

# Сучасні позиції імунотерапії при патології шийки матки у вагітних

О.П. Танько, Л.В. Потапова, М.В. Самойлова  
Харківський державний медичний університет

**Використання Протефлазиду в комплексній терапії при патології шийки матки у вагітних патогенетично обґрунтовано й відрізняється клінічною, мікробіологічною та імунологічною ефективністю порівняно із загальноприйнятою терапією цієї патології.**

**Ключові слова:** вагітність, патологія шийки матки, Протефлазид.

В останні роки спостерігається тенденція до збільшення частоти захворюваності на рак шийки матки серед жінок репродуктивного віку [2, 3, 5]. Вагітність та патологія шийки матки мають взаємний негативний вплив [1, 8]. При цьому вагітність, за рахунок гормональних впливів та зміни імунореактивності, сприяє небажаній стимуляції вже існуючих гіперпластичних процесів у шийці матки, що, в свою чергу, призводить до розвитку передракових станів та раку. Також, за рахунок вторинного імунодефіциту та частой персистенції в геніталіях банальної флори: грибів, вірусів (герпесу простого, папіломи), хламідій, мікоплазм, умовно-патогенних збудників під час вагітності розвиваються ендо- та екзоцервіцити, тривала персистенція яких зумовлює виникнення дистрофічних змін у шийці матки з підвищенням проліферативного потенціалу епітелію.

Ситуація ускладнюється тим, що патологія шийки матки, яка своєчасно не лікується, обтяжує клінічний перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду з розвитком загрози переривання вагітності, порушення плацентациї, гестаційного пієлонефриту, передчасного відтікання навколоплодових вод, дистопії шийки матки та її розривів, гнійно-септичних захворювань [4, 7, 8].

Доведено, що традиційна протизапальна терапія з використанням антибіотиків та антисептиків збільшує імунні порушення, що вже наявні при патології шийки матки у вагітних. Тому, вплив на змінені ланки імунної системи та відновлення імунного гомеостазу в даній ситуації є особливо важливим.

Незважаючи на тісний взаємозв'язок гормонального та імунного гомеостазів під час вагітності, імуномодуюча терапія при патології шийки матки у вагітних жінок практично не висвітлена в сучасній літературі.

**Метою** нашого дослідження була імунокорекція запальних станів шийки матки у вагітних з використанням препарату рослинного походження Протефлазид, що має інтерферогенні та апоптоз модулюючі властивості, важливі в механізмах протівірусної та протибактеріальної активності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В динаміці спостереження було проведено клініко-мікробіологічні, вірусологічні та імунологічні дослідження у 60 вагітних жінок з запальними захворюваннями шийки матки під час вагітності: ендо- та екзоцервіцитами, у більшості випадків поєднаними з ерозією чи ектропіоном. Вік вагітних складав від 17 до 35 років. Термін вагітності – від 12 до 32 тижнів.

Для аналізу функціонального стану мононуклеарних фагоцитів (СМФ) проводили дослідження їх поглинальної спро-

можності за швидкістю очищення крові від колоїдного вугля [6], яка визначалась величиною зміни оптичної щільності розчину на спектрофотометрі CD51 при довжині хвилі 650 нм.

Для оцінки фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) застосовували чашечковий засіб модифікованим методом [6, 7]. Проводили мікроскопію й обчислювали наступні показники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ) – кількість поглинутих клітин на 1 фагоцит, фагоцитарний індекс (ФІ) – відсоток фагоцитуючих моноцитів, індекс атракції (ІА) – число мікробних клітин, фіксованих на 100 моноцитах, та індекс перетравлення (ІП) – відсоток перетравлених мікробних клітин від загального їх числа, поглинутих 100 моноцитами.

Визначення базальної та стимульованої метаболічної активності нейтрофільних лейкоцитів для контролю за ефективністю терапії проводили з використанням тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест).

