

# Оптимизация терапии дисплазий шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией

Д.м.н., проф. Л.Ю. КАРАХАЛИС, Т.П. ЗУЕВА, С.И. ПЕТРЕНКО

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета; ООО «Центр кольпоскопии и цервикальной патологии», Краснодар

В настоящее время патологические изменения шейки матки регистрируются в виде осложненных клинических форм на фоне выраженных дисбиотических нарушений, избыточной колонизации нижних отделов половых путей условно-патогенной микрофлорой, а зачастую, и в сочетании с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) [2, 3, 7].

Проникновению вирусов в клетки способствует изменение среды влагалища и патологическое состояние поверхностных слоев цервикального эпителия. В связи с этим особую значимость приобретает инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ), поскольку персистенция его высокоонкогенных типов приводит к интраэпителиальным неоплазиям и раку шейки матки [1, 4–8].

По данным литературы [1, 2, 4–6], доказанным фактом является то, что с 90-х годов XX века дисплазия и преинвазивный рак имеют тенденцию к омоложению. Перед врачом стоит задача предупреждения прогрессирования патологического процесса — дисплазии в преинвазивный и инвазивный рак шейки матки.

Цель настоящего исследования — совершенствование подходов к выбору адекватного метода терапии в зависимости от степени тяжести дисплазии шейки матки (ДШМ), ассоциированной с ВПЧ.

Для женщин с дисплазиями разной степени тяжести, ассоциированными с ВПЧ, важным является определение тактики ведения, выбор оптимального хирургического метода лечения и проведение современной противовирусной терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 2328 женщин, проживающих на территории Краснодарского края и г. Краснодара, среди которых выделены 534 женщины в возрасте от 23 до 54 лет (средний возраст обследуемых составил  $38,3 \pm 6,7$  года), имеющих ДШМ разной степени тяжести в сочетании с ВПЧ. Соматический анамнез был отягощен у 189 (35,2%) женщин за счет наличия заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой патологии и заболеваний эндокрин-

ной системы. Количество курящих женщин составило 29,2%. Средний возраст наступления менархе  $12,3 \pm 1,2$  года, в возрасте старше 16 лет менструации наступили лишь у 3,2%. Регулярный менструальный цикл при первичном обращении был у 93,3%, в менопаузе и постменопаузе находились 2,2% женщин; у 4,5% выявлены нарушения менструальной функции. Все женщины имели сексуальный опыт. Раннее начало половой жизни (до 18 лет) отметили 16,7% женщин. Число половых партнеров колебалось от 1 до «более 50». При сборе анамнеза выявлено: регулярную половую жизнь имели 57,1% женщин, папилломавирусная инфекция (ПВИ) обнаружена у 18,2%, роды были у 100%, искусственные аборты — у 74,3%. Контрацепцию использовали 54,9%, более половины из них использовали «прерванный» половой акт, барьерные методы контрацепции применяли 38,4% женщин.

Обследование на ИППП было проведено в 100% случаев. Кроме обнаружения ПВИ, что служило критерием отбора в группы обследования, у 61,2% выявлены другие ИППП, у 25,7% — воспалительные заболевания органов малого таза.

Качественная оценка результатов кольпоскопии проводилась нами по системе M. Coppersley, количественная оценка — по балльной шкале Richard Reid (модифицированный кольпоскопический индекс Рейда), позволяющей осуществлять дифференциальную диагностику различных поражений шейки матки.

Нами проанализировано 534 протокола кольпоскопий. Первую группу составили 235 (44,0%) обследованных женщин, с минимальным повреждением эпителия (0–2 балла по Рейду), качественная оценка по Копплесону соответствовала 1–2-й стадии. При гистологическом исследовании материала у 5 (0,01%) женщин первой группы выявлен хронический эктоцервицит без признаков дисплазии, у 34 (6,68%) — CIN 1 (дисплазия 1), у 152 (28,6%) — CIN 1-2 (дисплазия 1–2), у 27 (5,2%) — CIN 2 (дисплазия 2) и у 17 (3,2%) — CIN 2-3 (дисплазия 2–3). Во вторую группу вошли 270 (50,6%) пациенток, кольпоскопическая

