

УДК 618.146–007.17–085+616.98:578.827.1]–085

© Коллектив авторов, 2013.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДИСПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

А. Я. Сенчук, С. С. Саврун, О. В. Титов, С. Н. Гончарук*Кафедра акушерства и гинекологии (зав. – профессор А. Я. Сенчук), Киевский медицинский университет; 02091, Украина, г. Киев, ул. Харьковское шоссе, 121/3; E-mail: 0509453723@ukr.net*

COMBINED THERAPY OF SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL AFFECTIONS OF CERVIX ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS

A. Senchuk, S. Savrun, O. Tytov, S. Goncharuk

SUMMARY

We have performed a comprehensive survey of the pre- and post-operative periods in 100 patients with squamous cervical dysplasia associated with the human papillomavirus HPV. According to the results of PCR, 32 patients (32,0%), had HPV only of 6 and 11 types (low oncogenic risk), and 68 patients showed a combination of viruses of high and low oncogenic risk – of types 16, 18, 31, 33 and of types 6 and 11.

A control examination was performed 3 months past the surgery and consisted of assessment of complaints, colposcopy, sampling and microscopy of vaginal smears. The results have demonstrated a high efficiency of the approach we proposed to the treatment of squamous cervical dysplasia combined with HPV.

Argon plasma coagulation of the pathology focus in the cervix and subsequent antiviral and immunomodulating therapy by vaginal introduction of the suppositories Genferon has allowed to increase the effectiveness of treatment up to 97,0%, elimination of HPV has been observed in 92,0% of cases.

НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ДИСПЛАЗІЙ ШИЙКИ МАТКИ, АСОЦІЙОВАНИХ ВИРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ

А. Я. Сенчук, С. С. Саврун, А. В. Титов, С. Н. Гончарук

РЕЗЮМЕ

У до- та в післяопераційному періоді проведено комплексне обстеження 100 хворих із плоскоклітинними дисплазіями шийки матки, асоційованими з вірусом папіломи людини (ВПЛ). Згідно результатів полімеразної ланцюгової реакції, у 32 (32,0%) пацієнок визначені ВПЛ тільки 6-го і 11-го типів (низького онкогенного ризику), і в 68 хворих виявлено сполучення вірусів високого і низького онкогенного ризику – 16-, 18-, 31-, 33-го та 6-, 11-го типів.

Контрольне обстеження через 3 місяці після операції складалося з оцінки скарг, кольпоскопії, взяття і мікроскопії вагінального мазка і показало високу ефективність запропонованого нами підходу до лікування плоскоклітинних дисплазій шийки матки, асоційованих із ВПЛ.

Аргон-плазменная абляція патологічного вогнища на шийці матки і наступна протівірусна і імунотропна терапія шляхом введення свічок генферону дозволила підвищити ефективність лікування до 97,0%, елімінація ВПЛ відзначена в 92,0% випадків.

Ключевые слова: плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки, вирус папилломы человека, диагностика, лечение.

Дисплазии шейки матки являются часто встречаемой патологией, которая имеет большие потенции перерождения в рак шейки матки. По данным ВОЗ, в Европе ежегодно раком шейки матки заболевают 65000 женщин и почти 32000 из них умирает. Поэтому раннее выявление и предотвращение прогрессирования дисплазии в инвазивный рак шейки матки сегодня является актуальной задачей [1, 2].

Ведущее место в этиологии рака шейки матки принадлежит вирусу папилломы человека (ВПЧ). Необходимо учитывать, что инфицирование ВПЧ не определяет возникновение инфекции, т.е. активного воспалительного процесса с последующей атипичной трансформацией пораженных клеток эпителия шейки матки. Исследования последних лет

показали, что большинство женщин инфицируются ВПЧ. Считают инфицированными уже через 2 года после начала половой жизни около 82,0% женщин [1, 4]. Около 20,0% пациенток оказываются инфицированными, имея одного полового партнера. У большинства инфицированных женщин вирус элиминируется самостоятельно, но у части наблюдают персистенцию [2, 5].

Инфицирование ВПЧ имеет четкие особенности в зависимости от возраста пациенток. Так, среди общей массы инфицированных преобладают женщины от 15 до 25 лет, с увеличением возраста инфицированность уменьшается. Среднее время элиминации ВПЧ у подростков составляет 8 месяцев, а прекращение носительства – за 1,5-2 года.

Именно поэтому, учитывая динамичность папилломавирусной инфекции (ПВИ) у молодых женщин, большинство мировых практических рекомендаций призывают к щадящей тактике ведения, с преобладанием наблюдения, а не применения деструктивных методов. Это связано с тем фактом, что регрессия плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени наблюдается в 90,0% случаев [3].

Следует также учитывать, что инфицирование старших женщин варьирует от 3,5 до 18,3%. Доказано, что ПВИ значительно повышает риск развития CIN у женщин старшего возраста. Это в первую очередь связано с тем, что самостоятельная регрессия плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени у женщин старшего возраста наблюдается значительно реже [4]. Именно поэтому тактика их ведения, по нашему мнению, должна быть активной, с преобладанием лечения, а не наблюдения.

