

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Враховуючи багатосимптомність прояву даного патологічного стану, який має різні етіологічні чинники, ми вважаємо за необхідність в процесі продовження досліджень встановити ефек-

тивність патогенетичних методів лікування жінок з незапальною хворобою додатків матки, прослідкувати за можливим зниженням частоти патології репродуктивної системи та покращенням якості життя пацієнток.

Література

1. Стрижаков А.Н., Буданов П.В., Давыдов А.И. Сравнительная эффективность методов лечения дисменореи // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. – Том 6, № 2. – С. 73-77.

2. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея (в помощь практическому врачу // Гинекология. – 2003. – № 3(6). – С. 215-218.

3. Резніченко Г.І., Резніченко Ю.Г., Макієнко Т.С., Плотнікова В.М., Потебня В.Ю., Белай І.М. Первинна дисменорея у дівчат-підлітків //Здоровье женщины. – 2009. – № 6(42). – С. 120-124.

4. Серов В.Н. Дисменорея. Проблема, требующая решения //Вопросы диагностики и терапии. – Метериалы симпозиума Второго всероссийского форума „Мать и дитя“. – Москва. –2000. – С. 2-3.

5. Жук С.І., Драчевська М.М. Роль простагландинів та статевих гормонів у патогенезі дисгормональних порушень //Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – №1(30). – С. 174-176.

6. Бенюк В.А., Никонюк Т.Р., Ластовецкая Л.Д. Современные подходы к комплексной коррекции дисменореи //Здоровье женщины. – 2008. – № 1(33). – С. 120-124.

УДК 618.1:616 – 006.52:612.392.64

**В. Г. Тихоненко, В. П. Лакатош, В. О. Ткаліч, О. Ю. Костенко,
М.І. Антонюк, О.М. Проценко, В.В. Ткаліч**

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАПІЛОМАТОЗНИХ ВІРУСНИХ УРАЖЕНЬ ГЕНІТАЛІЙ У ВАГІТНИХ НА СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ПІХВИ

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ
Пологовий будинок №7, м. Київ.*

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАПІЛОМАТОЗНИХ ВІРУСНИХ УРАЖЕНЬ ГЕНІТАЛІЙ У ВАГІТНИХ НА СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ПІХВИ. Досліджено перебіг вагітності у жінок з папіломавірусними ураженнями геніталій з вивченням місцевого імунітету піхви: рівня секреторного IgA (slgA), лактоферину, вмісту фактора некрозу пухлин α (ФНП α) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10). Лікування проведено: за допомогою трихлороцтової кислоти (ТХУ) у 1-й групі; коагуляцію ТХУ разом із застосуванням препаратів «Кіпферон», «Епіген-інтим» у 2-й групі вагітних. Контрольну групу склали 30 здорових вагітних. Показано переваги комплексної терапії, в порівнянні з монотерапією.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАПИЛОМАТОЗНЫХ ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГЕНИТАЛИЙ У БЕРЕМЕННЫХ НА СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ВЛАГАЛИЩА. Исследовано течение беременности у женщин с папилломавирусными поражениями гениталий с изучением местного иммунитета влагалища: уровня секреторного Ig A (slgA), лактоферрина, содержания фактора некроза опухоли α и интерлейкина 10. Лечение проведено: с помощью трихлоруксусной кислоты в 1-ой группе и коагуляцией с использованием препаратов «Кипферон» и «Эпиген-интим» во 2-ой группе. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных. Показаны преимущества комплексной терапии сравнительно с монотерапией.

INFLUENCE OF COMPLEX THERAPY OF PAPILOMATOSIS VIRAL LESIONS OF GENITALS IN PREGNANT ON THE STATE OF LOCAL IMMUNITY OF SHEATH.

The work researches pregnancy among women infected with infectious warts virus with the studies of local immunity: the level of secretory IgA (slgA), lactoferrin, content of tumor necrosis factor- α and interleukin-10. The first group was treated with neck of womh coagulation with trichloroacetic acid; the second group was treated with trichloroacetic acid coagulation with the usage of EPIGEN-INTYM, KIPFERON medicine. Complex therapy turned out to be more reasonable than mono-therapy.