e-mail: lomela@mail.ru

картина у которых соответствовала средней степени с переходом на высокую степень повреждения эпителия (4—6 баллов по Рейду), а качественная оценка соответствовала 2—3-й стадии ДШМ по Копплесону. При гистологическом исследовании материала у 52 (9,9%) обследованных женщин второй группы выявлена CIN 1 (дисплазия 1), у 159 (29,9%) — CIN 1-2 (дисплазия 1—2) и у 59 (11,4%) — CIN 2—3 (дисплазия 2—3). В третью группу вошли 29 (5,4%) пациенток с высокой степенью повреждения эпителия (6—8 баллов по Рейду), качественная оценка по Копплесону соответствовала 2—3-й стадии. При анализе результатов гистологического исследования материала оказалось, что у 3 (0,01%) пациенток третьей группы выявлена CIN 1—2 (дисплазия 1—2), у 19 (3,7%) — CIN 2—3 (дисплазия 2—3) и у 7 (1,4%) — CIN 3 (дисплазия 3 и *sanses in situ*).

Кольпоскопическая оценка результатов не может заменить гистологическое исследование, однако с ее помощью возможно прогнозировать дисплазии и доклинические формы рака с высокой точностью. Это исследование способствует правильному выбору места забора материала для биопсии и применяется в дифференциальной диагностике многочисленных доброкачественных заболеваний.

Пациентки подвергались различным хирургическим методам лечения: диатермокоагуляция была проведена 127 пациенткам, криохирургический — у 186, лазеровапоризация — у 32, конусовидная электроэксцизия шейки матки — у 17, радиоволновая эксцизия — у 142, ножевая ампутация шейки матки — у 30. Для дифференцировки мы использовали контрольное гистологическое исследование образцов ткани шейки матки, полученных при методах, позволяющих сделать данный анализ (конусовидная электроэксцизия шейки матки, радиоволновая эксцизия, ножевая ампутация шейки матки).

У 142 пациенток, которым была проведена радиоволновая эксцизия, частота встречаемости типов ВПЧ высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) и низкого (6, 11, 42, 43, 44) онкогенного риска составила соответственно 83 (58,5%) и 59 (41,5%).

Пациенткам с наличием ВПЧ, которым была выполнена радиоволновая эксцизия шейки матки, проводилась противовирусная терапия. Перед выполнением манипуляции и в динамике определяли концентрацию цитокинов— интерлейкинов (IL): -8, -6, -4, -1 и IL-1R (рецепторный антагонист к IL-1) в слизи цервикального канала. Определение проводилось твердофазным иммуноферментным методом по методике Caltag Laboratories, США. Получение и подготовку цервикальной слизи для исследования цитокинового спектра проводили путем забора слизи при помощи щетки с фиксацией смыва в физиологическом растворе в пропорции 1:10 и сохранением образцов в полипропиленовых пробирках Эппендорфа (объемом 2 мл.).

Интерлейкины, продуцируемые клетками лимфоидной системы, преимущественно относятся к провоспалительным: IL-1 (IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ), IL-8, IL-6, тогда как IL-4 и IL-1R являются противовоспалительными цитокинами. Провоспалительные интерлейкины и, в частности IL-1, быстро реагируют на повреждение тканей и инфекцию и являются пусковым механизмом для развития основных иммунных реакций, что обуславливает целесообразность их оценки в качестве диагностических маркеров заболевания и критериев эффективности проводимой терапии.

У 93 (65,5%) из 142 пациенток с планируемой в последующем радиоволновой эксцизией шейки матки и выявленными воспалительными заболеваниями или другими ИППП, проводилась терапия первого этапа, которая заключалась в назначении антисептиков с последующей профилактикой дисбиотических состояний. Наиболее часто встречаемыми ИППП в ассоциации с ВПЧ были *Candida spp.* — у 42 (45,2%), *Gardnerella vaginalis* — у 34 (36,6%), ассоциация *Gardnerella vaginalis* + *Ureaplasma urealyticum* — у 12 (12,8%) и *Trichomonas vaginalis* — у 5 (5,4%).

Затем методом случайной выборки 142 пациентки были разделены на три репрезентативные группы: в 1-й группе противовирусная терапия проводилась до хирургического лечения; во 2-й — на фоне операции с продолжением ее в послеоперационном периоде, в 3-й группе лечение было только хирургическим. В соответствии с планом 142 пациентки были разделены на три группы: 1-я группа — 47 (33,1%) пациенток, 2-я группа — 47 (33,1%) и 3-я группа — 48 (33,8%).

Терапия первого этапа, проведенная 65,5% обследуемых, включала назначение антисептиков в течение 6—10 дней интравагинально с последующим введением пробиотиков в течение 6 дней. На фоне терапии проводился мониторинг pH: если до начала терапии pH  $5,9 \pm 0,03$ , то после введения антисептиков pH  $5,8 \pm 0,02$ . Применение пробиотиков способствовало достоверному снижению уровня pH. Так, после 6 дней введения пробиотиков уровень pH составил  $4,7 \pm 0,03$ , при этом выявлена достоверная разница между показателями pH до и после введения пробиотиков ( $p=0,01$ ). После окончания курса терапии первого этапа снова проводили исследование на ИППП, и при отрицательном результате пациентка включалась в группу наблюдения.

Противовирусная терапия включала назначение свечей и геля Панавир, который является препаратом прямого противовирусного действия и обладает иммуномодулирующим свойством. При его назначении повышается неспецифическая резистентность организма к различным инфекциям. Кроме этого, в эксперименте было установлено противовоспалительное действие Панавира. Метод применения заключался в следующем: свечи Панавир, содержащие 200 мкг действующего вещества, вводятся ректально

**Таблица 1.** Изменение концентрации интерлейкинов (в пг/мл) в цервикальной слизи на фоне разных режимов терапии Панавиром у пациенток с ВПЧ-ассоциированными дисплазиями ( $M \pm m, p$ )

Группа	Показатель					
	IL-1	IL-1	IL-8	IL-1R	IL-4	IL-6
До начала терапии						
1-я	1556,3±27,5	243,5±6,8	834,4±21,8	1756,8±52,8	4,68±0,7	862,2±11,4
2-я	1497,4±32,3	258,3±12,9	856,7±33,5	1849,0±45,6	4,95±0,05	911,7±19,3
После лечения						
1-я	378,5±21,03*	23,81±3,1*	137,6±11,4*	687,4±20,06*	5,08±0,7	56,7±7,4*
2-я	549,8±17,2**	137,4±9,7**	452,8±17,3**	1283,7±22,53**	4,77±0,3	219,3±4,9**

*Примечание.* Достоверность различий до и после лечения: \* —  $p < 0,01$ ; \*\* — во 2-й группе обследуемых.

**Таблица 2.** Изменение концентрации интерлейкинов (в пг/мл) в цервикальной слизи на фоне разных режимов терапии Панавиром у пациенток с ВПЧ-ассоциированными дисплазиями ( $M \pm m, p$ )

Группа	Показатель					
	IL-1	IL-1	IL-8	IL-1R	IL-4	IL-6
До начала терапии						
1-я	1556,7±34,8	243,5±17,8	834,6±21,8	1756,1±29,7	4,68±0,75	862,2±14,3
2-я	1497,2±43,8	258,3±15,6	856,3±27,8	1849,4±31,5	4,95±0,8	911,7±13,4
3-я	1504,1±63,2	248,4±19,7	852,5±26,4	1735,4±39,7	4,79±0,03	896,8±21,5
Через 3 мес после операции						
1-я	384,7±9,5*	25,6±2,01*	162,4±4,6*	691,3±13,5*	5,01±0,09	83,7±4,3*
2-я	513,4±8,7**	96,5±3,67**	379,2±8,7**	1014,4±23,4**	4,97±0,1	134,2±5,07**
3-я	984,2±11,6^	257,2±8,7	837,8±10,1	1753,7±21,9	4,84±0,21	903,6±7,69

*Примечание.* Достоверность отличий до и после лечения  $p < 0,01$ : \* — в 1-й группе; \*\* — во 2-й группе; ^ — в 3-й группе.

