

УДК 618.146.97-08

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ ЭНДОЦЕРВИКСА

© 2007 г. В.В. Фисенко, Д.А. Пустовалов, А.В. Попкова, В.И. Мельникова, С.А. Попков

Current trend of modern gynecology is the development and improvement of organ-preserving operations. Treatment of persistent cervicitis is aimed at restoring the uterine cervix function following well-performed reconstructive surgery. Predictor factors for developing persistent cervicitis include considerable increase in proinflammatory cytokin levels and morphologically-proved profound inflammation in cervix uteri tissue.

В настоящее время особый интерес приобретает проблема лечения патологии шейки матки на фоне ее деформации [1]. Трудность выбора метода лечения обусловлена тем, что он должен быть радикальным, но бережным, так как необходимо сохранить атомическую форму цервикального канала и целостность шейки матки, что определяет состояние репродуктивной системы женщины [1–3]. Проблема восстановления нормальной архитектоники цервикального канала и шейки матки в целом, удаление патологически измененных тканей решается при операции методом расслоения. Однако восстановление анатомии цервикального канала и целостности шейки матки не всегда приводит к восстановлению ее функции [2, 4], одной из основных причин этого является персистирующий после оперативного лечения эндоцервицит. В большинстве случаев хронический эндоцервицит после операции у больных регрессирует, но в 21,3 % случаев приобретает персистирующее течение [2]. Лечение персистирующего эндоцервицита направлено на восстановление функции шейки матки после удачно выполненной реконструктивно-пластической операции, в связи с чем важна диагностика и выявление прогностических факторов для его развития.

Развитие хронического персистирующего цервицита после пластических операций на шейке матки происходит вследствие выраженных изменений взаимодействия между нарушенными защитными свойствами слизистой пробки и иммунной защиты цервикального канала. Исследованиями последних лет установлено, что при хронических эндоцервицитах у женщин нарушается баланс между Т-хелперами (Тх) и цитотоксическими Т-клетками, а также между Тх2 и Тх1, подавляется их функциональная активность, снижается количество В-лимфоцитов, усиливается продукция IgA и IgG, а также изменяется функциональная активность нейтрофилов и концентрация провоспалительных цитокинов в цервикальной слизи [5]. Содержание IgA в цервикальной слизи довольно точно отражает тяжесть течения воспалительного процесса и может служить критерием клинического выздоровления [6].

В развитии иммунологических реакций и локального патологического процесса ключевую роль играют цитокины. Они индуцируют и подавляют воспаление, управляют процессами регенерации, гиперплазии и гипертрофии, включаются в развитие и рост опухолей [7]. Среди медиаторов воспаления ведущее место занимают провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (ИЛ-1β), фактор некроза опухоли (ФНОα), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-2 и противовоспалительные цитокины: ИЛ-4, ИЛ-10. Этот цитокиновый набор в последнее

время становится стандартом для определения и оценки развития любого воспалительного процесса [8–10]. ИЛ-1β является универсальным медиатором с широким спектром биологической активности. Он опосредует реакции белков острой фазы воспаления, особенно С-реактивного белка, вызывает повышение температуры тела, стимулирует продукцию ИЛ-2 и пролиферацию Т-лимфоцитов, рост В-клеток и др. [8]. ИЛ-6 оказывает влияние на клеточный рост, дифференцировку и экспрессию генов [11]. Продукция ИЛ-6 усиливается под действием ИЛ-1β, ФНОα, ИФН-гамма, ИЛ-4, вирусных или бактериальных инфекций [12]. В зависимости от клеток мишеней ИЛ-6 может оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие, подавляя секрецию ФНОα и ИЛ-1β макрофагами [12, 13]. Провоспалительный цитокин ФНОα играет первостепенную роль в эффектах макрофагов, обладает противомикробной и противоопухолевой активностью [14]. Таким образом, в основе физиологических функций цитокинов лежит активация их секреции различными клетками, а изменение спектра и уровня цитокинов определяет развитие патологии.

