

**УДК 618.146-08**

**UDC 618.146-08**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ  
РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОНОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ  
МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**  
**Effectiveness of various treatments recurrent background  
cervical diseases in women of reproductive age**

***Настрадаина Н.Н.***  
***Nastradina N.N***

**Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина**  
**Odessa national medical university, Odessa, Ukraine**

**Реферат.** В данной статье изложены результаты исследования эффективности различных методов лечения рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки. Среди проанализированных методов лечения были лазерокоагуляция, криодеструкция, а так же проведения этих методов лечения вместе с имунотропной терапией. Данные были собраны после 3, 6 и 12 месяцев проведения лечения. В ходе исследования была выявлена не только эффективность, но и сравнение всех типов осложнений после проведенного лечения.

**Ключевые слова:** лазерокоагуляция, имунотропная терапия, криодеструкция, фоновые заболевания шейки матки, осложнения.

**Summary. EFFECTIVENESS OF VARIOUS TREATMENTS RECURRENT BACKGROUND CERVICAL DISEASES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE.** *Odessa national medical university, Odessa, Ukraine.* This article presents the results of research on the effectiveness of various treatments for recurrent background cervical diseases. Among treatments were analyzed by laser coagulation, cryotherapy, as well as carrying out these treatments with immunotropic therapy. Data were collected after 3, 6 and 12 months of treatment. The study was found not only efficiency but also a comparison of all types of complications after treatment.

*Keywords:* laser coagulation, immunotropic therapy, cryosurgery, background cervical disease, complications.

**Постановка проблемы.** Своевременная диагностика и правильно проведенное лечение позволяют в большинстве случаев активно предупредить развитие дисплазии шейки матки (ШМ) и возможного рака ШМ [1,2]. В настоящее время, учитывая накопленный опыт использования различных комбинаций и схем иммуотропных препаратов, представляется актуальным решение ряда клинических задач, в частности, выработка оптимальных схем применения иммунотерапии с учётом состояния системных и локальных иммунных процессов, особенностей фонового заболевания ШМ и профиля сопутствующих заболеваний, определение ключевых показателей иммунного статуса для контроля эффективности проводимого лечения, и предотвращения раннего рецидивирования заболевания. Однако исследования в данном научном направлении редкость и не систематизированными [3].

Все это, безусловно, свидетельствует об актуальности избранного научного направления.

**Материалы и методы исследования.** Для решения поставленной цели и задач нами было проведено комплексное клинико-функциональное и лабораторное обследование 120 женщин в возрасте 20-40 лет с РФЗШМ: эктопия шейки матки, лейкоплакия и папиллома ШМ, развившихся на фоне урогенитальной инфекции (УГИ). Критериями включения женщин в исследование было наличие фонового заболевания (эрозия, эктопия на фоне эндо - и экзоцервициты), подтвержденными при кольпоскопическом исследовании.

Все пациентки были разделены на четыре группы в зависимости от используемых лечебных мероприятий: 1 группа - 30 женщин с РФЗШМ, получавших лазеркоагуляцию; 2 группа - 30 женщин с РФЗШМ, получавших кроме лазеркоагуляции иммуностропной терапию; 3 группа - 30 женщин с РФЗШМ, получавших криодеструкцию; 4 группа - 30 женщин с РФЗШМ, получавших кроме криодеструкции иммуностропной терапию.

Биохимические методы исследований влагалищного содержимого включали определение концентрации общего белка, содержания мочевины, глюкозы, пировиноградной и молочной кислот и активности лактатдегидрогеназы по общепринятым методикам.

Иммунологические методы исследования проводили по общепринятым методикам. Среди показателей системного иммунитета мы изучали только в сыворотке крови содержание CD3+; CD4+; CD8+; CD20+ и CD23+. В сыворотке крови и в отделяемом из ЦК определяли содержание лизоцима, активность  $\beta$ -лизинов, показатели фагоцитоза (ФП-процент клеток, вступивших в фагоцитоз от 100 клеток), фагоцитарного числа (ФЧ-среднее число объектов фагоцитоза, поглощенных одним фагоцитом; ФИ-фагоцитарный индекс, вычисляли по формуле  $\text{ФЧ}/\text{ФП} \times 100 \%$ ) и содержание иммуноглобулинов класса А, М, G. Только в отделяемом из ЦК исследовали концентрацию секреторного иммуноглобулина А (sIg А).

Дополнительно мы проводили изучение основных параметров цитокинового статуса: интерлейкинов (ИЛ) - ИЛ - 1 $\beta$ , ИЛ - 2, ИЛ - 4, ИЛ - 8, ИЛ - 10, ИФН -  $\gamma$ ) в сыворотке крови и в отделяемом из ЦК.

