

На правах рукописи

Кореева Наталия Валентиновна

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ФОНОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.00.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2007

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российского государственного медицинского университета Федерального агентства по здравоохранению и Социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Доброхотова Юлия Эдуардовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Смирнова Любовь Михайловна

доктор медицинских наук,
профессор

Стрижова Нина Владимировна

Ведущая научная организация:

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии МЗ РФ

Защита диссертации состоится 11 июня 2007 года в 14.00.часов на заседании диссертационного совета К 208.072.02 при Российском государственном медицинском университете по адресу: 117997, г.Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке университета по адресу: 117997, г.Москва, ул. Островитянова, д.1..

Автореферат разослан 27 февраля 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Сапелкина Л.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Фоновые заболевания шейки матки, особенно рецидивирующие, как показали исследования (Прилепская В.Н., 1997, 2000, 2005), являются предрасполагающими факторами развития предракового процесса и рака шейки матки, ведя к существенному снижению фертильности и инвалидизации больных (Кулаков В.И. и др., 1999, 2005, Franco E.L. et al., 1997, 2002). Наиболее существенный вклад в рецидивирование фоновых процессов шейки матки оказывают сочетание вирусных и бактериальных инфекций, особенно слабо поддающихся лечению. Причиной повторного инфицирования и рецидивирования генитальных инфекций являются нарушения локальной противoinфекционной резистентности слизистых оболочек влагалища на фоне развития вторичного иммунодефицита [11, 99].

Своевременная диагностика и адекватно проведенное лечение позволяют в большинстве случаев активно предупредить развитие дисплазии шейки матки и возможно рака шейки матки [180]. Современные методы терапии фоновых заболеваний шейки матки включают системное и местное лечение, направленное как на подавление патогенного агента, так и на восстановление локальных иммунных процессов в слизистых и индукцию реакций иммунитета на уровне организма [67, 117]. Большие перспективы открываются перед иммунотерапией иммунотерапия, которая позволяет модулировать иммунный ответ, не только стимулируя, но и подавляя нежелательные реакции.

Сочетание основных методов лечения фоновых заболеваний шейки матки с иммунотерапией повышает эффективность лечения [65,66,67]. Основное внимание отечественные авторы уделяют препаратам российской разработки – ликопиду, полиоксидоний, КИП-ферону и многим другим [3,53,69,99,11,125], зарубежные – препаратам рекомбинантного интерферона (интрон-А) и прочим. Новым иммунным препаратом является суперлимф, обладающий не только иммуномодулирующим, но и прямым противомикробным действием [44, 45].

В настоящее время, учитывая накопленный опыт использования различных комбинаций и схем иммунотропных препаратов, представляется актуальным решение ряда клинических задач, в частности, выработка оптимальных схем применения иммунотерапии с учетом состояния системных и локальных иммунных процессов, особенностей фонового заболевания шейки матки и профиля сопутствующих заболеваний; определение ключевых показателей иммунного статуса для контроля эффективности проводимого лечения и предупреждения раннего рецидивирования заболевания.

Цель и задачи исследования:

Цель настоящего исследования: оптимизация комплексного физического и иммунотропного лечения рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки у женщин детородного возраста с учетом их клинико-лабораторных

особенностей. ***В соответствии с этим были сформулированы основные задачи исследования:***

1. Изучить взаимосвязь клинико-лабораторных показателей у пациенток репродуктивного возраста с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки с различными генитальными инфекциями ВПЧ, ВПГ-2, ЦМВ, хламидиозом, а также уреаплазмозом, микоплазмозом.
2. Оценить роль ряда показателей иммунного статуса местного при различных рецидивирующих фоновых заболеваниях шейки матки.
3. Выявить особенности действия электрохирургии радиоволнового диапазона с изменяемой скважностью электроволны при лечении рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки в сочетании с локальной иммунотерапией.
4. Разработать оптимальный комплексный подход к лечению различных форм рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Научная новизна исследования:

Определены клинико-иммунологические параметры различных форм рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки, как до лечения, так и после комплексного лечения, включая локальную иммунотерапию.

Выявлены и изучены особенности действия электрохирургии радиоволнового диапазона с изменяемой скважностью электроволны на биоткани шейки матки у больных с различными формами рецидивирующих фоновых заболеваний.

Разработаны оптимальные режимы воздействия электрохирургии радиоволнового диапазона на шейку матки при проведении хирургического лечения различных форм рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки.

В клинических условиях изучены причины осложнений при заживлении ран после воздействия электрохирургии радиоволнового диапазона у больных с различными формами рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки.

Впервые получены данные об эффективности лечения фоновых заболеваний шейки матки сочетанием электрохирургии радиоволнового диапазона с комплексом цитокинов – суперлимфом.

Практическая значимость исследования:

Показана тесная взаимосвязь рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки и различных генитальных инфекций, передающихся половым путем (ВПЧ, ЦМВ, ВПГ-2, хламидиоз, в том числе уреаплазмозом, микоплазмозом).

Изучено состояние местного иммунного ответа при рецидивирующих фоновых заболеваниях шейки матки.

Установлена информативность иммунных параметров при рецидивирующих фоновых заболеваниях шейки матки для контроля эффективности проводимой терапии.

Показана необходимость проведения локальной иммунотерапии у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки и определены оптимальные её методы проведения в комбинации с традиционными методами лечения.

Проведено сравнительное изучение эффективности, безопасности различных методов лечения и частоты рецидивирования после комплексного лечения рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки с помощью электрохирургии и лазеролечения в комбинации с местной иммунотерапией. Показана эффективность комплексного лечения с помощью лазеролечения и электрохирургии.