в течение 10 дней по 1-й свече ежедневно на ночь. Параллельно на слизистую влагалища и шейки матки наносят тонким слоем 0,002% гель Панавир в течение 5 дней.

Препарат хорошо переносится в терапевтических дозах. Он подавляет активность вируса на ранних этапах, купирует клиническую симптоматику, сдерживает распространение границ поражения, защищает от присоединения вторичной инфекции и укрепляет местный иммунитет. В 1-й группе за 10 и 5 дней до планируемого оперативного лечения проводили соответственно введение свечей и геля Панавир; во 2-й группе терапия проводилась начиная с 1-го дня послеоперационного периода путем введения свечей по вышеизложенной схеме, а с 3-го дня послеоперационного периода присоединяли гель (путем интравагинального введения непосредственно на шейку матки) в течение 5 дней.

Контроль иммунологических показателей в 1-й и 2-й группах осуществлялся перед началом терапии и после ее окончания, в 3-й группе только перед началом терапии.

Контроль во всех трех группах осуществлялся в последующем через 3 мес после хирургического лечения и сравнивался между собой. В табл. 1 представлена динамика концентрации интерлейкинов в

1-й и 2-й группах: до начала лечения и сразу после его окончания.

Как видно, более лучшие результаты в виде снижения концентрации провоспалительных интерлейкинов на локальном уровне получены нами в 1-й группе обследуемых (которые получали Панавир до хирургического лечения) в сравнении с показателями 2-й группы (Панавир назначен одновременно с хирургическим лечением и с пролонгированным лечением в послеоперационном периоде).

При сравнении результатов до и после лечения отмечена достоверная разница во всех показателях в обеих группах ( $p < 0,01$ ). При этом показатели в 1-й группе достоверно отличались от аналогичных показателей интерлейкинов во 2-й группе после лечения ( $p < 0,05$ ).

Кроме этого, нами проведен анализ отсроченных во времени данных показателей интерлейкинов во всех трех группах пациенток, которым проведена радиоволновая эксцизия шейки матки (табл. 2).

В группах женщин, получавших Панавир (1-я и 2-я группы), интерлейкиновый статус на локальном уровне практически не изменился по сравнению с полученными данными после окончания терапии. В 3-й группе женщин, не получавших противовирусную терапию, концентрация интерлейкинов досто-

верно не отличалась от таковой при исходном обследовании.

Через 3 мес после окончания лечения выявлена достоверная разница между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ), а также между 1-й и 3-й группами ( $p < 0,01$ ). Достоверная разница выявлена и между 2-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, применение радиоволновой эксцизии является наиболее оптимальным методом хи-

рургической коррекции при дисплазиях шейки матки, требующих хирургического лечения. Оценка циткинового статуса на локальном уровне при ассоциации дисплазий с ВПЧ свидетельствует о целесообразности и эффективности проведения терапии противовирусными препаратами накануне оперативного лечения, а препаратом выбора при этом может быть Панавир в виде геля и свечей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вакцины для профилактики рака шейки матки. Под ред. П.Л. Стерна, Г.С. Китченера. Пер. с англ. Под общей ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ, 2009; 192.
2. *Роузвиза С.К.* Гинекология. Пер. с англ. Под общей ред. Э.К. Айламазян. М: МЕДпресс-информ 2004; 520.
3. Клиническая гинекология. Избранные лекции. Конгресс «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии»: Материалы. Под ред. В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ 2007; 480.
4. *Козаченко В.П.* Онкогинекология: руководство для врачей. М: Медицина 2006; 560.
5. *Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севостьянова Н.В., Чуруксаева О.Н.* Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломовирусной инфекции. *Вопр онкол* 2002; 48: 1: 43—46.
6. *Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В. и др.* Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. М: ВИДАР-М 2000; 124.
7. *Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н., Брюзгин В.В.* Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение). М: ГЭОТАР-Медиа 2006; 136.
8. *Прилепская В.Н., Роговская С.И., Межевитинова Е.А.* Кольпоскопия: Атлас. М: МИА 2007; 100.