

# Современный подход к диагностике и лечению предраковых заболеваний шейки матки на фоне вируса папилломы человека

О.М. Борис<sup>1, 2, 4</sup>, В.В. Суменко<sup>1, 2</sup>, І.В. Малишева<sup>2, 4</sup>, Л.М. Онищик<sup>2, 3, 4</sup>, І.О. Гак<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

<sup>2</sup>Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

<sup>3</sup>Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

<sup>4</sup>Центр научно-доказательной медицины кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

В статье изложена проблема заболеваемости шейки матки, установлена роль вируса папилломы человека в возникновении предраковых процессов шейки матки. Показаны регрессивные изменения диспластического эпителия в процессе лечения. Установлена целесообразность использования предложенной схемы лечения.

**Ключевые слова:** предраковые заболевания шейки матки, препарат природного происхождения Миомин, вирус папилломы человека, гиперэстрогения.

В структуре гинекологической заболеваемости среди патологических изменений шейки матки диспластические изменения эпителия шейки матки составляют 17–20%. Диспластические изменения слизистой оболочки шейки матки чаще являются следствием воздействия инфекционных ассоциантов, в том числе вируса папилломы человека (ВПЧ). На фоне дисплазии возникает рак шейки матки – РШМ (в 30% случаев), который занимает третье место (16,2%) среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин после рака молочной железы (51,5%) и рака эндометрия (17,6%) [2, 9, 14].

Повышение заболеваемости РШМ коррелирует с ростом инфекций, передающихся половым путем (в том числе онкогенными штаммами ВПЧ) [1, 4, 17, 31].

За последние годы наблюдается тенденция роста числа дисплазий эпителия шейки матки у женщин в возрасте до 30 лет, увеличилось количество больных начальными формами РШМ в возрасте 33–43 лет, выросла смертность от РШМ в возрастном интервале 25–49 лет. С 1997 по 2001 г. рост смертности от РШМ среди женщин 20–24 лет составил 70%, среди женщин 30–34 лет – почти 30%. Тот факт, что у 15–28% женщин с наличием ДНК ВПЧ на протяжении 2 лет развивается цервикальная дисплазия, а у ВПЧ-интактных – только в 1–3% случаев, позволяет отнести всех клинически здоровых женщин, инфицированных ВПЧ, к группе онкориска [6, 8, 18, 24].

В Украине от этого заболевания ежегодно умирают около 2500 женщин, 500 из них трудоспособного возраста (Национальный канцер-реестр Украины, 2006). Последнее десятилетие характеризуется изменением структуры заболеваемости РШМ, во всем мире замечена тенденция к его росту среди женщин репродуктивного возраста. Учитывая, что развитие рака не является молниеносным процессом, врач имеет достаточно времени для диагностики и лечения начальных форм поражения [5, 12, 16, 29].

По данным ВОЗ, продолжительность стадии предрака в виде эпителиальной дисплазии колеблется в широких пределах (3–8 лет – до перехода в cancer in situ; 10–15 лет – до развития микроинвазивного рака) [1, 8]. В экономически развитых странах отмечается тенденция к «омоложению» РШМ: заболеваемость у женщин репродуктивного возраста за по-

следние 10–15 лет увеличилась в 2 раза. Ежегодно диагностируется около 470 тыс. новых случаев РШМ, что составляет 14,2% от количества всех злокачественных новообразований у женщин [3, 11, 26].

По распространенности в развитых странах ВПЧ расценивается как наиболее частый вид инфекций, передаваемых половым путем, и уровень инфицирования которым опережает зараженность гонококком, хламидиями или дрожжевой инфекцией.

Мишенью для воздействия онкогенных типов ВПЧ является зона трансформации шейки матки, где и развиваются предраковые изменения. Годами персистируя в клетках эпителия шейки матки, ВПЧ приводит к мутациям, которые, в свою очередь, являются основой для развития дисплазии эпителия и его ракового перерождения. Попадание инфекции в эпителий происходит вследствие микроповреждений. ВПЧ является облигатным внутриклеточным паразитом, который обычно присутствует в эписомальной форме (находится в цитоплазме клетки). Однако для репродукции он может мигрировать в ядро. Когда вирусная ДНК попадает в ядро клетки-хозяина, это называется интеграцией. Только интегрированные формы ВПЧ способны вызывать злокачественную трансформацию, так как ВПЧ-ДНК берет под контроль генетический материал клетки-хозяина для продукции ВПЧ-кодированных протеинов. Неинтегрированная инфекция продуцирует неповрежденные вирусные частицы и очень контагиозна. На этой стадии ВПЧ присутствует в виде эписомальной формы и легко может передаваться партнеру при половом контакте, а также может распространяться на другие слизистые оболочки и, возможно, на другие органы [7, 13, 20, 28].

Многочисленными комплексными исследованиями ряда авторов доказано, что РШМ почти никогда не возникает на неизменном многослойном плоском эпителии. Обычно ему предшествуют фоновые и предраковые процессы, которые локализируются преимущественно в зоне стыка сквамозного и цилиндрического эпителиев на фоне посттравматического выворота шейки матки. Известно, что ведущим фактором в развитии дисплазии при фоновых процессах является поражение эпителиальных клеток шейки матки этиотропным фактором воспалительного характера; особая роль отводится ВПЧ [10, 19, 27].

