

DOI: 10.52705/2788-6190-2024-01-06
УДК 618.146-08

Оптимізація лікування рецидивуючих захворювань шийки матки на етапі прегравідарної підготовки

І. Ю. Костюк, О. А. Ковалишин

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування рецидивуючих фоно-вих захворювань шийки матки на підставі вивчення основних клініко-функці-ональних, біохімічних, імунологічних і мікробіологічних змін, а також удоско-налення алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Було проведено комплексне клініко-функціональне і ла-бораторне обстеження 120 жінок віком 20–40 року з рецидивуючими фонови-ми захворюваннями шийки матки: ектопія шийки матки, лейкоплакія і папіло-ма шийки матки, які розвинулися на тлі урогенітальної інфекції. Усіх пацієнток було розподілено на чотири групи залежно від використовуваних лікувальних заходів. Були застосовані клінічні, інструментальні, мікробіологічні, імуноло-гічні, цитологічні та статистичні методи дослідження.

Результати. У пацієнток із рецидивуючими фоновими захворюваннями шийки матки наголошується дисбаланс з боку клітинного і гуморального імунітету, а також декомпенсовані зміни функціонального стану фагоцитозу і цитокі-нового статусу. Це обумовлено негативним впливом хронічної урогенітальної інфекції, що підтверджується високою частотою обсіменіння статевих шляхів патогенною і умовно-патогенною мікрофлорою.

Отримані результати є обґрунтуванням для проведення специфічної підго-товки з обов'язковим використанням імунокорекції і санації статевих шляхів. Клінічні ознаки захворювання у всіх обстежених хворих спостерігали протя-гом 2–4 тиж від початку лікування. Вони супроводжувалися нормалізацією картини мазків зішкрібного матеріалу з уретри, піхви, каналу шийки матки: зменшенням числа лейкоцитів, кількості слизу, зниженням дріжджового мі-целія, зменшенням числа коків, дрібних паличок, появою значної кількості лактобактерій. Елімінація патогенного агента, що встановлюється на підста-ві полімеразної ланцюгової реакції, була досягнута у майже у всіх пацієнток, включених в обстеження протягом 6 тиж після початку лікування, що свідчить про ефективність індивідуально проведеного лікування.

Заключення. Використання запропонованого алгоритму лікувально-профі-лактичних заходів у пацієнток з рецидивуючими фоновими захворюваннями шийки матки сприяє менш вираженій запальній реакції навколишніх тканин,

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | Perinatology and reproductology: from research to practice

скороченню терміну загоєння рани, утворенню тонкого і малопомітного рубця, закінченості епітелізації дефекту до п'ятої доби, мінімальному некрозу тканин, слабко вираженої запальної реакції і розвитком грануляційної тканини і повній епітелізації рани через 7–10 днів.

Віддалені результати запропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів (до 1 року) свідчать про відсутність аномальної кольпоскопічної картини, мінімальний рецидив (1 випадок) при одночасній нормалізації мікробіоценозу статевих шляхів і місцевого імунітету. Це дозволяє рекомендувати дану методику для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: захворювання шийки матки, рецидив, лікування, прегравідарна підготовка.

Сучасні широкомасштабні дослідження продемонстрували, що рецидивуючі фонові захворювання шийки матки (РФЗШМ) є чинниками розвитку передракового процесу і раку шийки матки, що призводять до істотного зниження фертильності та інвалідизації хворих [1–3]. Найбільш істотний вклад в рецидив фонових процесів шийки матки надають поєднання вірусних і бактеріальних інфекцій, лікування яких недостатньо ефективно. Причиною повторного інфікування і рецидиву генітальних інфекцій є порушення локальної протиінфекційної резистентності слизових оболонок піхви на тлі розвитку вторинного імунodefіциту [4–6].

Своєчасна діагностика й адекватно проведене лікування дозволяють в більшості випадків активно попередити розвиток дисплазії шийки матки (ШМ) і можливо раку ШМ. Сучасні методи терапії фонових захворювань ШМ включають системне і місцеве лікування, що направлене як на пригнічення патогенного агента, так і на відновлення локальних імунних процесів у слизових оболонках і індукцію реакцій імунітету на рівні організму [7–9].

Великі перспективи відкриваються перед імунотерапією, яка дозволяє модулювати імунну відповідь, не лише стимулюючи, але і пригнічуючи небажані реакції. Сьогодні, враховуючи накопичений досвід використання різних комбінацій і схем імунотропних препаратів, актуальним є вирішення низки клінічних завдань, зокрема оптимальних схем застосування імунотерапії з урахуванням стану системних і локальних імунних процесів, особливостей фонового захворювання ШМ і профілю супутніх захворювань, визначення ключових показників імунного статусу для контролю ефективності лікування і запобігання ранньому рецидиву захворювання. Проте дослідження в цьому науково напрямку є поодинокими і несистематизованими. Усе це, безумовно, свідчить про актуальність вибраного наукового напрямку.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування РФЗШМ на підставі вивчення основних клініко-функціональних, біохімічних, імунологічних і мікробіологічних змін, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено комплексне клініко-функціональне і лабораторне обстеження 120 жінок віком 20–40 років із РФЗШМ: ектопія ШМ, лейкоплакія і папілома ШМ, які розвинулися на тлі урогенітальної інфекції (УГІ). Усіх пацієнток було розподілено на чотири групи залежно від застосування лікувальних заходів:

