

АКТИВНІСТЬ ЛІЗОЦИМУ ЯК КРИТЕРІЙ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З ФОНОВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ШИЙКИ МАТКИ, АСОЦІЙОВАНИМИ З ВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

Кишакевич І.Т.
Івано-Франківська державна медична академія

Ключові слова: фонові процеси шийки матки, вірусна інфекція, лізоцим, протекфлазид, циклоферон.

ВСТУП

Проблема вірусної інфекції залишається в центрі уваги фахівців у зв'язку з широким розповсюдженням, вираженим онкогенним ризиком захворювань шийки матки та несприятливим впливом на репродуктивну функцію жінки.

За даними J.J. Danelly (1996 р.), в тканинах генітального тракту 11-46% сексуально активних жінок діагностується наявність ДНК вірусу папіломи людини [9,10].

Проте наявна ціла низка робіт (Манухін І.Б., та інші; 1995р; Loginus A.T. et. al., 1992), згідно з якими вірус папіломи людини діагностується в 79,3% випадків у осіб з патологією шийки матки. Слід зауважити, що герпетична генітальна інфекція, за даними Козлової В.І. діагностується у 83,6% хворих із стійкими рецидивуючими кольпітами, лейкоплакіями та ектопіями [4,6,11].

Загальновідомим є факт, що велика кількість випадків безсимптомного та атипичного перебігу вірусної інфекції ускладнює діагностику та проведення адекватного лікування.

Вірусна інфекція володіє тропністю до багатошарового плоского епітелію, уражаючи здебільшого слизову оболонку екзоцервікса. Генералізації вірусної реплікації і дисемінації в період первинної інфекції протистоїть ряд факторів неспецифічної противірусної резистентності організму. Серед них - властивість клітин багатошарового плоского епітелію слизової оболонки шийки матки до постійного злущення та оновлення, гуморальні чинники слизу цервікального каналу та клітинна активність моноклеарних клітин та фагоцитів у зоні запалення.

Відомо, що лізоцим - це ферментно активна сполука, яка бере участь у специфічній та неспецифічній імунній відповіді. Важливі властивості лізоциму - спричинити порушення проникності мембран та метаболізму патогенів, впливати на процеси клітинного росту та диференціації імунних та неімунних клітин.

Таким чином, вивчення такого потужного фактора захисного бар'єру, яким є лізоцим може слугувати критерієм якості та ефективності проведеного лікування жінок із фоновими захворюваннями шийки матки.

Метою нашого дослідження було вивчення динаміки рівня лізоциму в цервікальному вмісті та сироватці крові в процесі комплексного лікування фонових захворювань шийки матки, асоційованих з вірусною інфекцією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 60 жінок з фоновими захворюваннями шийки матки. У 28 жінок діагностовано вірусну інфекцію (HSV - 1,2 типів, та ВПЛ 6-11 типів, 16-35 типів, 18-59 типів), у 16 жінок вірусна інфекція поєднувалася з хламідіозом, уреаплазмозом, чи мікоплазмозом (мікст-інфекція). Всі жінки були репродуктивного віку (19-42 р.), середній вік складав 26,2 року.

Комплексне обстеження всіх хворих включало дані анамнезу, гінекологічний огляд, бактеріоскопічне і бактеріологічне дослідження мікробіоценозу піхви та шийки матки, цитологічне обстеження, просту і розширену кольпоскопію.

Діагностику вірусної інфекції проводили методом імуноферментного аналізу та методом полімеразно-ланцюгової реакції. Виявлення мікст-інфекції (хламідій, уреаплазми, мікоплазми) здійснювали прямим імунофлюоресцентним методом у зішкрібках з слизових цервікального каналу та уретри, паралельно досліджуючи імуноферментним методом сироватку крові жінок з метою ідентифікації типоспецифічних антитіл IgG.

Відповідно до виявлення генітальних інфекцій жінки були поділені на 2 групи: 1 група - жінки з вірусною інфекцією, 2 група - вірусна інфекція в поєднанні з іншими генітальними інфекціями. Перша група жінок отримувала в комплексній терапії противірусний препарат - протекфлазид (виробник НПК "ЕКОФАРМ", Київ, Україна), друга група жінок - препарат циклоферон (виробник ТОВ НТФФ "Полісан", Санкт-Петербург, Росія). Протекфлазид призначався перорально за схемою: 1-ий тиждень - по

5 крапель 3 р/добу; 2-3-ий тиждень - по 10 крапель 3 р/добу; 4-ий тиждень-по 8 крапель 3 р/добу та місцево: вагінальні тампони, змочені розчином протекфлазиду в розведенні 1:4 з 0,9% розчином NaCl 2 рази/добу, курсом 10 днів.