Целью настоящего исследования являлось проведение сравнительного анализа содержания цитокинов в цервикальной слизи и выраженности воспалительного процесса эндоцервикса у больных с деформацией шейки матки, а также оценка возможности использования этих параметров в качестве прогностического критерия развития хронического персистирующего эндоцервицита в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Для определения прогностических критериев матки было отобрано 70 женщин в возрасте 21–30 лет с деформацией шейки матки. Становление и течение менструальной функции до появления заболевания шейки матки было правильным почти у всех больных. У 69 пациенток причиной разрыва шейки матки и ее рубцовой деформации были роды, а у одной – поздний выкидыш.

У пациенток оценивали степень распространения воспалительного процесса в тканях эндоцервикса с помощью стандартного окрашивания гематоксилин-эозинным материалом, полученного во время реконструктивно-пластической операции на шейке матки. На основании этого пациенток разделили на две группы:

1-я группа – хронический воспалительный процесс локализован в поверхностных слоях слизистой шейки матки;

2-я группа – хронический воспалительный процесс распространен глубоко в подлежащих тканях.

У пациенток было изучено послеоперационное течение хронического эндоцервицита с последующим сопоставлением данных о регрессе или персистенции воспалительного процесса с морфологическими и иммунологическими показателями перед операцией.

Результаты и обсуждение

Оценку уровней цитокинов в слизистом секрете цервикального канала проводили по двум критериям. Умеренными изменениями считали показатели от 25 до 150 пг/мл для ИЛ-1 β , от 40 до 300 – для ИЛ-6 и от 45 до 60 пг/мл – для ФНО. Выраженными считали изменения уровней ИЛ-1 β свыше 150 пг/мл, ИЛ-6 – свыше 300, ФНО – свыше 60 пг/мл. Согласно нашим наблюдениям, которые согласуются с данными литературы [15], в норме в цервикальной слизи здоровых

женщин определяется следующее содержание цитокинов: ИЛ-1 β – 2–10 пг/мл, ИЛ-6 – 2–12 и ФНО – 3–8 пг/мл.

Выраженные изменения уровня цитокинов в цервикальной слизи и глубокое распространение воспалительного процесса в ткани выявлены у пациенток с разной длительностью существования деформации шейки матки и не были связаны с длительностью течения заболевания.

Хронический эндоцервицит с локализацией в поверхностных слоях подслизистого слоя эпителия в 85 % случаев характеризуется умеренным повышением уровня цитокинов, а в 15 – выраженным изменением их уровня. Хронический эндоцервицит, распространяющийся глубоко в подлежащие ткани, в 60 % случаев сопровождается выраженным повышением, а в 40 – умеренным повышением уровня цитокинов (таблица).

Уровень цитокинов в секрете слизистой оболочки цервикального канала в зависимости от степени распространения воспалительного процесса в тканях шейки, абс (%)

Группа	Уровни цитокинов					
	ИЛ-1 β		ИЛ-6		ФНО α	
	Умеренные	Выраженные	Умеренные	Выраженные	Умеренные	Выраженные
1-я	30*(85)	5(15)	30(85)	5(15)	29(83)	6(17)
2-я	14(40)	21(60)	15(43)	20(57)	14(40)	21(60)

Примечание. * – количество больных.

Анализ послеоперационного течения заболевания у пациенток и сопоставление его с морфологическими и иммунологическими параметрами до операции показали, что выраженное повышение уровня цитокинов и глубокое распространение воспаления в подлежащие ткани приводит к развитию персистирующего эндоцервицита в 93 % случаев. Сочетание этих двух показателей позволяет выявить среди больных группу риска по развитию персистирующего эндоцервицита еще до пластической операции с целью проведения им ранней послеоперационной терапии. Важность диагностики и выявления прогностических факторов обусловлена тем, что хронический эндоцервицит способствует активной метаплазии в цервикальном канале. Нарушения локального иммунитета при хроническом эндоцервиците ослабляют барьерную функцию цервикального эпителия и повышают его восприимчивость к бактериальным и вирусным инфекциям. Если в эндоцервиксе здоровых женщин вне беременности В- и Т-лимфоциты, естественные клетки-киллеры (ЕКК), макрофаги представлены в незначительном количестве, то при хроническом эндоцервиците происходит резкая активация локальных клеточных и гуморальных реакций воспаления. Это выражается в увеличении лейкоцитарной инфильтрации эндоцервикса, количества Т-лимфоцитов, ЕКК, макрофагов, в резком возрастании титров, IgA, IgG. По нашим данным, при воспалительном процессе в эндоцервиксе при деформации шейки матки в цервикальной слизи наблюдается значительное увеличение уровней таких цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α и особенно ИЛ-6. Повышение уровня цитокинов наблюдают при цервикальной дисплазии, эндоцервицитах, вызванных вирусом папилломы человека, эндометритах и др. Настоящее исследование показало, что

