты и их обсуждение. Изучение общего иммунного статуса показало, что у всех обследованных женщин с эктопией шейки матки снижено абсолютное и относительное содержание в периферической крови лимфоцитов, Т-общих лимфоцитов (CD3⁺-клеток) и Т-хелперов (CD4⁺-клеток), наблюдается увеличение процентного содержания Т-клеток супрессоров (CD8⁺- и CD11b⁺-клеток), также происходит снижение в 2 раза индекса соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров, наблюдается увеличение процентного содержания в крови В-лимфоцитов (CD19⁺-клеток). При изучении функциональной активности лимфоцитов было установлено, что у женщин с эктопией шейки матки наблюдается снижение способности клеток подвергаться бласттрансформации под воздействием фитогемагглютинина, при этом увеличивается уровень спонтанной бласттрансформации лимфоцитов. Наблюдалось повышение фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ). Нейтрофилы периферической крови женщин с эктопией шейки матки проявляли высокую поглотительную способность, при этом наблюдалось снижение биоцидности нейтрофилов. При изучении иммуноглобулинов сыворотки крови установлено повышение концентрации IgG и снижение концентрации IgA. Также у больных наблюдалось повышение в сыворотке крови ЦИК и комплемента. При изучении цитокинового статуса было установлено, что в сыворотке больных наблюдается цитокиновый дисбаланс, связанный с повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНП-α и снижением уровня ИЛ-10 и ИНФ-γ.

После обследования всем пациенткам с эктопией шейки матки проведено лечение радиохирургическим методом, а также предложенное нами комплексное лечение с применением озонотерапии.

Под влиянием традиционного лечения у женщин группы сравнения наблюдались положительные изменения в системном иммунитете. Однако нормализации иммунного статуса больных в течение всего срока наблюдения (6 месяцев) не происходило. Рост числа лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови наблюдался с 8-х суток после окончания лечения. При этом достоверных изменений в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов не происходило. Достоверное возрастание содержания Т-общих лимфоцитов ($CD3^+$ – $59,60 \pm 2,12$, $p < 0,05$) в крови наблюдалось через 1 месяц после окончания лечения. При этом содержание Т-хелперов ($CD4^+$) и Т-супрессоров ($CD8^+CD11b^+$) существенно не менялось. Индекс соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры до лечения составлял $2,6 \pm 0,31$, а через 1 месяц после окончания лечения – $2,8 \pm 0,36$. Через 6 месяцев после окончания лечения у женщин группы сравнения лимфоцитарный дисбаланс сохранялся. В периферической крови сохранялось сниженное содержание Т-общих лимфоцитов и Т-хелперов, повышенное содержание Т-супрессоров, повышенная спонтанная бласттрансформирующая активность лимфоцитов по сравнению с нормой.

К 8-м суткам окончания комбинированного лечения у больных опытной группы достоверно повышалось абсолютное и относительное содержание лимфоцитов в периферической крови, восстанавливалось до уровня нормы содержание Т-общих лимфоцитов ($62,5 \pm 2,31$; $p < 0,05$) и Т-хелперов ($34,6 \pm 2,96$; $p < 0,05$). Повышался до уровня нормы индекс соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры ($4,1 \pm 0,6$; $p < 0,05$), а также нормализовалась спонтанная бласттрансформация лимфоцитов [$(9,6 \pm 0,9) \%$; $p < 0,05$], снижались до уровня нормы ФЧ ($4,7 \pm 0,39$; $p < 0,05$) и ФИ [$(87,9 \pm 3,6) \%$; $p < 0,05$]. Через 1 месяц после окончания лечения показатели иммунного статуса больных соответствовали норме. Такими они определялись и через 6 месяцев после окончания лечения.

С 8-х суток окончания традиционного лечения у больных группы сравнения наблю-

дался рост уровня в сыворотке крови IgA [$(2,94 \pm 0,24)$ г/л; $p < 0,05$], однако через 1 и 6 месяцев уровень IgA не достигал значений нормы. Через 1 месяц отмечалось снижение повышенного уровня IgG [$(11,6 \pm 0,64)$ г/л; $p < 0,05$]; через 6 месяцев выявлялись нормальные значения IgM, IgG и ЦИК.

Сразу после проведенного лечения в периферической крови отмечалась тенденция к снижению уровня провоспалительных цитокинов. Через 1 месяц уровень ИЛ-1 β снизился в 1,7 раза, ИЛ-6 – в 1,8 раза, ФНО- α – в 1,3 раза. Через 6 месяцев, несмотря на положительную динамику нормализации цитокинового баланса, уровни провоспалительных цитокинов в крови оставались выше нормы: уровень ИЛ-1 β превышал норму в 0,23 раза, ИЛ-6 – в 1,5 раза, ФНО- α – в 2,1 раза.

При изучении показателей гуморального иммунитета было установлено, что под влиянием комплексного лечения с использованием медицинского озона у больных основной группы уже на 8-е сутки сниженный уровень IgA [$(3,3 \pm 0,31)$ г/л; $p < 0,05$] возрастал до значений нормы, а повышенная концентрация ЦИК снижалась до уровня, определяемого у здоровых лиц.

