

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ЛЕЙКОПЛАКИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Одесский национальный медицинский университет

Реферат. А. А. Зелинский, Н. Н. Настрадаина. **ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ЛЕЙКОПЛАКИИ ШЕЙКИ МАТКИ.** Заболеваемость лейкоплакией шейки матки среди женщин Одесской области составляет 0,1% на 100000, в структуре гинекологической патологии - 0,7%, в структуре патологии шейки матки - 4,9%. Определены клинико - морфологическими критериями простой лейкоплакии шейки матки, которые позволили также определить онкологический потенциал формы лейкоплакии. Разработанная дифференцированная тактика ведения пациенток различного возраста в зависимости от формы заболевания, сочетающая методы деструктивного воздействия и противовирусной терапии, позволила достигнуть высокой эффективности лечения (при простой форме 98,1%, при веррукозной - 94,5%).

Ключевые слова: лейкоплакия шейки матки, морфологический критерий, клиническое течение.

Реферат. А. А. Зелинський, Н. Н. Настрадаїна. **ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ І ТЕРАПІЇ ЛЕЙКОПЛАКІЇ ШИЙКИ МАТКИ.** Захворюваність на лейкоплакію шийки матки серед жінок Одеської області складає 0,1% на 100000, в структурі гінекологічної патології - 0,7%, в структурі патології шийки матки - 4,9%. Визначені за клініко - морфологічними критеріями простої лейкоплакії шийки матки, які дозволили також визначити онкологічний потенціал форми лейкоплакії. Розроблена диференцьована тактика ведення пацієнток різного віку в залежності від форми захворювання, що поєднує методи деструктивного впливу й протівірусної терапії, дозволила досягти високої ефективності лікування (при простій формі 98,1%, при верукозній - 94,5%).

Ключові слова: лейкоплакія шийки матки, морфологічний критерій, клінічна течія.

Summary. A. A. Zelinsky, N. N. Nastradina. **OPTIMIZATION OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NECK OF THE UTERUS LEUKOPLAKIA.** Morbidity of neck of the uterus leukoplakia in the Odessa region constitutes 0,1% per 100000, in the structure of gynecological pathology - 0,7%, in the structure of the neck of the uterus pathology - 4,9%. Clinical-and- morphological criterion of simple leukoplakia have been determined. They allowed to determined oncological potential of the pathology under study. Differentiated tactics of the patients treatment has been worked out. It connects destructive methods of influence and anti-viral therapy. The method proposed is a high efficacy (98,11% at simple form and 94,5% at verrucous form).

Key words: leukoplakia of the neck of the uterus, morphologic criterion, clinical course

Актуальность. Несмотря на значительные успехи в изучении этиопатогенеза инвазивных поражений шейки матки (ШМ) и оптимизацию профилактических мероприятий, рак ШМ, по-прежнему, остается актуальной проблемой.

Частота рака ШМ составляет до 12% злокачественных опухолей, занимая второе место в структуре онкологической заболеваемости женщин [1]. Реальной профилактикой рака ШМ является своевременное выявление и лечение истинных предраковых заболеваний. Поэтому тщательный отбор больных с повышенным риском возникновения цервикального рака и контроль за их состоянием относится к числу постоянных проблем практической гинекологии. В настоящее время особое место в структуре заболеваний ШМ занимает лейкоплакия (ЛП), так как все ученые сходятся во мнении, что ЛП является фоном, на котором возможно развитие рака ШМ. Частота данного заболевания в популяции составляет 1,1%, а в структуре заболеваний ШМ матки - 5,2% [2]. Злокачественная трансформация многослойного плоского эпителия (МПЭ) имеет место у 31,6% больных с ЛП [3,4], в связи с чем своевременная диагностика и лечение ЛП необходимы для профилактики и снижения частоты заболеваемости раком ШМ. Для выбора правильной тактики в отношении ЛПШМ необходимо знать и понимать этиологические и патогенетические аспекты возникновения и течения этого процесса. Немаловажным фактором, способствующим возникновению ЛПШМ является длительный воспалительный процесс в сочетании с нарушением анатомического строения ШМ. Различные деструктивные методы воздействия на ШМ - диатермокоагуляция, криодеструкция, СО₂-лазерная вапоризация – также могут способствовать возникновению ЛП.

