

© О. В. Лук'янчук, Н. Г. Кузєва

Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка)  
Одеський національний медичний університет**ПРОФІЛАКТИКА ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВІВ ПЛОСКОКЛІТИННИХ УРАЖЕНЬ ШИЙКИ МАТКИ ВИСОКОГО СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ**

ПРОФІЛАКТИКА ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВІВ ПЛОСКОКЛІТИННИХ УРАЖЕНЬ ШИЙКИ МАТКИ ВИСОКОГО СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ. У статті продемонстровані дані результатів лікування пацієнток з плоскоклітинними ураженнями шийки матки високого ступеня тяжкості. Продемонстрована висока ефективність використання комплексного підходу у лікуванні пацієнток з важкими ураженнями шийки матки: поєднане застосування конусоподібної ексцизії шийки матки з медикаментозною протівірусною й протипухлинною терапією. Планування лікування пацієнток з передпухлинною патологією шийки матки з позицій етіології – урахуванням наявності ВПЛ дозволяє забезпечити здорову епітелізацію шийки матки після хірургічного лікування, а також звести до мінімуму виникнення рецидивів захворювання.

ПРОФИЛАКТИКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ. В статье продемонстрированы данные результатов лечения пациенток с плоскоклеточными поражениями шейки матки высокой степени тяжести. Продемонстрирована высокая эффективность использования комплексного подхода в лечении пациенток с тяжелыми поражениями шейки матки: сочетанное применение конусовидной эксцизии шейки матки с препаратом таргетной фитотерапии Эпигалином. Планирование лечения пациенток с предопухоловой патологией шейки матки с позиций этиологии – учетом наличия ВПЧ позволяет обеспечить здоровую эпителизацию шейки матки после хирургического лечения, а также свести к минимуму возникновение рецидивов заболевания.

PREVENTION OF RECURRENCE OF HIGH GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS AFTER SURGERY. The paper demonstrated data of treatment of outcomes of patients with high grade squamous intraepithelial lesions. The high efficacy of an integrated approach to the treatment of patients with severe lesions of the cervix: is demonstrated the combined use of a cone-shaped excision of the cervix with a drug targeted herbal Epigalin. Treatment planning of the patients with pretumor cervical pathology from the standpoint of etiology – taking into account the presence of HPV, allows to achieve healthy epithelialization of the cervix after surgery as well as to minimize the occurrence of relapses.

**Ключові слова:** плоскоклітинні ураження шийки матки високого ступеня, ПАП-тест, кольпоскопія, таргетна терапія, вірус папіломи людини.

**Ключевые слова:** плоскоклеточные поражения шейки матки высокой степени, ПАП-тест, кольпоскопия, таргетная терапия, вирус папилломы человека.

**Key words:** squamous cervical lesions of high degree, Pap test, colposcopy, targeted therapy, human papilloma virus.

**ВСТУП.** Вірусна етіологія деяких злоякісних новоутворень людини сьогодні не викликає сумніву. Передпухлинні стани та рак шийки матки (РШМ) розглядаються як ВПЛ-асоційовані захворювання та потребують включення у комплексну терапію препаратів з протівірусною, імуномодельюючою та протипухлинною дією [1–3].

Вірус папіломи людини (ВПЛ) характеризується тропністю до епітеліальних клітин, а також здатністю ініціювати в них пухлинну трансформацію, для них характерні тканино- і типоспецифічність. Кожен тип ВПЛ здатний вражати «свою» тканину-мішень. ВПЛ високого канцерогенного ризику (переважно ВПЛ 16 і 18) виявляють у 50–80 % зразків помірної і важкої дисплазії шийки матки й у 90–95 % випадків преінвазивного та інвазивного раку шийки матки [4, 5].

Плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження шийки матки високого ступеня важкості (high grade squamous intraepithelial lesion H-SIL), (як і виявлення ВПЛ), реєструються частіше серед жінок, що мають велику кількість статевих партнерів, що рано почали

статеве життя. Правильне розуміння етіологічної ролі ВПЛ у розвитку злоякісної трансформації шийки матки має безсумнівно як теоретичне, так і клінічне значення. Сьогодні стає актуальним формування *груп ризику* розвитку РШМ, до яких слід відносити перш за все жінок, що є носіями ВПЛ [2, 5–7].

