

УДК 618.3-002+615.276+615.33

© Н. В. Капустник, 2012.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Н. В. Капустник*Харьковский областной клинический перинатальный центр (главный врач – Н. М. Пасиешвили), г. Харьков.*

ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF THERAPY OF CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE SMALL PELVIS ORGANS

H. V. Kapustnik

SUMMARY

Modern principles of treatment of inflammatory diseases of female genitals taking into account an etiopathogenesis of an inflammation and features of production in cervical mucous inflammatory and antiinflammatory cytokines are resulted. Including in a complex of therapy of interferons is shown, that, promotes restoration of the broken immunologic homeostasis and depression of probability of relapses of disease.

ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ

Н. В. Капустник

РЕЗЮМЕ

Наведено сучасні принципи лікування запальних захворювань жіночих статевих органів з урахуванням етіопатогенезу запалення й особливостей продукції у цервікальному слизу запальних і протизапальних цитокинів. Показано, що включення до комплексу терапії інтерферонів сприяє відновленню порушеного імунологічного гомеостазу й зниженню ймовірності рецидивів захворювання.

Ключевые слова: хроническое воспаление, терапия, цитокины, иммунологический гомеостаз.

Проблема воспалительных заболеваний женской половой системы, занимающих в настоящее время первое место в структуре женской заболеваемости, является одной из ведущих в гинекологии. В Украине за последние 5 лет частота хронических воспалительных заболеваний женских половых органов (ХВЗЖПО) увеличилась приблизительно на 30% [1]. Эти заболевания возникают преимущественно в молодом возрасте, характеризуются длительным, затяжным течением, приводят к развитию стойкого болевого синдрома, расстройствам менструального цикла, нарушениям репродуктивной и сексуальной функций. Помимо этого, ХВЗЖПО сопровождаются частыми обострениями и рецидивами, выраженными метаболическими расстройствами в тканях, истощением компенсаторных возможностей организма, нарушениями основных звеньев иммунитета и системы гемостаза, что требует проведения таким больным после лечения курса реабилитации [5].

Хронические инфекции, являющиеся причиной развития воспалительных процессов, при длительной персистенции в организме способны активировать систему комплемента, непосредственно поражать эндотелий сосудов и способствовать развитию в нем воспалительной реакции [3].

Основными причинами возникновения воспалительного процесса являются массивность инфици-

рования, тип и вирулентность микробного агента, а также состояние иммунологического статуса организма пациентки [1]. Бактерицидная слизистая пробка цервикального канала обеспечивает механическую преграду за счет вязкости, а также содержания антимикробных субстанций и антител (секреторный Ig A, лизоцим) [5].

Персистирующие инфекции, раздражающие эндотелий на протяжении длительного времени, вызывают повышенный апоптоз эндотелиоцитов, способствуют выработке антифосфолипидных антител (АФА), приводят к активации комплемента, повреждению эндотелия, выработке провоспалительных цитокинов и развитию хронического воспаления [2].

Цитокины являются универсальными медиаторами межклеточных взаимодействий, т.е. теми молекулами, при помощи которых клетки иммунной и других систем организма «общаются» друг с другом. Эти белки играют важную роль в регуляции широкого круга патофизиологических процессов: в частности, цитокинами регулируются, с одной стороны, процессы повреждения и воспаления тканей, а с другой стороны – процессы репарации и регенерации, столь необходимые при восстановлении морфофункционального состояния тканей [4]. Наиболее информативным критерием при оценке

нормализации состояния женских половых органов после проведенной терапии ХВЗЖПО является определение содержания локальных цитокинов в очаге хронического воспаления. Наиболее подходящим субстратом для этого является цервикальная слизь (ЦС), секреция которой значительно повышается при хроническом воспалительном процессе. В случае недостаточной активации клеток иммунной системы, которая может быть обусловлена дисбалансом выработки цитокинов, что приводит к усилению функциональной активности этих клеток и, наоборот, при гиперактивности клеток иммунной системы дополнительная доза цитокинов вызывает нормализацию их деятельности [2]. В связи с этим, лечение воспалительных процессов женских половых органов направлено на устранение причины заболевания, то есть элиминацию микробного фактора. Важную роль при этом играет местная терапия [2]. По динамике восстановления локальных цитокинов в ЦС можно судить об эффективности проведения реабилитационной терапии ХВЗЖПО [3].

В связи с чем, целью настоящего исследования явилось изучение особенностей продукции в ЦС воспалительных и противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-4 (IL-4) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) у женщин с хроническим сальпингитом в стадии ремиссии до и после проведения реабилитационной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 женщин, которые были разделены на 2 клинические группы. В основную группу были включены 30 пациенток в возрасте от 18 до 36 лет с диагнозом хронический сальпингоофорит в стадии ремиссии, получавшие суппозитории генферон (экзогенный интерферон ИФН α), используемые в качестве иммуномодулирующей терапии (ИМТ), в дозировке 500000 МЕ по 1 свече два раза в сутки ежедневно в течение 10 дней. В контрольную группу были включены 30 практически здоровых женщин в возрасте от 18 до 36 лет, проходивших профилактический медицинский осмотр.

Всем пациенткам до начала лечения проводились клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, микроскопия мазков из трех точек, обследование на инфекции, передающиеся половым путём, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, доплерометрия в яичниковых и маточных артериях, исследование содержания цитокинов в цервикальной слизи. По окончании терапии проводились контрольные клинические, лабораторно-инструментальные и иммунологические исследования.