Определены особенности действия электрохирургии радиоволнового диапазона с изменяемой скважностью электроволны на биоткани шейки матки у больных с различными формами рецидивирующих фоновых заболеваний, а также впервые подобраны оптимальные режимы воздействия электрохирургии радиоволнового диапазона для терапии таких больных.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

На защиту выносятся следующие положения диссертации:

1. У женщин репродуктивного возраста, страдающих рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки, в 100% была обнаружены генитальные инфекции ВПЧ, ВПГ, ЦМВ, хламидии, а также уреоплазма, микоплазма и другие, в различных комбинациях.
2. 97% женщин репродуктивного возраста, с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки, в сочетании с генитальной инфекцией имеют системные и локальные иммунные нарушения.
3. Оптимальным методом лечения рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки при наличии генитальной инфекции является местная электрохирургия радиоволнового диапазона с изменяемой скважностью электроволны на биоткани.
4. У больных с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки, отягощенными ИППП вне зависимости от клинико-лабораторного статуса, оптимальным способом локальной иммунотерапии является применение препарата поливалентного действия, воздействующего на иммунные процессы, цитокиновый профиль и обладающего прямым противомикробным действием - Суперлимфом.

Апробация работы и публикации:

Работа обсуждена и рекомендована к защите на совместном научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии Московского факультета, курса по акушерству и гинекологии ФУВ РГМУ и сотрудниками гинекологического отделения городской клинической больницы №1г. Москва. (20.06.2006 г). Полученные в исследовании данные нашли отражение в 6 опубликованных научных работах.

Объем и структура работы:

Диссертационная работа изложена на 116 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, глава с результатами собственных

исследований, а также выводов, практических рекомендаций. Работа содержит 25 таблиц, 14 рисунков. Библиографический указатель содержит 195 наименований, в том числе 144 отечественных и 51 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:

В настоящее исследование включены результаты наблюдений за 120 больными с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки, в клинико-диагностическом центре Родильного дома №4 (директор – заслуженный врач РФ В.И.Абаева) с 2001 по 2006 гг. Исследование проведено у пациентов с фоновыми заболеваниями шейки матки различного генеза, в том числе страдающих УГИ, у которых традиционная комплексная терапия УГИ сочеталась с иммунотерапией, а также у пациенток с теми же заболеваниями, которые не получали иммуностропных препаратов в ходе настоящего лечения, однако лечение фоновых заболеваний проводилось в том и другом случае методами радиоволнового электролечения или лазеротерапии, в том числе с включением в лечение суперлимфа. В исследование включали только тех пациенток, у которых в анамнезе отмечалась неэффективность ранее проводимой терапии такими распространенными иммуностропными препаратами как, интерферон, КИП-ферон, полиоксидоний или другими. У всех этих пациенток наблюдался рецидив основного заболевания в течение 6-12 месяцев после завершения курса иммуностропной терапии.

В исследование включены 120 пациенток, наблюдавшихся в течение 3-5 лет. Возраст больных 20-45 лет. Средний возраст обследованных больных составил $37,5 \pm 1,9$ лет. Все больные были разделены на 4 группы:

I группу составили 30 больных с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки, у которых основным методом лечения было радиоволновое электролечение. Больные этой группы не получали местную иммунотерапию;

II группу составили 30 больных с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки, с основным методом лечения у которых было также радиоволновое электролечение, но пациентки этой группы, в отличие от I группы получали местную иммунотерапию;

III группу составили 30 больных с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки, у которых основным методом лечения была лазерокоагуляция. Они не получали местную иммунотерапию;

IV группу составили 30 больных с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки, у которых основным методом лечения была лазеролечение в сочетании с местной иммунотерапией.

Первичное обследование пациенток было проведено при включении их в исследование; повторные наблюдения – через 3, 6, 12 месяцев. Индивидуализация метода лечения (*Лазеролечение / Лазеролечение + суперлимф / Радиоволновое электрохирургическое лечение / Радиоволновое электрохирургическое лечение + суперлимф*) проводилась методом

случайного выбора. Рандомизация осуществлялась механическим способом. Традиционная комплексная антибиотикотерапия ИППП и противовирусное лечение назначались всем пациенткам с учетом выявленного сопутствующего заболевания или заболеваний.

Лазеротерапия фоновых заболеваний шейки матки проводилась с помощью лазера с длиной излучения 10,6 нм на лазерохирургическом аппарате «Ромашка-2» (НПО «Полюс», Россия). Методика выполнения операции соответствовала рекомендациям компании-производителя.

Радиоволновое электрохирургическое лечение выполнялось на аппарате электрохирургическом высокочастотном ЭХВЧ-250 («КиК-Медимастер» ООО, Россия) с индивидуальным подбором электродов с учетом геометрической формы и толщины фонового образования шейки матки. Для рассечения тканей использовалось напряжение с минимальным пик-фактором мощностью 40-60 Вт. Удаление зон трансформации шейки матки проводилось по циркулярному методу.

Иммунотерапия проведена с помощью препарата «Суперлимф» производства компании «Иммунохелп» (Центр иммунотерапии) ООО, Россия), который применяли вагинально в виде свечей, содержащих 25мкг активной субстанции (на ночь по 1 суппозитории в течение 5-7 дней).

В комплексной антибиотикотерапии ИППП использовались следующие препараты: доксициклин, авелокс, заноцин. **Противовирусное лечение** проведено препаратами ацикловир или валтрекс. Оба вида терапии проводились в дозировках и схемах, рекомендованных соответствующими производителями лекарственных препаратов.

Методы исследования

Нами проводилось стандартное клиническое обследование больных, включавшее оценку жалоб и соматического статуса, детальный сбор анамнеза (в т.ч. выявление факторов, потенциально влияющих на иммунный статус), физикальное обследование, антропометрию, выявление сопутствующих соматических и гинекологических, в том числе инфекционных заболеваний.

Гинекологическое обследование включало осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное обследование, расширенную кольпоскопию, цитологические методы исследования мазков шейки матки с влажной части и из цервикального канала до, после лечения и при отдаленном наблюдении через 3 и 6 месяцев, а также гистологическое исследование биоптатов шейки матки.

Кольпоскопическое исследование проводили с помощью бинокулярного кольпоскопа «Inami» («Inami&Co.Ltd», Japan), разрешающей способностью 4-6-10-16-21, со световым фильтром. Для обозначения полученных результатов использовали терминологию, предложенную В.Н. Прилепской с соавт. 2001г. Проведено по 4 исследований на пациента.