З практичної точки зору – при формуванні діагностичної та лікувальної тактики пацієнток з передпухлинною патологією шийки матки та жінок з групи ризику слід урахувувати діагностичні нюанси виявлення ВПЛ, та при лікуванні зосереджуватись не тільки на видаленні зміненого ураженого епітелію шийки матки, а й призначати терапію, направлену на пригнічення онкогенних властивостей ВПЛ. Важливою обставиною є те, що клінічні прояви ВПЛ-інфекції не виявляються досить тривалий час; однак наслідки персистенції вірусу від цього не стають більш легкими. Частота переходу L-SIL у H-SIL відбувається, відповідно, в 10 і 20 % випадків, а H-SIL переходить в інвазивний рак щонайменше в 12 % випадків; часові інтервали, за які це відбувається, залежать від

низки факторів – онкогенного потенціалу ВПЛ, наявності імунодефіцитних станів у жінки тощо. Така не дуже радісна статистика все-таки не є фатальною: перехід з однієї стадії атипії епітелію в другу відбувається досить довго, даючи можливість лікареві виконати все необхідне для запобігання виникненню необоротної онкологічної патології [4, 6–10].

Сьогодні все частіше у жіночих консультаціях та кабінетах патології шийки матки лікарі зустрічаються з важкими змінами епітелію шийки матки у молодих жінок, які ще тільки почали статеве життя та не планують у близькому майбутньому народжувати дітей, а вже знаходяться у зоні ризику виникнення раку шийки матки. Тому на особливу увагу заслуговує визначення правильної тактики лікування та диспансерного спостереження пацієнток з інтраепітеліальними ураженнями шийки матки високого ступеня важкості (H-SIL) [2, 4, 8].

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Під нашим спостереженням перебували 95 пацієнток з H-SIL, з них 50 пацієнток було з ЦІН II та ураженням цервікального каналу, та 45 пацієнток з ЦІН III. Вік пацієнток склав 22–41 рік. Всі пацієнтки були обстежені за таким алгоритмом: по-перше, виконувався ПАП-тест, далі виконували розширену кольпоскопію та біопсію шийки матки, бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження, ПЛР-діагностику серотипів ВПЛ та інших геніальних інфекцій за показниками. У всіх пацієнток було діагностовано ВПЛ з різним онкогенним потенціалом. Серед інфекцій, що передаються статевим шляхом, найбільш розповсюдженою була хламідійна інфекція, більш ніж у половини пацієнток обох груп виявлялись збудники мікоплазмозу та уреоплазмозу. Гарднерельоз було виявлено у 31 (62 %) жінки 1-ї групи, та у 33 (73 %) 2-ї групи. Трихомонадну інфекцію діагностовано у 18 (36 %) жінок 1-ї та у 27 (60 %) 2-ї групи. За нашим аналізом, як правило, мала місце мікст-інфекція – у 43 (86 %) жінок 1-ї та у 37 (82 %) пацієнток 2-ї групи. Частота виявлення серотипів ВПЛ була наступна: у 1-й групі 16-й серотип – у 18 (36 %), 18-й серотип – у 29 (58 %), у другій групі ці показники були – 33 (73 %) та 21 (47 %). У 12 (24 %) пацієнток з 1-ї групи та у 23 (51 %) з другої групи мало місце поєднане ураження декількома штамами ВПЛ.

За даними кольпоскопічної діагностики було визначено наступні зміни: пунктуація (ніжна та груба) 15 (30 %) й 10 (20 %) у 1-й групі та у 17 (38 %) й 23 (51 %) у 2-й групі; мозаїка (ніжна та груба) – 27 (54 %) й 17 (34 %) у 1-й групі та у 22 (49 %) й 32 (71 %) у 2-ї груп; лейкоплакія проліферуюча у 7 (14 %) пацієнток 1-ї групи та у 11 (24 %) пацієнток 2-ї групи; передпухлинна зона трансформації у 5 (10 %) з 1-ї та у 16 (35 %) 2-ї групи, атипів судини – у 8 (16 %) й 12 (27 %) жінок. Звертає на себе увагу, що у 9 жінок з 1-ї групи не було зареєстровано ніяких змін плоского епітелію при розширеній кольпоскопії, а за даними ПАП-тесту було діагностовано H-SIL, також у 22 пацієнток 1-ї групи кольпоскопія була незадоволена у зв'язку з тим, що атипів кольпоскопічні зміни унурювали у цервікальний канал, де повністю розглянути ступінь їх змін було неможливо. Крім того, ми звернули ува-

гу, що майже у всіх жінок й 1-ї й 2-ї груп з H-SIL мали місце значні зміни епітелію шийки матки при розширеній кольпоскопії, навіть якщо за площею вони були не великі.