- 1 група – 30 жінок із РФЗШМ, які отримували лазерокоагуляцію;
- 2 група – 30 жінок із РФЗШМ, які отримували окрім лазерокоагуляції імунотропну терапію;

- 3 група – 30 жінок із РФЗШМ, які отримували кріодеструкцію;
- 4 група – 30 жінок із РФЗШМ, які отримували окрім кріодеструкції імунотропну терапію.

Критерії включення у дослідження – наявність фонового захворювання (ерозія, ектопія на фоні ендометріоїдних зростань), підтвердженими при кольпоскопічному дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- вік до 20 і старше 40 років;
- вагітність і лактація;
- запальні процеси репродуктивної системи у стадії загострення;
- онкологічні (carcinoma in situ, мікроінвазивний і інвазивний рак) і диспластичні зміни ШМ.

Окрім вивчення анамнезу, об'єктивної оцінки соматичного і гінекологічного статусу застосовували бактеріоскопічні та бактеріологічні дослідження за загальноприйнятими методиками.

Для вивчення біоценозу піхви використано такі методи, як амініотест, визначення рН-піхви і «ключових клітин». Імунофлуоресцентний метод та метод ПЛР-аналізу застосовували для виявлення паравенеричних збудників (хламідій, мікоплазм, уреаплазм) і контролю лікування виявленої урогенітальної патології. Для з'ясування стану слизової оболонки вагінальної частини ШМ обстеженим пацієнткам проводили просту і розширену кольпоскопію.

Цитологічне дослідження зішкрібків з поверхні ШМ і каналу шийки матки проводили шляхом вивчення мазків, узятих у вигляді зішкрібків з поверхні вагінальної частини ШМ і каналу шийки матки, зафарбованих за Паппенгеймом. Усім жінкам з виявленою патологією ШМ проводили прицільну біопсію з осередків ураження під контролем кольпоскопії. Оцінювання результатів здійснювали за загальноприйнятою класифікацією. Біохімічні методи досліджень вагінального вмісту включали визначення концентрації загального білка, вмісту сечовини, глюкози, пірвіноградної і молочної кислот та активності лактатдегідрогенази за загальноприйнятими методиками.

Імунологічні методи дослідження проводили за загальноприйнятими методиками. У дослідженні серед показників системного імунітету вивчали тільки в сироватці крові вміст CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ і CD23+. У сироватці крові і в відокремлюваному з каналу шийки матки визначали вміст лізоциму, активність β-лізину, показники фагоцитозу (ФП – відсоток клітин, що вступили у фагоцитоз від 100 клітин), фагоцитарного числа (ФЧ – середнє число об'єктів фагоцитозу, поглинених одним фагоцитом; ФІ – фагоцитарний індекс, який обчислювали за формулою $\text{ФЧ}/\text{ФП} \times 100\%$) та вміст імуноглобулінів класу А, М, G. Тільки у відокремлюваному з каналу шийки матки досліджували концентрацію секреторного імуноглобуліну А (Ig A).

Додатково проводили вивчення основних параметрів цитокінового статусу: інтерлейкінів (ІЛ) – ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, ІНФ-γ у сироватці крові та у відокремлюваному з каналу шийки матки.

Статистичне оброблення матеріалів дослідження проводили з використанням пакету прикладних програм «Statistica for Windows» відповідно із загальноприйнятими стандартами математичної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діагностика рецидивуючих фокових захворювань ШМ є достатньо складним питанням, що потребує комплексного підходу. Верифікацію діагнозу РФЗШМ проводили на підставі комплексного обстеження з використанням традиційних клініч-

них прийомів, загальноприйнятих і спеціальних лабораторних методів дослідження, інструментальних даних, а також з урахуванням результатів динамічного спостереження за хворими. Діагноз у всіх хворих відповідав клініко-морфологічним критеріям класифікації ВООЗ 10-го перегляду (2019 р.) Міжнародної статистичної класифікації хвороб (МКХ-X, 2022), що оновлена Міжнародною асоціацією з патології ШМ і кольпоскопії в 2023 р., належав до запальних хвороб ШМ – N 72.0 (ерозія, ектопія з цервіцитом, ендочервіцит), лейкоплакії ШМ (N 88.0). Діагноз був підтверджений за допомогою розширеної кольпоскопії, цитологічним і гістологічними дослідженнями матеріалу біопсії:

- 1) кольпоскопічна картина, відповідна «ніжним», «грубим» змінам епітелію;
- 2) зміна шаруватості і диференціювання клітин ектоцервіксу.