Ультрасонография органов малого таза осуществлялась в отделении ультразвуковых исследований (заведующий отделением - врач высшей

категории Кореев А.Л.) с помощью серии продольных и поперечных сечений на аппарате «Aloka-SSD1700» («АЛОКА Софт», Япония) с использованием эндовагинального конвексного датчика с частотой 7,5 МГц. При обследовании определялись расположение матки и яичников, вычислялись размеры этих органов и толщина эндометрия по данным М-эхо, оценивали экзогенность эндометрия, наличие миоматозных узлов, спаечных процессов.

Для бактериоскопического исследования микрофлоры влагалища и отделяемого шейки матки готовили мазки для микроскопии (не менее двух, используя для этого стерильные гинекологические инструменты) из уретры, цервикального канала и заднего свода влагалища; при этом равномерно распределяли материал на предметном стекле. Затем мазок высушивали при комнатной температуре, покрывали чистым предметным стеклом или помещали в чашку Петри и отправляли в лабораторию (согласно Приказу МЗ РФ №535 от 22.04.1985 г.), где мазки окрашивали по Грамму и микроскопировали с иммерсионным объективом. Отмечали проявление воспалительной реакции, наличие лейкоцитов, слизи, при обнаружении микроорганизмов отмечали степень обсеменённости, отношение к окраске по Грамму и морфологические особенности. Ключевыми показателями являлись наличие дрожжевого мицелия, числа кокков, мелких палочек, бактерий Додерляйна. Исследование проводилось в лаборатории родильного дома №4 г. Москва (руководитель - врач высшей категории Сорокина Л.И).

Материал для бактериологического исследования получали по следующей методике: После обнажения шейки матки в зеркалах влагалищную часть её тщательно обрабатывали ватным тампоном, смоченным стерильным физиологическим раствором. После этого тонким ватным тампоном, осторожно введённым в цервикальный канал, не касаясь стенок влагалища, брали материал для исследования, помещали в транспортную среду и доставляли в бактериологическую лабораторию.

Определение микробного пейзажа урогенитального содержимого проводилось с выделением микрококков, факультативных анаэробных стафилококков, а также стрептококков, грамотрицательных кокков и грибов. Идентификацию микроорганизмов проводили на основании морфологических признаков, факторов патогенности и, по возможности, по антигенной структуре. Ферментативную активность микроорганизмов изучали в соответствии с дифференциальными признаками родовой принадлежности, сахаролитическую активность определяли в жидких и полужидких углеводосодержащих средах, с индикаторными системами. Пользовались общепринятыми признаками дифференциации, приведенными в руководствах и справочниках по микробиологической технике. В случаях большой бактериальной обсемененности, а также при рецидивах заболевания и длительной резистентности к проводимому лечению, выполнялся посев на флору с определением чувствительности к антибиотикам.

Таб.1.

Общие сведения об обследованных пациентах и методах лечения

Количество наблюдавшихся пациентов		Распределение обследованных в зависимости от характера патологии		Методы функциональных исследований и количество обследованных пациентов	
Показатель	Количество	Характер заболевания	Количество	Методы исследования	Количество
Женщины репродуктивного возраста с рецидивирующим и фоновыми заболеваниями шейки матки	120 человек	Лейкоплакия шейки матки	69 человек	Гинекологическое обследование	120 человек
Наблюдение в катамнезе	120 человек	Эктопия шейки матки	49 человека	Кольпоскопическое исследование	120 человек
Возраст: – до 20 лет;	9 человек	Папиллома шейки матки	21 человек	Бактериоскопическое исследование	120 человек
Возраст: – до 29 лет;	34 человек			Бактериологическое исследование	120 человек
Возраст: – до 39 лет;	59 человек			Цитологическое исследование	120 человек
Возраст: – старше 40 лет;	18 человек			Гистологическое исследование	120 человек
Радиоволновое электролечение	30 человек			Ультрасонография органов малого таза	120 человек
Радиоволновое электролечение + суперлимф	30 человек			Иммунологическое исследование	90 человек
Лазеролечение	30 человек				
Лазеролечение + суперлимф	30 человек				

Исследование проводилось в бактериологической лаборатории городского фонда ДНК-исследований (руководитель – Татарова О.А.).

Цитологическое исследование: выполнялись в клинической лаборатории роддома №4 г. Москвы (руководитель - врач высшей категории - Сорокина Л.И.).

Гистологическое исследование: Из каждого препарата фиксированном в 10%-ном растворе формалина вырезались гистообъекты которые, проводили по комбинированной батарее (спирт – хлороформ) и заливали в затвердевающую среду (парафин – воск). Далее на роторном микротоме Leico PM-2135 изготавливали срезы толщиной 5 мкм, окрашивали их гематоксилинэозином, заключали в канадский бальзам под покровные стекла. Исследование проводилось в паталогоанатомическом отделении ГКБ №64 г.Москва (руководитель лаборатории – врач высшей категории Демидова Т.М.).

Рутинные лабораторные обследования включали клинический анализ крови и общий анализ мочи и выполнялись в гематологической лаборатории 4 роддома г. Москва (руководитель - врач высшей категории Сорокина Л.И.). Гематограмма определялась на автоматическом гематометре «Cell-Din-1700» («Abbott Laboratories», США) по стандартной методике. Лейкограмма изучалась с помощью световой микроскопии мазков окрашенных по Романовскому-Гимзе с использованием бинокулярных микроскопов Био-Лан («ЛОМО», Россия). Общий анализ мочи включал изучение ее физико-химических свойств и микроскопию мочевого осадка, которые выполнялись по стандартным методикам.

Диагностика ИППП проводилась с помощью следующих методов - ПЦР, серологических и культуральных. Основными диагностируемыми заболеваниями являлись хламидиоз (*Chl.trichomatis*), бактериальный вагиноз (*Gardnerella*), трихомоноз (*Trich.vaginalis*), ВПЧ 16\18 (вирус папилломы человека), ВПГ (вирус простого герпеса II типа), а также микоплазмоз (*M.urealiticum*), уреоплазмоз (*U.urealyticum*). Исследование проводилось в лаборатории городского фонда ДНК-исследований (руководитель – Татарова О.А.).

Консультации клинического иммунолога проводились на базе кафедры иммунологии РГМУ (зав. кафедры проф. Л.В.Ковальчук).