Значительное число случаев резистентности к проводимой терапии и рецидивов заболевания можно объяснить патогенными свойствами ВПЧ [3]. Вирус модулирует местный и системный иммунитет и тем самым защищает вирус от элиминации эффекторами иммунной системы человека [2, 3].

Особое место в структуре заболеваний шейки матки занимает лейкоплакия, частота которой составляет 5,2%, а у женщин с нарушениями менструального цикла этот процент составляет 12,0-13,0%. Злокачественная трансформация лейкоплакии происходит у 31,6% больных, инфицированных ВПЧ.

На сегодняшний день дискуссионными остаются вопросы этиологии, патогенеза, доброкачественности или злокачественности течения лейкоплакии шейки матки, окончательно не определена лечебная тактика при ассоциации данной патологии с ПВИ [2, 4, 5].

Целью нашего исследования было определение эффективности комбинированного лечения (хирургическая абляция патологического очага с последующим применением местной противовирусной терапии) дисплазий эпителия шейки матки, ассоциированных с ВПЧ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 100 пациенток с плоскоклеточными дисплазиями шейки матки в сочетании с ВПЧ.

ВПЧ определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лабораториях, лицензированных Министерством здравоохранения Украины с помощью тест-систем для амплификации гомологичных фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Для лечения патологии шейки матки использовали устройство «ФОТЕК EA141», в котором объединены методы радиоволновой хирургии и аргоноплазменной (монополярный высокочастотный ток) абляции (АПА). Это позволяет осуществлять

биопсию, эксцизию и абляцию патологически измененных тканей. АПА выполняли амбулаторно, процедура не требовала обезболивания.

Хирургическому лечению патологии шейки матки предшествовала санация влагалища путем использования комбинированного препарата вагиклин – вагинальные капсулы, которые содержат 100 мг клиндамицина в виде клиндамицина фосфата, и 100 мг клотримазола.

Наряду с инвазивными вмешательствами на патологический очаг шейки матки в послеоперационном периоде мы использовали местно противовирусные терапевтические средства. Оптимальным вариантом введения интерферонов является введение их непосредственно в очаг поражения, где они необходимы в высоких (эффективных) концентрациях [1]. Мы использовали для этой цели генферон, который имеет противовирусное и антихламидийное (интерферон $\alpha 2$ ингибирует их репликацию и транскрипцию), а также иммуномоделирующее (стимулирует натуральные киллеры, Т-хелперы, фагоциты, ускоряет дифференцировку В-лимфоцитов) действия. Препарат назначали по 1 свече (500 000 МЕ) интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней. Аналогичный курс назначали через месяц во время первичного контрольного осмотра в случае выявления признаков кольпита.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных пациенток составил $29,2 \pm 5,1$ года. Среди обследованных преобладали работницы офисов, торговли и студентки. У 3-х (10,0%) пациенток обнаружен профессиональный контакт с токсичными веществами.

Гинекологический анамнез у 54 (54,0%) больных был отягощен медицинскими и самопроизвольными абортами, воспалительными заболеваниями половых органов – у 100 (100,0%). В ходе опроса выяснилось, что только 8 (8,0%) женщин обратились за помощью по поводу кольпита впервые, а все остальные пациентки (92,0%) неоднократно лечились различными методами. Нарушения менструальной функции (ановуляция, неполноценность лютеиновой фазы, гиперполименорея, альгоменорея и др.) по данным анамнеза определены у 52,0% больных.

Все обследованные имели регулярные половые отношения, и у 46,0% пациенток установлено раннее начало половой жизни (с 14-15 лет). Несколько половых партнеров имели 53,0% обследованных. Основным методом предотвращения беременности был физиологический с использованием в опасные дни презерватива – 31 (31,0%), прерывали половой акт 26 (26,0%) и предпочитали внутриматочные контрацептивы 14 (14,0%) пациенток. Оральные гормональные контрацептивы использовали 19 (19,0%) женщин.

Подавляющее большинство обследованных женщин (74,0%) не рожали. У 22-х женщин были 1 роды,

у 4-х – двое и 31 пациентка прерывали беременность в ранние сроки искусственным путем.

По результатам бактериоскопического исследования влагалищных мазков у всех пациенток обнаружена III и IV степень чистоты влагалищной флоры.

К проведению кольпоскопического и цитологического обследований наших пациенток мы осуществляли санацию влагалища комплексным противовоспалительным препаратом вагиклин в виде вагинальных свечей или таблеток на ночь от 7 до 14 дней.

При кольпоскопии у 100,0% больных определены явления эндоцервицита и дисплазии эпителия влагалищной части шейки матки. Среди кольпоскопических картин преобладали доброкачественная (70,0%) и предопухоловая (10,0%) незаконченная зона трансформации эпителия, папиллярная дисплазия (35,0%), поля дисплазии (43,0%), простая лейкоплакия (46,0%), пролиферативная лейкоплакия (54,0%).