Через 1 и 6 месяцев после окончания лечения показатели гуморального иммунитета больных соответствовали норме. У пациенток опытной группы, получавших комплексное лечение, происходила быстрая нормализация цитокинового баланса в сыворотке крови, повышенные уровни ИЛ-6 и ФНО- α снижались до значений нормы – ($12,1 \pm 1,87$) и ($0,9 \pm 0,1$) пг/мл соответственно, $p < 0,05$, а концентрация ИЛ-1 β достоверно уменьшалась до ($4,1 \pm 0,43$) пг/мл, $p < 0,05$. Через 1 и 6 месяцев значения всех про- и противовоспалительных цитокинов соответствовали норме.

Таким образом, комплексное лечение, включающее озонотерапию, эффективно восстанавливает наблюдающиеся у больных эктопией шейки матки иммунные нарушения, подавляет иммуновоспалительные процессы и аутоиммунные реакции. Восстановление иммунного статуса у женщин с эктопией шейки матки, повышение системного иммунитета, как показывают наши клинические наблюдения, не только способствуют быстрой их реабилитации, но и являются мощными факторами предотвращения рецидивов заболевания.

Список литературы

1. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции / под ред. проф. В.Н. Прилепской. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 390 с.
2. Практическое руководство по клинической гинекологии: Учеб. пособие / под ред. И.С. Сидоровой и Т.В. Овсянниковой. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 448 с.
3. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путем, – проблема настоящего и будущего / / Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 3–6.
4. Мелехова Н.Ю. Вирусные инфекции и патология репродукции / Н.Ю., Мелехова. – Смоленск, 2008. – 46 с.
5. Долгошапко О.М. Фактори ризику рецидиву доброякісних захворювань шийки матки / О.М. Долгошапко, С.Д. Павлушенко, О.М. Бабенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 93–95.
6. Коротич С.Є. Імунні і мікробіологічні аспекти захворювань шийки матки / С.Є. Коротич // Жіночий лікар. – 2008. – № 4. – С. 28.
7. Фомина О.А. Иммунные реакции у больных эктопиями шейки матки. / О.А. Фомина, Л.П. Пешев, С.В. Абрамова // Матер. IV Регионального научного форума «Мать и дитя». – Екатеринбург, 2010. – С. 302.
8. Прилепская В.Н. Эктопии и эрозии шейки матки / В.Н. Прилепская, Е.Б. Рудакова, А.В. Кононов. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 176 с.
9. Иммунология. Практикум : учеб. пособие для вузов / Е.У. Пастер, В.В. Овод, В.К. Позур, Н.Е. Вихоть. – К. : Вища шк., 1989. – С. 298–299.
10. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of *Staphylococcus aureus* in human neutrophil granulocytes / S.L. Nielsen, F.T. Blak, V. Storgaard [et al.] //APMIS. – 1995. – № 103. – P. 460–468.
11. Чиркин В.В. Спектрофотометрический метод определения концентраций сывороточных иммуноглобулинов трех классов / В.В. Чиркин, Ю.Ю. Веников, Г.И. Кожевников // Иммунология. – 1990. – № 3. – С. 75–77.
12. Кондрашова Н.И. Реакция потребления комплемента в новой постановке для выявления противотканевых антител / Н.И. Кондрашова // Лаб. дело. – 1974. – № 9. – С. 552–554.
13. Скрининг-тест для оценки патогенных свойств иммунных комплексов / П.В. Стручков, Н.А. Константинова, В.В. Лаврентьев, А.Г. Чучалин // Лаб. дело. – 1985. – № 7. – С. 410–412.
14. Шютт Х. Реакция бласттрансформации лимфоцитов // Иммунологические методы; под ред. Г. Фримеля / Х. Шютт. – М.: Медицина, 1987. – С. 294–302.

Д.О. Говсеев

ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЕКТОПІЇ ШИЙКИ МАТКИ

Представлені дані обстеження імунологічного статусу 90 жінок з кольпоскопічно підтвердженим діагнозом ектопія шийки матки з метою пошуку оптимальних підходів до терапії. Виявлено різні імунологічні зрушення у пацієнтів з ектопією шийки матки. Включення озонотерапії в комплекс лікування дозволило досягти стійкої нормалізації імунологічного статусу в таких пацієнток.

Ключові слова: ектопія шийки матки, імунологічні порушення, озонотерапія.

D.A. Govsejev

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF CERVICAL ECTOPIA

The article presents the survey of 90 women with a confirmed colposcopic diagnosis of cervical ectopia. The aim of this study is to find optimal approaches to treatment of this pathology. The study identified a variety of immunological shifts in patients with cervical ectopia. The inclusion of ozone therapy in the complex of treatment allows to achieve a stable normalization of the immunological status of patients.

Key words: cervical ectopia, immunological disorders, ozone therapy.

Поступила 31.10.13