

**СТАН КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ
НА ЦЕРВІКАЛЬНУ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНУ НЕОПЛАЗІЮ
ЛЕГКОГО СТУПЕНЮ НА ПЕРШОМУ РІВНІ НАДАННЯ
МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ****В.В. Бибик**

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Насьогодні передракові стани залишаються досить актуальною проблемою сучасної медицини у зв'язку з прогресуючим збільшенням жінок з даною патологією, ураженням осіб репродуктивного віку, високою можливістю малігнізації [5, 6, 15, 19, 20]. Для позначення передраку шийки матки довго використовували термін «дисплазія», запропонований ще J.W. Reagan в 1956 р. У даний час загальноприйнятим позначенням даного патологічного стану є термін «Cervical intraepithelial neoplasia» - цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN). CIN включає диспластичне ураження шийки матки, що у більшості випадків асоційоване з мікст-інфекцією [1, 3, 7, 18] та яке характеризується складними змінами в екзоцервіксі у вигляді комплексу дисрегенераторних процесів з порушенням клітинного оновлення [2, 4, 8, 11, 12]. Сучасна класифікація дисплазій характеризує глибину ураження багатошарового плоского епітелію, при цьому можна виділити наступні ступені ураження - слабковиражена (CIN- I), помірна (CIN - II), тяжка дисплазія і преінвазивний рак (CIN - III) [9, 10].

Численні дані указують на те, що у патогенезі багатьох хвороб, в тому числі репродуктивної сфери, спостерігаються як кількісні, так і функціональні імунологічні порушення. В той же час конкретні імунологічні порушення при CIN залишаються недостатньо відомими, зокрема у сучасній науковій літературі недостатньо висвітлені питання стану клітинної ланки імунітету у жінок, які хворі на дану патологію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідницької роботи (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагменти теми НДР «Клініко-патогенетичні особливості цервікальної інтраепітеліальної неоплазії,

лікування та медична реабілітація на першому рівні надання медико-санітарної допомоги" (№ держреєстрації 0108U0092786).

Метою роботи було вивчення стану клітинної ланки імунітету у жінок, хворих на CIN - I на першому рівні надання медико-санітарної допомоги.

Матеріали і методи дослідження

Проведено обстеження 42 жінок, хворих на CIN - I. Вік хворих складав від 25 до 55 років (25-29 років – 16%, 30-34 роки – 18%, 35-39 років – 27%, 40-44 роки – 26%, 45-55 років – 15%). Спостереження проводилось під час профоглядів працюючих жінок репродуктивного віку у сільській місцевості північних районів Луганської області (Сватівський, Білокуракінський, Троїцький та Старобільський райони).

Діагноз CIN - I виставляли виходячи з даних анамнезу, клінічних та лабораторних досліджень, огляду шийки матки, бімануального дослідження, розширеної кольпоскопії, цитологічного дослідження зрісків з ектоцервіксу та ендокервіксу, морфологічного дослідження біопсійного матеріалу вражених зон шийки матки, ПЛР на високоонкогенні (16, 18, 31, 45) типи вірусу папіломи людини (ВПЛ) з цервікального матеріалу, за результатами сонографічного дослідження органів малого тазу, що в цілому відповідало вимогам Наказу МОЗ України № 676 від 31-12-2004 „Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Акушерство і гінекологія: доброякісні та передракові процеси шийки матки" [16, 17].

Усім жінкам, що були під наглядом, поряд з загальноприйнятим клініко-патологічним обстеженням проводилося також дослідження клітинних показників імунітету. При цьому використовували цитотоксичний текст та моноклональні антитіла (МКАТ) класів CD3⁺ (до загальної популяції Т-лімфоцитів) CD4⁺ (до субпопуляції Т-хелперів/індукторів), CD8⁺ (до субпопуляції Т-супресорів/кілерів) та CD22⁺ (до загальної популяції В-лімфоцитів). У роботі використовували комерційні МКАТ фірми Ortho Diagnostic Systems Inc (USA), що були адаптовані для використання у цитотоксичному тесті. Функціональний стан Т-клітин оцінювали за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом та з оцінкою результатів реакції за морфологічними даними. В якості мітогену при постановці РБТЛ використовували ФГА. Про функціональний стан Т-клітин судили також виходячи із співвідношення між Т-хелперами/індукторами (CD4⁺) та

Т-супресорами/кілерами (CD8⁺), тобто імунорегуляторного індексу CD4⁺/CD8⁺ (Th/Ts), що віддзеркалює співвідношення між хелперною та супресорною субпопуляціями Т-лімфоцитів [21].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою одно- і багатфакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel 6.1/prof та Statistica) , при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів [13, 14].