Циклоферон 12,5% ін'єкційний розчин вводили внутрішньом'язово згідно з базовою схемою та використовували лінімент циклоферону місцево у вигляді вагінальних тампонів 2 р/добу, курсом 10 днів.

Визначення активності лізоциму в цервікальному вмісті та сироватці крові проводили за методом О.В. Бухаріна (1974р.).

Принцип методу ґрунтується на зниженні оптичної густини суспензії бактерій при інкубації з біологічним зразком, що містить лізоцим. У роботі використовували стандартизовані змиви з добової культури *Micrococcus Lisodeicticus* на фосфорному буфері рН=6,2. Дослідження проводили на фотометрі КФК-3. Розрахунки вели за калібрувальними таблицями.

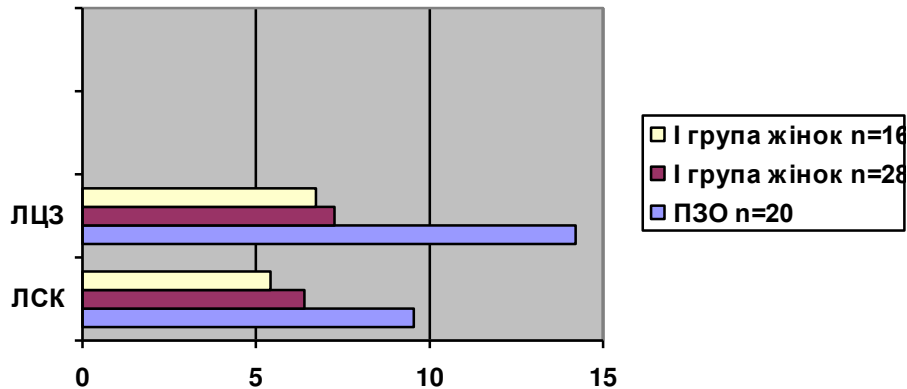
Матеріалом дослідження були сироватка крові та цервікальний вміст. Визначення активності лізоциму проводили до та після лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед основних скарг хворих значну питому вагу складали виділення з статевих шляхів слизово-гнійного характеру, різноманітні за консистенцією. Також пацієнти відмічали біль внизу живота (56 %), виражений передменструальний синдром та менструації з больовим відчуттям (38 %), свербіж та печію у піхві (68 %). Здебільшого хворі відмічали невротичні порушення: підвищену дратівливість, знижену працездатність, головний біль. У переважної більшості жінок (89%) було діагностовано III-IV ступінь чистоти піхви та зсув кислотності піхвового середовища в лужну сторону. Аналіз кольпоскопічних даних виявив ознаки запального процесу, з характерною нечіткістю меж між циліндричним та багаточаровим плоским епітелієм, гіперемією ендочервікса, рихлістю та набряком тканин шийки матки, посиленою васкуляризацією.

При оцінці активності лізоциму в сироватці крові та цервікальному вмісті відмічено наявний дефіцит лізоциму.

Показник лізоциму у ПЗО в сироватці крові склав $(9,54 \pm 0,63)$ мкг/мл та цервікальному вмісті $(14,2 \pm 0,41)$ мкг/мл ($p < 0,05$). У першій групі, де були жінки з фоновими захворюваннями шийки матки на тлі папіломовірусної та герпетичної інфекції, показник лізоциму в сироватці крові склав $(6,39 \pm 0,37)$ мкг/мл та в цервікальному вмісті $(7,25 \pm 0,84)$ мкг/мл ($p < 0,05$).



Примітки: ЛСК – Лізоцим в сироватці крові, ЛЦЗ – Лізоцим в цервікальних змивах; Вірогідність різниці показників $p < 0,05$

Мал. 1. Концентрація лізоциму в цервікальних змивах та сироватці крові в обстежених жінок

В другій групі жінок, де в поєднанні з вірусною інфекцією діагностувались хламідії, уреоплазми чи мікоплазми; рівень лізоциму був достовірно ($p < 0,05$) нижчий порівняно з першою групою жінок. В сироватці крові - $(5,42 \pm 0,28)$ мкг/мл та в цервікальному вмісті $(6,72 \pm 0,36)$ мкг/мл.