Всім пацієнткам першої та другої груп на першому етапі було виконано протизапальну терапію й антибактеріальну терапію, після якої проводилась розширена кольпоскопія та ПАП-тест у динаміці через 3–4 тижні. На другому етапі всім жінкам було виконано конусоподібну ексцизію шийки матки, при цьому глибина та ширина конуса визначалися індивідуально залежно від ураженої площі, якщо за даними ПАП-тесту визначалось ураження циліндричного епітелію, виконували глибокий «конус». Всі ми розуміємо, що оперативне втручання та видалення шийки матки проводиться під контролем проби Шилера та у межах здорової тканини. Однак, з позицій етіологічного фактора виникнення передпухлинних змін епітелію шийки матки, з огляду на ВПЛ – ми розуміємо, що стовідсотково видалити цей вірус з організму неможливо, та при проведенні відсічення вагінальної порції шийки матки лишилися клітини цервікального епітелію, ще не перетворені на передракові, але інфіковані ВПЛ, тому важливим є призначення після оперативного лікування препаратів з антипроліферативною та протівірусною дією, направлених на зниження активності ВПЛ, нормалізацію місцевого імунітету. З метою забезпечення здорової епітелізації шийки матки, зменшення цитопатичної дії вірусу на тканини шийки матки, процеси метаболізму та загоєння післяопераційного дефекту шийки матки всім пацієнткам і 1-ї, і 2-ї груп призначався препарат «Епігалін» по 1 капсулі двічі на день протягом 3–4 місяців після оперативного лікування. Препарат «Епігалін» є представником таргетної фітотерапії з унікальним поєднанням антипроліферативних і протизапальних властивостей, що у комплексі забезпечує протипухлинний захист та виникнення рецидивів захворювання після проведеного лікування. Крім того, ми рекомендували всім жінкам обох груп обстеження та лікування статевого партнера чи партнерів у лікарня-уролога.

Усі пацієнтки після проведеного лікування перебували під диспансерним наглядом: їм проводився цитологічний моніторинг раз на місяць протягом перших трьох місяців, далі, за умов задовільних результатів, раз на 3 місяці протягом 18 місяців, далі 1 раз на півроку протягом двох років. Розширену кольпоскопію перший раз після лікування проводили через 2 місяці з метою визначення та реєстрації здорової епітелізації дефекту шийки матки після конусоподібної ексцизії, далі 1 раз на півроку протягом 2 років.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** За нашими спостереженнями протягом 2–2,5 років за жінками, яким проводилось вищезазначене лікування, рецидивів захворювання за даними цитоморфологічного моніторингу (ПАП-тест) не було зафіксовано. За даними кольпоскопічного дослідження у 7 (14 %) пацієнток 1-ї групи та у 11 (24 %) – 2-ї групи було зареєстровано післякоагуляційну (просту лейкоплакію) шийки матки. У тих пацієнток, у яких площа лейкоплакії була більш ніж 1,5 см, проводилась при-

цільна біопсія, за результатами якої визначався гіперкератоз, кератоз, зміни характерні для простої лейкоплакії. Цим жінкам було рекомендоване подальше диспансерне спостереження 1 раз на 6 місяців. У 18 (36 %) пацієток 1-ї групи та у 15 (33 %) 2-ї групи через 15–18 місяців після лікування за даними розширеної кольпоскопії були зареєстровані петлеподібні судини, які характерні для ВПЛ, у 9 (18 %) з 1-ї та у 6 (13 %) пацієток 2-ї групи було визначено гостроподібні конділоми шийки матки в ділянці екзоцервіксу, у 3 (7 %) пацієток 2-ї групи у ділянці зовнішнього вічка була візуалізація інтраепітеліальних конділом шийки матки. З анамнезу цих пацієток стало відомо, що у них змінювались статеві партнери, які не були обстежені. Ці пацієнтки були направлені на дообстеження та лікування у плановому порядку.

