

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВПЧ

А. Я. СЕНЧУК, С. С. САВРУН

Киевский медицинский университет УАНМ г. Киев, Украина

Реферат

Проведено комплексное обследование в до- и послеоперационном периоде 100 больных с плоскоклеточными дисплазиями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека. Аргон-плазменная абляция патологического очага на шейке матки и последующая противовирусная и иммуномодулирующая терапия путем введения во влагалище свечей Генферона позволила повысить эффективность лечения до 97,0%, элиминация ВПЧ отмечена в 92,0% случаев.

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

Патология шейки матки занимает ведущее место среди гинекологической заболеваемости, она имеет тенденцию к хроническому течению, рецидивам и склонность преобразования в рак. По данным ВОЗ в Европе ежегодно раком шейки матки заболевают 65 000 женщин и почти 32 000 из них умирает. Поэтому раннее выявление и предотвращение прогрессирующей дисплазии в инвазивный рак шейки матки сегодня является актуальной задачей [1, 2].

В этиологии рака шейки матки ведущее место 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% женщин [1, 4]. Около 20% 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 мес., 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% случаев [3].

Инфицирование старших женщин варьирует от 3,5

до 18,3%. Доказано, что ПВИ повышает риск развития CIN у женщин старшего возраста. Самостоятельная регрессия плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени у женщин старшего возраста наблюдается значительно реже [4]. Именно поэтому тактика их ведения 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. Кратко данный процесс можно объяснить следующими моментами:

- вирус не реплицируется и не инфицирует антиген-презентирующие клетки (АПК), которые локализируются в слоях эпителия;
- вирус не разрушает кератиноциты (отсутствует фаза виремии), в которых происходит его размножение, то есть не обладает цитопатическими свойствами, ограничивается тем самым выход вирус-специфических белков, не происходит распознавание вирусной инфекции иммунной системой хозяина;
- за счет особенностей генетического кода вируса синтез капсидных белков, обладающих хорошей иммуногенностью, протекает очень медленно и в малых количествах, тормозя, таким образом развитие противовирусного иммунитета;
- белок E7 ВПЧ нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность интерферона- $\alpha 2$ за счет его способности избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых интерфероном;
- белок E7 инактивирует фактор регуляции активности интерферона IRF, который является фактором транскрипции генов, активируемых при действии на клетки интерферонового- α и- γ . Посредством этого механизма вирус блокирует противовирусную активность эндогенных интерферонов при их физиологической

концентрации;

- белок E7 ингибирует экспрессию генов основного комплекса гистосовместимости, затрудняя распознавание опухолевых клеток иммунной системой хозяина;
- белок E7 обладает выраженными иммуносупрессивными функциями, тормозя созреванию антиген-презентирующих клеток;
- белок E6 нейтрализует действие лимфокина IL-18, который играет важную роль в формировании иммунного ответа с участием CD8-лимфоцитов;
- белок E5 вызывает закисление pH в эндосомах, препятствуя процессингу и эффективной презентации антигена дендритными клетками.

Особое место в структуре заболеваний шейки матки занимает лейкоплакия, частота которой составляет 5,2%, а у женщин с нарушениями менструального цикла этот процент составляет 12-13%. 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) плоскоклеточных интраэпителиальных заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 100 пациенток с плоскоклеточными дисплазиями шейки матки, сочетанные с ВПЧ. Микроскопию мазков осуществляли после их окрашивания по Грамму. Микробиологическое исследование содержимого влагалища осуществляли путем посева выделений на элективные среды: тиогликолевый и мясопептонный бульон, на кровяной агар и др., а затем на твердые дифференциально-диагностические питательные среды: 0,3% агар Эндо, агар Сабуро, МРС-2, Блаурока, КАБ, КДС, Левина, Плоскирева, желточно-солевой агар и др.

ВПЧ определяли методом ПЦР в лабораториях, лицензированных МОЗ Украины с помощью тест-систем для апликации гомологичных фрагментов ДНК.

Для лечения патологии шейки матки использовали устройство «ФОТЕК EA141», в котором объединены методы радиоволновой хирургии и аргоноплазменной (монополярный высокочастотный ток) абляции. Это позволяет осуществлять биопсию, эксцизию и абляцию патологически измененных тканей. Аргон-плазменную абляцию (АПА) выполняли амбулаторно, процедура не требовала обезболивания.

