

УДК 618.5.006.36 – 089-053 (0433)

© В. Н. Запорожан, В. Г. Маричереда, Л. И. Димчева, 2011.

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ

В. Н. Запорожан, В. Г. Маричереда, Л. И. Димчева

*Кафедра акушерства и гинекологии №1 (зав. кафедрой – проф. В. Н. Запорожан),
Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса.*

THE STATE OF LOCAL IMMUNITY IN NEOPLASTIC DISEASES OF CERVIX UTERI

V. N. Zaporozhan, V. G. Marichereda, L. I. Dimcheva

SUMMARY

The study was aimed to assess the state of local immunity in cervical neoplastic diseases. There was determined that this group of diseases is characterized with the moderate deficiency of sIgA, IgA and IgG whereas IgM activity isn't changed; as well as with the decrease of CD1a+ and CD83+ cells populations in the cervical epithelium. There is discussed the expedience to include the assessment of local immunity of the patients with the non-invasive neoplastic lesions of cervix uteri in the scheme of diagnostic algorithm.

СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ НЕОПЛАСТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ШИЙКИ МАТКИ

В. М. Запорожан, В. Г. Маричереда, Л. І. Димчева

РЕЗЮМЕ

Метою дослідження було вивчення стану місцевого імунітету при неопластичних захворюваннях шийки матки. Установлено, що характерними для даної групи захворювань змінами місцевого імунітету є прояви помірного дефіциту sIgA, IgA і IgG при незмінній активності IgM, а також зниження популяції CD1a+ і CD83+ кліток у цервікальному епітелії. Обговорюється доцільність включення оцінки стану місцевого імунітету пацієнток з неінвазивними неопластичними ураженнями епітелію шийки матки в схему діагностичного алгоритму.

Ключевые слова: цервикальная неоплазия, шейка матки, местный иммунитет, дендритные клетки, диагностика.

Неопластические заболевания шейки матки, к которым относятся как неинвазивные (эпителиальные дисплазии), так и инвазивные (рак шейки матки – РШМ) формы являются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии [1, 10, 11]. По данным Национального канцер-реестра Украины, заболеваемость РШМ составила в 2008 году 15,4 на 100 тыс. населения, смертность – 5,5 на 100 тыс. населения [4]. Основным этиологическим фактором РШМ является вирус папилломы человека [1, 6]. Однако в патогенезе предраковых эпителиальных трансформаций шейки матки определенную роль играет состояние клеточно-опосредованного иммунитета [7]. Известно, что иммунодефицит является одним из типовых проявлений любой вирусной инфекции [12]. В частности, у пациенток с генитальной папилломавирусной инфекцией (ГПВИ) отмечено снижение содержания в крови лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса, подавление способности лейкоцитов продуцировать лейкоцитарный и иммунный интерфероны. Это выражается у женщин с ГПВИ в снижении уровня sIgA, IgA и IgG в цервикальной слизи при повышенной концентрации IgM и изменениях цитокинового профиля, коррелирующего со степенью вирусной нагрузки [12]. Тем не

менее, особенности функционирования системы местного иммунитета при неопластических процессах шейки матки до сих пор остаются недостаточно изученными.

Целью исследования было изучение состояния местного иммунитета при неопластических заболеваниях шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в 2010-2011 гг. на базе областной клинической больницы (г. Одесса). Комплексно обследованы согласно требований действующих клинических протоколов, регламентированных приказами МЗ Украины №582 от 15.12.2003 и №676 от 31.12.2004 [2, 3] 40 женщин с неинвазивными неопластическими изменениями шейки матки. Средний возраст обследованных составил 27,4±0,8 лет. В качестве контроля обследованы 30 практически здоровых женщин того же возраста.

ГПВИ верифицировали методом ПЦР фиксированных препаратов, полученных путем соскоба экзо- и эндоцервикса. В качестве дополнительных диагностических критериев использовали данные визуального гинекологического осмотра, простой и расширенной кольпоскопии, цитологического ис-

следования. Концентрацию ДНК ВПЧ в исследуемых пробах определяли с помощью стандартных кривых, построенных с использованием ВПЧ клонов данных типов.

Вирусную нагрузку рассчитывали как количество копий ДНК ВПЧ, выраженное в Ig на 10^5 клеток. При оценке вирусной загрузки использовали следующие критерии: порог клинической значимости – 3 Ig на 10^5 клеток, порог прогрессии – 5 Ig на 10^5 клеток, персистенция ГПВИ – более 5 Ig на 10^5 клеток.

Дополнительно оценивали показатели местного иммунитета, в том числе содержание в цервикальной слизи иммуноглобулинов sIgA, IgA, IgG и IgM методом ИФА; содержание в цервикальном соскобе маркеров дендритных клеток CD1a и CD83.

Статистическая обработка полученных данных проведена с определением мер среднего уровня, рассеяния и частотного анализа с применением программного обеспечения Statistica 9.0 [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных женщин преобладали минимальные предопухольевые изменения эпителия шейки матки: CIN I имела место в 17 (42,5%) случаях, CIN II – 15 (37,5%) случаях, CIN III – в 8 (20,0%) случаях. ВПЧ-инфекция верифицирована у всех обследованных, при этом степень вирусной нагрузки тесно коррелировала с интенсивностью неопластических изме-

нений ($R=0,63$, $p<0,01$). Установлено, что у большинства (72,5%) пациенток уровень вирусной нагрузки не превышал 5 Ig на 10^5 клеток. У женщин контрольной группы бессимптомное течение ГПВИ отмечалось в 13,3% случаев с вирусной нагрузкой на уровне порога клинической значимости (2-3 Ig на 10^5 клеток).

