

УДК: 618.146-006.3-084.3:612.017.1:618.15-008.8-036.8

**С.Д. Павлушенко**

## **ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ РЕЦИДИВУЮЧИХ ДОБРОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ НА СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ТА МІКРОБІОТИ ПІХВИ**

*Донецький регіональний центр охорони материнства та дитинства*

**Павлушенко С.Д.** Вплив комбінованої терапії рецидивуючих доброякісних захворювань шийки матки на стан місцевого імунітету та мікробіоти піхви // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 120-123.

**Метою** дослідження був аналіз впливу запропонованого підходу до лікування на стан місцевого імунітету та мікробіоти піхви у пацієнок репродуктивного віку з рецидивом доброякісного захворювання шийки матки. Проведено обстеження 162 жінок репродуктивного віку, у яких при щорічному обстеженні діагностовано рецидив доброякісної патології шийки матки. Всі жінки методом випадкової вибірки були розділені на 2 підгрупи – 85 жінок, які отримували лікування згідно з розробленою методикою (використання магніто-інфрачервоно-лазерної терапії після радіохвильової деструкції з попередньою корекцією мікробіоценозу піхви та контролем за ним в динаміці після лікування), та 77 жінок, які велися згідно з традиційним алгоритмом.

Дослідження рівня секреторного імуноглобуліну у цервікальному слизу та стану мікробіоти піхви у жінок з рецидивами доброякісної патології шийки матки виявило його порушення у більшості обстежених зі зниженням місцевого імунітету шийки матки. Запропонований авторами підхід призводить до нормалізації показників місцевого імунітету та мікробіоти піхви, що покращує прогноз лікування вказаної категорії пацієнок.

**Ключові слова:** місцевий імунітет, мікробіота, терапія, доброякісні захворювання шийки матки.

**Павлушенко С.Д.** Влияние комбинированной терапии рецидивирующих доброкачественных заболеваний шейки матки на состояние местного иммунитета и микрофлоры влагалища // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 120-123.

**Целью** исследования был анализ влияния предложенного подхода к лечению на состояние местного иммунитета и микрофлоры влагалища у пациенток репродуктивного возраста с рецидивом доброкачественного заболевания шейки матки. Проведено обследование 162 женщин репродуктивного возраста, у которых при ежегодном обследовании диагностирован рецидив доброкачественной патологии шейки матки. Все женщины методом случайной выборки были разделены на 2 подгруппы □ 85 женщин, получавших лечение согласно разработанной методике (использование магнито-инфракрасно-лазерной терапии после радиоволновой деструкции с предыдущей коррекцией микробиоты влагалища и контролем за ним в динамике после лечения), и 77 женщин, которые велись согласно традиционному алгоритму.

Исследование уровня секреторного иммуноглобулина в цервикальной слизи и состояния микрофлоры влагалища у женщин с рецидивами доброкачественной патологии шейки матки выявило его нарушения у большинства обследованных со снижением местного иммунитета шейки матки. Предложенный авторами подход приводит к нормализации показателей местного иммунитета и микрофлоры влагалища, улучшает прогноз излеченности указанной категории пациенток.

**Ключевые слова:** местный иммунитет, микрофлора, терапия, доброкачественные заболевания шейки матки.

**Pavlushenko S.D.** Effect of combined therapy of recurrence benign cervical disease on the local immunity and microbiota of vagina // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 120-123.

**Aim** of this study was to analyze the impact of the proposed approach to treatment on the local immunity and microbiota of the vagina in reproductive age women with recurrence of benign disease of cervix uteri. The study involved 162 women in which during the annual examination were diagnosed a recurrence of benign cervical pathology. All women were randomly divided into 2 groups 85 women were treated according to the developed technique (using magneto-infrared-laser therapy after radiowave destruction with previous correction vaginal microbiocenosis and post-treatment control it in the dynamics), and 77 women who were treated according to the traditional algorithm.

Study of secretory immunoglobulin levels in cervical mucus and vaginal microbiota status in women with recurrence of benign cervical pathology revealed the reducing of local immunity of the cervix and changed of vaginal biocenosis in most surveyed. Approach suggested by the authors leads to the normalization of local immunity and microbiota of the vagina, improves the prognosis for cure of this category of patients.