Активність лізоциму в сироватці крові вивчали нефелометричним методом за В.Г. Дорофейчуком [6]; титр пропердину досліджували модифікованим методом А.М. Яковлевої, вміст комплекменту визначали гемолітичним методом титрування за 50% гемолізом [7].

Всім вагітним проводили колькоскопічний цитологічний моніторинг.

Для вирішення поставлених завдань вагітних було розподілено на наступні клінічні групи.

Групу спостереження склали вагітні з запальними захворюваннями шийки матки, що знаходилися під спостереженням жіночої консультації, до початку лікування (донори, 60 пацієток). Залежно від проведеної терапії цих жінок було розподілено так: групу порівняння склали 30 вагітних жінок з запальними захворюваннями шийки матки, які одержували протівірусну та протизапальну терапію залежно від виявлених етіологічних чинників, дозволу при вагітності, без застосування імунокоректорів.

До основної групи увійшли 30 вагітних з зазначеною патологією шийки матки, які поряд із загальноприйнятим лікуванням отримували Протефлазид як місцево (у вигляді піхвових тампонів у розведенні 1:4 з фізіологічним розчином), так і ентально за схемою: 1 тиждень – по 5 крапель тричі на добу; 2-3-ій тиждень – по 10 крапель тричі на добу; 4-й тиждень – по 8 крапель тричі на добу.

Контрольну групу склали 30 здорових вагітних пацієток у тих же термінах вагітності. Результати дослідження у групі спостереження оцінено до початку лікування, на 14 та 30-ту доби від початку терапії.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальновідомо, що шийка матки – це зовнішній бар'єр репродуктивної системи жінки. Захисна роль цервікального слизу визначається не тільки його біофізичними та хімічними властивостями, але й бактерицидністю. Фактори неспецифічної резистентності, що філогенетично більш давні, є першим бар'єром, що протидіє інфікуванню. З позицій сучасної імунології місцева протинфекційна резистентність

Таблиця 1

## Функціональна активність нейтрофілів у вагітних із запальними захворюваннями шийки матки до та після лікування

Групи обстежених	Час дослідження	Показники НСТ-тесту		
		спонтанний рівень, %	стимульований рівень, %	функціональний резерв, %
Контрольна (n=30)		5,02±1,4	41,1±3,8	36,02±3,3
Група порівняння (n=30)	До початку лікування	37,1±1,4*	39,7±2,4	2,8±1,2*
	14 діб	26,2±0,8*/**	34,4±2,1*/**	8,2±1,4*/**
	30 діб	8,9±1,3*/**	38,03±2,5**	29,1±2,3**
Основна (n=30)	До початку лікування	36,0±2,2*	38,2±1,3	2,4±1,7*
	14 діб	20,4±1,7*/**	37,6±1,4*/**/**	17,4±1,5*/**/**
	30 діб	6,2±2,7**	40,7±2,3**	34,5±2,4**/**

Примітка: \* – достовірно по відношенню до контрольної групи (p<0,05); \*\* – достовірно щодо попереднього значення (p<0,05); \*\*\* – достовірно по відношенню до групи порівняння (p<0,05)

забезпечується складним комплексом захисних пристосувань, що поєднують анатомо-фізіологічні особливості слизових оболонок, секреторну імунну систему, фагоцитуючі клітини, гуморальні мікробіцидні фактори. Фактори місцевого імунітету репродуктивного тракту на рівні піхви та шийки матки запобігають, обмежують розмноження мікроорганізмів та протидіють їх поширенню у верхній відділ статевих органів. В підслизовому шарі піхви, матки, матових труб мають місце скупчення плазматичних клітин, лімфоцитів, тканинних макрофагів, нейтрофілів. Нейтрофілам притаманні високий рівень фагоцитарної активності, потужний лізосомальний апарат. Фагоцитоз – це кінцева ланка, на якій замикаються реакції неспецифічного захисту та імуногенетики. Нами у вагітних із запальними захворюваннями шийки матки функціональну активність фагоцитів оцінено у тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест). Результати дослідження відображено в таблиці 1.