Иммунологическое исследование включало оценку ряда показателей иммунного статуса, преимущественно по тестам I уровня (Р.В.Ребров и др. 1983) на базе лаборатории клинической иммунологии МНИЭМ им. Г.Н.Габричевского (директор – проф. В.А.Алешкин).

В оценку иммунного статуса включены такие параметры, как абсолютное и относительное содержание в периферической крови $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$ Т-клеток, $CD19^+$ В-клеток, и нормальных киллеров (NK-клеток), сывороточные уровни Ig G, Ig M, Ig A, фагоцитоз, интерфероновый статус.

В вагинальном отделяемом определяли уровни Ig G, Ig M, Ig A, а также интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли.

Оценку иммунных параметров проводили до лечения и после через 1-1,5 месяца после заживления.

Статистический анализ результатов исследования.

Анализ данных исследования проводился на основании набора статистических программ EXCEL, Stat-Graphics и Basic Statistics. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с

применением методов вариационной статистики и пошаговой регрессии. Для всех измеряемых и вычисляемых величин межоператорская воспроизводимость метода была представлена как среднее арифметическое значение межоператорской разницы (M - mean), стандартное отклонение (SD - standart deviation), диапазон изменения величины (range) и коэффициент вариации (coefficient of variation). При параметрическом распределении показателей оценка достоверности величин независимых переменных и связанных между собой парных рядов осуществлялась по t-критерию Стьюдента.

Для оценки достоверности различий между выборками были использованы непараметрический критерий Вилкоксона (T - критерий) для независимых совокупностей и U-критерий инверсий Вилкоксона. Статистически значимым для всех показателей считался критерий достоверности "p"<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большая часть больных, включенных в настоящее исследование, чувствовали себя практически здоровыми, не предполагали лечиться и обращались за врачебной помощью в связи с задержкой месячных, за справкой о состоянии здоровья, за направлением на аборт или при прохождении профилактического осмотра. В ходе проведения обследования были отобраны пациентки с хроническими рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки, которые получали неоднократное специфическое лечение. Все пациентки, как было отмечено выше, были распределены на четыре группы.

Табл.2.

Длительность фоновых заболеваний шейки матки у обследованных больных всех четырех групп.

Фоновое заболевание шейки матки	Число больных n	Длительность фоновых заболеваний (лет)		
		до 1 года	1–5лет	5 лет и более
- эктопия шейки матки;	49	9 (18,37%)	27 (55,10%)	13 (26,53%)
- лейкоплакия;	69	17 (18,84%)	51 (56,52%)	22 (24,64%)
- папиллома шейки матки	21	4 (19,00%)	12 (57,14%)	5 (23,80%)

Примечание: абсолютные цифры в этой таблице не суммируются, так как у больных имело место сочетание различных изменений.

Краткая клиническая характеристика обследованных больных, учитывающая перенесенные бактериальные ИППП, вирусные инфекционные

заболевания, а также основные и сопутствующие гинекологические заболевания, приведена ниже.

Табл.3.

Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных.

Параметр / Группа	I	II	III	IV
Вирусно-бактериальные генитальные инфекции в анамнезе:				
– ВПЧ;	10 (33,3%)	11 (36,7%)	10 (33,3%)	9 (30,0%)
– ВПГ–1,2 тип;	4 (13,3%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	4 (13,3%)
– ЦМВ.	1 (3,3%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	3 (10,0%)
– урогенитальный хламидиоз (Ch.trachomatis);	5 (16,7%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)	6 (20,0%)
– уреоплазмоз (U.urealiticum);	15 (50,0%)	14 (5,17%)	16 (53,3%)	13 (43,3%)
– микоплазмоз (M.hominis);	2 (6,7%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	2 (6,7%)
– гарднереллез (Gardnerella vaginalis)	9 (30,0%)	11 (36,7%)	10 (33,3%)	11 (36,7%)
Возраст при включении в исследование, лет:	37 ± 0,8	35 ± 0,9	38 ± 1,2	38 ± 1,1
Длительность фонового заболевания при включении в исследование, лет	5,9 ± 1,2	6,1 ± 1,3	6,4 ± 0,9	5,7 ± 1,4
Длительность рецидива фонового заболевания при включении в исследование, лет	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1

При цитологическом исследовании чаще выявлялись признаки воспаления, плоскоклеточной метаплазии, пролиферации цилиндрического эпителия. Внутрипризматические включения полулунной формы считаются патогноманичным признаком при хламидиозе. Койлоцитоз относится к патоспецифичным морфологическим признаком ПВИ.

Табл.4.

Результаты цитологического обследования больных с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки.

Параметр / Группа	I	II	III	IV
Цитограмма воспаления	11 (36,7%)	10 (33,3%)	12 (40,0%)	13 (43,3%)

Пролиферация цилиндрического эпителия	10 (33,3%)	9 (30,0%)	10 (33,3%)	11 (36,7%)
Метаплазия плоского эпителия	7 (23,3%)	6 (20,0%)	6 (20,0%)	5 (16,7%)
Гиперкератоз	9 (30,0%)	9 (30,0%)	7 (23,3%)	8 (26,7%)
Койлоцитоз	4 (13,3%)	5 (16,7%)	4 (13,3%)	6 (20,0%)
Внутриплазматические включения	5 (16,7%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)	6 (20,0%)

Показатели иммунного статуса по тестам I уровня приведены в таблице №5

Табл.5.

Основные количественные показатели ИС у больных с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки.