Ключові слова: вагітність, вірус папіломи людини, секреторний IgA (slgA), лактоферин, фактор некрозу пухлин α (ФНП α), інтерлейкін-10 (ІЛ-10), трихлороцтова кислота, «Кіпферон», «Епіген-інтим».

Ключевые слова: беременность, вирус папилломы человека, секреторный Ig A (slgA), лактоферрин, фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкин 10 (ИЛ-10), трихлоруксусная кислота, «Кипферон», «Эпиген-интим».

Key words: pregnancy, papilloma virus, secretory IgA (sIgA), lactoferrin, tumor necrosis factor- α , interleukin-10, trichloroacetic acid, EPIGEN-INTYM, KIPFERON .

ВСТУП. Сучасний рівень медичної науки передбачає вивчення ролі новітніх інфекцій в патогенезі різних захворювань та станів. Так, доведення ролі папіломавірусної інфекції в походженні онкологічних захворювань привернуло увагу як до збудника, так і до пов'язаних із ним реактивних змін в організмі. Особливо значимим є перебіг папілома-вірусної інфекції у вагітних, оскільки властивий гестації імунodefіцит сприяє бурхливому її розвитку, а локалізація процесу в пологових шляхах – відомим та небажаним гнійно-септичним ураженням.

Метою нашої роботи є визначення впливу комплексної терапії у вагітних з папіломатозним вірусним ураженням та стану місцевого імунітету піхви.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Папіломавірусні ураження були представлені гострокінцевими кондиломами шийки матки, піхви, періанальної зони та сосочковими кондиломами піхви та вульварного кільця. Діагноз встановлювали на підставі кольпоскопічних, цитоморфологічних та молекулярно-біологічних даних.

Нами були обстежені 72 вагітні з папіломавірусними ураженнями геніталій, які склали основну групу. Контрольну групу склали 30 здорових вагітних основної групи.

Основну групу в залежності від способу лікування, поділено на 2 підгрупи. В першу групу увійшло 34 вагітних з папіломавірусними ураженнями, яких проліковано способом хімічної коагуляції. В якості хімічного коагулянта використано нерозведену трихлороцтову кислоту. В другу групу увійшло 38 вагітних із папіломавірусними ураженнями, яким проведено комплексне лікування. Суть комплексного способу лікування полягає в наступному: вагітним із кондиломами шийки матки, піхви, вульви та періанальної зони призначають «Кіпферон» у піхву протягом 10 днів по одній свічці 2 рази на добу. Одна свічка «Кіпферону» містить 500000 МО інтерферону а та імуноглобуліну G. Після цього проводять хімічну коагуляцію нерозведеною трихлороцтовою кислотою за загальноприйнятою методикою. Через 3 доби після хімічної коагуляції застосовують спрей «ЕПІГЕН-ІНТИМ» на зону хімічної коагуляції протягом 5 днів по 4-5 разів на добу. Кількість курсів складає 4-5 з інтервалом між ними 5 днів. Критерієм клінічної ефективності проведеного лікування ми вважали повну ліквідацію кондиломатозних уражень, повну регенерацію тканин зон уражень та нормалізацію показників імунної реактивності.

Матеріал для дослідження забирали стерильною градуйованою скляною піпеткою в пробірки.

Пробірки центрифугували 10 хв при 1500 об/хв супернатант відбирали в стерильні пробірки типу Епендорф і заморожували при -20 °С. Для визначення цитокінів були використані тест-системи ТОВ «Цитокін» (Санкт-Петербург, Росія), засновані на сандвіч - методі твердофазного ІФА із застосуванням пероксидази хрину як індикаторного ферменту. Реакцію проводили згідно з рекомендаціями виробника. Концентрацію лактоферину та секреторного імуноглобуліну А (sIgA) визначали з використанням імуноферментних тест-систем фірми «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

В період вагітності теж спостерігаються певні зміни в імунній системі, які трактують як транзиторні, або природні імунodefіцити [4]. Фізіологічна імуносупресія, яка виникає під час вагітності, збільшує ризик реактивації інфекції, обумовленої ВГІЛ.