**ВИСНОВКИ.** Результати проведеної роботи свідчать, по-перше, про необхідність обов'язкового використання у комплексі лікування пацієток з важкою передпухлинною патологією шийки матки препаратів з протівірусною та протипухлинною дією. Дуже важливим пунктом є призначення таких препаратів після проведеного оперативного втручання та слідкування за процесом епітелізації й формування нормальної зони трансформації на шийці матки. Ми рекомендуємо для використання перед операцією та й продовжувати прийом після оперативного лікування препарат «Епігалін», який за своїм складом та доказаними ефектами допомагає пригнічувати активність ВПЛ у тканинах шийки матки, відновлює та підвищує місцевий імунітет, що, у свою чергу,

забезпечує відсутність рецидивів захворювання. За даними наших спостережень ми чітко реєструємо, що більшість рецидивів H-SIL шийки матки пов'язана з ігноруванням жінкою призначень лікаря й диспансерного спостереження, також відсутністю лікування та санації статевого партнера та появою нового не обстеженого статевого партнера. Ми вважаємо, що важливою рекомендацією з боку лікаря є обов'язкове лікування партнера, а також проведення бесіди за пацієнткою відносно сексуальної моделі її поведінки, що «моно» відносини – це здоровий спосіб життя та зведення до мінімуму ризиків появи на шийці матки важких змін, які можуть прогресувати до раку шийки матки. Сьогодні, за даними багатьох гінекологічних шкіл, звітів жіночих консультацій та кабінетів патології шийки матки, ми відмічаємо тенденцію підвищення зустрічальності H-SIL у юних та молодих жінок, у яких ще не має досвіду та відповідних знань щодо питань сексуальної культурної поведінки. Це потребує від лікаря-гінеколога не тільки проведення грамотного й ефективного лікування, а проведення з пацієнтками пропаганди здорового способу життя, в яких ми повинні доносити до жінок особливості та можливості інфікування ВПЛ та іншими збудниками генітальних інфекцій, пояснювати, які фактори можуть призвести до розвитку такого страшного захворювання, як РШМ.

#### ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Перспективним є подальше дослідження тропності до епітеліальних клітин, а також їх здатності ініціювати в них пухлинну трансформацію.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бєбнєєв Т. Н. Некоторые клинические аспекты папилломавирусной инфекции / Т. Н. Бєбнєєв // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 21–25.
- Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки : руководство для практикующего врача / С. И. Роговская. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 144 с.
- Аминодова И. П. Иммунокорректирующая терапия в лечении патологии шейки матки / И. П. Аминодова // Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы». – 2011. – С. 108–109.
- Козаченко А. В. Новые направления в диагностике и лечении микрокарциномы шейки матки / А. В. Козаченко // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1 (прил.). – С. 56–59.
- Костевич А. П. Результаты ВПЧ-диагностики и экспрессии онкобелков E6/E7 ВПЧ 16 типа при доброкачественных и предраковых заболеваниях шейки матки / А. П. Костевич, А. В. Косенко // Онкологический журнал. – 2010. – № 4 (1). – С. 33–36.
- Апгар Б. С. Клиническая кольпоскопия (иллюстрированное руководство) / Б. С. Апгар, Г. Л. Броцман, М. Шпицер. – М. : Практическая медицина, 2015. – 384 с.
- Манухин И. Б. Сохранение репродуктивного здоровья больных с предраковым заболеванием шейки матки / И. Б. Манухин // Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья». – М., 2010.
- Короленкова Л. И. Предрак и ранние формы рака шейки матки: ошибки в диагностике степени неоплазии / Л. И. Короленкова // Проблемы репродукции. – 2012. – Спецвыпуск. – С. 212.
- Woodman C. B. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues / C. B. Woodman, S. I. Collins, L. S. Young // Nat. Rev. Cancer. – 2007. – Vol. 7 (1). – P. 11–22.
- ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 109: Cervical cytology screening. 2009 Dec. – P. 114–1409.

Отримано 02.04.15