

Диагностика, современные принципы лечения эктопии шейки матки на фоне вируса папилломы человека пациенток республики Мордовия.

Н.А. Андреева, А.С. Нечайкин, О.В. Коблова

Мордовия, г. Саранск, ФГБОУ ВПО государственный университет им. Н.П. Огарева, Медицинский институт, кафедра акушерства и гинекологии.

В течение многих лет ведутся научные изыскания о путях проникновения вируса папилломы человека (ВПЧ) в организм, об иммунном ответе организма на заражение ВПЧ, об оптимизации терапевтического воздействия на вирус, а также внедрение и дальнейшая разработка вакцин с целью предотвращения первичного заражения и элиминации вируса.

ВПЧ является эпителиотропом и внедряется на уровне незрелых клеток эпителия, а именно в базальном слое. В результате клетки пролиферируют, в процессе их дифференцировки формируются новые вирионы и происходит доброкачественный процесс разрастания инфицированных тканей.

На сегодняшний день известно более 120 типов ВПЧ, около 40 из них инфицируют аногенитальную область. Некоторые типы ВПЧ имеют явный онкогенный потенциал и по данным ряда проведенных исследований, более 99 % раков шейки матки и более 50% аногенитальных раков обусловлены инфекцией онкогенными типами ВПЧ. Установленные факты определяют большую социальную значимость и высокую актуальность изучения проблемы патологии шейки матки на фоне ВПЧ-инфекции. Рак шейки матки является причиной гибели 20% женщин и стоит на 2-3 месте среди причин смерти от рака у женщин во всем мире. За последние 5 лет в республике Мордовия отмечена тенденция роста дисплазий шейки матки и рака шейки матки в 1,2-1,6 раза по сравнению с 2004-2009 гг. Несмотря на высокую потенциальную опасность, ВПЧ являются условными патогенами и носительство ВПЧ, свидетельствует не о наличии злокачественного процесса, а о высоком риске его возникновения. Высокой клинической значимостью обладает диагностика вируса, так как позволяет определить группу высокого онкогенного риска и низкого риска, т.е. выявить тех, кому в первую очередь показано проведение ранней диагностики рака, активных терапевтических и криохирургических комплексных мер, а так же мер направленных на профилактику рака шейки матки.

Генитальные типы вирусов вызывают доброкачественные папилломы и кондиломы в одних случаях и агрессивные плоскоклеточные карциномы в других, поэтому степень онкологического риска ВПЧ разная в зависимости от типов. Наиболее онкогенными типами являются 16,18 типы, при раке шейки матки, они выявляются в 70% случаев, так же повышается риск возникновения злокачественного поражения вульвы, влагалища и ануса. Во многих случаях у одного и того же больного могут быть выявлены множественные типы ВПЧ.

В России, за последние 20 лет, несмотря на очевидную социальную значимость статистически объективной оценки распространенности и носительства ВПЧ нет. Исследования, выполненные в соответствии с современными стандартами, появились недавно и свидетельствуют о росте папилломавирусной инфекции в последнее десятилетие на 45%. Высокая частота аборт и в настоящее время свидетельствует об игнорировании современных способов контрацепции, небрежному отношению к репродуктивному здоровью, что косвенно позволяет предположить высокую встречаемость бессимптомных генитальных инфекций, в том числе и носительство ВПЧ. Исследования проведенные в разных городах России (Санкт-Петербург, Москва, Нижний Новгород) подтверждают наибольший удельный вес заболеваемости с 18-29 лет, в сочетании с другими сексуально трансмиссивными инфекциями. Наблюдения, проведенные в республике Мордовия с 2009 по 2014 гг., дают основания отметить, что основной пик выявляемости ВПЧ генитального типа приходится на возраст 18-27 лет и, как моно-инфекция встречаются крайне редко.

Клинически все проявления ВПЧ делятся на видимые невооруженным глазом проявления (клиническая форма) и невидимые, но при наличии соответствующей симптоматики (субклиническую и латентную формы). Локализация аногенитальных кондилом может быть различной. В первую очередь это места возможной мацерации, малые половые губы, влагалище, клитор, устье уретры, область ануса, шейка матки, прилегающие кожные покровы.

Попадая в организм, ВПЧ не всегда приводит к наличию заболевания. Это происходит при наличии предрасполагающих факторов: молодой возраст, раннее начало половой жизни, частые незащищенные половые контакты, большое количество половых партнеров, аборт в анамнезе, наличие других сексуально-трансмиссивных заболеваний, курение, прием алкоголя, беременность. Установлен факт развития вирусной инфекции на фоне изменений в иммунной системе организма, что естественно обуславливает необходимость иммунокоррекции при ВПЧ-инфекции. Биологические факторы, такие как незрелость местных барьерных механизмов защиты, наличие цервикальных эктопий, неадекватная продукция цервикальной слизи, незрелость иммунного ответа, подверженность микротравмам, все это коррелирует с распространенностью ВПЧ-инфекции.

Сложность общей проблемы терапии ВПЧ-инфекции и в настоящее время остается актуальной, в виду дороговизны, малой эффективности и дискомфорта способов лечения. Ни один из существующих методов лечения не превосходит другой и частота рецидивов велика. При назначении лечения необходимо руководствоваться предпочтениями пациента, эффективностью лечения, удобством в применении, нежелательными эффектами и, наконец, стоимостью.

Не вызывает сомнений необходимость удаления патологических образований, хотя локальная деструкция очагов позволяет излечить только участок эпителия с манифестацией вируса, тогда как в окружающих тканях остается резервуар ВПЧ в неактивном состоянии.

Несмотря на большой выбор методов лечения, процент рецидивов остается высоким, хотя может оказаться и реинфекцией. Не выработаны четкие рекомендации по лечению и наблюдению за женщинами с латентной ВПЧ, остается открытым вопрос о возможных вариантах назначения терапии при отсутствии клинических проявлений инфекции в сочетании с эктопиями шейки матки.

Материалы и методы исследования

Нами проведено обследование 240 женщин репродуктивного возраста (18-44 лет) с доброкачественной патологией шейки матки, 160 исследованных из них были с эктопией шейки матки. Немаловажным критерием было наличие родов в анамнезе, минуя операции путем кесарева сечения. Пациентки, с эктопией шейки матки были разделены на 3 группы: 1 группа- 80 женщин с диагнозом эктопия шейки матки, в лечебную тактику которых, входил метод криодеструкции и радиоволновой метод аппаратом «ФОТЕК E81M». Вторая группа 80 пациенток имеющих эктопию шейки матки в сочетании с ВПЧ урогенитального типа, лечебная тактика которых носила аналогичную методику первой группы исследованных, и 3 группа пациенток наряду с деструктивными методами велась в соответствии противовирусной, и иммуномодулирующей терапии.

В алгоритм обследования групп женщин было включено: бактериоскопическое и бактериологическое исследование мазков, цитологическое исследование мазков, расширенная кольпоскопия, прицельная биопсия шейки матки с гистологической верификацией биоптата, ПЦР-диагностика отделяемого уретры и цервикального канала, иммуноферментный анализ крови (ИФА).

В период обследования все женщины имели опыт сексуальных отношений. С целью оценки сексуального поведения был проведен анализ числа половых партнеров в анамнезе, учитывая половой путь передачи ВПЧ - инфекции.

Трое и более половых партнеров в анамнезе имели пациентки 1-ой группы в 24,5% случаев, во 2-ой и 3-ей группе в 60% и 83,5% обследованных. Опрос на наличие в анамнезе ПВИ у пациенток и их партнеров показал, что во 2-ой и 3-ей группе в 37% случаев наблюдалась клиническая форма папилломатоза.

Несовершенство иммунологических реакций в организме, частая смена половых партнеров обуславливает высокую частоту заболеваний передаваемых половым путем в обеих группах.

Обращает на себя внимание высокая частота патологии шейки матки в анамнезе пациенток 2-ой и 3-ей групп исследований, лечение которым проводилось ранее. Эктопия, эндо- и экзоцервицит, эктропион наблюдались в 44,3% случаев.

Интересен факт контрацептивного анамнеза пациенток обследованных групп: в 1-ой группе пациентки в 67,5% случаев пользовались барьерным методом контрацепции, 24,3% – принимали комбинированные оральные контрацептивы, 3,7% – пользовались физиологическим методом и 4,5% женщин на момент проведения обследования и

лечения не имели половых контактов. Во второй и третьей группах обследованных, преобладали пациентки с применением комбинированных оральных контрацептивов 34,5%; барьерный метод контрацепции, а именно применение презервативов использовали 15,4% женщин; 47,1% исследуемых не использовали никакие из методов контрацепции и 3% пациенток, в течение исследования не имели половых контактов. Репродуктивный анамнез данных групп пациенток существенных особенностей не представлял, однако, следует заметить, что во второй и третьей группах исследованных число прерываний беременности превышало в 1,8; 2,9 раза, соответственно, показатель первой группы. Вероятно, искусственный фактор травматизации шейки матки способствует проникновению ВПЧ в поврежденный эпителий, что создает неблагоприятные условия в процессе лечения шейки матки, возможность рецидива и осложнений фоновых процессов в последствие.

Диагностика эктопий шейки матки включающая в себя цитологическое обследование, была представлена простой пролиферацией цилиндрического эпителия, нейтрофилами и в некоторых случаях гистиоцитарными элементами. Во второй и в третьей группах, в 2,5% цитологических обследований, заключение было дисплазия от 1 до 3 степени. В целях разрешения спорных результатов цитологического, кольпоскопического исследований, всем пациенткам было проведено ДНК-типирование вируса папилломы человека методом ПЦР, что позволяло выявить женщин с повышенным риском развития в будущем CIN и выбрать оптимальную стратегию ведения пациенток с назначением противовирусной терапии. Первая группа пациенток с отрицательным результатом ВПЧ методом ПЦР. Вторая и третья группы женщин, с положительным результатом ВПЧ, от низко-онкогенного до высоко онкогенного типов вируса, в 79,9% случаев.

Гистологический материал биоптата шейки матки представлен в 89% случаев во второй и третьей группах паракератозом, дискератозом, койлоцитозом и воспалительной реакцией эпителия. В первой группе, у 12% пациенток наблюдался слабовыраженный паракератоз, в 66,3% – прогрессирующая псевдоэрозия шейки матки с выраженным воспалением и 11,7% – папиллярная либо железистая эктопия шейки матки с эпидермизацией.

Лечение пациенток первой группы включало в себя криодеструктивный метод, метод радиоволнового лечения шейки матки аппаратом «ФОТЕК E81M», пациенткам второй группы назначался аналогичный метод лечения, но с учетом положительной ПЦР-диагностики противовирусная терапия не назначалась. Пациентки третьей группы наряду с деструктивными методами лечения получали курсовые дозы противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Результат лечения оценивали через 3-6-12 месяцев. Оценивали процесс регенерации шейки матки в условиях проведения контрольной кольпоскопии, через 6 месяцев после лечения назначали повторное обследование ПЦР, через 10-12 месяцев повторяли цитологическое исследование.

Пациентки третьей группы наряду с деструктивными методами лечения получали комбинированную противовирусную и иммуномодулирующую терапию. За 7-10 дней до проведения радиоволновой деструкции шейки матки либо криодеструкции назначались противовирусные препараты «Изопринозин», «Инозин пранобекс» по указанной в

инструкции схеме и дозе. На пике проведения деструкции шейки матки назначали российский препарат фирмы «БИОНОКС» Имунофан. Аптечная сеть иммуномодуляторов пестрит множеством препаратов и вопрос иммунотерапии индивидуален в каждом конкретном случае. Наш выбор был основан на свойстве препарата оказывать иммуностимулирующее, детоксикационное действие, инактивировать перекисные и свободнорадикальные соединения. Действие Имунофана основано на нормализации работы иммунной и окислительно-антиокислительной систем организма. Способ применения и дозы препарата: Имунофан назначали курсами внутримышечно или ректально в разовой суточной дозе 50 мкг (1 ампула) и 100 мкг (1 свеча) в течение 10 дней, либо через день в течение 20 дней. Повторный курс рекомендовали через 3 месяца. Противопоказанием к назначению препарата была индивидуальная непереносимость.

При подведении итогов в лечении пациенток трех исследуемых групп, нами выявлено: в 1 и 3 группах процесс регенерации шейки матки наблюдался в 85,3% и 74,8% случаев, соответственно. Цитологическое исследование в данных группах имело положительные результаты, практически в 90% случаев цитограмма была без каких-либо особенностей. ПЦР-диагностика, проведенная контрольно через 12 месяцев после лечения в третьей группе, дала следующие результаты: в 13,4% ВПЧ-тест высокого онкогенного риска был позитивным и в 7,5% наблюдался позитивный низко онкогенный тест. Во 2-ой группе исследованных в 64% случаев полноценной эпителизации шейки матки добиться не удалось, вероятно связь низкого потенциала резервных клеток эпителия и персистенции вируса. ВПЧ-тест существенных результатов не имел после деструктивных методов лечения и был позитивным в 93,7% случаев. При наблюдении за пациентами второй группы в течение 5-6 месяцев, частота рецидива генитальных папиллом составила до 56% и коррелировала с типом вируса, а именно с высоко-онкогенными типами.

Таким образом:

- назначение противовирусной и иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении фоновых заболеваний шейки матки в сочетании с ВПЧ-инфекцией, ввиду высокой ее распространенности, проведение деструктивных методов терапии позволяет добиться хорошего клинического эффекта с достоверным снижением частоты рецидивов ПВИ по отношению традиционной монодеструкции. Позволяет, возможно, снизить заболеваемость предраком и раком шейки матки за счет снижения уровня репликации ДНК и экспрессии генов вируса, блокируя механизм злокачественной трансформации поврежденных клеток. Активирует иммунологические процессы в организме, направленные в свою очередь на инактивацию ПВИ;
- рекомендуется проводить скрининг на ВПЧ методом ПЦР всем женщинам с аногенитальными проявлениями вируса и фоновыми процессами шейки матки;
- необходимо давать рекомендации по использованию барьерных методов контрацепции и ограничению случайных половых контактов.

Литература:

1. Коколина В.Ф., Малиновская В.В. Папилломавирусная инфекция: Пособие для врачей. Москва 2008; 44
2. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М 2001; 118.
3. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. М: МЕД пресс-информ 2008; 56.
4. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: Руководство для практикующего врача. М: ГЭОТАР-Медиа 2010;144.