Вірус папіломи людини (ВПЛ) часто залучається до патогенезу цервікального ушкодження [7]. Але остаточно не відомо, чи бере ВГІЛ участь в індукції локального імунodefіциту і призводить до ушкодження тканин. У теперішній час величезна увага приділяється ролі імунної системи слизових оболонок у резистентності організму насамперед до різних інфекційних агентів. Більшість інфекційних агентів проникають до організму скрізь слизові оболонки [1]. Отже, для попередження проникнення в організм та знешкодження носіїв чужорідної генетичної інформації існує система захисту -місцеводіючий комплекс, який включає елементи неспецифічного та специфічного імунітету, що складають основу так званого «мукозального» імунітету, тобто місцевого імунітету слизових оболонок. Мукозальний імунітет є частиною загальної системи захисту організму [5]. Серед гуморальних факторів антимікробного захисту організму основними вважаються комплемент, лізоцим, лактоферин, цитокіни, дефензини, імуноглобуліни.

Отже, інфікованість організму залежить не тільки від стану імунної системи, а й від стану місцевого імунітету, що формується у цервікальному каналі шийки матки [2]. На сьогодні при лікуванні захворювань репродуктивного тракту застосовують інтерферон та ЕПІГЕН-ІНТИМ, яким властива імуностимулююча, протівірусна, протизапальна та регенераторна дія.

Одним з відомих кисненезалежних факторів бактерицидності є лактоферин (ЛФ) -залізосполучний глікопротеїн родини трансферинів, що міститься в різних секретах, а також у вторинних гранулах нейтрофілів. Антивірусна активність ЛФ виявляється перш за все в при-

гніченні адсорбції вірусів на поверхні клітин [6]. Це стає можливим завдяки здатності молекули ЛФ конкурувати з вірусними частинками за загальні глікозаміногліканові рецептори на поверхні клітин [9], а також зв'язувати специфічні структурні поліпептиди вірусних частинок. Крім того, ЛФ може впливати і на постадсорбційну фазу, пригнічуючи реплікацію вірусних частинок [8]. При визначенні рівня лактоферину в церві-

кальному слизу у вагітних жінок 1-ї та 2-ї груп було виявлено незначне збільшення, порівняно з даними до лікування, відповідно, $13,9 \pm 1,1$ мкг/мл проти $13,5 \pm 1,4$ мкг/мл та $14,5 \pm 1,5$ мкг/мл проти $13,9 \pm 1,3$ мкг/мл, при цьому контрольний показник становив $12,3 \pm 0,8$ мкг/мл. Можливо, це збільшення було, з одного боку, відповідною реакцією на втручання при лікуванні, з другого - впливом терапії (рис 1).

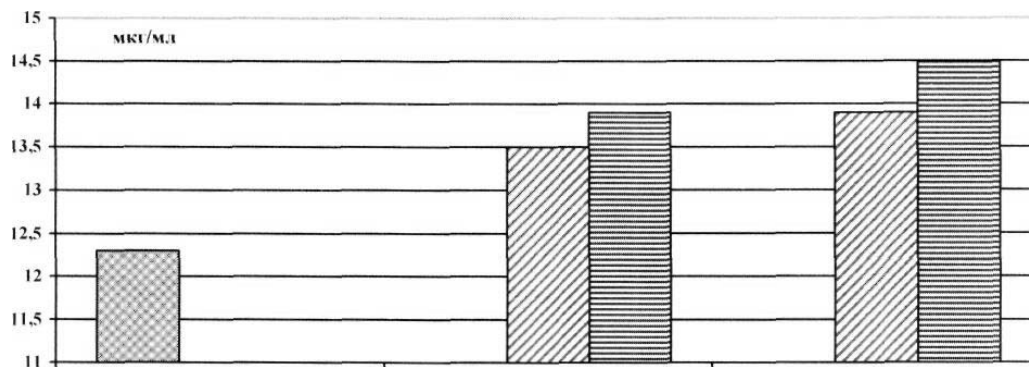


Рис. 1. Концентрація лактоферину в цервікальному слизу у вагітних з папіломатозними вірусними ураженнями геніталій в динаміці лікування.