**Key words:** local immunity, microbiota, therapy, benign cervical.

Патологічні стани шийки матки (ШМ) є провідною патологією в структурі гінекологічної захворюваності. Згідно результатів епідеміологічних досліджень, кожна четверта пацієнтка має патологію шийки матки [1-4]. Від раннього виявлення та адекватного лікування фонових та передракових захворювань шийки

матки залежить зниження захворюваності на рак шийки матки (РШМ), оскільки неоплазія у 85-94 % випадків розвивається з патологічно зміненого епітелію в ділянках плоскоклітинної метаблазії [1, 2, 5, 6].

Дослідженнями встановлено, що шийка матки є основною ланкою локального імуніте-

ту, секрет якої є досить складно організованою біологічною рідиною, циклічно змінюється і містить імунологічні фактори [7, 8]. В одному з досліджень було показано, що у пацієток з патологічною трансформацією цервікального епітелію відбувається значне зниження рівня секреторного IgA в цервікальному слизу в порівнянні зі здоровими жінками [9]. Найбільш низькі величини рівня секреторного IgA зареєстровані при хронічних цервіцитах в поєднанні з рубцевою деформацією шийки матки [10, 11, 12]. Тоді як інші автори відмічали підвищення sIgA при відсутності коливань IgM у жінок з дисплазією на фоні ВПЛ [10, 12-14].

Проблемі лікування фонових захворювань ШМ присвячена велика кількість наукових досліджень, але не існує єдиної думки про те, який метод лікування вибирати при доброякісних захворюваннях шийки матки (ДЗШМ) у молодих жінок [1, 13, 14, 15].

Зазвичай лікування спрямовано на деструкцію патологічного осередка, стимуляцію епітелізації [16-18]. Ефективність консервативних методів лікування не перевищує 85 % [2, 19]. Після консервативних методів лікування фонові патології відзначається високий процент рецидивів захворювань [17, 18, 21].

За думкою деяких авторів виникнення рецидивів захворювання пов'язано з тим, що при лікуванні не враховується стан макроорганізму [21-23]. Для підвищення ефективності лікування пропонується використання різних медикаментів та фізичних факторів після деструкції для покращення й прискорення лікування, попередження рецидивів [21, 22].

Однією з таких удосконалених методик лікування патологічних процесів організму є магніто-інфрачервоно-лазерна терапія (апарат «МІЛТА»). У гінекології МІЛТ-терапія призначалась для лікування хронічних запальних процесів репродуктивних органів, безпліддя ендокринного генезу, альгодісменореї, свербіжу та краурозу вульви [24]. Але немає досвіду МІЛТ-терапії для лікування рецидивуючих ДЗШМ після радіодеструкції патологічного осередку.

Таким чином, до теперішнього часу залишається невирішеним питання підвищення ефективності лікування рецидивів доброякісної патології.

**Мета дослідження:** аналіз впливу терапії з використанням магніто-інфрачервоно-лазерної терапії після радіохвильової деструкції з попередньою корекцією мікробіоценозу піхви та контролем за ним в динаміці після лікування на стан місцевого імунітету та мікробіоти піхви у пацієток репродуктивного віку з рецидивом доброякісного захворювання шийки матки.

Дослідження виконано у відповідності з планом науково-дослідницьких робіт Донецького національного медичного університету ім. М. Горького та НДІ медичних проблем

смі, та є фрагментом НДР МОЗ України "Репродуктивне здоров'я, профілактика і лікування його порушень у різні вікові періоди життя" (№ держреєстрації 0101U007984).

**Матеріали і методи дослідження.** Проведено обстеження 162 жінок репродуктивного віку (група 1), у яких при щорічному обстеженні діагностовано рецидив доброякісної патології шийки матки (ерозія, ектропіон, цервіцит, лейкоплакія без атипії). Додатково було обстежено 40 жінок, які мали в анамнезі доброякісну патологію шийки матки, але при контрольних обстеженнях не мали рецидивів захворювання група 2 (контрольна 1), а також 30 умовно соматично та гінекологічно здорових жінок група 3 (контрольна 2).

Всі жінки першої групи методом випадкової вибірки були розділені на 2 підгрупи – основну та порівняння. У 10 підгрупу (основну) увійшло 85 жінок, які отримували лікування згідно з розробленою методикою (використання МІЛТ терапії після радіохвильової деструкції з попередньою корекцією мікробіоценозу піхви та контролем за ним в динаміці після лікування), тоді як 77 жінок підгрупи порівняння (ІП) велися згідно з традиційним алгоритмом згідно до наказів МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. та № 417 від 15.07.2011р.

Обстеження жінок проводили в період овуляції за відсутності прийому системних антибактеріальних, протигрибкових, противірусних препаратів per os протягом двох місяців, які передують дослідженню, і per vaginae протягом трьох тижнів, а також незахищених статевих контактів протягом попередніх п'яти днів. Напередодні та в день обстеження пацієнтці не рекомендували виконувати спринцювання піхви.

В нашому дослідженні проводилося поглиблене вивчення стану мікробіоценозу піхви методом ПЛР у режимі реального часу (Фемофлор -16, ТОВ "НВО ДНК-Технологія").

Отримання матеріалу для аналізу вмісту sIgA здійснювали шляхом забору цервікального слизу в кількості 0,1 мл. sIgA визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи «sIgA – ІФА – БЕСТ-СТРІП» ЗАО «Вектор-Бест».

Статистична обробка отриманих даних виконувалася на персональному комп'ютері з використанням пакету програм Word і Excel. Дані представлені у вигляді пропорцій і середніх величин. Використано критерій Стюдента і  $\chi^2$ . Відмінності вважалися достовірними у разі  $p < 0,05$ .

**Отримані результати та їх обговорення.** Аналіз даних щодо стану місцевого імунітету шляхом визначення sIgA (Рис.1) показав достовірне зниження цього показника при наявності рецидиву ДЗШМ (група 1) у 1,6 та 1,7 рази відповідно у порівнянні з групами 2 і 3 ( $p < 0,05$ ). Треба відзначити, що особливо значне зниження вивченого параметру місцевого

імунітету реєструвалося при наявності у пацієнток супутнього цервіциту.

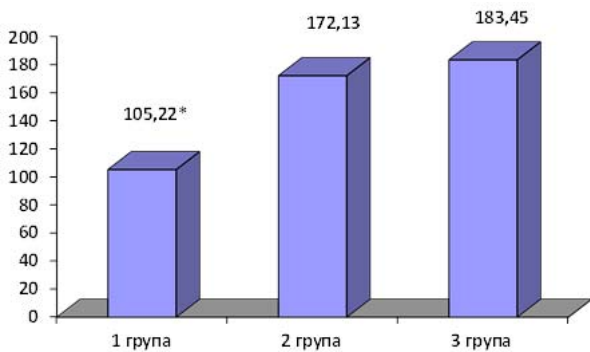


Рис. 1. Рівень секреторного імуноглобуліну А у цервікальному слизу обстежених жінок (мг/л)

Примітка. \* – різниця між показниками достовірна ( $p < 0,05$ ).

Визначення біоценозу піхви за результатами ПЛР в режимі реального часу дозволило встановити різні його стани: нормоценоз, помірний дисбіоз та виражений дисбіоз (рис. 2). У жінок групи 3 в усіх випадках встановлено нормоценоз, тоді як в групі 2 таких було 67,5 % ( $p < 0,05$ ), а в групі 1 – лише 12,35 % ( $p < 0,05$ ). Виражений дисбіоз зареєстровано лише в основній групі (76,54 %), що суттєво відрізняло її від інших груп 2 і 3 ( $p < 0,05$ ). Помірний дисбіоз був виявлений у 11,11 % обстежених з групи 1 та 32,5 % – з групи 2 ( $p < 0,05$ ).

Отже, дослідження рівня секреторного імуноглобуліну у цервікальному слизу та стану мікробіоти піхви у жінок з рецидивами доброякісної патології шийки матки виявило його порушення у більшості обстежених зі зниженням місцевого імунітету шийки матки.

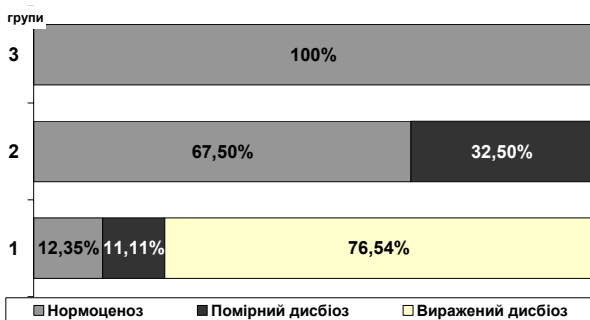


Рис. 2. Розподіл станів біоценозу піхви у пацієнток обстежених груп

Вплив запропонованих заходів на стан місцевого імунітету оцінювався за рівнем sIgA в динаміці: через 1 та 3 місяці. З наведених на рис. 3 даних видно, що внаслідок використання апарату «МІЛТА» на етапі епітелізації патологічного осередку, рівень sIgA підвищився у 1,67 рази у порівнянні з показником до лікування (зі  $102,54 \pm 4,22$  до  $167,29 \pm 5,37$  мг/л,  $p < 0,05$ ) та наблизився до показника здорових

жінок ( $p > 0,05$ ). Завдяки запропонованим заходам вміст секреторного імуноглобуліну залишався на достатньому рівні і через 12 місяців після радіохвильової деструкції патологічного осередку. У жінок підгрупи порівняння показники sIgA суттєво не змінилися на протязі року спостереження і були достовірно нижче, ніж в основній підгрупі (в 1,8 рази через 6 та в 1,6 рази через 12 місяців,  $p < 0,05$ ).

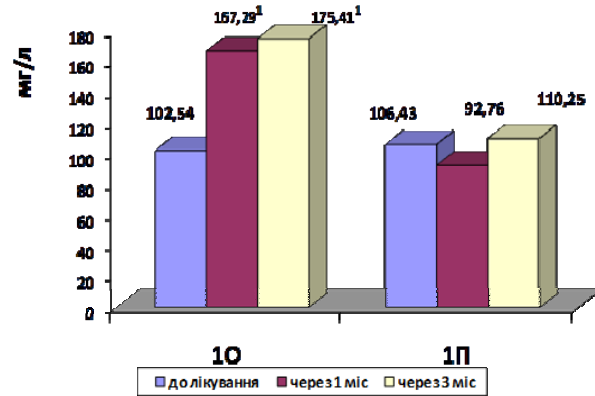


Рис. 3. Рівень секреторного імуноглобуліну А у цервікальному слизу обстежених жінок в динаміці лікування

Примітка. <sup>1</sup> – різниця між підгрупами достовірна ( $p < 0,05$ ).

Визначення біоценозу піхви за результатами ПЛР в режимі реального часу дозволило встановити різні його стани у обстежених жінок (рис. 4). Якщо до лікування у більшості пацієнток був наявний виражений дисбіоз (78,82 % та 72,73 % відповідно по підгрупах), то через 6 місяців відмічена виражена позитивна динаміка в підгрупі 10, де лікування проводилося за розробленою нами схемою. В ній не було жодної жінки з вираженим дисбіозом та лише 28,24 % – з помірним, тоді як у інших зареєстровано нормоценоз ( $p < 0,05$ ). У жінок підгрупи порівняння частота виявлення нормоценозу не змінилася, але відбувся перерозподіл між помірним (збільшився з 14,29 % до 29,87 %,  $p < 0,05$ ) та вираженим дисбіозом (зменшився з 72,73 % до 42,86 %,  $p < 0,05$ ).

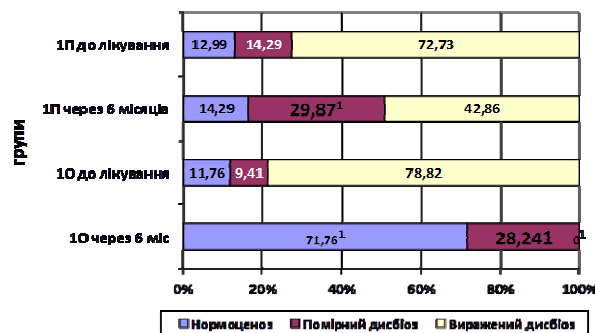


Рис. 4. Розподіл станів біоценозу піхви у обстежених пацієнток в динаміці

Примітка. <sup>1</sup> – різниця щодо вихідного стану достовірна ( $p < 0,05$ ).

**Висновки:** Таким чином, запропонований підхід до ведення жінок з рецидивом доброякісної патології шийки матки призводить до нормалізації показників місцевого імунітету та мікробіоти піхви, що покращує прогноз лікування вказаної категорії пацієнток.

У той же час потребує подальших досліджень питання можливості використання МІЛ-терапії при доброякісній патології шийки матки до проведення деструкції патологічних осередків, або як окремого методу лікування.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Патология шейки и тела матки. Руководство для врачей / Под ред. проф. **Коханевич Е.В.** – Нежин: Гидромакс, 2009. – 352 с.
2. **Чайка В.К.** Захворювання шийки матки: навчальний посібник / Під ред. члена-кор. НАМНУ проф. Чайки В.К. – Донецьк, 2011. – 282 с.
3. Cancer statistics, 2006 / [A. Jemal, Siegel R., E. Ward et.al.]// Cancer J Clin. – 2006. – Vol. 56. – P. 106-130.
4. **Громова А.М.** Частота захворювань шийки матки в Полтавській області/ А.М. Громова, Е.І. Крутикова// Вестник проблем биологии и медицины. – 2002. – №1. – С.5-9.
5. **Волошина Н.Н.** Организация скрининга рака шейки матки в Украине/ Н.Н. Волошина// Тезисы Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика – проблемы и перспективы». – М., 2011. – 145 с.
6. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system / L.S. Massad, Y. C. Collins, P.M. Meyer // Gynecol. Oncol. – 2001. – Vol. 82. – P.516-522.
7. **Анكيرская А.С.** Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций влагалища/ А.С. Анكيرская, В.В. Муравьева// Cons. medic. – 2005. – № 3. – С. 206-210.
8. **Яковлева И.А.** Морфология и гистогенез дисплазий шейки матки// И.А. Яковлева, А.П. Черный// Арх. пат. – 1989. – №6. – P. 32-37.
9. **Волошина Н.Н.** Скрининг и профилактика рака шейки матки/ Н.Н. Волошина, Н.А. Волошин. – Запорожье: Печатный Мир, 2010. – 155 с.
10. Гуморальный иммунный ответ у пациенток с цервикальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека высокого риска / И.Л. Батурина, И.Ю. Орнер, К.В. Никушкина // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 4, вып.1. – С. 27-33.
11. Эктопия шейки матки: клиника, иммунные механизмы, диагностика и лечение/ С.В. Кудинов [и др.]. – Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2007. – 168с.
12. **Stanley M.** Immune responses to human papillomavirus/ M. Stanley// Vaccine. – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 516-522.
13. **Кудинов С.В.** Иммуннофизиологические характеристики женщин репродуктивного возраста в норме и патологии: автореф. дис. канд. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук/ С.В.Кудинов. – Науч.-исслед. ин-т клин. иммунологии СО РАМН. – Тюмень, 2006. – 18 с.
14. **Прилепская В.Н.** Вирус папилломы человека: современный взгляд на проблему/ В.Н. Прилепская// Медицинский вестник. – 2007. – Т. 414, № 29. – С. 9-10.
15. Кольпоскопия в диагностике заболеваний гениталий / С.И. Роговская, Т.Ф. Татарчук, Н.М. Подзолкова: Учебное пособие. – Москва, Киев, 2011. – 32 с.
16. Клиническая кольпоскопия. Иллюстрированное руководство / Б.С.Апгар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер: [пер. с англ. под. общей ред. В.Н. Прилепской]. – М.: Практическая медицина, 2012. – 496 с.
17. **Saha R.** Correlation of cervical cytology with cervical histology/ R. Saha, M. Thapa// Kathmandu Univ. Med. J. – 2005. – Vol. 3, № 3. – P. 222-224.
18. Chlamydia trachomatis and papillomavirus infection in women with cytohistological abnormalities in uterine cervix / Deluca G.D., Marin H.M., Schelover E. [et al.] // Medicina. – 2006. – Vol. 66. – № 4. – P. 303-306.
19. Предрак шейки матки / Г.Н. Минкина, И.Б. Манухин, Г.А.Франк. – М., 2001. – С. 69-72.
20. **Прилепская В.Н.** Патология шейки матки и генитальные инфекции / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
21. Эктопии и эрозии шейки матки / В.Н. Прилепская, Е.Б. Рудакова, А.В. Кононов. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 93с.
22. **Потапов В.О.** Особенности рецепторного аппарата эпителию шейки матки у жінок, інфікованих вірусом папіломи людини, що застосовують оральні контрацептиви/ В.О. Потапов, Т.Р. Стрельцова// Медичні перспективи. – 2007. – Т. 12. – № 3. – С. 50.
23. Frequency of recurrence after surgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 1-3/ Nomenini R.S., Kamikabeya T.S., Adad S.J. [et al.] // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2012. – Vol. 33, № 3. – С. 245-248.
24. Применение лечебно-диагностических магнито-инфракрасно-лазерных аппаратов типа «МИЛТА-Ф» в медицинской практике: Пособие для врачей. Издание второе, переработанное, дополненное. МІЛ-терапия / Буйлин В.А., Алексеев Ю.В., Антонова Г.А. [и др.]. – М., 2001. – 86 с.

Надійшла 20.03.2014 р.

Рецензент: проф. І.В. Лоскутова