Параметр	Контроль	I	II	III	IV
(клеток/мл):					
– CD3+	1550±15,2	951 ± 14,2	962 ± 17,3	955± 11,1	967 ± 18,2
– CD3+CD4+	975±8,1	590 ± 8,3	585 ± 9,1	597 ± 7,1	589 ± 8,2
– CD3+CD8+	500±6,75	250 ± 5,6	255 ± 6,4	241 ± 5,7	262 ± 7,3
– CD4/CD8	2,45±0,015	2,11 ± 0,02	2,05 ± 0,01	2,15 ± 0,02	2,12 ± 0,01
– B	350±9,5	317 ± 5,6	308 ± 4,3	329 ± 6,4	304 ± 4,5
– NK	315±2,5	219 ± 3,75	245 ± 2,45	237 ± 2,32	225 ± 3,52
– Ig G	165±3,0	131 ± 3,1	118 ± 2,9	127 ± 2,7	132 ± 3,0
– Ig M	152±2,1	148 ± 2,1	127 ± 1,8	108 ± 1,5	136 ± 2,9
– Ig A	232±2,4	134 ± 2,2	168 ± 2,6	145 ± 2,4	151 ± 2,3
Фагоцитоз:					
– % фагоцитов	82,5±1,4	74,9 ± 1,2	76,2 ± 1,1	79,6 ± 1,7	75,1 ± 1,5
– Число фагоцитоза	15±0,1	11,0 ± 0,1	10,2 ± 0,1	9,50 ± 0,1	10,50 ± 0,2
– Индекс завершенности	1,0±0,07	0,480 ± 0,07	0,520 ± 0,08	0,570± 0,06	0,510 ± 0,07

– Абсолютное число фагоцитов	1500±27	2410 ± 25	2720 ± 31	2610 ± 27	2790 ± 26
ИФН-статус (Ед/мл):					
– спонтанная продукция ИФН	< 2±0,05	0,185 ± 0,009	0,174 ± 0,08	0,179 ± 0,07	0,181 ± 0,06
– ИФН-альфа	384±5,7	312 ± 7,2	324 ± 4,6	330 ± 5,7	321 ± 5,3
– ИФН-гамма	144±0,5	34,0 ± 0,48	38,0 ± 0,54	35,0 ± 0,52	37,0 ± 0,67
– сывороточн.	2±0,03	1,90 ± 0,03	2,20 ± 0,04	2,07 ± 0,03	2,10 ± 0,03

У всех обследованных больных выявлены достоверное уменьшение, по сравнению с показателями нормы, уровня Т-лимфоцитов и Т-хелперов (CD4+), а также снижение соотношения CD4/CD8. Остальные анализируемые показатели оставались в пределах нормы.

Показатели ИФН-статуса (содержание интерферонов сыворотки крови и способность лейкоцитов крови к спонтанной и индуцированной продукции интерферона) в целом соответствовали показателям нормы. Показатели цитокинового статуса в большинстве случаев превышали норму как по уровню ИЛ-1, ИЛ-6, так и ФНО-альфа, что соответствует имевшиеся у обследованных больных микст инфекций.

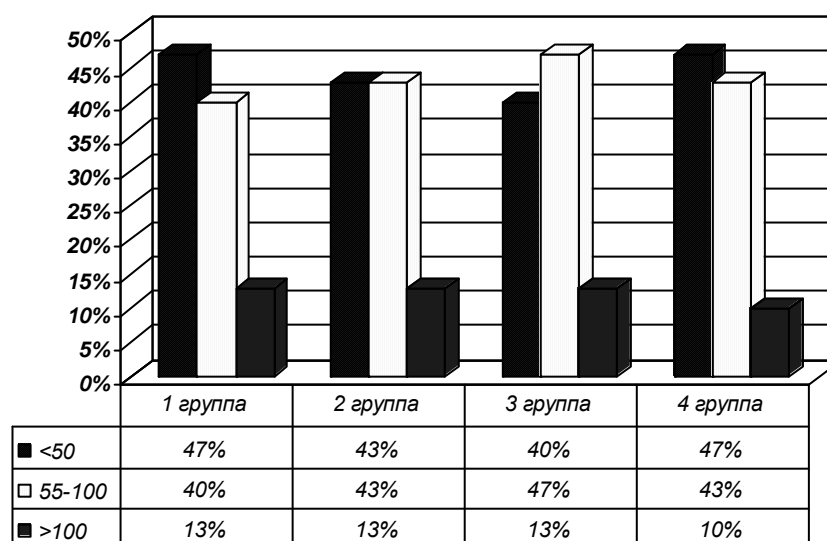


Рис.1. Показатели локального интерлейкина-6 (пкг/мл) у больных с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки.

Учитывая наличие ИППП, развитие и персистенция которых у женщин тесно связаны с состоянием местных иммунных процессов, мы провели изучение уровня иммуноглобулинов в вагинальных смывах, а также степени нарушения естественного микробиоценоза влагалища.

Табл.6.

Уровни иммуноглобулинов в вагинальных смывах у больных с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки.

Параметр / Группа	Контроль	I	II	III	IV
-------------------	----------	---	----	-----	----

IgG, МЕ/мл	0,69 ±0,05	0,73 ± 0,05	0,71 ± 0,04	0,76 ± 0,05	0,72 ± 0,06
IgM, МЕ/мл	0,07 ±0,01	0,16* ± 0,02	0,14* ± 0,02	0,15* ± 0,01	0,16* ± 0,02
IgA, МЕ/мл	0,75 ±0,03	0,62 ± 0,04	0,57 ± 0,03	0,66 ± 0,02	0,59 ± 0,03
sIgA, мг/мл	0,015 ±0,02	0,013 ± 0,003	0,014 ± 0,002	0,012 ± 0,003	0,013 ± 0,002

* - $p < 0,05$ (при сравнении данных обследования в каждой из 4 групп с нормативными значениями).

При включении в исследование во всех сравниваемых группах, у женщин в вагинальных смывах IgG, IgA определялись в пределах нормы, уровни IgM превышали показатели нормы, уровни sIgA были на нижней границе нормы.

Нарушение экосистемы влагалища выявлялись у всех обследованных женщин до лечения. Они характеризовались снижением уровня выделения доминирующих представителей микробиоценоза влагалища и шейки матки – лактобактерий и бифидобактерий.

Табл.7.

Характеристика бифидо- и лактобактерий влагалища у больных с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки.