Папилломавирусы человека (human papillomaviruses) представляют группу ДНК-содержащих вирусов, характеризующихся тропизмом к эпителию. Инфицирование происходит половым и контактно-бытовым путем.

На каждый миллион женщин, зараженных какой-либо ВПЧ-инфекцией:

- у 100 000 возникает цервикальная цитологическая патология;
- у 8000 возникает поражение CIN III (Carcinoma in situ);
- у 1600 возникает инвазивный РШМ.

Источник заражения – человек.

Пути передачи возбудителя – через непосредственный контакт кожных покровов и слизистых оболочек, в том числе при половом контакте.

Инкубационный период – от 1 до 5 мес.

Принято делить ВПЧ на вирусы низкого и высокого онкогенного риска. ВПЧ низкого риска (например, ВПЧ-6, -11, -40, -42, -43, -44) ассоциированы с доброкачественными экзофитными генитальными бородавками, тогда как высокого риска (ВПЧ-16, -18, -31, -33, -39, -51, -52, -56, -58) выявляются в 95-99% преинвазивных и инвазивных форм РШМ. При этом ВПЧ 18-го типа, который выявляется приблизительно в 20% случаях РШМ и вульвы, достоверно чаще, чем ВПЧ 16-го типа, ассоциируется с быстрым прогрессированием опухолей. «ВПЧ-16-подобные типы» включают типы 31, 33, 35, 52, 58. «ВПЧ-18-подобные типы» включают типы 45 и 39.

Действенной профилактикой РШМ, который занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости органов репродуктивной системы у женщин, является своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний, к которым относятся дисплазия (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, CIN) или плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки. Важность своевременного выявления и эффективного лечения этих заболеваний обусловлена высоким риском их злокачественного перерождения [15, 21, 33].

**К факторам риска развития дисплазии шейки матки относят:**

- раннее начало половой жизни (14–17 лет). В этот период жизни эпителий шейки матки еще не созрел и легко поддается физическому, химическому и инфекционному воздействию;

- частая смена половых партнеров. Растет риск инфицирования, особенно вирусами папилломы и иммунодефицита человека;

- аборт и роды в молодом возрасте. Происходит травматизация шейки матки. Высокий риск возникновения хронических воспалительных процессов;

- заболевания, передающиеся половым путем (папилломавирус, трихомониаз, хламидиоз, уреаплазмоз, гонорея и др.);

- табакокурение;

- несоблюдение правил личной гигиены [22, 25].

Современные классификации патологических процессов шейки матки основаны на результатах кольпоскопических, цитологических, гистологических и гистохимических исследований с учетом этиопатогенетических факторов и этапов перехода доброкачественных (фоновых) изменений в предраковые и предраковых – в злокачественные.

К доброкачественным патологическим процессам шейки матки относятся такие состояния, при которых сохраняется нормоплазия эпителия, то есть происходит правильное митотическое деление эпителиальных клеток, их дифференцирование, созревание, эксфолиация.

К предраковым состояниям относят дисплазию эпителия – патологический процесс, при котором наблюдают гиперплазию, пролиферацию, нарушения дифференцирования, созревания и отторжения эпителиальных клеток [23, 32].

Простая лейкоплакия кольпоцервикоскопически определяется в виде белых пятен с гладким или мелкозернистым рельефом. Пятна имеют перламутровый блеск разной степени выраженности. Форма и размер белых пятен могут быть самыми разными. Границы – преимущественно четкие, извилистые, могут быть и размытые. Локализация – главным образом на влажной части шейки матки, реже – на фоне полипов.

В случаях без выраженной пролиферации эпителия после удаления слоя кератинизации на слизистой оболочке не оста-

ется видимых изменений, при наличии пролиферации определяются множественные разрозненные красные точки или мелкие пятна на фоне нижних слоев лейкоплакии.

Поля дисплазии («мозаика») кольпоцервикоскопически определяются на влажной части, в цервикальном канале и на фоне полипов в виде белых или бело-розовых полигональных участков, разделенных красными пересекающимися границами. В предопухоловом состоянии полигональные эпителиальные поля мономорфны и характеризуются одинаковым цветом и уровнем расположения, однородностью формы и размеров [16, 23, 32].

Поля дисплазии многослойного сквамозного эпителия имеют характерные особенности: макроскопически шейка матки не изменена; кольпоцервикоскопически на фоне многослойного сквамозного эпителия определяются белые мономорфные полигональные участки и красные границы между ними, которые не изменяются под воздействием уксусной кислоты.

Поля дисплазии метаплазированного призматического эпителия являются одной из форм очаговой метаплазии, которая определяется при расширенной кольпоцервикоскопии в виде белых или бело-розовых мономорфных полигональных эпителиальных участков, отделенных ярко-розовыми или красными границами.

Отличительная особенность такого предракового состояния в том, что его выявление возможно только после длительного (в течение 30–40 с) воздействия уксусной кислотой; после завершения действия уксусной кислоты через 1–1,5 мин от момента аппликации поля не визуализируются.