Для пациенток с неинвазивными неопластическими поражениями эпителия шейки матки были характерны проявления умеренного дефицита sIgA, IgA и IgG при неизменной активности IgM (табл. 1). Обращает на себя внимание снижение дисперсии показателя sIgA у пациенток с CIN, что может быть обусловлено истощением адаптационных резервов иммунной системы. В то же время, у пациенток с цервикальными неоплазиями отмечалось уменьшение популяции CD1a+ и CD83+ клеток в цервикальном эпителии. При этом число незрелых CD1a+ дендритных клеток у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями в среднем составляло $2,7\pm 0,1$ в поле зрения, а зрелых CD83+ дендритных клеток – $0,020\pm 0,002$ в поле зрения, тогда как у здоровых женщин эти показатели составили соответственно $3,1\pm 0,1$ – CD1a+ в поле зрения и $0,040\pm 0,003$ – CD83+ в поле зрения. Данное обстоятельство требует дополнительных исследований роли дендритных клеток в патогенезе ГПВИ-ассоциированных поражений эпителия шейки матки.

Таблица 1

Показатели местного иммунитета обследованных женщин

Показатели	Пациентки с CIN (n=40)	Здоровые женщины (n=30)
sIgA мг/л	$36,4\pm 1,2$	$50,8\pm 3,2$
IgA, г/л	$0,8\pm 0,1$	$1,9\pm 0,2$
IgG	$1,3\pm 0,1$	$1,5\pm 0,1$
IgM	$0,29\pm 0,06$	$0,33\pm 0,05$
CD1a+ /пзр	$2,7\pm 0,1^*$	$3,1\pm 0,1^*$
CD83+ /пзр	$0,020\pm 0,002^*$	$0,040\pm 0,003^*$

Примечания: * – различия с контролем достоверны с вероятностью 95% ($p<0,05$).

Следует отметить, что дендритные клетки присутствуют в очень небольшом количестве во всех тканях организма в незрелом (недифференцированном) состоянии. В эпидермисе они получили название клеток Лангерганса, в лимфе – вуалевых клеток, в лимфоузлах – интердигитальных дендритных клеток. При наличии сигналов воспаления они быстро поглощают чужеродные антигены и быстро созревают (дифференцируются) в клетки с мощной способностью к представлению антигенов, мигрируют во вторичные лимфоидные органы и там инициируют иммунный ответ [8, 9]. Распознавание патогена – сигнала опасности – вызывает дифференцировку и активацию незрелых дендритных клеток. Это сопровождается привлечением незрелых циркулирующих дендритных клеток к месту, где локали-

зуется источник опасности, увеличением способности дендритных клеток поглощать антиген, усилением экспрессии костимулирующих молекул, рецепторов хоминга и хемокинов, предопределяющих миграцию дендритных клеток в лимфоидную ткань. В дальнейшем, после попадания дендритных клеток в лимфоузел происходит презентация антигенов патогена Т- и В-лимфоцитам в комбинации с другими сигналами и инициация адаптивного иммунного ответа. Привлекательной в практическом отношении является перспектива использования дендритных клеток в качестве своего рода адъювантов для развития мощного иммунного ответа на низкоиммуногенные антигены. В частности, самое пристальное внимание ученых направлено на разработку технологий, позволивших бы индуцировать им-

мунный ответ на опухолевые антигены, в том числе вирусной природы [8].

ВЫВОДЫ

Приведенные данные свидетельствуют о целесообразности включения оценки состояния местного иммунитета пациенток с неинвазивными неопластическими поражениями эпителия шейки матки в схему диагностического алгоритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубініна В. Г. Папіломавірусна інфекція: сучасний стан проблеми : огляд / В. Г. Дубініна, Н. Г. Кузева // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 5. – С. 70–75.
2. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 676.
3. Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні : Наказ від 29.12.2003 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2003. – № 620.
4. Рак в Україні: 2008-2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служб / Бюлетень Національного канцер-реєстру України. – Київ, 2010. – № 11. – Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.ucr.gs.com.ua/dovida8/index.htm>
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки : руководство для практикующего врача / Роговская С. И. – М., 2008. – 192 с.
7. Abbas A. K. Cellular and Molecular Immunology. / A. K. Abbas, A. H. Lichtman, S. Pillai // NY: Saunders, 2009. – 576 p.
8. Dendritic cells and immunity against cancer / K. Palucka, H. Ueno, J. Fay [et al.] // J. Intern. Med. – 2011. – Vol. 269 (1). – P. 64–73.
9. Hu J. Tolerogenic dendritic cells and their potential applications. / J. Hu, Y. Wan // Immunology. – 2011. – Vol. 132 (3). – P. 307–314.
10. Rokita W. Kolposkopia pochwy – czesto pomijany element badania kolposkopowego / W. Rokita, M. Stanislawska, B. Kulig // Ginekol. Pol. – 2010. – Vol. 81 (9). – S. 699–703.
11. Sahdev A. Cervical tumors / A. Sahdev // Semin. Ultrasound. CT MR. – 2010 – Vol. 31 (5) – P. 399–413.
12. Stanley M. A. Immune responses to human papilloma viruses / M. A. Stanley // Indian J. Med. Res. – 2009. – Vol. 130 (3). – P. 266–276.