Середній вік обстежених жінок у 1-й групі становив $24,3 \pm 0,6$ року; у 2-й групі – $25,1 \pm 0,3$; у 3-й групі – $24,8 \pm 0,5$ і в 4-й групі – $25,3 \pm 0,7$ року. Більшість жінок всіх чотири груп були віком від 20 до 29 років (81,7%). Серед обстежених молоді жінки (20–22 років) становили 8,3% і віком понад 30 років – 10,0% відповідно.

У плані загальних закономірностей розвитку пухлинного процесу сьогодні особливо увагу приділяють характеристичні місцевих змін, які передують розвитку диспластичних процесів і розглядають як важливий ендегенний чинник місцевого характеру, що спричинює ризик розвитку раку [10–12].

З анамнезу обстежуваних жінок встановлено низку перенесених гінекологічних захворювань, що має суттєве значення в генезі патології ШМ. У структурі гінекологічних захворювань звертає на себе увагу високий відсоток перенесених запальних захворювань статевих органів (сальпінгофорит 23,3% і 26,7%); порушення мікробіоценозу статевих шляхів (від 50,0% до 60,0% відповідно); порушення менструальної функції (від 13,3% до 20,0%) і лейоміома матки (від 10,0% до 16,7%).

Решта всіх варіантів генітальної патології зустрічалася в поодиноких випадках (від 3,3% до 6,7%). Водночас були прооперовані з приводу гінекологічної патології 7 (5,8%) обстежуваних пацієнток. Аднексектомії (з приводу кісти яєчника) були проведені 5 (4,2%) жінкам, тубектомія (з приводу позаматкової вагітності) – 2 (1,7%).

Виходячи з результатів репродуктивного анамнезу слід відзначити, що у більшості пацієнток усіх чотирьох груп (73,3%) в анамнезі були 1 і 2 пологів, а також артифіційні аборти (від 40,0% до 46,7%). Жінок із нереалізованим репродуктивним анамнезом було відповідно від 10,0% до 16,7% по групах. Мимовільні переривання вагітності фіксували лише в поодиноких випадках (від 3,3% до 10,0%). Серед ускладнень попередніх вагітностей у всіх групах відповідно були ранній гестоз легкого і середнього ступеня – від 6,7% до 20,0%;

- преєклампсія легкого і середнього ступеня – від 28,3% до 33,3%;
- загроза переривання вагітності – від 35,0% до 41,0%;
- порушення мікробіоценозу статевих шляхів – від 36,7% до 43,8%;
- гестаційна анемія – від 40,0% до 48,6%.

Пологи закінчилися у строк у більшості (93,3%) жінок всіх груп дослідження. Пологи ускладнилися передчасним вилиттям навколоплідних вод (від 38,3% до 40,0%); аномаліями пологової діяльності (від 13,3% до 15,4%) і травмами ШМ (від 12,5% до 16,3%). Ці дані дозволяють погодитися з думкою низки авторів про наявність обтяженого репродуктивного анамнезу у жінок з патологією ШМ, особливо в плані травматизації ШМ при розродженні (від 12,5% до 16,3%) [13–15].

Значна частка хворих, включених в дослідження, відчували себе практично здоровими, не планували лікуватися і зверталися по медичну допомогу у зв'язку із

затримкою місячних, за довідкою про стан здоров'я, за направленням на аборт або при проходженні профілактичного огляду.

Достатньо цікавим є той факт, що тільки 20,8% пацієнток мали специфічні скарги, характерні для патологічних змін ШМ. При вивченні клінічних симптомів у більшості обстежених жінок не вдалося виявити яких-небудь відхилень в самопочутті. Основні скарги серед обстежених хворих, виявлені включали скарги на гіперсекрецію, на патологічні виділення, а також нетипові скарги. Слід зазначити, що під час аналізу скарг будь-яких патогномонічних для даної патології ознак виявити не вдалося, що відповідає літературним даним [16–18].

Було детально вивчено характер скарг пацієнток. Водночас їх відсутність фіксували у кожної другої пацієнтки (50,8%), а в кожному четвертому випадку (24,2%) вони були нехарактерними. Серед останніх найчастішим був больовий синдром, який порушував самопочуття і примушував звертатися до лікаря, спостерігався у 17 (14,2%) хворих. Найчастіше біль локалізувався внизу живота, в попереку, інколи в епігастральній області, мав непостійний характер. У деяких пацієнток біль спостерігався протягом тривалого періоду.

Серед нехарактерних скарг можна відзначити свербіж зовнішніх статевих органів, меноррагії, часте сечовипускання. Особливо слід виділити скарги хворих на гіперсекрецію – у 16 (13,3%) жінок. Загалом пацієнтки скаржилися на виділення із статевих шляхів різного характеру, при цьому переважали білі молочного кольору, інколи прозорі з неприємним запахом. Скарги на патологічні виділення (гноєсподібні білі і контактні сукровичні виділення) відзначено у 14 (11,7%) обстежених.

Безумовно, особливий інтерес представляє тривалість РФЗШМ. Так, ектопію ШМ найчастіше (55,1%) була від 1 до 5 року, також як і лейкоплакія (56,5%) і папілома ШМ (57,1%).

