

групи і складав в основній групі - 171,0 cl/μl (Me: 94; 218), в групі порівняння - 49,0 cl/μl (Me: 49; 156), а в контрольній групі, відповідно, - 289,5 cl/μl (Me: 225,5; 415) (p<0,05). Достовірної різниці у вмісті В-лімфоцитів (CD3-19+) між основною групою і групою порівняння не виявлено. Що стосується вмісту природніх кілерів (CD16+), тут відмічено вірогідне підвищення цього показника у вагітних основної групи 230,0 cl/μl (Me: 137; 331) відносно групи порівняння 47,0 cl/μl (Me: 32 ; 61) та контрольної груп 93,0 cl/μl (Me: 80 ; 156,5) (p<0,05). Проте у вагітних групи порівняння відмічалось вірогідне зниження вмісту CD16+ у порівнянні з основною та контрольною групами, причому між групою порівняння і основною групами була відмічена найбільша різниця (більш, ніж в 5 разів: 230,0 cl/μl та 47,0 cl/ml, відповідно) (p<0,05). Аналізуючи показники вмісту цитотоксичних кілерів Tct1 (CD16+ CD56+), була відмічена тенденція до зниження їх вмісту у вагітних основної групи та групи порівняння, які складали 55,0 cl/μl (Me: 26 ; 98) і 93 cl/μl (Me: 85 ; 93) відносно з вагітними контрольної групи, де ці показники складали, відповідно, 129,0 cl/μl (Me: 78 ; 383,5), але ця різниця не є достовірною (p>0,05).

Висновки

1. Зростання вмісту природніх кілерів (CD16+), та тенденція до зростання Т-хелперів (CD4+) у вагітних з ПРПО в термінах гестації 25-28 тижнів вірогідно вказує на адекватну імунну відповідь організму вагітної в запобіганні інфекційних ускладнень і є сприятливим прогностичним фактором тривалої пролонгації вагітності.
2. Зниження вмісту в сироватці крові природніх кілерів (CD16+) нижче 80 cl/μl, та Т-хелперів (CD4+) нижче 595 cl/μl свідчить про розвиток запального процесу до клінічних його проявів, що може бути використано як ранній критерій запалення та вимагає призначення імуномодельючої терапії на фоні антибактеріальної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев: "Полиграф плюс". - 2006. - 482 с.
2. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Под ред. Макарова О.В., Алёшкина В.А., Савченко Т.Н. - «МЕДпрессинформ». - 2007. - 420 с.
3. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребёнок. - М.: ГЭОТАР Медиа. - 2006. - 456 с.
4. Цинкернагель Р. Основы иммунологии.- М.: Мир. - 2008.-135с.

УДК 618.146

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНОЇ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, У ЖІНОК, ЩО НЕ НАРОДЖУВАЛИ

КУПЧАК І.М.

м. Івано-Франківськ

Фонові захворювання шийки матки до теперішнього часу залишаються актуальною проблемою сучасної гінекології. Ектопія циліндричного епітелію, або ендоцервікоз, належить до фонових процесів шийки матки [9].

Актуальність вивчення даної цервікальної патології зумовлена значним ступенем виявлення у молодих жінок, котрі ще не народжували і ймовірністю подальшої малігнізації, особливо, асоційованою із папіломавірусною інфекцією. За даними літератури ендоцервікоз зустрічається у 38,8% жіночого населення і 54,2% гінекологічних хворих; в 49,2%

ектопія виявляється в групі молодих жінок до 25 років [4,7,9]. Підвищення частоти фонової патології шийки матки (в тому числі й ендоцервікозу) у жінок, які не народжували, корелює з ростом захворювань генітальної системи, що передаються статевим шляхом, в тому числі вірусів папіломи людини (ВПЛ) високого онкогенного ризику [7]. Ці патологічні стани привертають увагу практикуючих лікарів і вчених, оскільки можуть бути основою малігнізації [9]. Рак шийки матки займає одне з провідних місць в структурі онкогінекологічної захворюваності (третє після раку молочної залози та ендометрію) [7, 10].