Таблиця 1. Концентрація лізоциму (мкг/мл) в цервікальному вмісті та сироватці крові в процесі лікування

Показник	ПЗО n=20	Протекфлазид n=28		Циклоферон n=16	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Лізоцим в сироватці крові	$9,54 \pm 0,63$	$6,39 \pm 0,73$	$8,87 \pm 0,35$	$5,42 \pm 0,28$	$8,64 \pm 0,12$

Лізоцим в цервікальних змивах	14,2±0,41	7,25±0,84	12,85±0,2	6,72±0,36	12,54±0,18
Достовірність різниці	p<0,05	p<0,05		p<0,05	

Отримані нами дані, які наведені на мал.1, демонструють дефіцит кількості лізоциму у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, як у сироватці крові, так і в цервікальному вмісті. Причому вираженість депресії даного показника корелює із ступенем обсіменіння піхвового середовища інфекціями.

Аналіз даних, отриманих в процесі застосування препаратів протекфлазид та циклоферон (табл. 1), виявив збільшення рівня лізоциму, як у сироватці крові так і в цервікальному вмісті. Зокрема, після отриманої терапії показники лізоциму практично наблизилися до рівня ПЗО. Слід зауважити, що активність лізоциму в цервікальному вмісті при застосуванні протекфлазиду в жінок першої групи була дещо вища (12,85±0,24) мкг/мл, ніж при використанні циклоферону в жінок другої групи (12,54±0,18) мкг/мл при p<0,05. Аналіз вмісту лізоциму сироватки крові демонструє більшу ефективність протекфлазиду при використанні у жінок першої групи (8,87±0,35) мкг/мл, порівняно з циклофероном при застосуванні у жінок другої групи (8,64±0,12) мкг/мл.

Можна припустити, що відновлення мікробіоценозу піхви та бар'єрних властивостей слизового секрету та шийки матки, пов'язано з вірулентністю та кількістю інфекційних факторів.

Оцінюючи загальноклінічні дані на 5-6 добу лікування, нами відмічено покращення самопочуття хворих, зниження або відсутність больового синдрому, редукцію виділень з піхви, печії та свербіжжю. При аналізі бактеріоскопічних та кольпоскопічних даних нами також відмічено позитивну динаміку.

Отже, проведена протівірусна терапія із застосуванням протекфлазиду та циклоферону супроводжується зростанням рівня лізоциму як у сироватці крові, так і в цервікальному вмісті.

Крім того, вітчизняний препарат протекфлазид, який містить флавоноїдні глікозиди є досить ефективним, зручний у використанні та не має побічних ефектів.

ВИСНОВКИ

1. Рівні лізоциму сироватки крові та цервікального вмісту здатні слугувати одними з критеріїв для встановлення діагнозу фонових захворювань шийки матки, асоційованих з вірусними інфекціями.

2. Розробка та проведення терапевтичних заходів у жінок із фоновими захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусними інфекціями, повинні супроводжуватись визначенням рівнів лізоциму сироватки крові та цервікального вмісту, щоб поряд з клінічною компенсацією досягнути більш повного відновлення й локального захисного бар'єру.

3. Призначення у комплексному лікуванні фонових захворювань шийки матки препаратів протекфлазид та циклоферон забезпечує повне відновлення активності лізоциму сироватки крові та цервікального вмісту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П. Заболевания, передаваемые половым путем. - Витебск: Изд-во Витебского медицинского института, 1996. - 280 с.
2. Исаков В.А., Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е. и др. Циклоферон: применение в терапии урогенитального хламидиоза и герпетической инфекции // Руководство для врачей. - Санкт-Петербург. -1997. - 40 с.
3. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. - М.: Медицина. - 1998. - 28с.
4. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные й микоплазменные заболевания гениталий // Руководство для врачей. - Санкт-Петербург.- 2000. - с. 571.
5. Марченко Л.А. Современные клинические аспекты эпидемиологии генитального герпеса. // Заболевания шейки матки, влагалища йи вульвы / Под ред. В.Н. Приленской. - 2000. - С. 220-229.
6. Манухин И.Б., Т.П. Захарова. Клиника, диагностика и лечение генитального герпеса у женщин. - Там же. - С. 229-240.
7. НПК «ЭКОФАРМ» Протекфлазид // Руководство для врачей.- Киев. -2003.-89с.
8. Приленская В.Н., Роговская С.Н., Межевская Е.А. // Кольпоскопия. М., 1997.-С. 73-81.
9. Приленская В.Н. Заболевания шейки матки // Клинические лекции.-М.: Медиа сферы. - 1997. -88с.
10. Larsen V. Vaginal flora in health and disease// Clin. Obstet. Gynec. -1993. -Vol 36.- №1. -103 p.
11. Dalkvist J., Wahin J.B. et al. Herpes simplex and mood: a prospective study // Psychosom. Med. 1995, Mar-Apr., 57(2):127-137.
12. Ruiter A., Thin R.N. Genital herpes. A guide to pharmacological therapy// Dreys.- 1994. - №47(2).- P. 297-304.