Для лазеркоагуляции использовали лазерный коагулятор «Лика - хирург» (Украина), с длиной волны инфракрасного диапазона 940 и 1470 нм в непрерывном, бесконтактном режиме с диаметром пятна 2-3 мм и

мощностью 10-18 Вт в зависимости от глубины и распространенности патологического процесса. Зону коагуляции заранее обрабатывали фотосенсибилизатором (1% водный раствор метиленового синего), это позволило уменьшить мощность на 2-4 Вт, время излучения на 1/3 и энергетическую нагрузку на ткани шейки матки.

С целью проведения криодеструкции применяли аппарат « Криотон -3» (Украина ) методике двуциклового замораживания, которая заключается в повторном замораживании ткани через 10-12 минут после первого.

Как иммуностропной терапию применили Липоферон по 1млн один раз в сутки внутрь в течение 10 дней и спрей Панави -Инлайт интравагинально 1-2 сбрязгивания на ночь 2-3 недели и антибактериальную терапию препаратом Сумамед 500 mg один раз в сутки 6 дней.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ "Statistica for Windows" в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Решение клинических признаков заболевания у всех обследованных больных наблюдалось в течение 2-4 недель от начала лечения и сопровождалось нормализацией картины мазков зшкрибного материала из уретры, влагалища, ГК: уменьшением числа лейкоцитов, количества слизи, исчезновением дрожжевого мицелия, уменьшением числа кокков, мелких палочек, появлением большого числа лактобактерий. Элиминация патогенного агента, устанавливается на основании ПЦР, была достигнута во многих пациенток, включенных в обследование в течение 6 недель после начала лечения, что свидетельствует об эффективности индивидуально проведенного лечения. В редких случаях при положительной ПЦР-реакции на фоне отсутствия клинических признаков инфекции после проведенной антибиотикотерапии проводилось повторное лечение с использованием других

антибиотиков до достижения негативации результатов ПЦР-диагностики.

По результатам проведенного комплексного лечения фоновых заболеваний ШМ и УГИ через 3 месяца от начала исследования нами были проведены повторные исследования состояния иммунного статуса, местного иммунитета, микробиоценоза влагалища у всех обследованных больных.

При сопоставлении полученных данных после проведенного лечения у большинства обследованных больных удалось добиться нормализации нарушений Т-клеточного звена иммунитета. При этом наибольшей эффективной была терапия, полученная пациентками в группах 2 и 4, включая иммуностропную терапию.

Подтверждением являются результаты о менее выражены достоверные различия между показателями различных групп при дополнительном включении в комплексное лечение иммуностропной терапии. Особенно наглядно это просматривается со стороны параметров клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза и интерферонового статуса.

Основными особенностями полученных результатов является достоверное снижение уровня иммуноглобулинов М и А ( $p < 0,05$ ) у пациенток 1-й и 3-й групп, где использовались только физические факторы воздействия. При дополнительном употреблении иммуностропной терапии (второй и 4-я группа) достоверные различия с контрольной группой отсутствовали ( $p > 0,05$ ). Среди широкого спектра биохимических показателей в вагинальных смывах следует указать на достоверное снижение содержания мочевины ( $p < 0,05$ ), глюкозы ( $p < 0,05$ ), соотношение лактат/пируват ( $p < 0,05$ ) и ЛДГ у пациенток 1-й группы (лазерокоагуляция). По сравнению с этим дополнительный прием иммуностропной терапии

позволило предупредить достоверные изменения со стороны параметров изучаемых.

Анализируя изменения основных биохимических показателей в вагинальном секрете через 3 месяца лечения в 3-й и 4-й группах можно отметить, что использование только криодеструкции не позволяет полностью устранить декомпенсированные изменения со стороны основных параметров, а дополнительное использование иммуностропной терапии нормализует биохимические показатели изучаемых, до уровня контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

На завершающем этапе трехмесячного лечения нами проведена оценка особенностей микрофлоры половых путей. При этом можно констатировать во 2-й и 4-й группах (дополнительное использование иммуностропной терапии) высокий уровень бифидо- (90,0-93,3%) и лактобактерий (80,0-83,3%) при одновременном снижении обсемененности патогенной и условно-патогенной микрофлорой.

На следующем этапе через 6 месяцев от начала лечения декомпенсированные изменения со стороны иммунологических показателей носили минимальный характер и касались только 1-й и 3-й групп (самостоятельное использование лазеркоагуляции и криодеструкции). При этом отмечено достоверное снижение CD4+ и CD16+ ( $p < 0,05$ ) при одновременном увеличении количества CD8+ . Со стороны гуморального иммунитета в этих группах мало достоверное снижение иммуноглобулина А ( $p < 0,05$ ). По сравнению с этим все параметры фагоцитоза были без достоверных различий ( $p > 0,05$ ). Наиболее отчетливые изменения сохранялись при оценке показателей интерферонового статуса в виде достоверного снижения спонтанной продукции интерферона ( $p < 0,05$ ), а также содержания -  $\alpha$ - и  $\gamma$ - интерферона ( $p < 0,05$ ).