Вопрос почему в одних случаях возникает простая ЛПШМ, часто расцениваемая как физиологический кератоз после интенсивного и неадекватного медикаментозного или деструктивного лечения так называемой эрозии шейки матки, а в других — веррукозная форма ЛП с признаками цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) различной степени тяжести, - остается открытым [5,6]. Особое значение в индукции канцерогенеза придается вирусным инфекциям и ключевым считается вирус папилломы человека, обладающий наибольшим онкогенным потенциалом и являющийся основным экзогенным фактором формирования плоскоклеточных интраэпителиальных поражений. Инфицирование ШМ вирусом папилломы человека является необходимым, но не достаточным фактором для развития канцерогенеза. Выделяются эндогенные (состояние иммунной системы) и экзогенные (внешняя среда, особенности сексуального поведения, курение, социальный статус пациенток) модифицирующие факторы.

Цель исследования. Изучить эффективность диагностики и лечения различных форм лейкоплакии с применением лазерной и радиоволновой коагуляции у женщин различных возрастных групп в комбинации с антибактериальной и противовирусной терапией.

Материалы и методы исследования

Исследования были проведены в ЖК № 1 КУ «Родильный дом № 5» (г.Одесса). Изучено 2470 протоколов кольпоскопических исследований за 2010-2012 г.г., при этом у 103 пациенток выявлена ЛППШМ. В зависимости от морфологически подтвержденной формы заболевания пациентки разделены на две группы:

1 группу составили 67 пациенток с простой формой ЛППШМ;

2 группу - 36 пациенток с веррукозной формой ЛПП, причем в эту группу вошли пациентки с ЛПП без пролиферации и атипии, с пролиферацией без атипии, с пролиферацией и атипией.

В настоящее время считают общепринятой клиноморфологическую классификацию И. А. Яковлевой и Б. Г. Кукутэ (1977), согласно которой простую ЛПП относят к фоновым процессам, а ЛПП с атипией — к предраковым состояниям. Согласно клиноморфологической классификации Я. Б. Бохмана (1976), ЛПП входит в группу фоновых процессов. За рубежом простую ЛПП относят к гиперкератозу и паракератозу, а ЛПП с клеточным атипизмом — к ЦИН. В современной кольпоскопической номенклатуре, принятой на VII Международном конгрессе в Риме (1990), ЛПП принадлежит к пункту II — «Аномальные данные кольпоскопического исследования» [12].

Всем пациенткам перед лечением проводилось как общепринятое гинекологическое обследование (анализ жалоб, сбор гинекологического анамнеза, осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование, бактериоскопическое и бактериологическое исследование вагинального отделяемого и диагностические тесты на наличие инфекций, передаваемых половым путем), так и специальное обследование: простая и расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование мазков-отпечатков с ШМ и соскобов цервикального канала, гистологическое исследование прицельно взятого биоптата ШМ, изучение митотического режима по методу И. А. Алова и соавт. (1973) и пролиферативной активности МПЭ с использованием моноклональных антител Ki-67 (ДАКО, Дания), типирование вируса папилломы человека методом ПЦР, определение косвенной вирусной нагрузки методом геномной амплификации, Digene - тест.

В качестве источника лазерного излучения использовался высокоинтенсивный лазерный хирургический аппарат *Лика-хирург* (Украина) с длиной волны инфракрасного диапазона 1470 нм, выходная мощность луча - 10-15 Вт. Для радиохирургического лечения применялся аппарат *Фотек Е80М* (Россия), в основе действия которого лежит широкополосный радиоволновой сигнал специальной формы, полученный путем суммирования сигналов с частотами от 440 кГц до 7,04 МГц, что позволило нивелировать недостатки и суммировать достоинства традиционной высокочастотной и радиоволновой хирургии.

Эффективность лечения оценивали на основании данных простой и расширенной кольпоскопии, цитологического исследования мазков-отпечатков с поверхности ШМ и соскобов цервикального канала в динамике через 1,5; 3; 6 месяцев и год после лечения.

На 5-6 дни менструального цикла больным проводилась лазерная и радиоволновая деструкция ЛППШМ.

80 женщинам проведена лазерная деструкция ШМ аппаратом *Лика-хирург* с длиной волны инфракрасного диапазона 1470 нм в непрерывном бесконтактном режиме с выходной мощностью 10-15 Вт и диаметром пятна 1-3 мм, средняя лучевая нагрузка составила 1500-2000 Дж.

23 пациенткам проведено радиохирургическое лечение аппаратом *Фотек Е80М*. При этом специальным электродом - петлей иссекали конус в режиме «резания» в 1-2 зоне с вершиной в нижней трети цервикального канала и затем кровотокающие сосуды коагулировали шаровидным электродом диаметром 5 мм в режиме «спрей», после предварительного местного обезболивания в четырех точках на вагинальной порции ШМ на 12,15,18,21 часов местным анестетиком по стандартной методике.