Вірогідних відмінностей при порівнянні показників груп, а також з даними вагітних контрольної групи не виявлено. Такий невисокий рівень ЛФ у вагітних, ймовірно, є недостатнім для адекватного захисту в умовах ПВІ геніталій

В епітелії слизової оболонки репродуктивного тракту знаходяться імуноглобуліни як у вільній, так і в зв'язаній формі. Одним з важливих імуноглобулінів є секреторний IgA (sIgA), який містить додатковий поліпептидний компонент,

званий секреторним, який виконує транспортну роль і захищає молекули IgA від протеолізу ферментами. Секреторний IgA (sIgA) в слизу діє як перша лінія імунного захисту слизових оболонок, нейтралізуючи патогенні антигени.

При дослідженні рівня sIgA у цервікальному слизу у вагітних 1-ї та 2-ї груп встановлено суттєве його зниження, в порівнянні з контрольним показником і становило, відповідно, $0,180 \pm 0,013$ г/л та $0,184 \pm 0,015$ г/л проти $0,265 \pm 0,018$ г/л (рис. 2).

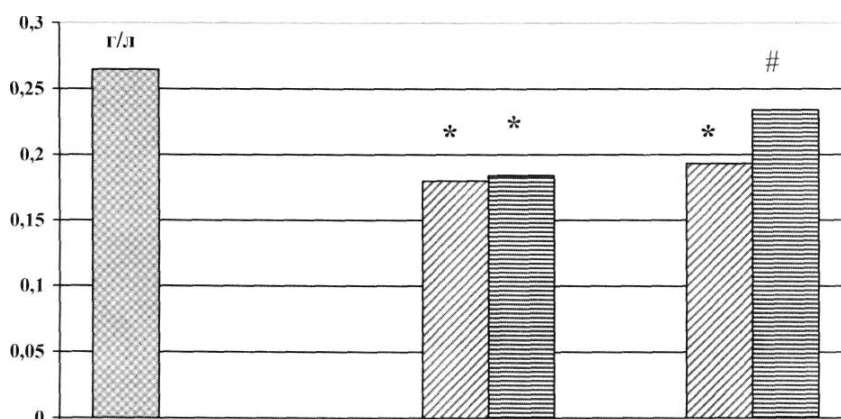


Рис. 2. Динаміка концентрації секреторного IgA в цервікальному слизу у вагітних з ПВІ геніталій; * – вірогідні відмінності ($P < 0,05$) порівняно з вагітними контрольної групи, # – вірогідні відмінності при порівнянні з даними до лікування ($P < 0,05$).

В динаміці лікування спостерігалась тенденція до нормалізації рівня sIgA ($0,234 \pm 0,014$ г/л) у цервікальному слизу вагітних, що приймали комплексне лікування. У хворих 1-ї групи суттєвих змін не відбувалось – вміст sIgA в слизу після лікування становив $0,193 \pm 0,015$ г/л,

що не склало вірогідної різниці з даними до лікування.

При запальній, імунній відповіді на будь-яку інфекцію ключову роль грають цитокіни, які не впливають безпосередньо на інфекційні агенти, але, змінюючи метаболізм клітини-господа-

ря, інтерферуючи з процесами нормального внутрішньоклітинного розвитку патогенів, або посилюють їх опірність патогенам [3].

Нам було цікаво, в якому стані знаходиться баланс цитокінів у вагітних з папіломавірусними ураженнями, що мають недостатній рівень локального імунітету.

Таблиця 1. Рівень цитокінів в цервікальному слизу у вагітних жінок з папіломавірусними ураженнями геніталій, в динаміці лікування (M ±t)

паєнійжєєяи	Ф алазм зн дкми	Показкнилбі ни			
		ьсилбі нїтї рхв,и		%лбі нїтї рхг,и	
		ї ая ъбзнккци	ї мо- цн ъбзнккци	ї ая ъбзнккци	ї мо- цн ъбзнккци
у ч п (/ї). - и	ьх/ь1ь/ги	24/±5х/вїи	2±%џх/ви	24/х5%џїи	вх/%џ%џїи
Р7 сь8/ї). - и	ь9/95х/%и	%ь/ь1ь/ви	%џв5%џи	%џ/45%ьи	ьг/%д ь/9и#и

Примітки: * – вірогідні відмінності в порівнянні з групою здорових вагітних жінок (P < 0,05); # - вірогідні відмінності при порівнянні з даними до лікування (P < 0,05)