Мы считали необходимым наряду с инвазивными вмешательствами на патологический очаг шейки матки использовать в послеоперационном периоде терапевтические средства. Оптимальным вариантом введения

интерферонов является введение их непосредственно в очаг поражения, где они необходимы в высоких (эффективных) концентрациях [1]. Препарат имеет противовирусное и антихламидийное действие (интерферон $\alpha 2$ ингибирует их репликацию и транскрипцию), а также иммуномоделирующее (стимуляция натуральных килеров, Т-хелперов, фагоцитов, ускоряет дифференцировку В-лимфоцитов) действие.

Это комбинированный препарат, оказывает местное и системное действие. Основными действующими веществами препарата являются интерферон альфа-2, таурин и анестезин. 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 ИХ 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 абортными, 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 ВМК 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 обнаружено III и IV степень чистоты влагалищной флоры.

Микробиологические исследования качественного и количественного состава микрофлоры влагалищного содержимого показали, что у 96% обследованных пациенток имели место дисбиотические нарушения микробиоценоза. Это прежде проявлялось в повышении pH вагинального содержимого в 5,7-5,9. Выявлено снижение частоты выделения представителей облигат-

ного бактериоценоза влагалища (лакто- и бифидобактерий). Полное отсутствие лактобацилл отмечено у 63% пациенток. В то же время обнаружен широкий спектр представителей условно-патогенной флоры, аэробных микроорганизмов (энтерококки, золотистый стафилококк, энтеробактерии) и анаэробов. Следует также отметить тот факт, что у обследованных наблюдали значительную (у 27,0% обследованных) контаминацию дрожжевыми грибами рода *Candida*.

К проведению кольпоскопического и цитологического обследования наших пациенток мы осуществляли санацию влагалища комплексными противовоспалительными препаратами в виде вагинальных овулей или таблеток на ночь от 7 до 14 дней.

При кольпоскопии у 100% больных определены явления эндоцервицита и дисплазии эпителия влагалищной части шейки матки. Среди кольпоскопических картин преобладали доброкачественная (70,0%) и предопухольная (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 экзоцервикса 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 рогового слоя на поверхности 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 экзоцервикса 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 ближайших результатов лечения 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 влага-

лищных 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 97,0% случаев. Во всех трех случаях мы диагностировали рецидив лейкоплазии шейки матки, не сочетающийся с бактериальным вагинитом.

Следовательно, 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;
 - 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. Волошина Н.Н. Эффективность местной иммуностропной терапии в комплексном лечении папилломавирусной инфекции / Н.Н. Волошина, Т.П. Кузнецова // Здоровье женщины. – № 9 (45). – 2009. С. – 3-6.
2. Подзолкова Н.М. Папилломавирусная инфекция в акушерстве и гинекологии: руководство для врачей / [Н.М. Подзолкова, С.И. Роговская, И.Е. Фадеев и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2- 12. – 64 с.
3. Сухих Г.Т. Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени / [Г.Т.Сухих, В.Н.Прилепская, С.И.Роговская и др.]. Эффективная фар-

- макотерапія в акушерстві і гінекології. – №4. – 2009. – С. 36-41.
4. Шпонько О.В. Діагностика, прогноз та лікування дисплазій шийки матки, асоційованих з папілома вірусною інфекцією, у жінок репродуктивного віку : автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / Олена Вадимівна Шпонько / 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 / Віталій Іванович Юнгер / Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського». – Тернопіль, 2011. – 20 с.

COMBINED THERAPY OF SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL AFFECTIONS OF CERVIX ASSOCIATED WITH HPV

A. SENCHUK, A. SAVRUN

Kyiv medical university of UAFM Kyiv city, Ukraine

Abstract

A comprehensive survey of pre-and post-operative period in 100 patients with squamous cervical dysplasia, associated with the human papilloma virus has been carried out. Argon plasma coagulation of pathological focus in the cervix and the subsequent antiviral and immunomodulating therapy by vaginal introduction of suppositories Genferon allowed to increase the effectiveness of treatment to 97,0%, elimination of HPV was noted in 92,0% of cases.

Key words: squamous intraepithelial lesions of the cervix, human papillomavirus, diagnosis, treatment