Порівняльний аналіз даних імунологічного дослідження показав, що на 14-ту добу після лікування показники стимульованого НСТ-тесту та функціонального резерву мали достовірно вищі значення в основній групі. Через 30 діб після лікування з застосуванням Протефлазиду в основній групі відмічено нормалізацію показників в спонтанному НСТ-тесті, на відміну від групи порівняння, в якій ці параметри суттєво знижуються, але відрізняються від групи контролю. Стимульований рівень активності нейтрофілів та їх функціональний резерв в основній групі достовірно не відрізнялись від показників контрольної групи (див. табл. 1).

Вивчення факторів неспецифічної активної резистентності показало, що з їх боку також під впливом терапії було

відмічено тенденцію до поліпшення, що полягала у зростанні індексів фагоцитарної активності моноцитів у периферичній крові (табл. 2). Більш істотно зростали дані індекси у вагітних основної групи. При цьому ФІ збільшувався в середньому в 1,4 раза (p<0,05); ІП – в 1,4 раза (p<0,05); ІА – в 1,3 раза (p<0,05). Важливо, що меж норми індекси ФАМ досягали у 78% пацієнток основної групи та лише у 54% жінок з групи порівняння, які отримували загальноприйняту терапію. Це свідчить про недостатньо реалізований деструктивний потенціал фагоцитів у вагітних з групи порівняння, що, будучи наслідком неспецифічної реакції організму на запальний процес, не сприяє ефективній боротьбі з інфекцією. Висока функціональна спроможність нейтрофілів у пацієнток основної групи з застосуванням Протефлазиду свідчить про завершеність фагоцитозу у цій групі дослідження.

Статеві органи жінки мають власну гуморальну систему. При цьому шийка матки є місцем найбільшої гуморальної активності. Структурні елементи цервікального каналу спроможні підвищувати продукцію антитіл та активність місцевого імунітету. Комплемент також бере участь у захисті слизових оболонок статевих шляхів. Він являє собою складну систему з 11 різних білків плазми, поєднаних в 9 фракцій. Основною біологічною дією комплекменту є пошкодження бактеріальної стінки, цитоплазматичної мембрани та лізис мікроорганізмів. Активація системи комплекменту скороченим шляхом відбувається за допомогою пропердину. В механізмах неспецифічного захисту цей шлях, поряд з фагоцитозом, займає центральне місце. Не меншого значення в репродуктивній системі набув лізоцим – фермент, що розщеп-

Таблиця 2

## Динаміка факторів неспецифічної антиінфекційної резистентності у вагітних з запальними захворюваннями шийки матки до та після лікування

Показники	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=30)		Група порівняння (n=30)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФІ	29,8±1,2	18,5±0,4	24,1±0,1**	18,6±0,3	21,2±0,7
ФЧ	4,04±0,18	3,12±0,06	3,87±0,02**	3,21±0,05	3,25±0,02
ІА	19,2±1,3	12,5±0,1	17,2±0,2**	12,6±0,2	16,2±0,4
ІП	29,4±2,2	15,8±0,4	25,2±0,3**	15,7±0,3	18,2±0,2
Лізоцим, мкг/мл	11,43±0,05	7,81±0,14	10,32±0,32**	7,82±0,21	8,93±0,14*
Пропердин, титр	0,032±0,01	0,080±0,010	0,025±0,002***	0,080±0,010	0,082±0,010
Комплемент, титр	0,032±0,001	0,090±0,003	0,025±0,001***	0,090±0,003	0,095±0,003

Примітка: достовірність різниці між показниками до та після лікування: \* – при p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001

лює основну речовину бактеріальної стінки мукополісахарид муреїн. Вміст лізоциму в тканинах значно вищий його концентрації в крові. Лізоциму також притаманні імуномодуючі властивості, він є модулятором запального процесу. В таблиці 2 показано динаміку факторів неспецифічної антиінфекційної резистентності у вагітних із запальними процесами шийки матки до та після лікування.