При оценке основных параметров местного иммунитета даже через 6 месяцев от начала лечения отмечено достоверное снижение содержания иммуноглобулина А в вагинальном секрете в 1-й и 3-й группах ( $p < 0,05$ ).

Характерной особенностью полученных биохимических параметров в вагинальном секрете через 6 месяцев от начала лечения является отсутствие достоверных различий между группами ( $p > 0,05$ ). Существенных различий со стороны микрофлоры половых путей через 6 месяцев лечения мы не наблюдали. Следовательно, дополнительное включение иммуностропной терапии в комплексном лечении фоновых заболеваний ШМ, как стимулятора естественной продукции ИФН, выражено достоверно иммунокорректирующей влияло и приводило к нормализации состояния местного иммунитета.

Длительность эффекта проведенного комплексного лечения фоновых заболеваний в сочетании с ИППП была подтверждена в ходе контрольного кольпоскопического исследования обследованных больных через 6 месяцев от начала лечения. Через год после начала исследования аномальных кольпоскопические картины не были обнаружены ни у одной пациентки, получавшие дополнительную иммуностропную терапию. Похожие результаты были получены при повторном цитологическом исследовании.

У многих больных во всех группах, получавших комплексную терапию, наблюдалась положительная динамика морфологических показателей, вплоть до полного выздоровления. Однако у ряда пациенток группы 1 и 3 имели место рецидивы фоновых заболеваний и ухудшения состояния. Кроме того, в двух пациенток (по одной из групп 2 и 4) была обнаружена аллергическая реакция в виде зуда, гиперемии слизистой оболочки, которая нуждалась временного прекращения приема иммуностропной терапии.

Исходя из полученных результатов, мы констатировали отсутствие в 2-й и 4-й группах (дополнительное использование иммуностропной терапии) цитограмм воспаления, койлоцитоз и внутришньооплазматичних включений. Остальные варианты цитологических результатов имела место в единичных случаях.

По сравнению с традиционным хирургическим лечением как лазерокоагуляция, так и криодеструкция характеризуются менее выраженной воспалительной реакцией окружающих тканей, сокращенным сроком заживления раны и тоньше и малозаметным рубцом после проведения соответствующих манипуляций. Раны ШМ, нанесенные лазерокоагулятором, характеризуются до пяти суток уже законченной эпителизацией дефекта, минимальным некрозом, слабовыраженной воспалительной реакцией в тканях, слабым развитием грануляционной ткани. Период заживления после применения лазерокоагуляции варьировал от 15 до 30 суток, а после криодеструкции от 20 до 45 суток, при этом относительное количество осложнений была также достоверная меньше среди пациенток 2-й и 4-й групп.

Следует отметить, что при проведении лечения с лазерокоагуляции и криодеструкции ни в одном случае не было грубых ожоговых струпов, края раны были четкие. Кровотечений при проведении манипуляций не отмечалось. Рана была сухая, не было обильного серозного отделяемого, характерного для других методов лечения. Заживление происходило под фибриновой пленкой, которая невольно отделяется через 7-9 дней. Не было необходимости в дополнительной обработке раневой поверхности ШМ препаратами для улучшения репарации, заживления. Как правило, в течение первых 7-10 дней проходила неполная эпителизация, в дальнейшем через 7-10 дней у большинства больных, получавших комплексную терапию, наблюдалась



эпителизация. Полная эпителизация отмечалась, как правило, на 17-21 день при комплексной терапии и на 24-30 день - при изолированном лечении. Примечательно, что при использовании лазеркоагуляции была отмечена полная эпителизация даже после эксцизии гипертрофированной, рубцово-измененной ШМ. Следует отметить, что заживление после удаления кондилом папиллом в среднем составляло около 5 дней, поэтому эти результаты исключены. При обследовании через 3 месяца в двух (6,7%) пациенток 2-й группы было обнаружено рецидивирования процесса лейкоплакии ШМ. Им была проведена повторная лазеркоагуляция без осложнений. Отдаленные результаты через 6 месяцев показали отсутствие рецидивов. В других группах (первая и третья) уровень рецидивов был выше (10,0 %).