Отримані дані та їхній аналіз

При обстеженні жінок, хворих на CIN – I, було виявлено, що серед 42 жінок, специфічних скарг не мало 73% жінок, біля 17% мали скарги загального характеру (дискомфорт в області геніталій та незначні рідкі болі внизу живота, незначні виділення тощо). Біля 27% жінок, хворих на CIN - I скаржилися на порушення менструальної функції, патологічні виділення з піхви, які супроводжуються періодичним больовим синдромом. Крім того, біля 93% досліджених жінок несистематично проходять онкопрофогляд, а лише 3% стоять на диспансерному обліку за місцем проживання і ознайомлені з проблемами свого здоров'я.

При бімануальному дослідженні помітних відхилень, окрім ознак хронічних запальних захворювань яєчників та маткових труб не було.

При огляді жінок, хворих на CIN - I в дзеркалах було виявлено: патологічні виділення – у 11% хворих жінок, гіперемія ендокервіксу – у 17% пацієнток. При кольпоскопії: ендокервіксити – 21%, наботові кісти – 15%, ектопія (ектропіон) циліндричного епітелію – 38%, незакінчена зона трансформації – 33%, патологічні судини, які мляво реагують на 3% розчин оцтової кислоти (розширені, видовжені, деревоподібні тощо) – 13%, проба Шиллера (розчин Люголю) була негативною та слабонегативною у 45% випадків, поля дисплазії були помітні майже у кожній другій дослідженій жінки. Кожній жінці, яка мала кольпоскопічні відхилення, було взято два зріски за допомогою цервікобраншів (з ендокервіксу - внутрішньої поверхні цервікального каналу та ектоцервіксу – зовнішньої поверхні). Цитологічно в ендокервіксі превалювали неоплазії легкого ступеню циліндричного епітелію, а в ектоцервіксі – легка неоплазія плоского епітелію (CIN - I). У третини жінок, хворих на CIN - I цитологічно виявляли епітелій в стадії проліферації, у кожній другій були ознаки хронічного запалення (лейкоцитоз), атипічних клітин не знайдено.

У більшості жінок, хворих на CIN - I за кольпоскопічними показаннями було взято біопсійний матеріал з уражених зон та відправлено в гістологічну лабораторію ЛОКЛ. При цьому було виявлено ендо- та екзоцервікоз. Злоякісної патології не знайдено.

У плані скринінгових досліджень усім жінкам даної групи було запропоновано ПЛР піхвових мазків на предмет ВПЛ високоонкогенних типів. Результати показали, що позитивні реакції були підтверджені у 15% досліджених жінок (превалювали 16 та 18 типи вірусу). Дані жінки були носіями ВПЛ та були взяті на окремий облік.

При аналізі результатів імунологічного обстеження жінок, хворих на CIN - I, які знаходились під наглядом в обласному центрі в кабінеті патології шийки матки ЛугДМУ, було встановлено наявність суттєвих зсувів з боку клітинної ланки імунітету (табл.).

Таблиця

**Показники клітинної ланки імунітету
у жінок, хворих на CIN - I (M±m)**

Імунологічні показники	Норма	Жінки, хворі на CIN - I
CD3+ 10 ⁹ /л	69,6±1,6 1,3±0,03	55,6±0,9*** 0,89±0,01**
CD4+ 10 ⁹ /л	45,6±1,1 0,86±0,02	36,3±0,8* 0,58±0,01**
CD8+ 10 ⁹ /л	22,7±0,6 0,43±0,01	22,6±0,6 0,36±0,01*
CD22+ 10 ⁹ /л	21,3±0,6 0,41±0,01	21,1±0,7 0,34±0,01
CD4/CD8	2,02±0,03	1,61±0,03***
РБТЛ з ФГА	65,5±1,2	53,9±1,6**

Примітка: в таблиці вірогідність різниці показників відносно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001.