В основній групі, пацієнтки якої отримували комплекс протизапальної терапії з застосуванням Протефлазиду, після завершення лікування відмічено чітко виражену тенденцію до відновлення вмісту лізоциму та титру пропердину, що вказувало на зростання функції неспецифічної активної резистентності (НАР) у даного контингенту вагітних. При цьому вміст лізоциму збільшувався в середньому в 1,3 раза і досягав значення  $10,32 \pm 0,32$  мкг/мл ( $p < 0,01$ ), що у переважній більшості з них було в межах норми. Аналогічна динаміка відмічалась і щодо ферментативної системи комплементу, яка полягала у зростанні титру комплементу майже у 83,3% вагітних цієї групи.

При проведенні імунологічного дослідження у пацієнток групи порівняння нами не відмічено вираженої позитивної динаміки з боку факторів НАР. Показово, що тенденція до поліпшення імунологічних показників при застосуванні лише загальноприйнятого лікування відбувалася в середньому на 7 днів пізніше, ніж у жінок основної групи. Повну нормалізацію імунологічних параметрів серед пацієнток групи порівняння виявлено лише у 23,7%, у решти, незважаючи на суттєве поліпшення кольпоскопічної картини, імунологічні показники залишались на порушеному рівні.

### ВИСНОВКИ

1. У вагітних із запальними захворюваннями шийки матки наявні патологічні зрушення метаболічної активності нейтрофілів та факторів неспецифічної антиінфекційної резистентності.

2. Проведення загальноприйнятої противірусної та протизапальної терапії у зазначеного контингенту жінок без застосування імунокоректорів недостатньо реалізує деструктивний потенціал фагоцитів та залишає порушеним рівень неспецифічної антиінфекційної резистентності, що пере-

шкоджає ефективній боротьбі з інфекцією.

3. Використання препарату Протефлазид відновлює функціональну активність нейтрофілів, сприяє нормалізації ферментативної системи комплементу, рівнів лізоциму та пропердину, підвищуючи ефективність боротьби з інфекційним агентом, поліпшуючи стан імунологічної резистентності вагітної жінки.

### Современные позиции иммунотерапии при патологии шейки матки у беременных О.П. Тянько, Л.В. Потапова, М.В. Самойлова

Использование Протефлазида в комплексной терапии при патологии шейки матки у беременных патогенетически обосновано и отличается клинической, микробиологической и иммунологической эффективностью в сравнении с общепринятой терапией этой патологии.

**Ключевые слова:** беременность, патология шейки матки, Протефлазид.

### Contemporary positions of immunotherapy in pregnant women with uterus cervix pathology O.P. Tanko, L.V. Potapova, M.V. Samoylova

Using of proteflazid in complex therapy of uterus cervix pathology in pregnant women is proved and differs the clinical microbiologic, immunological effectiveness in comparison with the traditional methods of treatment of this pathology.

**Keywords:** pregnancy, uterus cervix pathology, Proteflazid.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Вакулєнко Г.А. Коханєвич Е.В., Базарная А.В. Пути оптимизации лечения патологии шейки матки. Здоровье женщины 2003; 1 (13): 50–52.
2. Вишневская Е.Е. Рак и беременность. Минск: Выш. шк.; 2000.
3. Коханєвич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия: Атлас. К: Вища школа; 1997.
4. Николаєнко Ю.И., Бородин А.Д. Иммунология репродукции и нарушения репродуктивной функции. Медико-социальные проблемы семьи 1997; 2 (1): 98–104.
5. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки. Минск: Выш. шк.; 2000.
6. Фришель Х. Иммунологические методы. Пер. с нем. М: Миф; 1989.
7. Фролов В.М., Пинский Л.Н. Вторичные иммунодефициты во врачебной практике. Журн. практ. врача 1997; 3: 18–21.