Згідно сучасних досліджень, вірус папіломи людини (ВПЛ) розглядається як етіологічний фактор в розвитку дисплазії шийки матки, а тривала персистенція ВПЛ сприяє виникненню рецидивів чи злоякісної трансформації. Епідеміологічні і вірусологічні дослідження підтверджують, що біля 95% всіх пухлин плоскоклітинного раку шийки матки містять ДНК-віруси папіломи людини. Доказана роль ВПЛ в розвитку онкопатології не тільки шийки матки, але й злоякісних захворювань кишечника, молочної залози, чоловічих статевих органів. Це необхідно враховувати при проведенні діагностичних і лікувальних маніпуляцій. Частота інфікування ВПЛ шийки матки становить 2,8 на 1000 жінок і становить 36,3 % в структурі патології шийки матки [6]. Максимум зараження ВПЛ-інфекцією приходиться на найактивніший в сексуальному плані вік - 18-25 років і знижується після 30 років, коли істотно зростає частота дисплазій і раку шийки матки, пік якого спостерігається після 45 років [11]. Складний цикл реплікації вірусу, існування інфекції в епісомальній, інтегрованій формах обумовлюють відсутність в даний час методів патогенетичної терапії ВПЛ-інфекції.

Ідентифіковано більше 120 типів вірусу папіломи людини, близько 30 з яких інфікують епітелій шкіри та слизових генітального тракту. ВПЛ є епітеліотропними вірусами і здатні інфікувати базальні клітини епідермісу, трансформуючи їх у папіломи. На підставі свого онкогенного потенціалу папіломавіруси класифікують наступним чином: типи низького ризику розвитку раку - 6, 11, 40, 42-44, 61; середнього ризику - 30, 33, 35, 39, 45, 48, 51-53, 56, 58; високого ризику - 16, 18, 31. На сьогоднішній день вчені дійшли висновку, що необхідною умовою для розвитку цервікального раку є персистуюча папіломавірусна інфекція, представлена типами високого онкогенного ризику [10]. За даними ВООЗ у світі щорічно реєструють біля 600 тис. випадків раку шийки матки, при цьому 45-50% хворих помирають. За останні 10 років середній вік захворілих зменшився з 58 до 55 років, а у жінок до 29 років захворюваність виросла вдвічі. Ці факти вимагають детального вивчення та впровадження методів комплексного лікування фонової патології шийки матки, асоційованої з ВПЛ, саме в молодих жінок, що не народжували. Більшість науковців схиляються до думки, що одного лише інфікування ВПЛ недостатньо для індукції пухлинного росту, і вказують на роль супутніх факторів канцерогенезу, пов'язаного з ВПЛ-інфікуванням: порушення клітинного і гуморального імунітету, інші сексуально-трансмисивні інфекції, тривале (понад 5 років) вживання комбінованих оральних контрацептивів; тютюнокуріння; ранній початок статевого життя і часта зміна статевих партнерів; велика кількість пологів в анамнезі [3].

Існує велика кількість методів лікування генітальної ВПЛ-інфекції, їхня ефективність становить від 50 до 94 % [7], однак жоден на сьогоднішній день не може вважатися повністю ефективним і безпечним, оскільки препаратів, що вибірково діють на вірус папіломи людини, ще не існує [1]. У зв'язку з цим рівень рецидивування досягає 25-30% протягом перших 3 місяців після лікування [3]. Мета лікування повинна полягати у ліквідації патологічного процесу на шийці матки і змін в організмі, які спричиняють його виникнення [10]. Саме тому, терапія патології шийки матки, пов'язаної з папіломавірусною інфекцією, повинна бути комплексною і поєднувати деструктивні та етіопатогенетичні методи.

Новою сторінкою в лікуванні патології шийки матки папілома вірусної етіології є поява інтерферонотерапії. Доведено, що система інтерферону представлена практично в кожній клітині організму, до її складу входять понад 20 різновидів білків. Інтерферони діють через мембранно-рецепторні механізми, індукуючи процеси противірусного захисту в навколишніх здорових клітинах [2,3], належать до класу цитокінів і володіють противірусною, імуномодулюючою, антипроліферативною дією. Використання інтерферонів у жінок з ВПЛ-інфекцією сприяє зниженню кількості вірусної ДНК у вогнищі ураження. Поєднан-

ня інтерферонотерапії з різними видами хірургічного лікування не завжди достовірно підвищує його ефективність. Однак, є дані про достовірне зниження частоти рецидивів ПВІ внаслідок комплексного застосування імуномодуючої терапії та деструктивних методів порівняно з традиційною моно деструкцією ВПЛ-індукованих уражень геніталій [8].

Оптимальними методами лікування фонових захворювань у молодих жінок, які не народжували, є такі, що поєднують ефективний вплив на патологічний процес з відсутністю травматичного пошкодження шийки матки, і не здійснюють негативний вплив на репродуктивне здоров'я жінки та майбутній перебіг пологів. Серед сучасних методів лікування патології шийки матки з використанням деструкції патологічного вогнища виділяють наступні: хімічна, крио- та лазерна деструкція, діатермокоагуляція, радіохвильова терапія та аргоноплазмова коагуляція. Спектр використання цих способів у молодих жінок, які не народжували, обмежений тими, що не залишають рубцевого деформування шийки матки. Серед останніх можна виділити хіміодеструкцію, лазерну вапоризацію і аргоноплазмову коагуляцію. Важливе значення у виборі методу деструкції відіграє тривалість медичної реабілітації пацієнток, процеси регенерації епітелію і пов'язана з ними ймовірність інфікування, патологічної проліферації і метаплазії епітелію і сполучної тканини.

Останнім часом в гінекологічній практиці для проведення деструкції патологічних вогнищ використовують метод аргоноплазмової коагуляції тканин. Аргоноплазмова коагуляція (АПК) - це метод монополярної високочастотної хірургії, при якому енергія струму високої частоти електродом передається на тканину безконтактним способом за допомогою йонізованого інертного газу аргону, в результаті чого між електродом і тканиною утворюється аргоноплазмовий факел. При дії факела на тканину відбувається її локальне нагрівання і коагуляція на глибину не більше 3 мм. Перевагами АПК є відсутність контакту електроду і тканини, що виключає її мікробну контамінацію, можливість контролю глибини і площі коагуляції, відсутність ушкодження сполучної тканини. При використанні АПК для лікування патологічних процесів шийки матки загоєння коагульованої ділянки відбувається в короткі терміни, не утворюються грубі рубці, що дозволяє використовувати цей метод у жінок, котрі не народжували.

Метою роботи було вивчення методу комплексного лікування фонові патології шийки матки, асоційованої з ВПЛ-інфікуванням, у жінок, що не народжували, з використанням інтерферонотерапії та локальної деструкції патологічного вогнища методом аргоноплазмової коагуляції, в контексті дослідження процесів регенерації цервікального епітелію, виникнення ускладнень після проведеного лікування, частоти рецидивування папіломавірусної інфекції.

Матеріали і методи дослідження

В основу дослідження покладено обстеження 54 жінок, які не народжували, віком від 18 до 25 років з фоновими процесами шийки матки. Жінки були відібрані для дослідження після проведеного обстеження: проведено огляд, анкетування, розширену фотокольпоскопію, гінекологічне дослідження, забір мазків на флору та онкоцитологію, обстеження на ІПСШ і TORCH-інфекції, визначення ВПЛ та його типу, взяття біопсії шийки матки для гістологічного дослідження. В групу дослідження увійшли жінки, в яких методом ПЛР виявлено вірус папіломи людини високого онкогенного ризику (16, 18, 31 типи), та в яких гістологічно підтверджений ендocerвікоз.

Обстежені пацієнтки були поділені на три групи.

1 групу становили 19 жінок, яким деструкцію патологічно змінених ділянок шийки матки проводилось шляхом аргоноплазмової коагуляції тканин, використовуючи апарат «ФОТЕК-ЕА 142» в режимі «Спрей» потужністю 36 Вт, розхід аргону – 7 л за хвилину. Коагуляція проводилася факелом аргонової плазми круговими рухами від периферії до центру в межах здорових тканин до утворення світло-жовтої ділянки шийки матки. В комплексі з проведенням процедури пацієнткам з метою протівірусної імуномодуючої терапії вводився рекомбінантний альфа-інтерферон 2b, аналогічний ендogenous лейкоцитарному інтерферону, препарат Альфарекін.

Альфарекін, як природний лейкоцитарний інтерферон, має три основні види біологічної активності: імуномодуючу, антивірусну та протипухлинну. Механізм дії Альфарекі-

кіну заснований на тому, що інтерферон, зв'язуючись з відповідними рецепторами клітин організму, індукує комплекс внутрішньоклітинних механізмів, що приводить до появи ферментів, які запобігають реплікації вірусів, збільшують фагоцитарну активність макрофагів, специфічну цитотоксичність лімфоцитів до клітин-мішеней, інгібують проліферацію.

Нами запропонована наступна схема дозування препарату: пацієнткам даної групи Альфарекін вводився підшкірно в дозі 1 млн МО через день, тричі до проведення АПК і тричі після.

2 групу включали 18 жінок, яким проведена імуномодельюча терапія Альфарекіном за попередньою схемою та хімічна коагуляція патологічного вогнища шийки матки препаратом Солковагін. Вибір останнього обумовлений важливістю щадного впливу на шийку матки і, одночасно, ефективною дією на патологічну цервікальну ділянку у жінок, які не народжували. Аплікація Солковагіну проводилась на 4-7-й день менструального циклу, зона ураження оброблялась ватним тампоном двічі з інтервалом в 1-3 хвилини.

3 групу становила контрольна група, яка складалася з 17 жінок, інфікованих вірусами папіломи людини, без видимих патологічних змін шийки матки, які одержували проти-вірусну терапію.

В дослідження були включені пацієнтки без ознак запального процесу геніталій. При наявності ознак запального процесу та виявленні інших генітальних інфекцій проводилося комплексне етіотропне протизапальне лікування за загально прийнятою методикою.

Групи були рандомізовані по віку жінок, анамнестичних даних, результатах комплексного обстеження.

Результати дослідження та їх обговорення

Діагноз псевдоерозії шийки матки ставили на основі огляду в дзеркалах і розширеної фотокольпоскопії, при якій виявлено ектопію циліндричного епітелію, доброякісну зону трансформації завершену, незавершену та поєднану з ектопією. Після проведеного гістологічного дослідження простий ендоцервікоз виявлено у 24 жінок (44,4%), проліферуючий ендоцервікоз у 16 пацієнток (29,6%), у 6 випадках – стаціонарний ендоцервікоз (11,1%), поєднання проліферуючого ендоцервікозу з хронічним цервіцитом у 5 жінок (9,3%) та з субепітеліальним ендометріозом у 3 (5,6%).

Результати лабораторного скринінгу показали, що віруси папіломи людини високого онкогенного ризику, виявлені у обстежуваних жінок, розподілені наступним чином: найбільш поширений ВПЛ 16 типу – у 15 пацієнток (27,8%); 18-й тип ВПЛ виявлено у 5 жінок (9,3%); 31-й тип – у 10 випадках (18,5%); 33-й – у 3 (5,6%); 56-й – у 4 (7,4%); інші типи 35,39,45,51,52,58,59 – у 17 пацієнток (31,5%).

Слід відмітити, що при проведенні як хімічної, так і аргоноплазмової коагуляції, більшість жінок вказували на відсутність лімфореї, незвичайних виділень, процедуру лікування переносили добре. Зокрема, після виконання АПК виділень з піхви не відмічалось в жодному випадку, проте при проведенні процедури 9 пацієнток (25%) відмічали неприємні відчуття у вигляді незначного поколювання, які тривали біля 5 хвилин. Щоправда, пацієнтки, яким проводилось лікування Солковагіном, зауважували зручність проведення процедури, її безболісність, однак, у 4 випадках (22,2%) жінки відмічали незначні неприємні виділення протягом тижня після проведеної коагуляції.

При оцінці отриманих даних після проведення контрольної кольпоскопії суттєвих відмінностей в клінічній ефективності, швидкості епітелізації, частоті супутньої запальної реакції не виявлено. Так, при проведенні контрольної кольпоскопії в 1 і 2 групах після АПК через, приблизно, 1 місяць повна епітелізація тканин шийки матки наступила у 33 пацієнток (91,7%), тоді, як в групі після хіміодеструкції у 15 жінок (83,3%). Середній термін повної епітелізації у всіх групах був приблизно однаковий і становив 36 днів для 1 і 2 груп і 40 днів для 3 групи.

Щодо частоти рецидивів доброякісних процесів епітелію шийки матки, то в першій групі не відмічено жодного випадку, протягом року спостереження, у другій групі 3 випадки (17,6%), у третій групі виявлено тільки один випадок (5,6%) рецидиву.

Після проведеного лікування через три місяці всім жінкам проводився ПЛР-контроль, по результатах якого оцінювалась ефективність противірусної терапії.

В першій групі, що одержувала Альфарекін на фоні АПК, був досягнутий найкращий результат – відсутність ВПЛ при ПЦР-контролі спостерігалось у 18 жінок (94,7%). Значний регрес папіломавірусної інфекції спостерігався і в другій групі – в 16 з 18 жінок (88,9%), в якій застосування Альфарекіну поєднувалось із хіміодеструкцією Солковагіном. Висока ефективність терапії відмічена в третій групі, у 16 із 17 жінок (94,1%), що отримували Альфарекін. Побічних ефектів не було виявлено в жодній з груп.

Слід відмітити також, що 5 пацієнток (9,3%) після проведеного лікування завагітніли протягом 1 року.

Висновки

Результати дослідження довели високу ефективність застосування методів, як аргонноплазмової коагуляції, так і хіміодеструкції Солковагіном, у молодих жінок, які не народжували. Обидва методи характеризуються доброю переносимістю, високим темпом епітелізації, практичною відсутністю неприємних відчуттів і болю та виділень зі статевих шляхів, зокрема, за першим критерієм перевага у Солковагіні, а за другим - у АПК. Відсутність рубцевих змін на шийці матки після застосування обох методів достовірно дозволяє рекомендувати їх до застосування у жінок, що не народжували.

Слід відмітити, що комплексне застосування деструктивних методів терапії патології шийки матки, поєднаної з ВПЛ-інфікуванням, та інтерферонотерапії достовірно підвищує ефективність лікування.

Згідно результатів дослідження можна рекомендувати імуномодельючий препарат Альфарекін в комплексній терапії ендocerвікозу, асоційованого з папіломавірусною інфекцією у молодих жінок, які не народжували.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волошина Н.Н., Луценко Н.С., Пилипенко Э.В. Дифференцированные подходы к лечению дисплазий шейки матки. Запорожский мед. журн. 2003; 1: 21-29.
2. Ершов Ф.И., Норовлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях. Цитокины и воспаление 2004; 3 (1): 3-6.
3. Козаченко В.П. Рак шейки матки. Современная онкология 2001; 2(2): 2-4.
4. Кулавский В.А. Методы лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки / В.А. Кулавский, С.Ф. Насырова, Ф.А. Хайруллина и др. // Мать и дитя: матер. VI-го Росс, форум. М., 2004. - С. 392 - 393.
5. Кустаров В.Н. Патология шейки матки / В.Н. Кустаров, В.А.Линде.- СПб.: Изд-во «Гиппократ», 2002 – 141.
6. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин: Учебное пособие / Под. ред. акад. РАМН В.И. Кулакова и проф. Т.В. Лопатина.- М.- 2007.- 48 с.
7. Прилепская В.Н. Эктопии и эрозии шейки матки / В.Н. Прилепская, Е.Б. Рудакова, А.В. Кононов. М.: МЕДпресс - информ, 2002. - 176 с.
8. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении (обзор литературы). Гинекология 2004; 3 (1): 3-6.
9. Рудакова Е.Б. Генитальные инфекции и возрастные особенности патологии шейки матки / Е.Б. Рудакова // Генитальные инфекции и патология шейки матки (клинические лекции) / Под ред. В.Н. Прилепской, Е.Б. Рудаковой. Омск. - ИПЦ ОмГМА, 2004. - С. 86 - 102.
10. Baseman J.G., Koustku L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. J. Clin. Virol. 2005; 32(1): 16-24.
11. Dillner J., Brown D.r. Can genital-tract human papillomavirus infection and cervical cancer be prevented with the vaccine? Expert Rev Mol Med 2004;20:6:1 -21.