Поля дисплазии многослойного сквамозного эпителия у большинства больных не поддаются обычной консервативной терапии, склонны к рецидивам даже после хирургического лечения и наблюдаются преимущественно при инфицировании базального слоя эпителия ВПЧ 16-го или 18-го типов, реже – у женщин с нарушенным ритмом секреции стероидных гормонов яичников. При этом определяется, как правило, однофазная базальная температура или двухфазная с укорочением лютеиновой фазы без снижения кариопикнотического и ацидофильного индексов влажных мазков и количества эстрогенов в плазме крови во второй фазе менструального цикла [23, 30, 32].

Поля дисплазии являются фоном, на котором может возникнуть плоскоклеточный РШМ с преимущественно экзофитным ростом.

Папиллярная зона дисплазии («пунктуация») на влажной части и в цервикальном канале кольпоцервикоскопически выглядит как красные мономорфные вкрапления на фоне белого или розового пятна с четкими границами. Мономорфизм папиллярной зоны характеризуется одинаковыми формой, размерами и уровнем расположения красных вкраплений, а также гладким рельефом самого пятна. Кольпоцервикоскопические и морфологические исследования позволяют выделить папиллярную зону дисплазии многослойного сквамозного эпителия и папиллярную зону метаплазированного эпителия.

Очаги папиллярной зоны дисплазии многослойного сквамозного эпителия часто сочетаются с полями дисплазии, иногда – отторгаются, тогда рядом видно истинную эрозию.

Дифференциация папиллярной зоны дисплазии многослойного сквамозного эпителия и дисплазии метаплазированного эпителия целесообразна, т.к. папиллярная зона дисплазии многослойного сквамозного эпителия прогностически является одной из наиболее неблагоприятных форм предрака. На ее фоне рак выявляется чаще, чем на фоне других видов дисплазии.

Папиллярная зона дисплазии многослойного сквамозного эпителия, как и описанные выше поля дисплазии многослой-

ного плоского эпителия, определяется, главным образом, у больных при вирусном инфицировании глубоких (базальных) слоев дисплазированного эпителия, что не поддается консервативному лечению, или (реже) у больных с монофазным или укороченным двухфазным менструальным циклом при относительной гиперэстрогенизации и недостаточности гестагенов во второй фазе менструального цикла. Это необходимо учитывать при оценке прогноза и выборе патогенетической терапии.

В условиях, способствующих малигнизации, папиллярная зона дисплазии является фоном, на котором преимущественно образуется малодифференцированный или плоскоклеточный неороговевающий рак с эндофитным характером роста.

Исходя из вышеизложенного, необходимо отметить следующее:

1) кольпоцервикоскопическая характеристика эпителиальных дисплазий обусловлена видом эпителия, особенностями роста эпителиального пласта, степенью выраженности гиперплазии, пролиферации, клеточной атипии, дифференциации, дистрофических изменений эпителия, реакции соединительной ткани и кровеносных сосудов под воздействием инфекционных и гормональных факторов;

2) характерной кольпоцервикоскопической особенностью предраковой дисплазии является относительный мономорфизм кольпоцервикоскопических картин, что проявляется одинаковым цветом, уровнем расположения, незначительной разницей форм и размеров эпителиальных комплексов и активной реакцией терминальных сосудов на вазоконстрикторы: при выявлении кольпоцервикоскопических признаков дисплазии на фоне полипов последние следует считать предраквыми;

3) при выявлении полиморфизма эпителиальных и сосудистых тестов следует предусматривать тяжелую степень дисплазии или малигнизацию.

Сопоставляя результаты бактериоскопии, бактериологического и цитологического исследований цервикальных мазков, гистологической характеристики материала целенаправленной биопсии, молекулярно-биологических исследований (ПЦР) и гормонального зеркала больных, можно сделать вывод, что этиопатогенетическим фактором дисплазии многослойного сквамозного и метаплазированного эпителия и кондиломатозно-папилломатозных образований шейки матки является ВПЧ. Дисплазия многослойного сквамозного эпителия, как правило, прогрессирует на фоне гиперэстрогемии, что особенно четко проявляется при сочетанной дисплазии, аденомиоза и беременности [7, 12, 26].

Для диспластических процессов эпителия слизистой оболочки шейки матки характерными являются нарушения нормального дифференцирования и нормальной стратификации из-за гиперплазии базальных и парабазальных клеток, нарушения дальнейшей дифференциации гиперплазированных базальных и парабазальных клеток, роста ядерно-цитоплазматического отношения, полиморфизма ядер, появление митозов в средних прослойках эпителия, анеуплоидии. Таким образом, при дисплазии происходит перестройка эпителиального слоя в целом, нарушается тканевая дифференциация, появляются молодые недифференцированные клеточные элементы с признаками атипии [16, 23, 33].

С ВПЧ высокого онкогенного риска связаны изменения эпителия шейки матки и характерные кольпоцервикоскопические картины, а именно: атипическая зона трансформации – 44,8%, мозаика – 17,2%, ацето-белый эпителий – 31%, пунктуация – 20,7%. Подобные изменения наблюдаются и у больных с начальным РШМ: у 94,6% больных при кольпоскопическом исследовании выявлена атипия эпителия в цервикальном канале, у 40,7% – поля атипического эпителия, у 28% – папиллярная зона атипического эпителия, у 23,7% – зона трансформа-

ции атипического эпителия, у 31% – пролиферирующая лейкоплакия, у 18% – кондиломы плоские и острые, у 13,3% – зона атипической васкуляризации, у 8,7% – полипы цервикального канала с атипическими эпителиальными изменениями, у 7,3% – субэпителиальный эндометриоз шейки матки, у 4% – буллезный отек эпителия [7, 19, 28].

Точный диагноз ВПЧ-инфекции базируется на выявлении ДНК вируса или его капсидных белков. Не только наличие инфекции, но и ее характер (транзиторная или персистирующая), а также количество вирусов в клинической пробе (при инфицировании онкогенными вирусами – 111 на 1 клетку и неонкогенными вирусами – около 4 на 1 клетку) имеют значение для проявлений ВПЧ-поражения. При неонкогенных типах вируса наступает самоизлечение, а при высокоонкогенных типах инфекция имеет персистирующий характер. Такие факторы, как низкий уровень фолатов, антиоксидантов, бета-каротина, витаминов С и Е, гипоксия тканей, могут переводить латентную ВПЧ-инфекцию в субклинические формы поражения и способствовать развитию ЦИН. Длительная персистенция ВПЧ является показателем возможных рецидивов патологических процессов шейки матки.

Цель лечения патологии шейки матки – ликвидация патологического процесса на шейке матки и тех изменений в органе, которые способствовали его возникновению.

Принципами лечения являются:

- 1) обеспечение безрецидивного излечения;
- 2) использование органосохраняющих методов лечения у женщин репродуктивного возраста.

У больных с дисплазией метод лечения выбирают с учетом данных комплексного клинико-эндоскопического, цитологического, бактериоскопического, бактериологического и молекулярно-биологического (ПЦР) исследований содержимого цервикального канала и морфологического исследования материала целенаправленной биопсии в сопоставлении с показателями гормонального фона [11, 27].

Фармакологическая активность индол-3-карбинола тщательно изучена за последние годы. Согласно этим исследованиям, минимальная переносимая доза для человека со средней массой тела 70 кг при парентеральном введении может составить 34 мг/кг, что отвечает однократному введению 2,4 г индол-3-карбинола. Однократная терапевтическая доза составляет 300–400 мг в сутки, то есть в 7–8 раз ниже прогнозируемой минимальной переносимой дозы для парентерального введения. Естественно, что минимальная переносимая доза для человека при пероральном введении будет значительно выше, поэтому полученная разница будет значительно выше. Все это доказывает, что индол-3-карбинол является малотоксичным соединением и обладает высокой терапевтической широтой.

Терапевтическим эффектом обладает не только индол, но и его метаболиты. Индол влияет на метаболизм эстрогенов, снижая агрессивность заболевания в тех тканях, которые являются мишенями эстрогенов. Сравнительное изучение метаболизма эстрогена и его метаболитов показало, что его активность намного выше в тех тканях, которые поражены ПВЧ. Активность 16-гидроксиэстрогена – метаболита, имеющего пролиферативную активность, отмечалась в тех тканях, которые или были поражены вирусом, или имели опухолевые трансформации. Сдвиг соотношения метаболитов эстрогенов в сторону 2-гидроксиэстрогена после приема индола приводит к остановке пролиферативной активности клеток, т.е. индол оказывает противоопухолевое, апоптотическое действие, а также обладает противовирусной защитой клеток-мишеней ВПЧ.

Таким образом, индол обладает следующими свойствами:

1. Ингибирование экспрессии онкогена E7 ВПЧ.
2. Гармонизация метаболизма эстрадиола, а именно – вос-

произведение физиологического соотношения его производных – 2-ОН/16α-ОН.

3. Способность индуцировать процессы программированной клеточной гибели – апоптоза в эпителиальных клетках, которые содержат интегрированные копии генома ВПЧ.

Индол имеет специфическую активность относительно эпителиальных клеток, пораженных ВПЧ, которая реализуется посредством следующих механизмов:

1. Индол снижает эстрадиолзависимую индукцию онкогена E7 ВПЧ 16, предупреждая таким образом пролиферацию инфицированных клеток.

2. Индол нормализует метаболизм эстрадиола в клетках, инфицированных ВПЧ, что предупреждает образование канцерогенного метаболита 16α-гидроксиэстрона, что стимулирует экспрессию онкогенов ВПЧ.

3. Индол индуцирует апоптотические процессы инфицированных ВПЧ клеток, что вызывает гибель клеток с опухолевыми свойствами.

**Цель исследования** – изучить эффективность, безопасность, удобство в использовании и экономическую целесообразность препарата природного происхождения Миомин.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии УГИР Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика были обследованы 107 женщин репродуктивного возраста, в анамнезе которых отмечено более двух половых партнеров. Пациентки были распределены на две группы – основную и группу сравнения. Основную группу составили 55 женщин, которым была проведена монотерапия современным комбинированным препаратом Миомин (производства компании «COMPLETE-PHARMA CO., LTD.», Финляндия). Препарат назначали по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 3 мес. В группу сравнения были включены 52 женщины, получавшие терапию, в состав которой входил препарат, содержащий индинол-3-карбинол (по 2 капсулы 2 раза в сутки – 400 мг). Средний возраст обследуемых 18–38 лет.