Дані візуального і пальпаторного дослідження, проведеного за допомогою дзеркал у ході бімануального гінекологічного дослідження, наведені нижче. У кожній групі з приблизно однаковою частотою зустрічалися пацієнти з мінімальними, вираженими і підозрілими змінами, що було пов'язане з приблизно однаковою частотою ектопії ШМ, що зустрічається, лейкоплакії ШМ, папіломи ШМ.

Слід зазначити, що в обстежених хворих практично не спостерігалось підвищеної кровоточивості і ранимої поверхні слизової оболонки ШМ, яка зазвичай спостерігається без вживання яких-небудь проб на еластичність тканини при проведенні гінекологічного огляду у хворих диспластичними процесами ШМ.

Аналіз візуальних змін свідчить про відсутність видимих ознак, що свідчать про наявність ракових змін, що вказує на правильність відбору груп хворих. У більшості обстежених хворих у всіх групах наголошувалися незначні зміни епітелію ШМ (49,2%). Деформація ШМ також спостерігалась з приблизно однаковою частотою у всіх групах (7,5%).

Дані пальпаторного дослідження ШМ свідчать, що практично у всіх пацієнток (від 76,7% до 86,7%) були відзначені пальпаторні зміни, серед яких частіше було діагностовано гіпертрофію ШМ (від 40,0% до 46,7%) порівняно з її деформацією (від 6,7% до 10,0%) і ущільненням (23,3% до 30,0%).

Найпоширенішим методом клінічної діагностики, що доповнює огляд ШМ в дзеркалах, є дворучне гінекологічне дослідження. Зіставлення проводилося з даними форми, величини і консистенції ШМ, характерними для нормального гінекологічного статусу. У багатьох пацієнток наголошувалися деформація, гіпертрофія та ущільнення шийки незначного ступеня, а також атрофія і укорочення шийки. Іс-

тотних відмінностей між групами обстежених хворих не наголошувалося. Це також свідчить про репрезентативність зроблених вибірок пацієнток, що відповідає вимогам доказової медицини.

Результати кольпоскопічного дослідження обстежених пацієнток продемонстрували наявність доброякісних кольпоскопічних змін на тлі вагініту, відповідних фоновим захворюванням ШМ, у всіх обстежених хворих. Крім того, у 36,7–40,0% обстежених жінок була виявлена аномальна кольпоскопічна картина – ніжна і груба «пунктація» і «мозаїка», тонка лейкоплакія. Водночас практично не відзначено відношення грубих змін епітелію, що відхиляються від норми, до зони трансформації.

Під час цитологічного дослідження частіше виявляли ознаки запалення, плоскоклітинної метаплазії, проліферації циліндрового епітелію. Внутрішньопризматичні вклучення півмісяцевої форми є патогномонічною ознакою при хламідіозі, а койлоцитоз вважається патоспецифічною морфологічною ознакою.

Аналізуючи результати клінічного обстеження пацієнток з фоновими захворюваннями ШМ, які страждають на УГІ, слід сказати, що поєднання цих захворювань може виникати у жінок у будь-якому віці, проте велика частка цих хворих перебуває в соціально активному, репродуктивному, віці. Можливу роль у розвитку фонових захворювань відіграють часта зміна статевого партнера, наявні запальні захворювання статевих органів, а також, можливо, наявні ендокринні захворювання й імунні порушення.

Привертає увагу, що багато пацієнток практично не пред'являли скарг, тому виявлення хворих з даною патологією має бути активним. Крім того, слід зазначити відсутність патогномонічних скарг, тобто захворювання має безсимптомний або малосимптомний перебіг. Отже, звичайний гінекологічний огляд недостатньо інформативний для аналізу характеру процесу. Для отримання чіткішої і об'єктивнішої інформації необхідні додаткові методи: розширена кольпоскопія і морфологічні методи дослідження, які є найбільш інформативними на сучасному етапі.

Сьогодні багато авторів віддають перевагу прицільній біопсії [19–20], яку ми проводили у всіх пацієнток. При цьому у жінок, які мали «грубі» кольпоскопічні зміни на цитограмі виявлена метаплазія плоского епітелію. У гістологічному матеріалі у пацієнток виявлені ознаки, що свідчать про слабку і помірну дисплазію. Клітинний атипізм у багатошаровому плоскому епітелії виявлявся сукупністю ядерних порушень, змінами ядерної цитоплазми співвідношення, поліморфізмом, почастишанням мітозів і змін в цитоплазмі, які спостерігалися у всіх обстежених хворих з цією патологією.

Отримані результати клініко-гістологічних паралелей вказують на переважання цитологічних ознак метаплазії плоского епітелію (від 16,7% до 23,3%), що є достатньо важливим моментом для вироблення тактики ведення таких пацієнток.

Отже, як свідчать результати проведеної клінічної характеристики, групи пацієнток були підібрані відповідно до мети і завдань справжнього наукового дослідження, що дозволяє отримати об'єктивні результати при використанні різних лікувально-профілактичних методик.