Среди всех типов осложнений от лазеркоагуляции и криодеструкции у больных с различными формами РФЗШМ преобладали такие осложнения, как незначительные кровянистые выделения из половых путей после проведенного лечения. Однако их доля была достоверно ниже у больных, получавших дополнительно иммуностропную терапию, что свидетельствует о совместной иммунорегуляторных действие данных препаратов, способствующих ускоренной нормализации типичных местных реакций на хирургическую действие, включая отек, местную инфильтрацию и т.п.

В целом, как следует из представленных данных, эффективность и безопасность комплексного физио- и иммуностропных лечения была достоверно выше по сравнению с изолированными методиками.

Выводы.

1. Эффективность предлагаемого алгоритма лечебно-профилактических мероприятий наблюдается в течение 2-4 недель

от начала лечения и сопровождается нормализацией картины мазков из шкрибного материала из уретры, влагалища, цервикального канала, уменьшением числа лейкоцитов, количества слизи, исчезновением дрожжевого мицелия, уменьшением числа кокков, мелких палочек, появлением большого числа лактобактерий, а также нормализацией основных показателей системного и местного иммунитета.

**2.** Использование предложенного алгоритма лечебно-профилактических мероприятий у пациенток с РФЗШМ способствует менее выраженной воспалительной реакции окружающих тканей, сокращению срока заживления раны, образованию тонкого и малозаметного рубца, законченной эпителизации дефекта уже к пятой суток, минимальном некроза тканей, слабо выразительной воспалительной реакции и развития грануляционной ткани и полной эпителизации раны через 7-10 дней.

**3.** Отдаленные результаты предлагаемого алгоритма лечебно-профилактических мероприятий (до 1 года) свидетельствуют об отсутствии аномальной кольпоскопической картины, минимальное рецидивирования (1 случай) при одновременной нормализации микробиоценоза половых путей и местного иммунитета.

### **Литература:**

**1.** Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практ. руководство / Под ред. проф. В.К. Чайки. — Донецк: ООО «Альматео», 2012. — 640 с.

**2.** Сельський П.Р. Патоморфологія фонових захворювань шийки матки. Імунологічний та мікробіологічний аспекти: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.02 / П.Р. Сельський: Львівський національний медичний ун-т ім. Данила Галицького. — Л., 2004.

3. Травянко Т.Д. Справочник по акушерско-гинекологической эндокринологии. / Т.Д. Травянко, Я.П. Сольский. — К.: Здоровья, 2009. — 224 с.
4. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии. — М.: ГЭОТАР, 2002.
5. Прилепская В. Н., Рудакова Е. Б., Кононов А. В. Эктопии и эрозии шейки матки. — М.: МЕДпрессинформ, 2002.- 342 с.
6. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. — СПб.: SOTIS, 2000.- 342 с.
7. Critchlow C. W., WolnerHanssen P., Eschenbach D.A. et al. Determinants of cervical ectopia and of cervicitis: age, oral contraception, specific cervical infection, smoking, and douching // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 173. — P. 534–543.
8. Tran-Thranh D., Provencher D., Koushik A. Herpes Simplex Virus Type II Is Not Cofactor to Human Papillomavirus in Cancer of the Uterine Cervix // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2003.- Vol. 188 (1).- P.129-134

## REFERENCES

1. Infections in obstetrics and gynecology: Manual of Practice / Ed. Prof. V.K. Chayka. — Donetsk: Ltd «Almateo», 2012. — 640 p. (Rus.)
2. Selsky P. R. Pathomorphology of background diseases of uterus. Immunological and microbiological aspects: thesis of candidate of medicine: 14.03.02 / P. R. Selsky: Lviv National Medical University named after D. Galitsky. — Lviv, 2004. – 234 p. (Ukr.)
3. Travianko T. D. Reference book by obstetrics-and-gynecological endocrinology/T.D. Travianko, Ya. P. Solsky. — Kiev: Health, 2009. — 224 p. (Rus.)

4. Bauer H. Colored Atlas on Colposcopy. — Moscow: GEOTAR, 2002. (Rus.)
5. Prilepskaya V.N., Rudakova Ye.B., Kononov A. B. Ectopia and Erosions of the Neck of the Uterus. — Moscow: MEDpressinform, 2002.- 342 p. (Rus.)
6. Khmel'nitsky O. K. Cytologic and Histologic Diagnosis of the Neck of the Uterus and Uterus. — StPetersburg: SOTIS, 2000.- 342 p. (Rus.)
7. Critchlow C. W., WolnerHanssen P., Eschenbach D.A. et al. Determinants of cervical ectopia and of cervicitis: age, oral contraception, specific cervical infection, smoking, and douching // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 173. — P. 534–543.
8. Tran-Thranh D., Provencher D., Koushik A. Herpes Simplex Virus Type II Is Not Cofactor to Human Papillomavirus in Cancer of the Uterine Cervix // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2003.- Vol. 188 (1).- P.129-134