сочетание таких признаков, как высокий уровень провоспалительных цитокинов и глубокое распространение воспалительного процесса в тканях эндоцервикса, позволяет прогнозировать персистирующий характер воспалительного процесса в эндоцервиксе. Наличие в патогенезе персистирующего хронического эндоцервицита свидетельствует о роли нарушения иммунной системы и о необходимости проведения таким больным наряду с другими методами лечения иммунокорригирующей терапии.

Из изложенного выше следует, что воспалительный процесс в эндоцервиксе при деформации шейки матки характеризуется увеличением уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α в цервикальной слизи.

Хронический эндоцервицит с локализацией в поверхностных слоях подслизистого эпителия в 85 % случаев характеризуется умеренным повышением уровней провоспалительных цитокинов, а в 15 % – выраженным повышением. Распространение воспаления глубоко в подлежащие ткани в 60 % случаев сопровождается выраженным изменением уровней провоспалительных цитокинов, а в 40 – умеренным изменением.

Ретроспективный анализ клинических данных, морфологических и иммунологических параметров показал, что сочетание выраженного повышения уровней провоспалительных цитокинов в цервикальной слизи и глубокого распространения воспалительного процесса в тканях шейки матки в 93 % случаев приводит к персистирующему хроническому эндоцервициту после пластических операций на шейке матки.

Литература

1. Радзинский В.Е., Буянова С.Н., Манухин И.Б., Кондриков Н.И. Патология влагалища и шейки матки. М., 1997.
2. Воробьева О.М. Лазеротерапия хронических персистирующих неспецифических эндоцервицитов после пластических операций на шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
3. Ландеховский Ю.Д., Бабичева И.А. // Заболевания шейки матки: Клини. Лекции / Под ред. В.Н. Прилепской. М., 1997. С. 52–57.
4. Кравцов Н.Г. Клинико-патогенетическое обоснование оптимизации лечения персистирующего эндоцервицита после пластических операций на шейке матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
5. Долгушина В.Ф. и др. // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунол. 2006. № 4. С. 109–113.
6. Куперт А.Ф. // Акушерство и гинекология. 1983. № 11. С. 65–67.
7. Новиков Д.К. Патология системы иммунитета. М., 2003.
8. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. Киев, 1998.
9. Шичкин В.П. // Иммунология. 1998. № 2. С. 9–13.
10. Godos C.A., Drosou E., Bassaris H., Skoutelis A. // J. Infect. Dis. 2000. Vol. 181. № 1. P. 176–180.
11. Akira S., Taga T., Kishimoto T. // Adv. Immunol. 1993. Vol. 54. P. 1–78.
12. Schindler R., Mancilla J., Endres S. et al. // Blood. 1990. Vol. 75. № 1. P. 40–47.
13. Tilg H., Dinarello C.A., Mier J. W. // Immunol. Today. 1997. Vol. 18. № 9. P. 428–432.
14. Зубова С.Г., Окулов В.Б. // Иммунология. 2001. № 5. С. 18–22.
15. Castle P.E., Phillips T.M., Hildesheim A. et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2003. Vol. 12. № 12. P. 1449–1456.

**Центральная районная больница, г. Азов,
Московский государственный стоматологический университет**

15 октября 2006 г.