Згідно з результатами лабораторного обстеження пацієнток до лікування, в учасниць основних груп фіксували достовірні відмінності з боку більшості імунологічних показників. На особливу увагу заслуговує достовірне зниження низки параметрів клітинного імунітету: CD3+ ($p<0,05$); CD4+ ($p<0,05$); CD20+ ($p<0,05$) і CD16+ ($p<0,05$) при одночасному підвищенні абсолютного числа CD8+ ($p<0,05$) і CD23+ ($p<0,05$). Ці дані свідчать про наявність клітинної імуносупресії, обумовленої нега-

тивним впливом хронічної УГІ. Підтвердження цьому є достовірне зниження рівнів всіх класів імуноглобулінів, але в різному ступені вираженості ($p < 0,05$ і $p < 0,01$).

На особливу увагу заслуговують результати оцінювання функціонального стану фагоцитозу, особливо в плані вираженого достовірного зниження ($p < 0,01$) індексу завершеності, причому у всіх чотирьох групах. Серед параметрів інтерферонового статусу можна констатувати зниження у декілька разів спонтанної продукції ІФН ($p < 0,001$) і ІФН- γ ($p < 0,001$). Наведені дані вказують на негативний вплив хронічної УГІ на всі ланки системного імунітету у пацієнок із РФЗШМ. Відсутність достовірних відмінностей між основними чотирма групами підтверджує правильний розподіл пацієнок залежно від використовуваної методики для адекватного трактування отриманих результатів з дотриманням принципів доказової медицини.

Згідно з даними сучасної літератури достатньо інформативними є показники місцевого імунітету, особливо при патології ШМ. Результати оцінювання вмісту імуноглобулінів у вагінальних змивах до лікування констатують відсутність достовірних відмінностей у всіх чотирьох групах з боку вмісту IgG ($p > 0,05$) і sIgA ($p > 0,05$) при одночасному підвищенні рівня IgM ($p < 0,05$) і зниженні IgA ($p < 0,05$). Такий дисбаланс з боку показників місцевого захисту свідчить про зниження специфічного захисту у вагінальному відокремлюваному при РФЗШМ.

Крім того, були проаналізовані основні біохімічні показники у вагінальному відокремлюваному. При цьому достовірних відмінностей між основними групами не зафіксовано ($p > 0,05$). Серед основних аспектів загальної тенденції можна виділити достовірне зниження вмісту сечовини ($p < 0,05$); глюкози ($p < 0,05$); ЛДГ ($p < 0,05$), а також співвідношення лактат/піруват ($p < 0,05$). Ці дані вказують про зниження системи місцевого захисту у вагінальному відокремлюваному у пацієнок із РФЗШМ, що є достатньо важливим для розроблення комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Безумовно, велике значення має стан мікробіоценозу статевих шляхів, зміни якого є провідними в патогенезі патології. При цьому слід констатувати значний рівень кандидозної інфекції (від 30,0% до 43,3%); епідермального стафілокока (від 10,0% до 13,3%) і ентерококів (по 10,0% у кожній групі). Отримані результати свідчать про необхідність проведення специфічної підготовки до подальшого лікування пацієнок із РФЗШМ.

Отже, у пацієнок із РФЗШМ наголошується дисбаланс з боку клітинного і гуморального імунітету, а також декомпенсовані зміни функціонального стану фагоцитозу і цитокінового статусу. Це обумовлено негативним впливом хронічної урогенітальної інфекції, що підтверджується високою частотою обміненія статевих шляхів патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою. Отримані результати є обґрунтуванням для проведення специфічної підготовки з обов'язковим використанням імунокорекції і санації статевих шляхів.

Розв'язання клінічних ознак захворювання у всіх обстежених хворих спостерігалось протягом 2–4 тиж від початку лікування і супроводжувалося нормалізацією картини мазків зішкрібного матеріалу з уретри, піхви, ЦК, а саме:

- зменшенням числа лейкоцитів, кількості слизу,
- зникненням дріжджового міцелія,
- зменшенням числа коків, дрібних паличок,
- появою великого числа лактобактерій.

Елімінація патогенного агента, що встановлюється на підставі ПЛР, була досягнута у майже всіх пацієнок, включених в обстеження протягом 6 тиж після початку лікування, що свідчить про ефективність індивідуально проведеного лікуван-

ня. У поодиноких випадках при позитивній ПЛР-реакції на тлі відсутності клінічних ознак інфекції після проведеної антибіотикотерапії проводилося повторне лікування з використанням інших антибіотиків до досягнення негативації результатів ПЛР-діагностики.

За результатами проведеного комплексного лікування фонових захворювань ШМ і УГІ через 3 міс від початку дослідження були проведені повторні дослідження стану імунного статусу, місцевого імунітету, мікробіоценозу піхви у всіх обстежених хворих.

При зіставленні отриманих даних після проведеного лікування у більшості обстежених хворих удалося добитися нормалізації порушень Т-клітинної ланки імунітету. При цьому найбільшу ефективність фіксували після лікування, яке отримували пацієнтками 2 і 4 груп, що включала імунотропну терапію. Про це свідчать менш виражені достовірні відмінності між показниками різних груп при додатковому включенні у комплексне лікування імунотропної терапії. Особливо це доводять параметри клітинного і гуморального імунітету, фагоцитозу і інтерферонового статусу.

