

Показатели локального иммунитета и микробиоценоза половых путей при полипах цервикального канала

Т.Н.Савченко, А.В.Мельников

Кафедра акушерства и гинекологии
лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития
России, Москва

Оценена эффективность включения иммунобиологического препарата Кипферон® в комплексную терапию женщин с полипами шейки матки, сопутствующими нарушениями микробиоценоза влагалища и местного иммунитета. Применение препарата Кипферон® способствует нормализации показателей локального иммунитета и микробиологического баланса при данной патологии.

Ключевые слова: микробиоценоз, полипы шейки матки, Кипферон®.

Local immunity and microbiocenosis of genital tracts in patients with polypuses of cervical canal

T.N.Savchenko, A.V.Melnikov

Russian National Research Medical University
named by N.I.Pirogov, Moscow

Efficacy of including of immunobiological medication Kipferon® in complex therapy of women with polypuses of cervical canal and concomitant abnormalities of local immunity and microbiocenosis was evaluated. In this situation administration of Kipferon® was associated with normalization of characteristics of local immunity and microbiological balance.

Key words: microbiocenosis, polipuses of cervical canal of uterus, Kipferon®.

Полип цервикального канала – одно из наиболее распространенных заболеваний шейки матки [4, 7].

В подавляющем большинстве случаев полипы шейки матки являются доброкачественным забо-

леванием. Признаки дисплазии и малигнизации, выявленные в данных образованиях, наблюдаются, по данным разных авторов, в 0,1–10% случаев [7, 10, 11]. При обычном гинекологическом осмотре, а в некоторых случаях и при использовании кольпоскопии, не всегда представляется возможным провести дифференциальную диагностику между истинным полипом шейки матки и другими полиповидными образованиями, исходящими из цервикального канала. В литературе описаны случаи, когда за полип принимали изначально злокачественные опухоли [9, 12], а также субмукозную миому матки и полип эндометрия [7]. Окончательный диагноз позволяет поставить только гистологическое исследование [3]. Следовательно, хирургическое удаление полипов шейки матки является неотъемлемым этапом лечения данного заболевания.

Этиология полипов цервикального канала до настоящего времени неизвестна. Выяснение этого вопроса позволило бы разработать целенаправленные меры, направленные на предупреждение развития этого заболевания, а также профилактику рецидивов, что, в свою очередь, снизит частоту оперативных вмешательств, сопровождающихся риском возможных осложнений и стрессом для пациентки. Существует мнение о связи возникновения полипов шейки матки с воспалительными процессами гениталий [4, 8, 13]. Нормальная микрофлора влагалища играет важную роль в поддержании колонизационной резистентности влагалищного биотопа и предотвращении развития инфекционных заболеваний половых органов. Основными микроорганизмами, обеспечивающими колонизационную резистентность влагалища и препятствующими развитию воспалительных заболеваний, являются кислотообразующие и продуцирующие перекись водорода лактобактерии. С другой стороны, состав микрофлоры как влагалища, так и цервикального канала определяется иммунным статусом макроорганизма. В состав секрета влагалища и цервикальной слизи входят различные классы иммуноглобулинов, комплемент и другие факторы врожденного иммунитета [1, 6]. Известно, что выраженность дисбактериоза половых путей коррелирует с нарушениями в иммунном статусе макроорганизма [2]. Также установлена связь между дисбалансом местного гуморального иммунитета, избыточным ростом условно-патогенной флоры и развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии [5].

В связи с этим, в схему лечения заболеваний, сопровождающихся нарушением нормального микробиологического равновесия в половых путях, целесообразно включение комплексных иммуномодулирующих препаратов. В настоящее время в гинекологической практике широко применяется иммунобиологический препарат Кипферон, суппозитории для вагинального или ректального введения (Кипферон®).

Цель исследования – оценить эффективность включения иммунобиологического препарата Кипферон® в комплексную терапию женщин с полипами шейки матки, сопутствующими нарушениями микробиоценоза влагалища и местного иммунитета.

Сведения об авторах:

Т.Н.Савченко – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития России

А.В.Мельников – аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития России

Материалы и методы исследования

Комплексное клинико-лабораторное обследование выполнено у 59 женщин репродуктивного возраста с полипами шейки матки (основная группа) и у 34 здоровых женщин (контрольная группа). Средний возраст женщин основной группы составил $41,9 \pm 5,2$ год, в группе контроля $40,3 \pm 4,4$ лет.