Параметр / Группа	I	II	III	IV
Бифидобактерии ($N \leq 10^5$ КОЕ/г)	$2 \times 10^4 -$ 7×10^6	$1 \times 10^4 -$ 6×10^6	$2 \times 10^4 -$ 7×10^6	$2 \times 10^4 -$ 8×10^6
Лактобактерии ($N > 10^3$ КОЕ/г)	$3 \times 10^3 -$ 8×10^5	$2 \times 10^3 -$ 7×10^5	$3 \times 10^3 -$ 9×10^5	$2 \times 10^3 -$ 6×10^5

Достаточно часто (в 36,7%) выявлялось повышенное количество грибов рода *Candida*. Реже (11,7%) высевались *Staphylococcus epidermalis* и другая условно-патогенная флора. На этом фоне избыточный рост микрофлоры имел место только у отдельных пациенток (в 15 % случаев). Определенных патогномоничных ассоциаций микроорганизмов не выявлялось. Наблюдался существенный разброс показателей уровня бифидобактерий и лактобактерий, в связи с чем эти данные были приведены как диапазон изменений.

В ходе комплексного лечения всем больным была назначена антибиотикотерапия, направленная на достижение клинической ремиссии заболевания. Подбор препаратов проводится индивидуально по результатам ПЦР-диагностики и определения уровня сывороточных антител IgG, IgM к соответствующим возбудителям. Разрешение клинических признаков заболевания у всех обследованных больных наблюдалось в течение 2-4 недель от начала лечения и сопровождалось нормализацией картины мазков соскобного материала из уретры, влагалища, цервикального канала: уменьшением числа лейкоцитов, количества слизи, исчезновением дрожжевого мицелия, уменьшением числа кокков, мелких палочек, появлением большого числа лактобактерий. Элиминация патогенного агента, установленная на основании ПЦР, была достигнута у почти всех пациенток, включенных в обследование в течение 6 недель после начала лечения, что свидетельствует об эффективности. В единичных случаях при положительной ПЦР-реакции на фоне отсутствия клинических признаков

инфекции после проведенной антибиотикотерапии проводилось дополнительное лечение с использованием других антибиотиков до достижения отрицательных результатов ПЦР-диагностики.

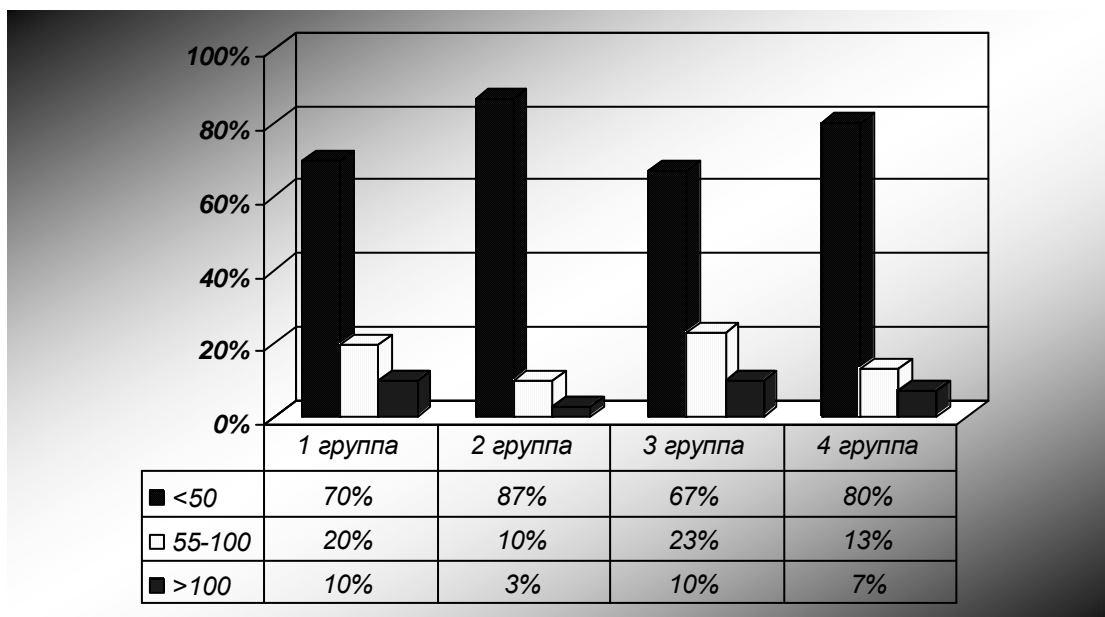


Рис.2.

Показатели локального интерлейкина-6 (пкг/мл) после проведения лечения.

При сопоставлении полученных данных после проведенного лечения у большинства обследованных больных удалось добиться нормализации показателей Т-клеток в периферической крови. *При этом наибольшей эффективностью обладала терапия, полученная пациентками в группах 2 и 4, включавшая препарат суперлимф.*

На фоне проведенной терапии отмечалось улучшение показаний ИФН-статуса и цитокинового статуса и значений иммунорегуляторного индекса.

Сравнительная результативность проведенного комплексного лечения во всех обследованных группах оценивалась также по динамике иммунорегуляторного индекса, изменения которого у индивидуальных больных приведены ниже. Динамика индекса для больных каждой из подгрупп рассматривается изолированно.

Снижение иммунорегуляторного индекса до нормальных значений в целом расценивается как основной диагностический критерий оценки иммунологической резистентности организма. Оно наблюдалось преимущественно у больных, получавших комплексную терапию, включавшую суперлимф. При этом наблюдалось восстановление до нормы CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов. Подобные изменения также имели место у отдельных больных, не получавших суперлимфа, что указывает на некоторую возможность естественной нормализации иммунного статуса при излечении ИППП в результате антибиотикотерапии и выздоровления после лечения фонового заболевания шейки матки.

Такие показатели гуморального иммунитета, как уровни сывороточных IgG, IgM, IgA существенно не отличались от нормальных во всех

обследованных группах на протяжении периода наблюдения, что соответствует литературным данным. Местно на фоне проведенной терапии наблюдалась лишь тенденция к нормализации. Лишь в группе 2 и 4 регистрировалось повышение IgG и IgM. Поскольку оно сочеталось с низким уровнем sIgA у всех обследованных больных на протяжении лечения, то у них сохранялась вероятность рецидива фоновых заболеваний шейки матки, которая потребовала проведения контрольного обследования через 6 месяцев и 1 год от начала исследования.