Цитологическое исследование мазков с поверхности эктоцервикса определяло скопление поверхностных клеток, измененные клетки – койлоциты, глыбки кератина и пласты дискератоцитов. Среди цитологических заключений преобладали тип II, воспалительный процесс. У 23-х пациенток была диагностирована CIN-II и CIN-III, по поводу чего у этих больных была проведена петлевая биопсия шейки матки.

При патогистологическом исследовании обнаруживали утолщение покровного эпителия, наличие зернистого слоя под роговым (2-3 ряда клеток с базофильными гранулами), пролиферацию базального слоя эпителия, имеющийся роговой слой на поверхности эпителия; зернистый слой под роговым (2-3 ряда клеток с базофильными гранулами); лимфоидную инфильтрацию подэпителиальной соединительной ткани. Иногда вирусное поражение эктоцервикса сопровождалось образованием рогового вещества не на поверхности эпителиального пласта, а в толще. Такие изменения трактуются как паракератоз. Обычно этот феномен сопровождается койлоцитозом, гиперплазией и дисплазией плоского эпителия. Согласно результатам ПЦР у 32 (32,0%) пациенток определены ВПЧ только 6-го и 11-го типов (низкого онкогенного риска) и у 68 больных выявлено сочетание вирусов высокого и низкого онкогенного риска – 16-, 18-, 31-, 33-го и 6-, 11-го типов.

При оценке результатов лечения препаратом вагиклин следует отметить достижения в 92,0% случаев клинической и лабораторной эффективности. Это проявилось, прежде всего, отсутствием жалоб у этих женщин и достижением I-й и II-й степеней чистоты влагалищной флоры у 92 пролеченных пациенток. Динамическое наблюдение и обследование

пациенток через 4 недели после АПА и местного использования генферона показало наличие рецидива бактериального вульвовагинита у 8-ми больных. Бактериоскопическое исследование влагалищных выделений у 3-х пациенток выявило наличие *Candida albicans*. Всем им был назначен препарат генферон по схеме: 1 таблетка 2 раза в сутки в течение 10 дней. Была продолжена также специфическая антикандидозная терапия и восстановление нормального биоценоза влагалища.

Контрольное обследование через 3 месяца после операции состояло из оценки жалоб, кольпоскопии, взятия и микроскопии влагалищного мазка и показало высокую эффективность предложенного нами подхода к лечению плоскоклеточных дисплазий шейки матки, сочетающихся с ВПЧ. Полный клинико-лабораторный эффект был достигнут нами в 97,0% случаев. Элиминацию ВПЧ мы наблюдали также в 92,0% случаев. Во всех трех случаях мы диагностировали рецидив лейкоплакии шейки матки, не сочетающийся с бактериальным вагинитом.

ВЫВОДЫ

Для повышения эффективности лечения плоскоклеточных дисплазий шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, целесообразно использовать следующие подходы:

- проводить комплексное клинико-лабораторное обследование больных с целью выявления сопутствующих заболеваний и диагностики состояния экосистемы влагалища;

- наличие вульвовагинита у больных с плоскоклеточными дисплазиями шейки матки является показанием к местному назначению комплексных препаратов с антибактериальным и противогрибковым действием (вагиклин);

- хирургическое лечение плоскоклеточных дисплазий шейки матки эффективно осуществлять АПА с последующим местным назначением препаратов, которые имеют противовирусное, антибактериальное, ранозаживляющее действие (генферон);

- контрольный осмотр с бактериоскопией влагалищных мазков целесообразно осуществлять через 1 месяц после операции; в случае выявления признаков кольпита целесообразно провести повторный курс санации генфероном.

Наш опыт лечения плоскоклеточных дисплазий шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, подтверждает необходимость соблюдения предлагаемых подходов к диагностике, лечению и профилактике рецидивов данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вдовиченко Ю. П. Интерферон альфа-2b рекомбинантный – местное применение в схемах лечения патологии шейки матки / Ю. П. Вдовиченко, Е. Н. Гопчук // Здоровье женщины. – 2012. – № 9 (75). – С. 128–130.

2. Папилломавирусная инфекция в акушерстве и гинекологии: руководство для врачей / Н. М. Подзолкова, С. И. Роговская, И. Е. Фадеев [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 64 с.

3. Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени / Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепская, С. И. Роговская [и др.]. // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2009. – № 4. – С. 36–41.

4. Шпонько О. В. Диагностика, прогноз та лікування дисплазій шийки матки, асоційованих

з папіломавірусною інфекцією, у жінок репродуктивного віку : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.01 / Шпонько О. В. ; Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – Донецьк, 2012. – 24 с.

5. Юнгер В. І. Оптимізація програми діагностики, лікування та профілактики фонових процесів шийки матки у молодих жінок : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.01 / Юнгер В. І. ; Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – Тернопіль, 2011. – 20 с.