Комплексное обследование включало общеклинические и лабораторные методы: микроскопическое исследование мазков из влагалища и цервикального канала, окрашенных по Граму, и бактериологический анализ влагалищного и цервикального содержимого путем культивирования аэробных и анаэробных микроорганизмов на специальных питательных средах. Иммунологическое исследование включало определение в отделяемом цервикального канала концентрации иммуноглобулинов классов М, А, G, секреторного IgA (sIgA). Определение содержания иммуноглобулинов проводили модифицированным методом радиальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини. Лабораторные исследования проводились на базе ФГУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского».

Результаты исследования и обсуждение

Результаты бактериологического исследования показали, что полипам шейки матки сопутствуют отклонения в вагинальном микробиоценозе, которые проявляются в достоверном ($p < 0,05$) снижении частоты выявления основных кислотообразующих лактобацилл по сравнению со здоровыми женщина-

ми. Так, у 25 (42,4%) пациенток основной группы были выявлены лактобациллы в концентрации $6,2 \pm 1,2$ lg КОЕ/мл. В то время как у здоровых женщин лактобациллы были выявлены у 29 (85%) женщин в средней концентрации $6,8 \pm 0,64$ lg КОЕ/мл.

Видовой состав аэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий в основной группе имел следующие особенности: *Enterococcus* spp. выявлены у 20 (34%) женщин основной группы, причем в достаточно высокой концентрации – $5,3 \pm 1,67$ lg КОЕ/мл. Несколько реже – у 16 (27%) пациенток, но в большей концентрации высевались *Escherichia coli* ($5,5 \pm 1,08$ lg КОЕ/мл), *Staphylococcus* spp. выявлены у 7 (12%) женщин с полипами цервикального канала, однако их концентрация не превышала $4,0 \pm 0,7$ lg КОЕ/мл. Редко, но в высокой концентрации, высевались *Proteus* spp. и γ -*Streptococcus* spp. (1,7 и 3,4% соответственно, в концентрации 7,0 и 5,0 lg КОЕ/мл). *Corynebacterium* spp. в концентрации $4,0 \pm 0$ выявлены в 1 (1,7%) случае. Анаэробные микроорганизмы встречались редко, но в большом количестве, и были представлены *Peptostreptococcus anaerobius* в концентрации 6,0 lg КОЕ/мл у 1 (1,7%) пациентки (табл. 1). Спектр условно-патогенных микроорганизмов, выявленных во влагалище у женщин контрольной группы, был значительно беднее. У 12 (35,3%) пациенток определялись *Enterococcus* spp. в средней концентрации $3,8 \pm 0,78$ lg КОЕ/мл, у 6 (17,6%) были выделены *Streptococcus* spp. в средней концентрации $2,8 \pm 1,1$ lg КОЕ/мл. Анаэробные микроорганизмы были представлены так же, как и в основной группе, видами *Peptostreptococcus* в средней

Разработчик: ФГУН «МОСКОВСКИЙ НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. Г. Н. ГАБРИЧЕВСКОГО» РОСПОТРЕБНАДЗОРА

кипферон®

Суппозитории для вагинального или ректального введения



СОСТАВ

- иммуноглобулины классов G, A, M
- интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2
- наполнители

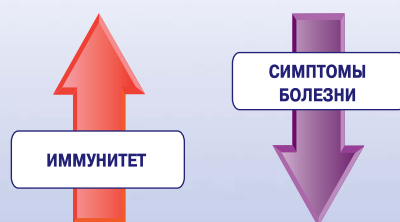
ДЕЙСТВИЕ

- противовирусное
- антибактериальное
- антихламидийное

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и лечение инфекционных гинекологических заболеваний, в том числе вызванных хламидиями, уреаплазмами, микоплазмами, грибами рода *Candida*, вирусом простого герпеса
- дисбактериоз влагалища
- профилактика и лечение гнойно-септических осложнений гинекологических операций

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА



механизм иммуномодулирующего действия

- усиливает местный иммунитет слизистой оболочки влагалища и других открытых локусов
- повышает системный иммунитет
- предупреждает нарушение состава нормальной микрофлоры
- подавляет рост условно патогенной микрофлоры

**КИПФЕРОН® –
ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА ОТ ИНФЕКЦИИ**

Эксклюзивный дистрибьютор: ЗАО «АПФ-трейдинг»

125212, г. Москва, Головинское ш., д.8, корп. 2а. Тел. /факс: (495) 786-21-17

E-mail: apf@mail.ru, www.pharmapf.ru

Консультация специалиста: 8-905-590-21-81

Производитель:

ООО «Алфарм», Россия

Регистрационное удостоверение:

№ Р N 000126/01 от 28.02.2011

Таблица 1. Показатели микрофлоры влагалища у здоровых женщин (контрольная группа) и у пациенток с полипами цервикального канала (основная группа) до и после лечения

Вид микроорганизма	Основная группа (n=59)				Контрольная группа (n=34)	
	до лечения		после лечения		частота выявления, %	количество, lg КОЕ/мл, M±m
	частота выявления, %	количество, lg КОЕ/мл, M±m	частота выявления, %	количество, lg КОЕ/мл, M±m		
<i>Lactobacillus</i> spp.	42,4*	6,2±1,2	83	7,0±0,52	85	6,8±0,64
<i>Bifidobacterium</i> spp.	1,7	4,3±0	3,4	4,0±0	20,6	4,3±0,64
<i>Enterococcus</i> spp.	34	5,3±0,82*	40,7	3,5±0,64	35,3	3,8±0,78
<i>Corynebacterium</i> spp.	1,7	4,0±0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus</i> spp.	12*	4,0±0,7*	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	27*	5,5±1,08*	6,8	2,2±0,54	0	0
<i>Proteus</i> spp.	1,7	7±0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,7	3,0±0	1,7	3,0±0	0	0
<i>γ-streptococcus</i>	3,4	5,0±0	0	0	20,6	2,8±1,1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1,7	6,0±0	1,7	3,0±0	26,5	3,8±1,15

Примечание. * – достоверность различий показателей в основной группе до и после лечения ($p<0,05$).

Таблица 2. Содержание иммуноглобулинов в слизи цервикального канала у здоровых женщин (контрольная группа) и пациенток с полипами цервикального канала (основная группа)

Группы	Иммуноглобулины, мкг/мл (M±m)			
	Ig G	Ig M	Ig A	sIg A
Контрольная группа (n=34)	144±31,4	7,1±0,54	69±6,8	182±34,6
Основная группа (n=59)	298,5±18,6*	44,5±10,2*	234,8±14,4*	37,2±16,6*

Примечание. * – достоверность различий показателей у пациенток с полипами шейки матки по сравнению со здоровыми ($p<0,05$).

концентрации $3,8\pm1,15$ lg КОЕ/мл у 9 (26,5%) пациенток (табл. 1).

Видовое разнообразие и обсемененность микроорганизмами в шейке матки, по сравнению с влагалищем, были несколько ниже. Так, средняя концентрация лактобацилл, выделенных из цервикального канала у пациенток в основной группе, составила $5,6\pm1,04$ lg КОЕ/мл. Для *Enterococcus* spp. аналогичный показатель составил $4,8\pm1,3$ lg КОЕ/мл, для *E. coli* – $5,0\pm0,69$ lg КОЕ/мл.

Проведенное исследование показало, что полипы цервикального канала ассоциированы с дисбиотическими нарушениями во влагалище и цервикальном канале, с характерным снижением количества лактобактерий на фоне повышения содержания представителей условно-патогенной флоры. Данные изменения сопровождаются дисбалансом в системе местного иммунитета цервикального канала, что снижает резистентность слизистой оболочки гениталий по отношению к инфекции.

Исследование состояния местного иммунитета у женщин с полипами цервикального канала выявило двукратное повышение уровня IgG по сравнению с контрольной группой: $298,5\pm18,6$ и $144\pm31,4$ мкг/мл соответственно ($p<0,05$). Также у пациенток основной группы установлено значительное повышение уровня IgM – $44,5\pm10,2$ мкг/мл, по сравнению с $7,1\pm0,54$ мкг/мл в контрольной группе, что составило более чем шестикратное его увеличение ($p<0,05$).

У пациенток с полипами концентрация IgA в цервикальной слизи составила $234,8\pm14,4$ мкг/мл, в контрольной группе данный показатель равнялся $69\pm6,8$ мкг/мл ($p<0,05$). Отмечено существенное ($p<0,05$) снижение количества sIgA у пациенток с полипами шейки матки по сравнению со здоровыми женщинами – $37,2\pm16,6$ мкг/мл и $182\pm34,6$ мкг/мл соответственно (табл. 2). Полученные результаты демонстрируют выраженный дисбаланс гуморальных факторов иммунитета на локальном уровне,

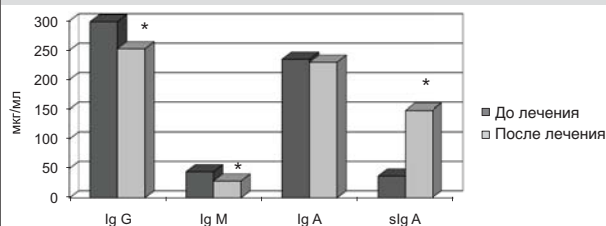
что связано с воспалительными изменениями и недостаточным защитным действием против инфекционных агентов.

Учитывая выраженные иммунологические нарушения наряду с дисбиотическими изменениями во влагалище и цервикальном канале, в комплексную терапию полипов шейки матки был включен иммунобиологический препарат Кипферон®, который назначался интравагинально по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней.

В процессе лечения Кипфероном® было выявлено снижение концентрации IgG в секрете шейки матки – с $298,5\pm18,6$ мкг/мл до $252,4\pm20,2$ мкг/мл ($p<0,05$). Уровень IgM, рассматриваемый в качестве маркера воспалительных реакций организма, снижался с $44,5\pm10,2$ мкг/мл до $28,6\pm7,4$ мкг/мл ($p<0,05$). Количество IgA в цервикальном секрете до и после лечения практически не менялось. Наиболее выраженные изменения касались sIgA, уровень которого значительно повышался после проведенной терапии и приближался к уровню sIgA здоровых женщин – $148,3\pm18,4$ мкг/мл и $182\pm34,6$ мкг/мл соответственно. Важно отметить, что именно sIgA является ключевым фактором местного иммунитета, обеспечивающим локальную защиту от патогенов. Уровни концентрации основных иммуноглобулинов в слизи цервикального канала до и после лечения женщин с полипами шейки матки представлены на рисунке.

После лечения всем женщинам проводилось повторное микробиологическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала. Полученные результаты выявили достоверное увеличение числа пациенток основной группы, у которых высевались лактобациллы (до 83%), что сопоставимо с показателями контрольной группы. Средняя концентрация при этом составила $7,0\pm0,52$ lg КОЕ/мл. Достоверно снизилась средняя концентрация и частота выявления условно-патогенных мик-

Содержание иммуноглобулинов в слизи цервикального канала у пациенток с полипами цервикального канала до и после лечения



Примечание. * – достоверные различия показателей у пациенток с полипами шейки матки до и после лечения ($p < 0,05$).

роорганизмов (см. табл. 1). Важно отметить, что полученные изменения, свидетельствующие о нормализации микробиоценоза влагалища и цервикального канала, не были связаны с применением антибактериальных препаратов и пробиотиков, а являлись прямым следствием иммуномодулирующего действия препарата Кипферон®.

Таким образом, установлено, что полипам шейки матки сопутствуют нарушения микробиоценоза влагалища и цервикального канала, а также выраженные нарушения иммунитета на локальном уровне. Применение комплексного иммунобиологического препарата Кипферон®, обладающего антимикробными и иммунокорригирующими свойствами, способствует нормализации показателей локального иммунитета и микробиологического баланса при данной патологии.

Полученные результаты позволяют считать Кипферон® препаратом выбора в лечении пациентов с полипами шейки матки, сопутствующим дисбактериозом влагалища и нарушениями секреторного иммунитета.

Литература

1. Афанасьев М.С., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. и др. Вирусно-бактериальная природа дисплазии и рака шейки матки. Вестник Российской Академии Мед. наук. 2004; 6: 35–40.
2. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. и др. Микробиологические и иммунологические характеристики дисбиотических нарушений биотопов слизистых оболочек респираторного и урогенитального трактов. Вестн. РАМН. 2006; 1: 3–5.
3. Кондриков Н.И. Патология матки. М.: Практическая медицина. 2008; 334.
4. Мамедов К.Ю. Полипы слизистой оболочки канала шейки матки и истмической части матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 1985; 26.
5. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-медиа, 2001; 118.
6. Наймушина Н.В. Выраженность иммунобиохимических изменений у женщин с бактериальным вагинозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2005; 21.
7. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки. Минск: Высшая школа, 2000; 268.
8. Соколов В.М., Молчанов В.В., Данилевич М.А. К вопросу о полипах слизистой цервикального канала. Смоленск, 1998; 7.
9. Bernal K.L., Fahmy L., Remmenga S., Bridge J., Baker J. Embryonal rhabdomyosarcoma (sarcoma botryoides) of the cervix presenting as a cervical polyp treated with fertility-sparing surgery and adjuvant chemotherapy. Gynecol Oncol. 2004 Oct; 95 (1): 243–6.
10. Berzolla C.E. et al., Dysplasia and malignancy in endocervical polyps. J Womens Health (Larchmt). 2007 Nov; 16 (9): 1317–21.
11. Chin N., Platt A.B., Nuovo G.J. Squamous intraepithelial lesions arising in benign endocervical polyps: a report of 9 cases with correlation to the Pap smears, HPV analysis, and immunoprofile. Int J Gynecol Pathol. 2008 Oct; 27 (4): 582–90.
12. Goh S.G., Chuah K.L., Chew S.H., Tan P.H. Uterine epithelioid endometrial stromal sarcoma presenting as a "cervical polyp". Ann Diagn Pathol. 2005 Apr; 9 (2): 101–5.
13. Stanley J. Pathology of the female reproductive tract. J. Stanley, MC Robboy, P. Anderson. Churchill, Livingstone, Edinburgh, New York, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2000; 745.