Включение суперлимфа, обладающего иммунокорректирующим и противомикробным действием в комплексное лечение фоновых заболеваний шейки матки оказывало выраженное достоверное влияние на местные иммунные процессы и приводило к частичной их нормализации, но и к нормализации содержания количества лактобацилл с увеличением содержания бифидобактерий. Подобный эффект отсутствовал в группах пациенток, не получавших суперлимф.

Длительность эффекта проведенного комплексного лечения рецидивирующими фоновыми заболеваниями в сочетании с ИППП подтверждена в ходе контрольного кольпоскопического исследования обследованных больных спустя 6 месяцев от начала лечения.

Табл.8.

Данные кольпоскопического исследования больных с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки через 6 месяцев после лечения.

Параметр	I	II	III	IV
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ	13 (43,3%)	9 (30,0%)	15 (50,0%)	12 (40,0%)
- ацето-белый плоский эпителий	2 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)
- пунктация	4 (13,3%)	0 (0,0%)	3 (10,0%)	0 (0,0%)
- мозаика	2 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)
- йод-негативная зона	6 (20,0%)	0 (0,0%)	7 (23,3%)	0 (0,0%)
- атипические сосуды	—	—	—	—
«ГРУБЫЕ» ИЗМЕНЕНИЯ:	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Ниже приведена сравнительная характеристика эффектов от воздействия электрохирургическим и лазерохирургическим аппаратами в отношении длительности заживления ран и количества осложнений.

Табл.9.

Сравнительная характеристика эффектов от воздействия электрохирургическим и лазерохирургическим аппаратами, в т.ч. при комбинации с суперлимфом.

Параметр / Группа	I	II	III	IV
Количество операций	30	30	30	30
Минимальный срок заживления раны, сутки	21	14	32	24
Максимальный срок заживления раны, сутки	32	21	46	36
Средняя продолжительность заживления раны, сутки	24,8 ± 1,1	17,2 ± 1,3*	36,1 ± 2,43 **	30,6 ± 2,37
Количество осложнений (абсолютно)	0	2	1	0

*- $p < 0,05$ (при сравнении с 1 и 3, 4 группами);

** - $p < 0,05$ (при сравнении с 1 группой).

Общим свойством как электрохирургического воздействия радиоволнового диапазона, так и лазеротерапии является возможность избежать ежедневных обработок послеоперационной раны. Для уменьшения воспалительной реакции и снижения риска развития осложнений (присоединение вторичной инфекции) больным с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки после проведения хирургического вмешательства рекомендовалось назначение антибактериальной терапии. В нашем исследовании был использован «Цифран 250» два раза в день в течение пяти дней. Случаев клинической резистентности к цифрану не отмечалось.

По сравнению с традиционным хирургическим лечением как лазеротерапия, так и электрохирургия радиочастотного диапазона (частота электроволны 2,64 МГц, напряжение 320В, частота импульсов 1 МГц и скважность менее 10%) *характеризовались менее выраженной воспалительной реакцией окружающих тканей, сокращенным сроком заживления раны и более тонким и малозаметным рубцом после проведения соответствующих манипуляций.* Раны шейки матки, нанесенные электрохирургией радиочастотного диапазона с малой скважностью, характеризовались к пятым суткам уже законченной эпителизацией дефекта, минимальным некрозом, слабовыраженной воспалительной реакцией в тканях, слабым развитием грануляционной ткани. Период заживления после применения радиоимпульсного электроножа варьировал от 15 до 30 суток (в 1 и 2 группах), а после лазеролечения от 20 до 45 суток (в 3 и 4 группах), при этом относительное количество осложнений было также достоверно меньше среди лиц 2 группы.

Следует отметить, что при проведении лечения с использованием аппарата электрохирургического высокочастотного ЭХВЧ-250-«КиК Медимастер» 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 самопроизвольно отделялась через 7-9 дней. Не было необходимости в дополнительной обработке раневой поверхности шейки матки препаратами для улучшения репарации. В течение первых 7-10 дней проходила неполная эпителизация, в последующие 7-10 дней у большинства больных, получавших комплексную терапию, наблюдалась полная эпителизация, которая отмечалась, как правило, на 17-21 дни при комплексной терапии и на 24-30 дни – при изолированном лечении. Следует отметить, что при использовании радиолечения была отмечена полная эпителизация даже после эксцизии гипертрофированной, рубцово-измененной шейки матки. Следует отметить, что заживление после удаления кандилом, папиллом в среднем составляло около 5 дней. При обследовании через 3 месяца у 2 пациенток (1 группы) было выявлено рецидивирование процесса - лейкоплакии шейки матки. Им была проведена повторная радиокоагуляция без осложнений. Отдаленные результаты через 6 месяцев показали отсутствие рецидивов. В других группах доля рецидивов была выше (10% в 3 группе).

В целом, как следует из представленных данных, эффективность и безопасность комплексного электрохирургического лечения была достоверно выше по сравнению с другими методами лечения. На 2-м месте как по краткости заживления послеоперационных ран, так и по безопасности (обратному показателю к количеству осложнений) находится комплексная лазеротерапия. Радиочастотную электрохирургию можно расценивать как усовершенствованную традиционную электрохирургию. Основным отличием является то, что радиочастотный электроток оказывает на ткани живого организма более щадящее действие, чем ток меньшей частоты. При сопоставлении с другими методиками выявляется, что при использовании метода радиохирургии сокращает время проведения оперативного вмешательства, а также длительность пребывания пациентки в лечебном учреждении и реабилитационный период. Однако наибольший эффект имела комбинация радиоволновой терапии с препаратом суперлимф.

ВЫВОДЫ

1. У 100% женщин репродуктивного возраста, страдающих рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки, диагностируются генитальные инфекции, в том числе передающиеся половым путем. Наиболее часто встречались ВПЧ (33,3%), ВПГ – II (11,7%), ЦМВ(6,7%), хламидиоз (16,7%), а также уреаплазмоз (48,3%), микоплазмоз (8,3%) в различных комбинациях. Нарушение в микробиоценозе влагалища, сопровождающееся снижением содержания лактобацилл и бифидобактерий.
2. Рецидивирующие фоновые заболевания шейки матки у 97% женщин в сочетании с генитальной инфекцией сопровождаются иммунными нарушениями на системном и местном уровнях: уменьшение уровня Т-

лимфоцитов и Т-хелперов (CD4), снижение соотношения CD4/CD8 Т-клеток. Локально иммунные нарушения проявляются повышенном содержании IgM, при этом sIgA находится в пределах нижней границы нормы. Отмечается также повышенное содержание цитокинов таких как интерлейкин-1, интерлейкин – 6, фактор некроза опухоли- β .