Згідно цієї таблиці, у жінок, хворих на CIN - I кількість циркулюючих лімфоцитів з фенотипом CD3+ (тобто загальної популяції Т-клітин) у абсолютному вирахованні була знижена до (0,89±0,01) 10⁹/л, тобто в середньому в 1,46 рази стосовно норми (P<0,01). У відносному вирахованні кількість CD3+-лімфоцитів у жінок, хворих на CIN - I, була зниженою в середньому в 1,25 рази стосовно норми та складала (55,6±0,6)% (P<0,01).

Крім чітко вираженої Т-лімфопенії, тобто зниження загальної кількості циркулюючих лімфоцитів з фенотипом CD3+ (тотальна популяція Т-лімфоцитів), було відмічено також вірогідне зниження кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) - жінок, хворих на CIN - I. Так, число Т-лімфоцитів з фенотипом CD4+ (субпопуляція Т-хелперів/індукторів) у абсолютному вирахованні складало в середньому (0,58±0,01) · 10⁹/л, що було в 1,48 рази нижче відповідного показника норми, тобто (0,86±0,02) · 10⁹/л (P<0,001). Відносна кількість CD4+-лімфоцитів у обстежених хворих була знижена в середньому в 1,25 рази стосовно норми та складала (36,3±0,8)%. Отже, отримані дані свідчать, що кількість циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+-клітин) була знижена в периферійній крові у всіх хворих жінок, які були під наглядом.

Відносний рівень CD8+-лімфоцитів у жінок, хворих на CIN - I, також мав деяку тенденцію до зниження, але дуже помірну. При цьому число Т-супресорів/кілерів (Т-клітин з фенотипом CD8+) у обстежених пацієнтів у абсолютному вирахованні складало (0,36±0,01) · 10⁹/л. Відносна кількість CD8+-лімфоцитів у жінок, хворих на CIN - I вірогідно від норми не відрізнялася складаючи (22,6±0,6)% (P>0,1).

Імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який характеризує співвідношення Т-лімфоцитів переважно з Т-хелперною та Т-супресорною активністю (Th/Ts) у жінок, хворих на CIN - I був знижений у середньому в 1,25 рази стосовно норми та дорівнював 1,61±0,03 (P<0,001).

Рівень В-лімфоцитів в обстежених хворих жінок змінювався незначно. Так, абсолютна кількість клітин з фенотипом CD22+ (загальна популяція В-лімфоцитів) була помірно знижена і становила в середньому (0,34±0,01)10⁹/л у жінок, хворих на CIN - I (P=0,05). Однак при цьому відносна кількість В-клітин у хворих жінок вірогідно від показника норми не відрізнялася (P>0,05).

При визначенні показників клітинного імунітету, окрім кількісної оцінки вмісту основних популяцій та субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, була проаналізована також функціональна активність Т-клітин з використанням показника РБТЛ з ФГА. При цьому середні значення показника РБТЛ з ФГА, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів у жінок, хворих на CIN - I, складали (53,9±2,1)%, що було в середньому в 1,24 рази нижче норми (P<0,01).

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що у жінок, хворих на CIN - I, мають місце суттєві зсуви імунологічних показників, що характери-

зують стан клітинної ланки імунітету. Вони характеризуються наявністю Т-лімфопенії, дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів із зниженням як Т-хелперів/індукторів (CD4⁺) так і Т-супресорів/кілерів (CD8⁺) та зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8, що віддзеркалює співвідношення Th/Ts. Було помірно знижено також число В-клітин (CD22⁺) та суттєво пригнічена функціональна активність Т-лімфоцитів, яка вивчалася за допомогою РБТЛ з ФГА.

Висновки

1. У даній роботі наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуальної наукової задачі в галузі гінекології – підвищення ефективності діагностики у жінок, хворих на CIN – I.
2. До початку лікування у жінок, хворих на CIN – I були виявлені порушення з боку клітинної ланки імунітету, а саме зниження кількості CD3⁺ в 1,46 рази стосовно норми, зменшення CD4⁺-клітин в 1,48 рази, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 в 1,25 рази та показника РБТЛ з ФГА – в середньому в 1,24 рази нижче відповідного показника норми.
3. Отримані показники клітинної ланки імунітету було виявлено у жінок, хворих на CIN – I на першому рівні надання медико-санітарної допомоги.
4. В наступних наших роботах планується вивчення показників клітинної ланки імунітету у жінок, хворих на CIN – II та CIN – III.

Література

1. Акопова Е.С. Возможность диагностики и лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / Е.С. Акопова, С.И. Роговская // Вестник новых медицинских технологий. – Т. 17, № 4 – С. 208-210.
2. Антипова С.В. Эвисцерация органов малого таза при раке шейки матки / С.В. Антипова // Загальна патологія та патологічна фізіологія . - 2011 . - Т. 6, № 2. - С. 7-14.
3. Вдовиченко Ю.П. Підвищення ефективності ранньої діагностики захворювань шийки матки, враховуючи клініко-спадкові фактори ризику / Ю.П. Вдовиченко // Здоров'я жінчини. - 2012. - № 6 (72). - С. 126-128.
4. Волошина Н.Н. Скрининг и профилактика рака шейки матки / Н.Н. Волошина // Запорожье: Печатный Мир, 2010. - 155 с.
5. Воробйова Л.І. Проблеми патології шийки матки в Україні: аналітичний огляд наукової літератури / Л.І. Воробйова // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2012 . - № 2. - С. 14-16.
6. Дмитриева Е.И. Цитологический скрининг как неотъемлемый элемент в профилактике рака шейки матки / Е.И. Дмитриева // Здоров'я жінчини. - 2011. - № 7 (63). - С. 208-209.

7. Дубинина В.Г. Комбинированное органосохраняющее лечение начальных форм рака шейки матки у пациенток репродуктивного возраста / В.Г. Дубинина // Здоров'я жінчини . - 2012. - № 2 (68). - С. 119-120.

8. Егоров А.А. Современные возможности диагностики состояния фетоплацентарного комплекса у женщин, перенесших органосохраняющее лечение по поводу предрака и начальных стадий рака шейки матки / А.А. Егоров // Здоров'я жінчини. - 2013. - № 3 (79). - С. 204-205.

9. Короленков Л.И. Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN II-III/преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных / Л.И. Короленков // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 5. - С. 68-73.

10. Крижанівська А.С. Досвід застосування поліхіміотерапії і препаратів інтерферону-альфа2В в комбінованому лікуванні хворих на рак шийки матки I-II стадії / А.С. Крижанівська // Медико-соціальні проблеми сім'ї. - 2012. - Т. 17, № 1. - С. 67-70.

11. Крижанівська А.Є. Досвід застосування хіміотерапії в комбінованому лікуванні хворих на рак шийки матки / А.Є. Крижанівська // Галицький лікарський вісник. - 2012. - № 3. - С. 21-23.

12. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

13. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

14. Наврузова В.С. Улучшение результатов комбинированного лечения рака шейки матки / В.С. Наврузова // Вісник проблем біології і медицини. - 2012. - Вип. 3, Т. 2. - С. 93-95.

15. Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної патології».

16. Основы кольпоскопической диагностики / [Роговская С.И., Татарчук Т.Ф., Подзолкова Н. М. и др.]. - М., К., 2012. - 64 с.

17. Рудакова Е.Б. Папилломавирусная инфекция и влагилицный микробиоценоз / Е.Б. Рудакова // Здоров'я жінчини. - 2012. - № 5 (71). - С. 26-28.

18. Сімрок В.В. Місце застосування тіотриазоліну в комплексній терапії доброякісних процесів матки / В.В. Сімрок // Здоров'я жінчини. - 2013. - № 1 (77). - С. 165 - 167.

19. Супрунова Т.В. Аналіз захворюваності на рак шийки та тіла матки в жінок у м. Вінниця й Вінницькій області / Т.В. Супрунова // Сімейна медицина. - 2011. - № 2. - С. 94-96.

20. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, И.Н. Баскаков // Лаборат. дело. - 1989. - № 6. - С. 71-72.

Бибик В.В. Стан клітинної ланки імунітету у хворих на цервікальну інтраепітеліальну неоплазію легкого ступеню на першому рівні надання медико-санітарної допомоги.

У жінок, хворих на цервікальну інтраепітеліальну неоплазію I ступеня (CIN - I) виявлено наявності Т-лімфопенії, дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно із зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4⁺), та в меншому ступені Т-супресорів/кілерів (CD8⁺), тому і імунорегуляторний індекс CD4⁺/CD8⁺ був переважно знижений в більшості обстежених. Отримані дані дозволяють вважати, що наявність зсувів у клітинній ланці імунітету є характерною ознакою CIN - I.

Ключові слова: цервікальна інтраепітеліальна неоплазія I ступеня, клітинна ланка імунітету, перший рівень надання медико-санітарної допомоги.

Резюме

Бибик В.В. Состояние клеточного звена иммунитета у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени на первом уровне оказания медико-санитарной помощи.

У женщин, больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени (CIN - I) обнаружено наличие Т-лимфопении, дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, преимущественно со снижением количества Т-хелперив/индукторив (CD4), и в меньшей степени Т-супрессоров/киллеров (CD8), поэтому и иммунорегуляторный индекс CD4 / CD8 был преимущественно снижен у большинства обследованных. Полученные данные позволяют считать, что наличие изменений в клеточном звене иммунитета является характерным признаком CIN - I.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия I степени, клеточное звено иммунитета, первый уровень оказания медико-санитарной помощи.

Summary

Bibik V.V. Condition of cellular immunity in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade I on the first level of health care.

In patients with cervical intraepithelial neoplasia grade I (CIN - I) detected T-lymphopenia, an imbalance of the subpopulation of T lymphocytes, and immunoregulatory index CD4⁺ / CD8⁺ was largely reduced in the majority of the patients. These data suggest that the presence of shifts in the cellular link of immunity is the hallmark of CIN - I.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia grade I, cellular immunity, first level of health care.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.В. Сімрок

ЗМІНИ ТОВЩИНИ СІТКІВКИ МАКУЛЯРНОЇ ДІЛЯНКИ ПРИ ДІАБЕТИЧНОМУ МАКУЛЯРНОМУ НАБРЯКУ (ДИФУЗНИЙ ТА УСКЛАДНЕНИЙ ОКЛЮЗІЙНОГО І НЕОКЛЮЗІЙНОГО ВИДІВ) ЗА ДАНИМИ ОПТИЧНОЇ КОГЕРЕНТНОЇ ТОМОГРАФІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ІМУНОКОРЕКЦІЇ

О.В. Зборовська, Н.І. Прейс

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова
НАМН України»

Вступ

Загальна кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) у 2000 році становила близько 170 млн. чоловік (5% населення Землі). Щорічно ця цифра збільшується на 5-7% і подвоюється кожні 12-15 років. Офіційно зареєстрованих хворих на ЦД в Україні близько 1 млн. [5]. Прояви ЦД на очному дні включають діабетичну ретинопатію (ДР) та діабетичний макулярний набряк (ДМН). Саме ДМН являється найбільш розповсюдженою причиною зниження зору у пацієнтів з ЦД II типу [2,6]. При ДМН підвищена концентрація глюкози в клітинах призводить до порушення осмотичного та електролітного балансу, загибелі перичитів та порушення функції ендотелію. В системі гематофтальмічного бар'єру ендотелій судин відіграє важливу роль в регуляції активності тромбоцитів, попереджає утворення внутрішньосудинних тромбів та відкладення фібрину. Порушення цілісності та функції ендотелію є важливою ланкою в патогенезі ДМН [4].

Відомо, що роль лазерної коагуляції сітківки в лікуванні макулярного набряку залишається однією з головних [1]. Тим не менше, у певної групи пацієнтів, незважаючи на адекватне лазерне лікування, ДМН продовжує прогресувати. Лазерне лікування направлено лише на усунення тих проявів і ускладнень діабетичної макулопатії, котрі служать безпосередньою причиною зниження зору, але корекція метаболічних і гемоциркуляторних порушень, основоположних в патогенезі ДМН, не відбувається [7].

Однак, лазерна коагуляція нерідко супроводжується такими ускладненнями як крововиливи в сітківку та скловидне тіло, субре-