Всем включенным в исследование пациенткам было проведено комплексное обследование, предусматривающее оценку их клинического состояния, сбор анамнеза, жалоб, внешний осмотр и осмотр в зеркалах; кольпоскопическое исследование, бактериологическое, бактериоскопическое, цитологическое исследования и гистологическое исследования при наличии дисплазии эпителия шейки матки.

Для цитологического, бактериоскопического и бактериологического исследований по общепринятой методике проводился прицельный забор выделений с поверхности шейки матки, из цервикального канала и влагалища. Цитологическое исследование проводилось полихромным методом по Папаниколау и монокромным – по Паппенгейму. Цитопатическими признаками папилломавируса эпителия является койлоцитоз, двуядерность, многоядерность, дискератоциты. Для диагностики ВПЧ использовался метод ПЦР (полимеразной цепной реакции).

Современный подход к терапии папилломавирусной инфекции включает использование препаратов, корригирующих метаболизм эстрогенов. Миомин – антиэстрогенный и противоопухолевый комбинированный препарат природного происхождения, полученный из растений семейства крестоцветных. Миомин содержит высокоочищенный индол-3-карбинол и эпигалат (4 формы), которые нормализуют метаболизм эстрогенов в организме и препятствуют развитию эстроген-зависимых заболеваний.

Миомин имеет выраженную антиэстрогенную активность, нормализует метаболизм эстрадиола и ингибирует синтез 16-гидроксиэстрона, обладающего выраженными канце-

рогенными свойствами. Также Миомин снижает количество эстрогеновых рецепторов в тканях-мишенях, за счет чего происходит положительное воздействие при функциональных расстройствах, обусловленных гиперэстрогемией.

Миомин эффективен при опухолях эпителиального происхождения женской репродуктивной системы, положительно влияет на гиперпластические процессы в органах женской репродуктивной системы, угнетает развитие эстроген-зависимых опухолей женской репродуктивной системы, индуцирует избирательный апоптоз опухолевых клеток, а также нейтрализует действие ростовых факторов, стимулирующих развитие опухолей молочных желез.

Миомин является эффективным средством относительно заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, блокирует синтез онкобелка E7 в эпителиальных клетках, инфицированных ВПЧ, и, таким образом, тормозит процессы малигнизации.

В состав препарата Миомин входят такие компоненты, как индол-3-карбинол 100 мг и эпигалат, который представлен в виде 4 форм (epigallocatechin 3-gallate 62,03 мг, epicatechin gallate 17,16 мг, epigallocatechin 13,08 мг, epicatechin 9,72 мг). Рекомендованная схема лечения: 1–2 таблетки 2 раза в сутки в течение 3–6 мес или даже больше по индивидуальной схеме, если установлены диагнозы эндометриоз, ФКМ, лейомиома и др.

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Microsoft Excel. Достоверность динамики показателей под влиянием лечения оценивали по t-критерию Стьюдента для парных вариантов. Достоверными считали их отличия при значениях  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования нами выделены обязательные цитологические признаки, связанные с инфицированием ВПЧ:

- койлоцитоз (рис. 1);
- дискариоз (рис. 2, 3);
- дискератоз;
- гиперкератоз;
- двуядерность (рис. 4);
- многоядерность.

Существуют следующие формы выявления ВПЧ:

#### Доклиническая:

- это слабая гипертрофия цилиндрического и плоского эпителия шейки матки; цитологически – двуядерность, анизокариоз.

#### Клинические:

- остроконечные кондиломы;
- плоские кондиломы.

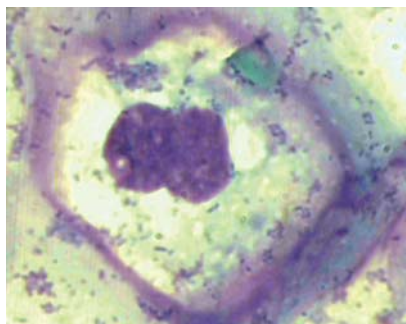
#### Субклинические:

- лейкоплакия – пролиферирующая лейкоплакия;
- поля дисплазии (мозаика) – поля атипического эпителия (рис. 8);
- папиллярная зона дисплазии (пунктуация) – папиллярная зона атипического эпителия;
- предопухолевая зона трансформации – атипическая зона трансформации.

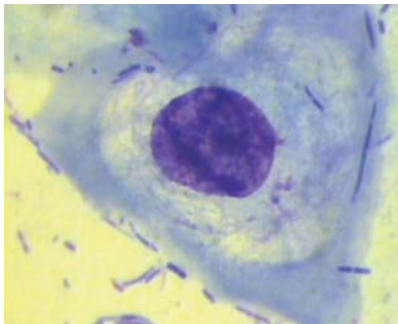
Кольпоскопический, цитологический и лабораторный контроль лечения у обследованных женщин основной и контрольной группы были проведены через 1,5 и 3 мес после начала назначенного лечения (рис. 5–9).

В начале назначенного лечения определялась клинически высокая вирусная нагрузка – ВН ( $>5 \text{ Lg ВПЧ}/10^5$  клеток). При проведении ПЦР-диагностики ВПЧ-групп А9, А7, А5/А6 в динамике отмечено снижение клинически значимой вирусной нагрузки. Результаты динамического лабораторного наблюдения представлены в табл. 2.

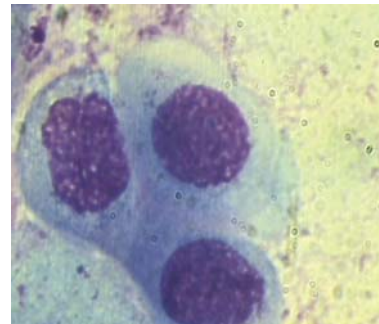




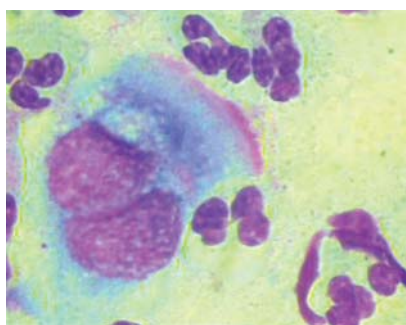
**Рис. 1.** Цитограмма. Двухядерный койлоцит с дискариозом и выраженной перинуклеарной зоной. Окрашивание по Паппенгейму, x1000



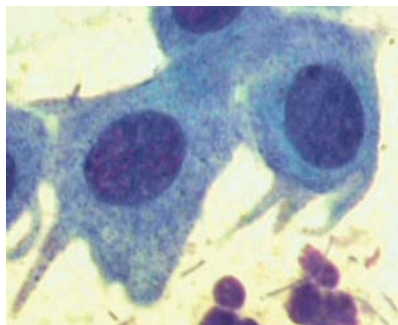
**Рис. 2.** Цитограмма. Одноядерный койлоцит со слабым дискариозом и неярко выраженной перинуклеарной зоной (после лечения 1,5 мес). Окрашивание по Паппенгейму, x1000



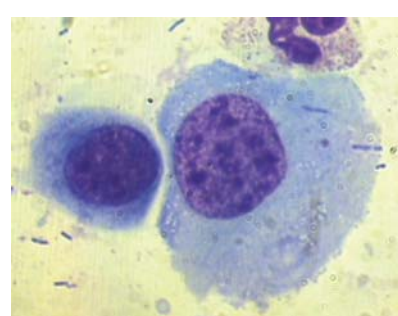
**Рис. 3.** Цитограмма. ЦИН-2, диспластический эпителий, умеренно выраженный дискариоз. Окрашивание по Паппенгейму, x600



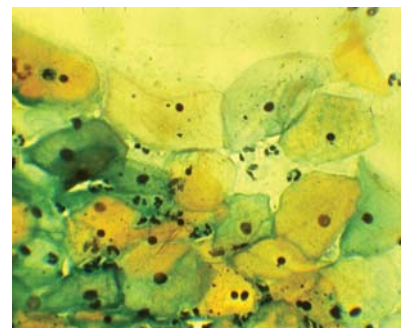
**Рис.4.** Цитограмма. Двухядерная клетка. Окрашивание по Паппенгейму, x1000



**Рис. 5.** Цитограмма. Метаплазированные клетки с нормоморфными ядрами без полиморфизма после трехмесячного лечения Миомином. Окрашивание по Паппенгейму, x600



**Рис. 6.** Цитограмма. ЦИН-1, диспластический эпителий, слабо выраженный дискариоз. Окрашивание по Паппенгейму, x600



**Рис. 7.** Цитограмма. Эозинофильный и базофильный плоский эпителий с нормоморфными ядрами после лечения. Окрашивание по Папаниколау, x600



**Рис. 8.** Кольпоскопия. Выражены поля и папиллярная зона дисплазии эпителия шейки матки до лечения, x12



**Рис. 9.** Кольпоскопия. Эпителий шейки матки через 3 мес после лечения. Поля и папиллярная зона дисплазии эпителия шейки матки отсутствуют, x12

Результаты нашего исследования представлены в табл. 3 и на рис. 10, где показана связь между регрессированием патологических процессов шейки матки, инфицированием ВПЧ и назначенной схемой лечения. Нами определено, что в основной группе в большинстве случаев у женщин, которым было проведено лечение с применением препарата Миомин, через 3 мес после начала терапии при цитологическом исследовании, кольпоскопии и ПЦР выявлены регрессивные изменения предопухолевых процессов эпителия шейки матки (рис. 5, 7), у меньшего количества больных наблюдалась ста-

тика процесса, прогрессирования дисплазии не было отмечено. При цитологическом исследовании отмечен переход ЦИН 3 в ЦИН 2 и ЦИН 2 в ЦИН 1 с появлением фоновых процессов эпителия шейки матки (рис. 6).

При кольпоскопическом исследовании в динамике отмечалось уменьшение зоны поражения эпителия шейки матки и сглаженность рисунка.

Во время заключительного визита женщинами была оценена комплаентность (удовлетворенность) проведенной терапией в основной группе и группе контроля с точки зрения вра-

Таблица 1

**Цитоморфологические и кольпоскопические регрессивные признаки патологии эпителия шейки матки у женщин основной группы**

Цитоморфологические признаки	Кольпоскопические признаки
Уменьшение степени дискариоза	Уменьшение или исчезновение участка поражения
Исчезновение койлоцитоза	Сглаживание уровня распространения полей и папиллярной зоны дисплазии
Исчезновение двуядерности	Возникновение мономорфности рисунка
Уменьшение количества или исчезновение дискератоцитов	Появление монохромности цвета

Таблица 2

**Результаты динамического лабораторного наблюдения ПЦР ВПЧ ВКР у женщин основной группы и группы сравнения**

	Основная группа, n=55			Группа сравнения, n=52		
	До лечения	Через 1,5 мес	Через 3 мес	До лечения	Через 1,5 мес	Через 3 мес
Клинически мало значимая ВН (<3 Lg ВПЧ/10 <sup>5</sup> клеток)	4	11	41	3	7	25
Клинически значимая ВН (от 3 до 5 Lg ВПЧ/10 <sup>5</sup> клеток)	24	32	12	27	26	18
Клинически высоко значимая ВН (>5 Lg ВПЧ/10 <sup>5</sup> клеток)	27	12	2	22	19	9

Таблица 3

**Сравнительная характеристика фоновых и предраковых процессов у женщин исследуемых групп**

Фоновые и предраковые процессы	Основная группа				Контрольная группа			
	Начало исследования, n=55		Результаты через 3 мес, n=55		Начало исследования, n=52		Результаты через 3 мес, n=52	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Фоновые процессы шейки матки, вирусоносительство	-	-	11	20	-	-	6	11,53
ЦИН 1	21	38,18	27	49,09	22	42,3	26	50
ЦИН 2	30	54,54	17	30,9	27	51,92	19	36,53
ЦИН 3	4	7,27	-	-	3	5,76	1	1,92

Примечание: \* – p<0,05.

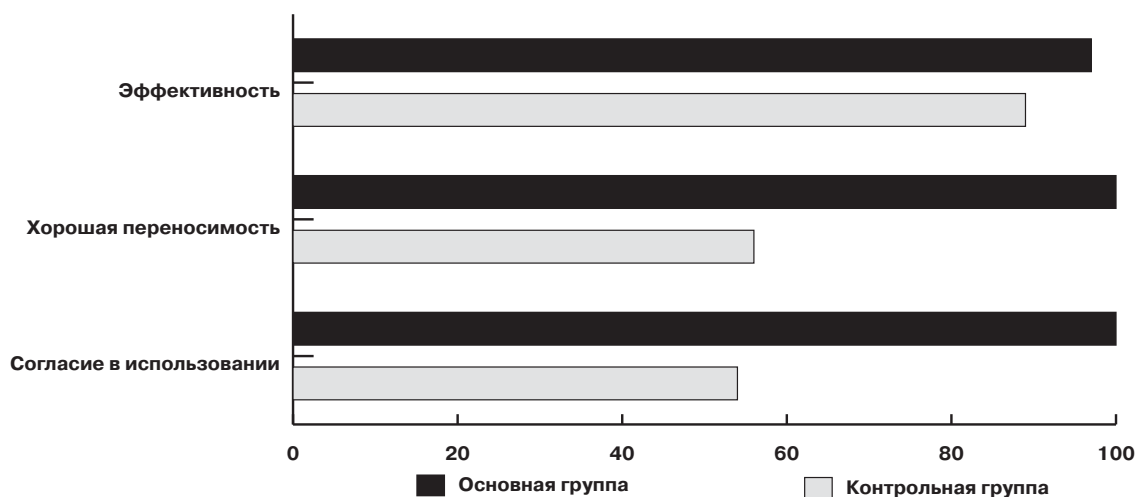


Рис. 10. Сравнительная характеристика применения исследуемых препаратов

ча и пациента. Критериями оценки по пятибалльной шкале (высший балл: оценка «отлично» – 100%) были определены эффективность и удобство применения назначенного лечения. Наиболее высоко (98%) была оценена хорошая переносимость препарата Миомин и удобство применения (97%) в сравнении с группой контроля (84% и 63% соответственно) (рис. 10).

### Выводы

Полученные результаты показали высокую эффективность применения препарата Миомин в лечении предраковых заболеваний шейки матки на фоне ВПЧ у женщин репродуктивного возраста. Удобство использования, безопасность и хорошая переносимость данного препарата обеспечивают высокую комплаентность больными рекомендованным режимом терапии.

Определено, что в основной группе в большинстве случаев у женщин, которым было проведено лечение с применением препарата Миомин, через 3 мес после начала лечения при цитологическом исследовании, кольпоскопии и ПШР выявлены регрессивные изменения предопухолевых процессов эпителия шейки матки, у меньшего количества больных наблюдалась статика процесса, прогрессирования дисплазии не было отмечено.

Результаты данных клинических исследований позволяют рекомендовать комплексный препарат природного происхождения Миомин с антиэстрогенным, антипролиферативным и противоопухолевым действием для лечения предраковых заболеваний шейки матки на фоне ВПЧ, особенно с сочетанными дисгормональными заболеваниями на фоне гиперэстрогении.

### Сучасний підхід до діагностики та лікування передракових захворювань шийки матки на фоні вірусу папіломи людини

**О.М. Борис, В.В. Суменко, І.В. Малишева, Л.М. Онищик, І.О. Гак**

У статті висвітлена проблема захворюваності шийки матки, визначена роль вірусу папіломи людини у виникненні передракових процесів шийки матки. Показані регресивні зміни диспластичного епітелію в процесі лікування. Висвітлена доцільність застосування запропонованої терапії.

**Ключові слова:** передракові захворювання шийки матки, препарат природного походження Міомін, вірус папіломи людини, гіперестрогенія.

### Current approach to diagnosis and treatment of diseases precancerous cervix background human papilloma virus

**E.N. Boris, V.V. Sumenko, I.V. Malysheva, L.N. Onishchik, I.A. Gak**

The article analyzes the problem of cervical disease, the role of HPV in causing cervical precancerous process. The following changes in dysplastic epithelium. Deals with the expediency of the proposed therapy. Proved the importance of cervical cancer prevention to date.

**Key words:** precancerous cervical disease, the drug of natural origin Myomin, human papillomavirus, giperestrogeniey.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии / Под ред. Е.В. Коханевич. – М.: «Триада-Х», 2006. – 480 с.
2. Башмакова М.А. Папилломавирусная инфекция / М.А. Башмакова, А.М. Савичева. – М.: Мед. Книга, 2002. – 32 с.
3. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки // Гинекология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 77–81.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. – 542 с.
5. Бохман Я.В., Рыбин Е.П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. – СПб.: Нева-Люкс, 2001. – 240 с.

6. Вакуленко Г.А., Щепотин И.П., Коханевич Е.В. Предопухолевые заболевания шейки матки // Мистецтво лікування. – 2004. – № 12. – С. 110–117.
7. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. – Минск: «Высшая школа», 2002. – 416 с.
8. Волошина Н.Н., Луценко Н.С., Пилипенко Э.В. Дифференцированные подходы к лечению дисплазий шейки матки // Запорожский медицинский журнал. – 2003. – № 1.
9. Воробйова Л.І., Лигирда Н.Ф. Роль противірусної терапії в комплексному лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого ступеня // Здоровье женщины. – 2009. – № 7 (43). – С. 125–128.
10. Гилязутдинова Э.Ш., Михайлова М.К. Онкогинекология. – М.: «Медпресс-информ», 2002. – 283 с.
11. Дубенский В.В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция (обзор литературы) // Рос. жур. кож. и венер. бол. – 2000. – № 5.
12. Исакова Л.М., Ганина К.П., Иванова И.М. и др. Морфологические особенности папилломавирусной инфекции в эпителиальной ткани шейки матки в сопоставлении с данными молекулярно-биологической идентификации специфических последовательностей ДНК ВПЧ // Цитология и генетика. – 1998. – Т. 32, № 1. – С. 55–65.
13. Карташов С.М., Белодед О.А. Анализ эффективности действия иммуномодуляторов, используемых в лечении папилломавирусной инфекции // Здоровье женщины. – 2009. – № 7 (43). – С. 161–164.
14. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – М.: Комп. График Групп, 2004. – С. 9–47.
15. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Семенов В.В. Кольпоскопия. Атлас. – К.: Вища школа, 2004. – 56 с.
16. Коханевич Е.В. и соавт. Патология шейки и тела матки / Руководство для врачей. – Нежин: Гидромакс, 2009. – С. 148–153.
17. Кустаров В.Н., Линде В.А. Патология шейки матки / СПб.: Гиппократ, 2002. – 144 с.
18. Мазорчук Б.Ф., Болух Б.А., Дністрянська А.П. и др. Безпечність вакцинації з метою профілактики раку шийки матки // Здоровье женщины. – 2009. – № 4 (40). – С. 37–38.
19. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. – М.: Аэрографмедиа, 2001. – С. 117.
20. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. – М.: «Медпресс-информ», 2005. – 430 с.
21. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика / Пособие для врачей. – М., 2006. – 29 с.
22. Патерсон Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Эйко Э. Патерсон: Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.
23. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Новые технологии в профилактике рака шейки матки // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 4–7.
24. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу. – Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.
25. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. – Минск: Высшая школа, 2000. – 367 с.
26. Суханова А.А. Фізіохірургічні методи в комплексному лікуванні дисплазії епітелію шийки матки у вагітних і невагітних жінок фертильного віку // Здоровье женщины. – 2009. – № 4 (40). – С. 48–51.
27. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение и профилактика): Метод. рекомендації / Волошина Н.Н. – Запорожье, 2007. – 36 с.
28. Шперлинг Н.В. Терапевтическая эффективность и особенности действия препаратов интерферона и индукторов интерферона при вариантах течения вирусных урогенитальных инфекций: Дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2009.
29. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J Clin Pathol. – 2002. – V. 55. – P. 244–265.
30. Clonal history of papillomavirus-induced displasia in the female lower genital tract / S. Vinokurova, N. Wentzensen, J. Eibenkel et al. // J. Natl. Cancer. Inst. – 2005. – Vol. 97, № 24. – P. 1816–1821.
31. Down regulation of estrogen receptor expression is an early event in human papillomavirus infected cervical displasia / R.L. Bekkers, I.A. van der Avoort, W.J. Melchers et al. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 376–382.
32. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia // JAMA. – 2001. – V. 286. – P. 3106–14.
33. Sherman ME. Future directions in cervical pathology. In: Bosch FX, et al., editors. Future Directions in Epidemiologic and Preventive Research on Human Papillomaviruses and Cancer // JNCI Monographs №31. Oxford: Oxford University Press, 2003. – P. 80–88.