3. Для контроля эффективности проводимой терапии наиболее информативным при рецидивирующих фоновых заболеваниях шейки матки является определение цитокинового статуса (ИЛ-1, ФНО- β). Другие анализируемые показатели имеют вспомогательное значение.
4. Важным эффективным методом лечения рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки является электрохирургия радиоволнового диапазона с изменяемой скважностью электроволны (менее 10%), которая характеризуется мало выраженной воспалительной реакцией окружающих тканей, сокращенным сроком заживления раны и более эластичным рубцом после лечения, при этом относительное количество осложнений достоверно реже.
5. У больных с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки, оптимальным способом локальной иммунотерапии является применение препаратов поливалентного действия, воздействующих на иммунные процессы стимулирующих цитокиновую и фагоцитарную активность клеток и обладающих прямым противобактериальным и противовирусным действием. Таким препаратом является суперлимф. Положительным результатом применения суперлимфа в составе комплексной терапии является нормализация уровня доминирующих представителей микробиоценоза влагалища и шейки матки – лактобактерий и бифидобактерий. Кроме того, только в этих группах полностью исчез ранее имевшийся избыточный рост условно-патогенной флоры.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Терапия рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки в сочетании с генитальными инфекциями у женщин репродуктивного возраста должна носить комплексный характер для всех больных и включать соответствующую специфическую терапию, иммунотерапию сопутствующего иммунодефицита и оперативное лечение собственно фонового заболевания с помощью лазеротерапии или электрохирургии радиоволнового диапазона с изменяемой скважностью электроволны.
2. Оптимальным индивидуальным методом электрохирургического воздействия с целью достижения максимально щадящего эффекта является наименьшая скважность (менее 10%) и наименьшее напряжение. Оно позволяет существенно снизить объем травматизации, избежать кровотечения и необходимости ежедневных обработок ран. При этом при воздействии на кровоточащие ткани следует увеличить скважность электроволны, повысить напряжение или увеличить площадь электрода.

3. Для уменьшения воспалительной реакции и снижения риска развития осложнений при лечении рецидивирующих фоновых заболеваний шейки матки (присоединение вторичной инфекции) рекомендуется назначение антибактериальной терапии после хирургического воздействия.
4. Методом выбора лечения рецидивирующего фонового заболевания шейки матки вне зависимости от клинико-лабораторного статуса женщины должна являться комбинация электрохирургии с изменяемой скважностью электроволны с местным введением препарата нормализующим местный иммунитет, уровень доминирующих представителей микробиоценоза влагалища и шейки матки – лактобактерий и бифидобактерий и блокирующий рост условно-патогенной флоры.
5. Детальное обследование ИС целесообразно проводить только при условии наличия предсуществующих ИПС или факторов высокого риска их развития. В остальных случаях достаточным методом контроля эффективности проводимой терапии является определение состояния локального иммунитета и факторов местной иммунорезистентности (содержание цитокинов таких как интерлейкин-1, интерлейкин – 6, фактор некроза опухоли- α), а также определение иммунорегуляторного индекса.
6. У больных с рецидивирующими фоновыми заболеваниями шейки матки, рекомендуется локальная иммунотерапия препаратом поливалентного действия, обладающих прямым противобактериальным и противовирусным действием.
7. В ходе исследования были выявлены и охарактеризованы особенности действия электрохирургии радиоволнового диапазона с изменяемой скважностью электроволны на биоткани шейки матки у больных с различными формами рецидивирующих фоновых заболеваний, а также впервые подобраны оптимальные режимы воздействия электрохирургии радиоволнового диапазона для терапии таких больных. Эти результаты были обобщены в виде методических рекомендаций, а также соответствующих публикациях, в том числе в реферируемых научных журналах.

ПЕРЕЧЕНЬ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кореева Н.В. «К вопросу о комплексном лечении эктопии шейки матки». // Мат. IV международного научно-практического конгресса «Медико-экологические проблемы лиц экстремальных профессий: работоспособность, здоровье, реабилитация и экспертиза профессиональной пригодности, - М.-2004 г. – С.356.
2. Доброхотова Ю.Э., Кореева Н.В., Данилейко Ю.К., Нефедов С.М., Осико В.В., Салюк В.А. «Использование мощных импульсных высокочастотных токов в хирургической отоларингологии и

- гинекологии». // Тез.докл.2 Троицкой конференции. «Медицинская физика и инновации в медицине» - Альманах клинической медицины, Москва, 2006,Том XII, стр. 143.
3. Доброхотова Ю.Э.,Кореева Н.В., Кореев А.Л. «Опыт применения радиочастотного электрохирургического аппарата ЭХВЧ-250 «КиК-Медимастер» в лечении лейкоплакии шейки матки»// Мат. V международного научно-практического конгресса Ассоциации авиационно-космической, морской, экстремальной и экологической медицины России: «Человек в экстремальных условиях: здоровье, надежность и реабилитация» - М.-2006 г. – С.396
 4. Доброхотова Ю.Э., Данилейко Ю.К., Салюк В.А.,Кореева Н.В., Кореев А.Л. «Применение аппарата ЭХВЧ-250 «КиК-Медимастер» в лечении патологии шейки матки»// Врач. – 2006. – №13– С.62-64.
 5. Доброхотова, Ю.Э.Ясин С.В., Кореева Н.В. «Применение суппозиторий Генферон у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза». АГ-инфо.– 2006. - №3. - С.38-40.
 6. Доброхотова Ю.Э.,Кореева Н.В., Кореев А.Л., «Применение препарата «Суперлимф» в лечении шейки матки» Объединенный научный журнал– 2006. - №26
С - 66.