В послеоперационном периоде пациенткам, у которых было выявлено наличие высокоонкогенных типов вируса папилломатоза человека и высокая вирусная нагрузка, назначали дополнительно противовирусную терапию препаратом системного действия *панавир* в виде 0,004 % раствора в дозе 5,0 мл через 24 - 36 час. в количестве 5 внутривенных инъекций (n = 43).

Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики. Среднюю статистическую величину *M*, среднее квадратичное отклонение, ошибку средней *m* вычисляли с помощью компьютерной программы *Epi Info*, версия 6.0. Достоверность отличий оценивали непараметрическими критериями Вилкоксона-Манна-Уитни для несвязанных совокупностей и методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Вероятность ошибки, соответствующую данному числу наблюдений и значению доверительного коэффициента *t* определяли по таблице Стьюдента. Различия между сравниваемыми величинами признавались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст пациенток 1 группы в среднем составил $36,15 \pm 0,2$ лет, пациенток 2 группы - $42,86 \pm 0,4$ года. У женщин более старшего возраста наблюдалась веррукозная ЛПП, в то время как простая форма чаще встречается у более молодых пациенток. Средний возраст женщин с ЛППШМ соответствует позднему репродуктивному периоду, что имеет немаловажное значение при диагностике и выборе тактики лечения.

В специально разработанных картах обследования регистрировались сведения о профессиональной занятости пациенток, социальном статусе, вредных привычках, особенностях менструальной функции, сексуальном анамнезе, о перенесенных ранее гинекологических заболеваниях, включая патологию ШМ и ИППП, экстрагенитальной патологии, констатированы нами были в том числе инфекционные заболевания. Особое внимание было уделено изучению репродуктивного анамнеза.

Среди 2-х групп исследуемых женщин интенсивно курили 38 (36,9%), а по группам, соответственно, 23 (34,3%) и 15 (41,7%) женщин - никотин был найден в цервикальном секрете и является фактором риска развития патологии ШМ и ЦИН [10].

При изучении менструальной функции достоверных различий между группами выявлено не было. Средний срок менархе составил $13,5 \pm 0,5$ года в первой группе и $13,0 \pm 0,3$ года во второй, ($p > 1$).

Средняя продолжительность менструальных кровотечений составила $4,3 \pm 0,3$ дня в первой группе, $4,6 \pm 0,7$ дней - во второй и по группам достоверно не различалась. Длительность менструального цикла в группах была сопоставима и составила $29,2 \pm 1,5$ дня в первой группе, $28,4 \pm 1,4$ дня во второй ($p > 1$). Во второй группе было 5 женщин в постменопаузе, что составило 13,9%, в то время как в первой группе лишь 1 (1,5%) пациентка была в постменопаузальном периоде ($p < 0,05$). Видимо, постменопаузальная гипоэстрогения и атрофические изменения МПЭ ШМ играют определенную роль в развитии патологии ШМ в этот период жизни женщины. Ткани ШМ содержат рецепторы к эстрогенам, которые схожи в строении с онкопротеинами ВПЧ Е6, Е7. При недостатке эстрогенов онкопротеины ВПЧ Е6, Е7 могут быть распознаны рецепторами МПЭ ШМ, в результате чего запускается процесс клеточной пролиферации, что приводит к формированию ЦИН и, в дальнейшем, к злокачественной трансформации эпителия ШМ [5, 7].

Анализ сексуального анамнеза пациенток показал, что в первой группе средний возраст начала половой жизни составил $17,6 \pm 1,8$ года, во второй - $15,9 \pm 1,2$ года. Среднее количество половых партнеров на одну женщину в группах составило $2,6 \pm 0,5$ и $3,9 \pm 0,3$, соответственно. Раннее начало половой жизни и большое количество половых партнеров можно рассматривать как факторы риска развития ЦИН [8, 9] и, предположительно, ЛПШМ, т. к. эпителий недостаточно хорошо сформирован, переходная зона располагается на эктоцервиксе и более подвержена экзогенным влияниям. 30,1% женщин из обеих групп не использовали контрацепцию вообще, объясняя это нерегулярной половой жизнью, либо желанием забеременеть, либо отсутствием постоянного полового партнера, а также отсутствием менструации и невозможностью забеременеть. Во второй группе 36,1% женщин (против 26,9% в первой группе) пренебрегали контрацепцией, особенно барьерными методами - 80,5% и 68,7% соответственно. При обследовании пациенток мы обратили внимание на частоту перенесенных сексуально - трансмиссивных заболеваний. Из 67 женщин первой группы 52 (77,6%) и 32 из 36 женщин второй группы (88,9%) имели в анамнезе ИППП. Чаще всего встречались бактериальный вагиноз (58,2% и 77,8%) и кандидоз - 28,3% и 44,4% случаев в первой и второй группах, соответственно ($p < 0,05$). Это позволило нам сделать вывод о том, что веррукозная ЛПШМ формируется чаще у женщин с нарушением микробиоценоза влагалища и снижением иммунитета. Также в анамнезе отмечали трихомоноз, хламидиоз, уреоплазмоз, микоплазмоз, генитальный герпес, цитомегаловирусная инфекция. Папилломавирусная инфекция встречалась в анамнезе у пациенток первой группы в 23,9% случаев и 22,2% случаев во второй группе. Кроме того, 2 (5,6%) пациентки с веррукозной ЛП перенесли гонорею.