Основними особливостями отриманих результатів є достовірне зниження рівня імуноглобулінів М і А ($p < 0,05$) у пацієнток 1 і 3 груп, де використовувалися лише фізичні чинники дії. При додатковому вживанні імунотропної терапії (2 і 4 група) достовірні відмінності з контрольною групою були відсутні ($p > 0,05$). Серед широкого спектра біохімічних показників у вагінальних змивах слід вказати на достовірне зниження вмісту сечовини ($p < 0,05$), глюкози ($p < 0,05$), співвідношення лактат/піруват ($p < 0,05$) і ЛДГ у пацієнток 1 групи (лазерокоагуляція). Порівняно з цим додаткове вживання імунотропної терапії дозволило попередити достовірні зміни з боку параметрів, що вивчалися.

Аналіз змін основних біохімічних показників у вагінальному секреті через 3 міс лікування в 3 і 4 групах свідчить, що використання лише кріодеструкції не дозволяє повністю усунути декомпенсовані зміни з боку основних параметрів, а додаткове використання імунотропної терапії нормалізує біохімічні показники, що вивчаються, до рівня контрольної групи ($p > 0,05$).

На завершальному етапі тримісячного лікування були проаналізовані особливості мікрофлори статевих шляхів. При цьому у 2 і 4 групах можна констатувати (додаткове використання імунотропної терапії) високий рівень біфідо- (90,0–93,3%) і лактобактерій (80,0–83,3%) при одночасному зниженні обсіменіння патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою.

Через 6 міс від початку лікування декомпенсовані зміни з боку імунологічних показників носили мінімальний характер і торкалися лише 1 і 3 груп (самостійне використання лазерокоагуляції і кріодеструкції). При цьому відзначено достовірне зниження CD4+ і CD16+ ($p < 0,05$) при одночасному збільшенні кількості CD8+. З боку гуморального імунітету в цих групах мало достовірне зниження імуноглобуліну А ($p < 0,05$). Порівняно з цим всі параметри фагоцитозу були без достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Найбільш виражені зміни зберігалися при оцінюванні показників інтерферонового статусу у вигляді достовірного зниження спонтанної продукції інтерферону ($p < 0,05$), а також вмісту α - і γ -інтерферону ($p < 0,05$).

При оцінюванні основних параметрів місцевого імунітету навіть через 6 міс від початку лікування спостерігалось достовірне зниження вмісту IgA у вагінальному секреті пацієнток 1 і 3 груп ($p < 0,05$).

Характерною особливістю отриманих біохімічних параметрів у вагінальному секреті через 6 міс від початку лікування є відсутність достовірних відмінностей між

групами ($p > 0,05$). Істотних відмінностей з боку мікрофлори статевих шляхів через 6 міс лікування не виявлено.

Отже, додаткове включення імунотропної терапії в комплексне лікування фонових захворювань ШМ, як стимулятора природної продукції ІФН, сприяло нормалізації стану місцевого імунітету.

Тривалість ефекту проведеного комплексного лікування фонових захворювань у поєднанні з інфекціями, що передаються статевим шляхом, була підтверджена в ході контрольного кольпоскопічного дослідження пацієнток через 6 міс від початку лікування.

Через рік від початку дослідження аномальні кольпоскопічні картини не були виявлені в жодної пацієнтки, що отримували додаткову імунотропну терапію. Схожі результати були отримані при повторному цитологічному дослідженні.

У багатьох хворих у всіх групах, що отримували комплексну терапію, спостерігали позитивну динаміку морфологічних показників до повного одужання. Проте у деяких пацієнток груп 1 і 3 фіксували рецидиви фонових захворювань і погіршення стану. Крім того, у 2 пацієнток (по одній з груп 2 і 4) була виявлена алергічна реакція (свербіж, гіперемія слизової оболонки), яка вимагала тимчасового припинення вживання імунотропної терапії.

відсутність у 2 і 4 групах (додаткове використання імунотропної терапії) цитограм запалення, койлоцитозу і внутрішньоплазматичних включень. Решта всіх варіантів цитологічних результатів зафіксована в поодиноких випадках.

Спільною властивістю як лазерокоагуляції, так і кріодеструкції є можливість уникнути щоденного оброблення післяопераційної рани. Загалом для зменшення запальної реакції і зниження ризику розвитку ускладнень (приєднання вторинної інфекції) хворим із фоновими захворюваннями шийки після проведення хірургічного втручання рекомендується призначення антибактеріальної терапії.

Порівняно з традиційним хірургічним лікуванням як лазерокоагуляція, так і кріодеструкція характеризуються менш вираженою запальною реакцією оточуючих тканин, скороченим терміном загоєння рани і тоншим і малопомітним рубцем після проведення відповідних маніпуляцій. Рани ШМ, нанесені лазерокоагулятором, характеризуються до п'ятої доби вже закінченою епітелізацією дефекту, мінімальним некрозом, слабковираженою запальною реакцією в тканинах, слабким розвитком грануляційної тканини. Період загоєння після застосування лазерокоагуляції варіював від 15 до 30 діб, а після кріодеструкції – від 20 до 45 діб, при цьому відносна кількість ускладнень була також достовірна менше серед пацієнток 2 і 4 груп.

Слід зазначити, що при проведенні лікування з лазерокоагуляції і кріодеструкції в жодному випадку не було грубих опікових струпів, краї рани були чіткі. Кровотеч при проведенні маніпуляцій не наголошувалося. Рана була суха, не було ясного серозного відокремлюваного, характерного для інших методів лікування. Загоєння відбувалося під фібриновою плівкою, яка мимоволі відділяється через 7–9 днів. Не було необхідності в додатковому обробленні ранової поверхні ШМ препаратами для покращання репарації, загоєння. Зазвичай протягом перших 7–10 днів проходила неповна епітелізація, через 7–10 днів у більшості хворих, хто отримував комплексну терапію, спостерігалася епітелізація. Повну епітелізацію реєстрували зазвичай на 17–21 день при комплексній терапії і на 24–30 день – при ізольованому лікуванні.

Під час застосування лазерокоагуляції була відзначена повна епітелізація навіть після ексцизії гіпертрофованої, рубцевато-зміненої ШМ. Слід зазначити, що загоєння після видалення кандилом, папилом у середньому тривало близько 5 днів,

тому ці результати виключені. При обстеженні через 3 міс у 2 (6,7%) пацієнток 2 групи було виявлено рецидив процесу – лейкоплакії ШМ. Їм була проведена повторна лазерокоагуляція без ускладнень. Віддалені результати через 6 міс продемонстрували відсутність рецидивів. У 1 та 3 групах рівень рецидивів був вищий (10,0%).

Серед усіх типів ускладнень від лазерокоагуляції і кріодеструкції у хворих з різними формами РФЗШМ переважали такі ускладнення, як незначні кров'яні виділення із статевих шляхів після проведеного лікування. Проте їх частка була достовірно нижче у хворих, що додатково отримували імунотропну терапію. Це свідчить про спільну імунорегуляторну дію препаратів, які сприяють прискореній нормалізації типових місцевих реакцій на хірургічну дію, включаючи набряк, місцеву інфільтрацію тощо. Отже, як свідчать результати дослідження, ефективність і безпека комплексного фізіо- й імунотропного лікування була достовірно вище порівняно з ізольованими методами.

ВИСНОВКИ

Отже, як продемонстрували результати проведених досліджень, використання запропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у пацієнток із РФЗШМ сприяє менш вираженій запальній реакції оточуючих тканин, скороченню терміну загоєння рани, утворенню тонкого і малопомітного рубця, закінченій епітелізації дефекту вже до п'ятої доби, мінімальному некрозу тканин, слабко вираженій запальній реакції, слабким розвитком грануляційної тканини і повній епітелізації рани через 7–10 днів.

Віддалені результати запропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів (до 1 року) свідчать про відсутність аномальної кольпоскопічної картини, мінімальне рецидивування (1 випадок) при одночасній нормалізації мікробіоценозу статевих шляхів і місцевого імунітету. Це дозволяє рекомендувати дану методику для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

Optimization of treatment of recurrent diseases of servix is on the stage of pregravid preparation I. Yu. Kostyuk, O. A. Kovalishin

The objective: to promote efficiency of treatment of recurrent background diseases of servix on the basis of study of basic clinical-and-functional, biochemical, immunological and microbiological changes, and also improvement of algorithm of treatment-and-prophylactic measures.

Materials and methods. By us it was conducted complex clinical-and-functional and laboratory inspection 120 women in age 20–40 from recurrent background diseases of servix: ectopia of servix, leukoplakia and papilloma servix, which developed on a background a urogenital infection. All patients were up-diffused on four groups depending on in-use medical measures. Were used clinical, instrumental, microbiological, immunological, cytological and statistical.

Results. For patients with the recurrent background diseases of servix a disbalance is marked from the side of cellular and humoral immunity, and also decompensated changes of the functional state of phagocytosis and cytokine status. To our opinion it is conditioned by negative influence of chronic urogenital infection which is confirmed by high-frequency of semination of sexual ways pathogenic and de bene esse pathogenic by a microflora.

The got results are a ground for the conducting of specific preparation with the obligatory use of immunocorrection and sanation of sexual ways. The decision of clinical signs of disease for all inspected patients was observed during 2–4 weeks from the beginning of treatment and accompanied by normalization of picture of strokes of scraping material from an urethra, vagina,

cervical channel: diminishing of number of leucocytes, amount of mucus, disappearance of yeast mycelium, diminishing of number of cocci, shallow sticks, appearance of large number of lactobacterium. Elimination of pathogenic agent which is set on the basis of polymerase chain reaction was attained for almost all patients, plugged in an inspection during 6 weeks after the beginning of treatment which testifies to efficiency of the individually conducted treatment.

Conclusions. The use of the offered algorithm of treatment-and-prophylactic measures for patients with the recurrent background diseases of servix promotes the less expressed inflammatory reaction of surrounding tissue, to reduction of term of wound healing, formation of thin and barely visible scar, complete epithelialization of defect already to the fifth days, to minimum necrosis of tissue, poorly expressive inflammatory reaction and development of granulation tissue complete epithelialization of wound in 7–10 days.

The remote results of the offered algorithm of treatment-and-prophylactic measures (to 1 year) testify to absence of anomalous colposcopic picture, minimum relapse (1 case) at simultaneous normalization of microbiocenosis of sexual ways and local immunity. It allows to recommend this method for the wide use in a practical health protection.

Keywords: *disease of servix, relapse, treatment, pregravid preparation.*

Відомості про авторів

Костюк Ірина Юріївна – д-р філософії, пошукач кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: iren.kostjuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3689-3379

Ковалишин Оріся Анатоліївна – д-р мед. наук, доцент, декан медичного університету Львівського медичного університету. *E-mail: orusia75@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9710-0694

Information about the authors

Kostyuk Irina Yu. – Ph.D., department of obstetric, gynecology and perinatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: iren.kostjuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3689-3379

Kovalishin Orysia A. – a doctor of medical sciences, associate professor, dean of medical faculty of the Lviv medical university. *E-mail: orusia75@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9710-0694

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Andersch B., 2020. Treatment of bacterial vaginosis with an acid cream: a comparison between the effect of lactate-gel and metronidazole / B. Andersch, P. Forsmann // *Gynecol. Obstet. Invest.*:2:1:19-25.
- Andersen E.S., 2022. Cryosurgery for cervical intraepithelial neoplasia / E.S Andersen, M. Hust // *Gynecol.*:45:3:240-242.
- Andersen H.F., 2021. Transabdominal and transvaginal sonography of the uterine cervix during pregnancy / H.F. Andersen // *J. Clinic. Ultrasound.*:19:77-82.
- Barth W.H., 2020. Cervical incompetence and cerclage / W.H. Barth // *Clin. Obstet. Gynecol.*:37:831-834.
- Bostofte E., 2019. Conization by carbon dioxide laser cold Knife in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia / E. Bostofte, A. Beret, J.F. Larsen // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*:65:3:199-202.
- Broso R., 2017. Cervix incompetence / R. Broso, C. Garrone // *Minerva Ginecol.*:49:7-8:329-333.
- Bryman G., 2020. Influence of prostaglandins and adrenoreceptor agonists on contractile activity in the human cervix et term / G. Bryman, A. Norstrom, B. Lindblom // *J. Obstet. Gynecol.*:67:4:574-578.
- Campbell S. Ultrasound in Obstetrics and Gynecol.: Incompetent cervix / S. Campbell, F.A. Chervenak, G.C. Isaakon // *Am. J. Obstet. Gynecol.*:2 (135):1449-1458.
- Chanen W., 2019. The efficacy of electrocoagulation diathermy performed under local anaesthesia for the eradication of precancerous lesions of the cervix / W. Chanen // *Obstet. Gynecol.*:29:3:189-192.
- Cristiano L., 2019. Bacteriell vaginosis: prevalence in outpation association with microorganismus and laboratory induces / L. Cristiano, N. Coffetti, J. Dalval // *Cenitown Med.*:65:6:382-387.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

11. Danfort D., 2020. The morphology of human cervix / D. Danfort // Clin. Obstet, and Gynec.:26:1:7-13.
12. Dargent D., 2020. Surgical and destructive treatment of genital intraepithelial neoplasia / D. Dargent // J. Exp. Clin. Cancer Research.:13-17:240-252.
13. Di-Rosa R., 2023. Anaerobic bacteria and gynecologic infections / R. Di-Rosa, P. Mastrantonio // Recent. Prod. Med.:84:794-800.
14. Edozien L.C., 2022. The incompetent cervix - a review / L.C. Edozien // Br. J. Clin. Pract.:46:4:264-267.
15. Hatfield A.S., 2017. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction : a systematic review with metaanalysis / A.S. Hatfield, L. Sanchez-Ramos, A.M. Kaunitz // Amer. J. Obstet. Gynecol.:197:2:186-92.
16. Hemmingson E., 2020. Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia / E. Hemmingson, U. Stendahl, S. Stenson // Am. J. Obstet. Gynecology:139:2:144-147.
17. Hillard P.A., 2021. Complications of cervical cryotherapy in adolescents / P.A.Hillard, F.M. Biro, L. Wildey // J. Reprod. Med.:36:711-716.
18. Indmann P.D., 2020. Conization of the cervix with the CO2 laser as an office procedure / P.D. Indmann // J. Reprod. Med.:30:5:388-392.
19. Javaheri G., 2020. Diagnostic value of colposcopy in Investigation of cervical neoplasia / G. Javaheri, M.D. Feggin // Am. J. Obstet. Gynecology:127:588-594.
20. Kasum M., 2021. Pregnancy outcome after conization / M. Kasum, I. Kuvacic // J.Gynaecol. Perinatol.:31:1-2:31-34.