С целью изучения особенностей локальной продукции цитокинов у женщин с ХВЗОМТ, а также ее реакцию на применение ИМТ, нами проведено сравнительное исследование содержания в цервикальной слизи интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-4 (IL-4)

и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) методом твердофазного иммуноферментного анализа наборами ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) согласно прилагаемой инструкции.

В связи с тем, что индивидуальные показатели в выборках имели многократные отличия, статистическую обработку данных проводили на основе логарифмированных величин абсолютных значений концентрации. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрации провоспалительных цитокинов в цервикальной слизи у пациенток основной группы составили: ФНО- α (до терапии – 214,5 \pm 4,2 пкг/мл, после терапии – 152,7 \pm 4,1 пкг/мл), IL-1 (до терапии – 122,7 \pm 4,3 пкг/мл, после терапии – 74,3 \pm 4,8 пкг/мл), противовоспалительных – IL-4 (до терапии – 335,1 \pm 4,9 пкг/мл, после терапии – 511,9 \pm 4,3 пкг/мл). У здоровых женщин эти показатели составили: IL-1 – 48,4 \pm 2,2 пкг/мл, ФНО- α – 122,4 \pm 4,7 пкг/мл, IL-4 – 627,4 \pm 3,8 пкг/мл ($p < 0,05$).

Концентрация провоспалительного цитокина ФНО- α в цервикальной слизи у женщин с ХВЗОМТ до и после терапии составляла 217,9 \pm 4,5 пкг/мл и 153,7 \pm 4,5 пкг/мл соответственно. Снижение концентрации после курса лечения было отмечено и в случае провоспалительного цитокина IL-1 – полученные до и после терапии значения составили 121,7 \pm 4,5 пкг/мл и 75,3 \pm 4,9 пкг/мл соответственно. Концентрация противовоспалительного цитокина IL-4 повышалась в процессе лечения, составив до терапии 337,1 \pm 5,2 пкг/мл, а после – 512,1 \pm 4,5 пкг/мл. У здоровых женщин показатели концентраций цитокинов в цервикальной слизи составили: ФНО- α – 122,4 \pm 4,7 пкг/мл, IL-1 – 48,4 \pm 2,2 пкг/мл, IL-4 – 627,4 \pm 3,8 пкг/мл. Различия в концентрации цитокинов у здоровых женщин и пациенток с ХВЗОМТ, а также у больных ХВЗОМТ до и после применения препарата были статистически достоверны ($p < 0,05$).

Анализ мониторинга исследуемых провоспалительных цитокинов показал, что уровень IL-1 и ФНО- α в цервикальной слизи при ХВЗОМТ повышен, а на фоне применения ИМТ их уровень снизился. Показатели противовоспалительных цитокинов (IL-4) были снижены, а после применения ИМТ в виде суппозитория у больных с ХВЗОМТ уровень их повышался.

У всех женщин 1 группы отмечалось уменьшение болевых ощущений, а также нормализовывалось количество лейкоцитов в мазках по Грамму, восстанавливался менструальный цикл.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при ХВЗОМТ наблюдается нарушение нормального соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Это нарушение иммунологического гомеостаза приводит к запуску самоподдерживающегося воспалительного процесса. В

условиях хронического воспаления из-за истощения эффекторных звеньев иммунной системы и активации супрессорных механизмов может развиваться вторичный иммунодефицит. Его следствием является неэффективная элиминация патогенных микроорганизмов, которая повышает вероятность рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, а также вторичных инфекций. Введение экзогенного интерферона позволяет избежать побочных нежелательных явлений, нормализует продукцию цитокинов (как провоспалительных, так и противовоспалительных) в цервикальном секрете у женщин с ХВЗОМТ.

В ходе данного исследования показано, что введение экзогенного ИФНа приводит к нормализации уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в цервикальном секрете у женщин с ХВЗОМТ. Нормализация иммунологических показателей коррелировала с положительной динамикой клинических симптомов заболевания. Следует отметить, что вектор иммуномодулирующего действия интерферона зависит от иммунологического статуса пациента. В случае недостаточной активации иммунокомпетентных клеток назначение препаратов ИФНа в виде суппозитория позволяет стимулировать реакции клеточного и гуморального иммунитета. В то же время, в условиях патологической активации иммунной системы введение экзогенного ИФНа позволяет добиться снижения интенсивности воспалительного процесса за счет торможения пролиферации иммунокомпетентных клеток и нормализации их функциональной активности.

ВЫВОДЫ

1. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний женских половых органов предусматривают включение в комплекс терапии интерферонов, которые способствуют нормализации уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в цервикальном секрете у женщин с ХВЗОМТ.

2. Экзогенные интерфероны ИФНа, используемые в виде суппозитория в качестве ИМТ, оказывают влияние на иммунопатогенез хронических воспалительных процессов путем восстановления нарушенного иммунологического гомеостаза, что позволяет рекомендовать их для применения в комплексном лечении ХВЗОМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубоссарская З. М. Хронические воспалительные процессы внутренних женских половых органов / Дубоссарская З. М., Миляновский А. И., Коляденко В. Г. – Киев : Здоров'я, 1991. – С. 115–118.

2. Ершов Ф. И. Интерфероны (к 40-летию открытия) / Ф. И. Ершов // Вопросы вирусологии. – 1998 – Т. 43, № 6. – С. 247–251.

3. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф. И. Ершов. – М. : Медицина, 1996. – 240 с.

4. Змушко Е. И. Клиническая иммунология : руководство для врачей / Змушко Е. И., Белозерова Е. С., Митин Ю. А. – СПб. : Питер, 2001. – 576 с.

5. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление / Д. Н. Маянский. – М. : Медицина, 1991. – 272 с.