Разом з активацією прозапальних цитокінів, ФНП α здатний підвищувати рівень експресії гена ІЛ-10, який є його найбільш значущим антагоністом. У вагітних з папіломавірусними ураженнями геніталій спостерігалось зростання вмісту ІЛ-10, що можна вважати компенсаторною реакцією при підвищенні запального цитокіну. Слід підкреслити, що зміна інтенсивності продукції тих або інших цитокінів може бути як причиною, так і наслідком проліферації уражених вірусом клітин, реакцією організму на патологічні зміни епітелію шийки матки. В динаміці лікування було встановлено незначні коливання концентрацій цитокінів після лікування у вагітних 1-ї групи, порівняно з початковими величинами. В групі вагітних, що отримували комплексне лікування, спостерігалось більш значне зниження рівня як ФНП α (на 27,2 %), так й ІЛ-10 (на 24,0 %), порівняно з даними до лікування. При цьому відбувалась нормалізація рівня ІЛ-10, але рівень ФНП α залишався вірогідно вищим за показники здо-

ри аналізі вмісту ФНП α та ІЛ-10 в цервікальному слизу у вагітних жінок з папіломавірусними ураженнями геніталій обох груп відмічалось підвищення концентрації ФНП α порівняно із показниками групи здорових вагітних, що свідчить про активацію клітин моноцитарно-макрофагального ряду, що сприяє підтримці запального процесу (табл. 1).

рових вагітних. Зниження рівня ФНП α свідчить про зменшення ступеня запалення при застосуванні препарату з імуномодулюючою та протівірусною дією.

Ефективність проведеного лікування сприяла пролонгуванню вагітності та успішному завершенню її.

ВИСНОВОК. Застосування місцевого комплексного лікування папіломавірусної інфекції під час вагітності, яке поєднує трихлороцтову кислоту з оригінальними препаратами «КІПФЕРОН» і «ЕПІГЕН-ІНТИМ» сприяє зменшенню запальних процесів на системному та місцевому рівнях, позитивній динаміці деяких показників імунітету.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Вивчення впливу описаної методики на подальший перебіг вагітності дозволить зменшити частоту інтранатального неспецифічного інфікування плода, гнійно-септичних післяпологових ускладнень за рахунок лікування папіломавірусної інфекції та ліквідації пов'язаного із нею локального імунодефіциту.

Література

1. Беляков И. М. Иммуная система слизистых / Беляков И. М. // Иммунология . – 1997. – №4. – С.7-13.
2. Вирусные инфекции, ассоциированные с онкологическими заболеваниями человека / Савцова З.Д., Гриневиц Ю.А., Менек Т.А. [и др.] // Сучасні інфекції. – 2000. – № 3.-С. 70-89.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / М.: ООО “Мед. информ. аг-во”, 2003.- 604 с.
4. Дубенский В.В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция / Дубенский В.В. // Рос. журн. кожн. и венер.болезней. – 2000. – № 5. – С. 50-55.
5. Карамов З. В. Мукозный иммунитет и его особенности / Карамов З. В., Гарманова А. В., Хаитов Р. М. // Иммунология. – 2008. – № 6. – С. 377-384.
6. Belyars L., van der Strate B.W., Bakker H.I. et al.

7. Inhibition of cytomegalovirus infection by lactoferrin in vitro and in vivo // Antiviral Res. – 2004. – 63 (3). – P. 197-208.
7. Cervical pathology and immunodepression /Quereux C, Hourdequin P., Saniez D., Remy G. // Contracept. Fert. Sex. – 1994. – 22, Jfe 12. – P. 771 -776.
8. Legrand D. Lactoferrin and host defence: an overview of its immuno-modulating and anti-inflammatory properties / Legrand D., Ellass E., Pierce A. et al. // Biometals. – 2004. – 17, Jfe 3. – P. 225-229.
9. Marchetti V. Inhibition of herpes simplex virus infection by lactoferrin dependent on interference with the virus binding to glycosaminoglycans / Marchetti V. Trybala E., Superti F. et al. // Virology. – 2004. -318, Jfe 1. – P. 405-413.