В результате изучения репродуктивного анамнеза установлено, что среднее количество родов в первой группе составило $1,3 \pm 0,6$ на одну пациентку, а во второй - $2,5 \pm 1,2$. Количество аборт в 1 группе составило $2,1 \pm 0,8$, а во 2 группе - $3,2 \pm 0,8$. Кроме того, во второй группе было 3 (8,3%) женщины с бесплодием, причем одна из них трижды безуспешно участвовала в программах ЭКО и ПЭ, в первой группе таких женщин была 1 (1,5%).

Изучение репродуктивного анамнеза позволило сделать вывод, что большое количество родов и аборт являются предрасполагающими факторами для развития ЛПШМ, особенно веррукозной ее формы. Возможно, что определенную роль здесь играют травмы шейки матки, возникающие во время родов и аборт, которые [1] рассматриваются как фактор риска развития ПИП.

Среди экстрагенитальных заболеваний наиболее часто отмечались патология верхних дыхательных путей, ЖКТ, мочевыделительной и ССС, а также анемии и заболевания щитовидной железы. В 1-ой группе 26 (38,8%) женщин имели или перенесли различные экстрагенитальные заболевания, во 2 группе - 19 (52,8%) женщин.

Нами был проведен тщательный сбор анамнеза и анализ частоты различных заболеваний женской половой сферы. При этом обратила на себя внимание высокая частота гинекологических заболеваний вообще у женщин с лейкоплакией шейки матки, достигающая 80,7% в 1 группе и 77,8% во 2-ой. Так во второй группе наблюдался достоверно больший процент нарушений менструальной функции 13,8 по сравнению с 1,5% первой группы, что подтверждает данные исследователей о роли гормональных изменений в генезе ЛПШМ ($p < 0,05$). Следовательно, различные гинекологические заболевания являются фактором риска для возникновения ЛПШМ, что совпадает с данными литературы.

Особенно тщательно мы подходили к изучению данных анамнеза в отношении имевшейся ранее патологии шейки матки и методов ее лечения.

Так, в первой группе у 29 из 67 (43,3%), а во второй группе у 15 из 36 (41,7%) женщин ранее была выявлена какая-либо патология ШМ, по поводу которой проводилось лечение. Поскольку эти данные были в основном получены со слов пациенток и у нас не было возможности изучить морфологическую картину перенесенных заболеваний, мы не проводили анализ частоты различных форм патологии ШМ. Вместе с тем, нами проведен анализ частоты применения различных методов лечения - патологии ШМ у исследуемых женщин с ЛПШМ. В 43,3% случаев в 1 группе и в 41,7% случаев во 2 группе ШМ подвергалась деструктивному воздействию. Кроме того, 3 женщины из первой группы (4,5%) и 4 - из второй группы (11,1%) перенесли двукратное, а 1 пациентка из второй группы (2,8%) - трехкратное деструктивное лечение заболеваний ШМ. У 2 женщин (3,0%) первой группы была диагностирована эрозия ШМ, но лечения не проводилось. Таким образом, наиболее часто ЛПШМ, особенно веррукозная форма, возникает у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста, более низкого социального уровня, имевших ранний половой дебют и большое

количество половых партнеров, пренебрегающих барьерными методами контрацепции, перенесшие ИППП, многорожавшие, с нарушениями менструальной функции, курящие и имевшие в анамнезе воздействия на ШМ по поводу предшествующих патологических процессов.

Разработанная дифференцированная тактика лечения включала: методы деструктивного воздействия на шейку матки – лазерная и радиоволновая коагуляции, иммуностропная и антибактериальная терапии. В 1 группе в 100% была произведена лазерная коагуляция шейки матки, во 2 группе в 36% лазерная и в 64% радиоволновая коагуляции соответственно. Иммуностропную терапию получили 10,4% первой группы и 100% второй группы, в зависимости от результатов лабораторной диагностики на ВПЧ. Антибактериальная терапия была рекомендована в 100% случаев в первой и второй группах.

