

## ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ФАГОЦИТУЮЧИХ МАКРОФАГІВ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ЦЕРВІКАЛЬНУ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНУ НЕОПЛАЗІЮ ЛЕГКОГО СТУПЕНЮ НА ПЕРШОМУ РІВНІ НАДАННЯ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ

В.В. Бибик

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

### Вступ

В теперішній час цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN) є одним з найпоширеніших предракових захворювань матки, при цьому за даними різних епідеміологічних досліджень, на дану патологію страждають від 1,5% до 20% жінок [5-7, 10, 12-17, 19, 21]. Актуальність проблеми обумовлена також прогресуючим збільшенням розповсюдженості даного захворювання серед жінок молодого, найбільш працездатного віку, а також високою частотою переходу дисплазії у преінвазивні карциноми та ранні форми раку, яка за даними різних авторів, коливається від 40 до 64% [3, 4, 18, 20]. Тому детальне вивчення патогенезу та розробка раціональних підходів до лікування даної патології має велике практичне значення для сучасної медицини.

Як було показано у сучасних наукових роботах, в основі патогенезу багатьох хвороб, в тому числі гінекологічної сфери, важливе значення належить порушенням з боку імунологічного гомеостазу організму [1, 9]. У наших попередніх роботах було встановлено залежність порушень імунних показників, зокрема показників клітинної ланки імунітету в залежності від ступеня CIN [2]. Однак подальшого дослідження потребують інші важливі ланки імунної відповіді при розвитку CIN, зокрема система фагоцитуючих макрофагів (СФМ) та її можливі зміни при різних ступенях тяжкості цього захворювання.

**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 показників СФМ у жінок, хворих на CIN I на першому рівні надання медико-санітарної допомоги.

### Матеріали і методи дослідження

Під наглядом знаходилося 42 жінки у віці від 25 до 55 років, в яких було діагностовано CIN I. Діагноз CIN I виставляли, виходячи з даних анамнезу, клінічних та лабораторних досліджень, огляду шийки матки, бімануального дослідження, розширеної кольпоскопії, цитологічного дослідження зіскобів з ектоцервіксу та ендоцервіксу, 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" [11]. Спостереження проводилось під час профоглядів працюючих жінок репродуктивного віку у сільській місцевості північних районів Луганської області (Сватівський, Білокуракінський, Троїцький та Старобільський райони).

Для реалізації мети дослідження поряд із загальноприйнятим обстеженням всім хворим здійснювали імунологічне дослідження, спрямоване на аналіз функціонального стану СФМ. При цьому для оцінки спроможностей макрофагальної/моноцитарної ланки імунної відповіді застосовували метод фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) периферичної крові, як найбільш придатний для проведення досліджень у клінічній практиці. Використовували оригінальний чашковий метод вивчення ФАМ [17] з аналізом наступних фагоцитарних показників: фагоцитарного індексу (ФІ), фагоцитарного числа (ФЧ), індексу атракції (ІА) та індексу перетравлення (ІП). При цьому вважали, що ФІ – це кількість фагоцитуючих моноцитів на 100 моноцитів, виділених із периферичної крові хворого (у %), ФЧ – це середня кількість мікробних тіл, поглинутих 1 моноцитом, що фагоцитують, ІА – кількість мікробів, що знаходиться у фазі прилипання (адгезії) до 1 моноцита (середній показник, у %), та ІП – кількість мікробів у фазі перетравлення на 100 моноцитів [17]. В якості об'єкту фагоцитозу використовували живу добову культуру тест-штаму Staph. aureus (штам 505). Дослідження показників ФАМ здійснювали до початку та після завершення лікування.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою багатофакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2010, Microsoft Excel Stadia 6.1./prof та Statistica [8].

#### Отримані результати та їх обговорення

При обстеженні жінок, хворих на CIN I, було виявлено, що специфічні скарги з'являла 31 (73,8%) жінка, 11 (26,2%) жінок, хворих на CIN I, скаржилися на порушення менструальної функції, патологічні виділення з піхви, які супроводжуються періодичним больовим синдромом, 7 (16,7%) жінок мали скарги загального характеру (дискомфорт в області геніталій та незначні рідкі болі внизу живота, незначні виділення тощо). Крім того, 39 (92,9%) досліджених жінок несистематично проходять онкопрофогляд, а лише 3 (7,1%) 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 5 (11,9%) жінок, гіперемія ендо- та екзоцервіксу – у 7 (16,7%) пацієнток. При кольпоскопії у 16 (38,1%) жінок було виявлено ектопія (ектропіон) циліндричного епітелію, у 14 (33,3%) жінок - незакінчена зона трансформації, у 9 (21,4%) пацієнток – ендо- та екзоцервіцити, у 6 (14,3%) жінок - наботові кісти, у 6 (14,3%) жінок - патологічні суди, які мляво реагують на 3% розчин оцтової кислоти (розширені, видовжені, деревоподібні тощо). Проба Шиллера (розчин Люголю) була негативною та слабонегативною у 19 (45,2%) випадків, поля дисплазії були помітні майже у кожній другій дослідженій жінки. Кожній жінці, яка мала кольпоскопічні відхилення, було взято два зіскоби за допомогою цервікобраншів (з едоцервіксу - внутрішньої поверхні цервікального каналу та екзоцервіксу – наружної поверхні). Цитологічно в ендокервіксі превалювали неоплазія легкого ступеню циліндричного епітелію, а в екзоцервіксі – 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 відправ-

лено 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 проведенні спеціального імунологічного дослідження до початку лікування хворих з діагнозом дослідженні ФАМ у жінок, хворих на CIN I до початку лікування було встановлено, що відмічається наявність зниження проаналізованих індексів ФАМ, що свідчить про пригнічення макрофагально-моноцитарної ланки імунної системи. Так, у жінок, хворих на CIN I до початку лікування ФІ складав в середньому  $(18,5 \pm 0,5)\%$ , що було в 1,55 рази менш норми  $(28,6 \pm 0,5\%, P < 0,01)$ ; ФЧ у осіб з даним діагнозом дорівнювало в середньому  $2,75 \pm 0,15$ , що було менш норми в 1,45 рази  $(4,0 \pm 0,15, P < 0,01)$ ; ІА у обстежених жінок в цей період обстеження складав в середньому  $(11,0 \pm 0,4)\%$ , що було в 1,53 рази нижче норми  $(16,9 \pm 0,5\%, P < 0,01)$ ; ІП у хворих жінок складав  $(15,3 \pm 0,5)\%$ , що було в 1,73 рази менше норми  $(26,5 \pm 0,7\%, P < 0,001)$ .

При дослідженні показників ФАМ на момент завершення лікування було встановлено, що у жінок, хворих на CIN I, які знаходилися під наглядом, вивчені індекси ФАМ, незважаючи на позитивну динаміку, залишалися вірогідно нижче норми. Так, після завершення лікування ФІ складав в середньому  $(23,1 \pm 0,5)\%$ , що було в 1,24 рази менш норми для даного показника; ФЧ дорівнювало в середньому  $3,03 \pm 0,15$ , що було менш норми в 1,32 рази  $(P < 0,05)$ ; ІА у обстежених жінок в цей період обстеження складав в середньому  $(13,8 \pm 0,4)\%$ , що також було нижче відповідного значення у практично здорових осіб в 1,22 рази, в той час як ІП у даних хворих жінок після завершення лікування складав  $(19,2 \pm 0,6)\%$ , що було в 1,38 рази менше норми  $(P < 0,05)$ .

Отже, отримані дані свідчать про недостатню ефективність застосування загальноприйнятого лікування жінок, хворих на CIN I, що дозволяє рекомендувати вивчення ефективності застосування імуноактивних препаратів при терапії жінок з даною патологією.

#### Висновки

1. У даній роботі наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуальної наукової задачі в галузі акушерства та гінекології – підвищення ефективності лікування жінок, хворих на CIN I.

2. До початку лікування у жінок, хворих на CIN I, відмічалось пригнічення функціонального стану СФМ, що лабораторно підтверджувалося пригніченням показників ФАМ. Так, у жінок, хворих на CIN I до початку лікування ФІ був в 1,55 рази менш норми ( $P < 0,01$ ); ФЧ - в 1,45 рази ( $P < 0,01$ ); ІА - в 1,53 рази ( $P < 0,01$ ); ІП - в 1,73 рази менше відповідного показника норми ( $P < 0,001$ ).

3. На момент завершення лікування у жінок, хворих на CIN I відмічалась позитивна динаміка з боку вивчених показників ФАМ, однак при цьому вивчені показники залишалися вірогідно нижче норми: ФІ - в 1,24 рази ( $P < 0,05$ ), ФЧ - в 1,32 рази ( $P < 0,05$ ); ІА - в 1,22 рази ( $P < 0,05$ ), ІП - в 1,38 рази менше норми ( $P < 0,05$ ).

4. Результати проведених досліджень дають підставу вважати використання сучасних імуноактивних препаратів в комплексній терапії ( $P < 0,05$ ) доцільним та перспективним.

#### Література

1. Аширафян Л.А. Молекулярно-біологічні аспекти злоякісної трансформації цервікальних інтраепітеліальних неоплазій / Л.А. Аширафян // *Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний*. М. – 2007. – С. 440-441.
2. Бибик В.В. Показники клітинної ланки імунітету у жінок, хворих на цервікальну інтраепітеліальну неоплазію легкого ступеню на першому рівні надання медико-санітарної допомоги / В.В. Бибик // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: збірник наукових праць*. – Київ; Луганськ, 2014. – Вип. 1 (121). – С. 91-100.
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 і профілактика рака шийки матки / Н.Н. Волошина // *Запорожье: Печатный Мир*, 2010. – 155 с.
5. Воробійова Л.І. Проблеми патології шийки матки в Україні: аналітичний огляд наукової літератури / Л.І. Воробійова // *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 // *Здоровье женщины*. – 2011. – № 7 (63). – С. 208-209.
7. Каратюк Т.И. Клинико-диагностические особенности цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Каратюк Т. И.; Омская ГМА. – Омск, 2011. – 22 с.

8. 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.

9. Мусаева К.М. Иммуногенетические особенности фоновых и предраковых заболеваний шейки матки / К. М. Мусаева // *Вестник Российского Университета дружбы народов*. – 2008. – № 5. – С. 209-212.

10. Минкина Г.Н. Мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Г.Н. Минкина // *Патология шейки матки и генитальные инфекции* / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпрессинформ, 2008. – С. 8-15.

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

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

13. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия / С.И. Роговская. – ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 120 с.

14. Рудакова Е.Б. Папилломавирусная инфекция и влагалищный микробиоценоз / Е.Б. Рудакова // *Здоровье женщины*. – 2012. – № 5 (71). – С. 26-28.

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

16. Таран О.А. Особенности патогенеза интраэпителиальной цервикальной неоплазии / О.А. Таран, Г.В. Чайка // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2012. – С. 22-24.

17. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А. Гаврилова // *Лабораторное дело*. – 1990. – № 9. – С. 27 - 29.

18. Фролова И.И. Аспекты этиологии и патогенеза цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки / И.И. Фролова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 78-86.

19. Elit L. Cervical cancer in the older woman / L.Elit // *Maturitas*. – 2014. – [Epub ahead of print].

20. Martínez G.G. Natural history of the infection for human papillomavirus: an actualization / G.G. Martínez, J.N. Troconis // *Invest Clin*. – 2014. – Vol. 55 (1). – P. 82-91.

21. Sahasrabudhe V. Human papillomavirus and cervical cancer biomarkers for improved prevention efforts / V. Sahasrabudhe, P. Luhn, N. Wentzensen // *Future Microbiology*. – 2011. – Vol. 6 (9). – P. 1083-1098.

## Резюме

**Бибик В.В.** Показники системи фагоцитуючих макрофагів у жінок, хворих на цервікальну інтраепітеліальну неоплазію легкого ступеню на першому рівні надання медико-санітарної допомоги.

Вивчені показники системи фагоцитуючих макрофагів (СФМ) шляхом дослідження фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) у жінок, хворих на цервікальну інтраепітеліальну неоплазію легкого ступеню. Встановлено, що до початку лікування у жінок, хворих на цервікальну інтраепітеліальну неоплазію мало місце зниження показників ФАМ, що свідчило про пригнічення СФМ. Застосування загальноприйнятої терапії не обумовлює повної нормалізації вивчених показників ФАМ.

**Ключові слова:** система фагоцитуючих макрофагів, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, легкий ступінь, загальноприйняте лікування.

## Резюме

**Бибик В.В.** Показатели системы фагоцитирующих макрофагов у женщин с цервикальной неоплазией легкой степени на первом уровне оказания медико-санитарной помощи.

Изучены показатели системы фагоцитирующих макрофагов (СФМ) путем исследования фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени тяжести. Установлено, что до начала лечения у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени тяжести наблюдалось снижение показателей ФАМ, что свидетельствовало об угнетении функционального состояния СФМ. Применение общепринятой терапии не обуславливает полной нормализации изученных показателей ФАМ.

**Ключевые слова:** система фагоцитирующих макрофагов, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, легкая степень тяжести, общепринятое лечение.

## Summary

**Bibik V.V.** Indexes of system of phagocytic macrophage in women with cervical intraepithelial neoplasia grade I on the first level of health care.

Indexes of system of phagocytic macrophage (SPM) by the study of phagocytic activity of macrophages (PAM) at the immunity in women with cervical intraepithelial neoplasia grade I was studied. It is set that before treatment of the immunity in women with cervical intraepithelial neoplasia grade I was reduced the indexes of PAM, that testified to oppression of a functional condition SPM. Application general treatment in complex of treatment don't provided normalisation of PAM indexes.

**Key words:** system of phagocytic macrophage, cervical intraepithelial neoplasia, grade I, general accepted treatment.

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

УДК 616.32.44-005/39

**ВИВЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ**

О.В. Єрмоленко

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

## Вступ

Відомо, що для України в цілому, та зокрема великого промислового регіону Донбасу характерно підвищений рівень захворюваності на хронічну патологію шлунково-кишкового тракту, поперед усього серед людей молодого, найбільш працездатного віку, особливо тих, що працюють в шкідливих умовах виробництва або постійно мешкають поблизу індустріальних виробництв, які є джерелами екологічного забруднення довкілля. Однією з найбільш розповсюджених та актуальних хвороб сучасної гастроентерології є гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) [11, 12]. За останні десятиліття спостерігається тенденція до зростання захворюваності та поширеності цієї патології. Супровідним захворюванням, яке може істотно впливати на перебіг та прогресування ГЕРХ, є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [9, 10]. Часте поєднання ХОЗЛ та ГЕРХ пояснюють формування наступного патогенетичного кола: ГЕРХ, унаслідок прямої дії соляної кислоти, пепсину та інших ферментів шлункового соку, та ініціювання езофагобронхіального рефлюксу, сприяє розвитку бронхоспазму і запального процесу в бронхах, а препарати, що застосовуються при ХОЗЛ, індукують прогресування ГЕРХ (сприяння релаксації нижнього сфінктера стравоходу) [13]. В сучасній літературі достатньо вивчене питання лікування хворих з ГЕРХ, але відсутні данні лікування даної сполученої патології. Тому нашу увагу привернуло питання терапії пацієнтів з ГЕРХ на тлі ХОЗЛ. При розробці раціональних підходів до лікування хворих зі сполученою патологією ШКТ та ХОЗЛ нами встановлена можливість використання препарату урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) – урсофальк та інгібітор протонного насосу – езолонгу.