В первой группе рецидив заболевания наблюдался у 2 пациенток и во второй группе также, что потребовало повторной коагуляции и дополнительное лечение. В результате приведенных данных эффективность разработанных схем лечения различных форм лейкоплакии шейки матки составила в 1 группе 97,1% и во 2 группе 94,4%.

Выводы

1. Заболеваемость лейкоплакией шейки матки среди женщин Одесской области составляет 0,1% на 100000, в структуре гинекологической патологии - 0,7%, в структуре патологии шейки матки - 4,9%.

2. Клинико-морфологическими критериями простой лейкоплакии шейки матки являются кольпоскопически атипичический эпителий в виде лейкоплакии, мозаики и пунктации, морфологически - кератоз, койлоцитоз и ЦИН легкой степени, низкие показатели митотической и пролиферативной активности и в ассоциации с ВПЧ высокого и среднего канцерогенного риска клинически значимые вирусные нагрузки.

Для веррукозной формы лейкоплакии шейки матки характерно наличие грубой лейкоплакии, ацетобелого эпителия, атипических сосудов при расширенной кольпоскопии, морфологически выраженного акантоза, гиперкератоза, койлоцитоза и в 50% случаев явлений ЦИН различной степени, ассоциация с ВПЧ высокого онкологического риска в клинически значимых и высоких вирусных нагрузках.

3. Включение в комплексную диагностику различных форм лейкоплакии шейки матки методов определения морфологических показателей пролиферативной активности и количественных показателей вирусной нагрузки позволяет определить онкологический потенциал формы лейкоплакии. Наибольший риск развития онкологической патологии шейки матки имеет веррукозная форма лейкоплакии.

4. Разработанная дифференцированная тактика ведения пациенток различного возраста в зависимости от формы лейкоплакии, сочетающая методы деструктивного воздействия и противовирусной терапии, позволила достигнуть высокой эффективности лечения (при простой форме 98,1%, при веррукозной - 94,5%).

Литература

1. Клиническая онкогинекология / Под ред. В. П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005. — 376 с.
2. Новикова М. Ю. Лейкоплакия шейки матки (особенности клинического течения и функционального состояния репродуктивной системы): Автореф. дис. ...к. мед. н.- М., 1995.- 17 с.
3. Van der Graaf Y., Molijn A., Doornewaard H., et al. Human Papillomavirus and the Long-term Risk of Cervical Neoplasia // Am. J. Epidemiol. -2002. - № 156.- P. 158 - 164.
4. Vecchione A., Zanesi N., Trombetta G., et al. Cervical Dysplasia, Ploidy and Human Papillomavirus Status Correlate with Loss of P16 Expression // Clin. Cancer Res. - 2001. - №7. - P. 1306-1312.
5. Tran-Thranh D., Provencher D., Koushik A. et al. Herpes simplex virus type II is not cofactor to human papillomavirus in cancer of the uterine cervix // Am.J. Obstet. Gynecol. - 2003. - Jan. 188 (1). - P. 129-34.
6. Scott M., Nakagawa M., Moscicki A. B. Cell-Mediated Immune Response to Human Papillomavirus Infection // Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2001. - №8. - P. 209-220.
7. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. — СПб.: SOTIS, 2000. — С. 82–100.
8. Абакарова П. Р., Ледина А. В. Патология шейки матки при урогенитальном хламидиозе. Клиника, диагностика, лечение.// Патология шейки матки, генитальные инфекции. – 2004. - №1. - С. 50 - 57.
9. Быковская О. В. Уреаплазменная инфекция и состояние шейки матки // Патология шейки матки и генитальные инфекции. - 2004. - Т. 1, №1. - С. 47 - 49.
10. Костава М. Н. Криодеструкция и диатермокоагуляция доброкачественных заболеваний шейки матки// Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции)/ Под ред. В. Н. Прилепской. -М.: МЕДпресс-информ, 2005. - С. 169 - 177.
11. Кулаков В. В., Роговская С. И., Бебнева Т.Н. Папилломовирусная инфекция гениталий // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под ред. В. Н. Прилепской, - М.: МЕДпрессинформ, 2005. - С. 241 - 254.
12. Яковлева И. А., Кукутэ Б. Г. Морфологическая диагностика предопухолевых процессов и опухолей матки по биопсиям и соскобам. — Кишинев: Штиинца, 1979. — С. 5–77.

Работа поступила в редакцию 05.02.2013 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования