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

*О.М. Борис1, 2, 4, В.В. Суменко1, 2, І.В. Малишева2, 4, Л.М. Онищик2, 3, 4, І.О. Гак3,4* 1Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика 2Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика 3Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины**

# 4Центр 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 возникнове- нии предраковых процессов шейки матки. Показаны регрес- сивные изменения диспластического эпителия в процессе лечения. Установлена целесообразность использования предложенной схемы лечения.**

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

структуре гинекологической заболеваемости среди па> тологических изменений шейки матки диспластические изменения эпителия шейки матки составляют 17–20%. Ди> спластические изменения слизистой оболочки шейки матки чаще являются следствием воздействия инфекционных ас> социантов, 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 жен> щин после рака молочной железы (51,5%) и рака эндометрия

В

(17,6%) [2, 9, 14].

Повышение заболеваемости РШМ коррелирует с ростом инфекций, передающихся половым путем (в том числе онко> генными 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 онкори> ска [6, 8, 18, 24].

В Украине от этого заболевания ежегодно умирают около

2500 женщин, 500 из них трудоспособного возраста (Нацио> нальный канцер>реестр Украины, 2006). Последнее десятиле> тие 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 доста> точно 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 преде> лах (3–8 лет – до перехода в cancer in situ; 10–15 лет – до раз> вития микроинвазивного рака) [1, 8]. В экономически разви> тых странах отмечается тенденция к «омоложению» РШМ: заболеваемость у женщин репродуктивного возраста за по>

следние 10–15 лет увеличилась в 2 раза. Ежегодно диагности> руется 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 расцени> вается как наиболее частый вид инфекций, передаваемых по> ловым путем, и уровень инфицирования которым опережает зараженность гонококком, хламидиями или дрожжевой ин> фекцией.

Мишенью для воздействия онкогенных типов ВПЧ явля> ется зона трансформации шейки матки, где и развиваются предраковые изменения. Годами персистируя в клетках эпи> телия шейки матки, ВПЧ приводит к мутациям, которые, в свою очередь, являются основой для развития дисплазии эпи> телия и его ракового перерождения. Попадание инфекции в эпителий происходит вследствие микроповреждений. ВПЧ является облигатным внутриклеточным паразитом, который обычно присутствует в эписомальной форме (находится в ци> топлазме клетки). Однако для репродукции он может мигри> ровать в ядро. Когда вирусная ДНК попадает в ядро клетки> хозяина, это называется интеграцией. Только интегрирован> ные формы ВПЧ способны вызывать злокачественную транс> формацию, так как ВПЧ>ДНК берет под контроль генетичес> кий материал клетки>хозяина для продукции ВПЧ>кодиро> ванных протеинов. Неинтегрированная инфекция продуци> рует неповрежденные вирусные частицы и очень контагиозна. На этой стадии ВПЧ присутствует в виде эписомальной фор> мы и легко может передаваться партнеру при половом контак> те, а также может распространяться на другие слизистые обо> лочки и, возможно, на другие органы [7, 13, 20, 28].

Многолетними комплексными исследованиями ряда ав>

торов доказано, что РШМ почти никогда не возникает на не> измененном многослойном плоском эпителии. Обычно ему предшествуют фоновые и предраковые процессы, которые ло> кализируются 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 пора> жение эпителиальных клеток шейки матки этиотропным фак> тором воспалительного характера; особая роль отводится ВПЧ [10, 19, 27].

Папилломавирусы человека (human papillomaviruses) представляют группу ДНК>содержащих вирусов, характери> зующихся тропизмом к эпителию. Инфицирование происхо> дит половым и контактно>бытовым путем.

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

* у 100 000 возникает цервикальная цитологическая пато> логия;
* 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 онко> генного риска. ВПЧ низкого риска (например, ВПЧ>6, >11, > 40,

>42, >43, >44) ассоциированы с доброкачественными экзофит> ными 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 ор> ганов репродуктивной системы у женщин, является своевре> менное выявление и лечение предраковых заболеваний, к ко> торым относятся дисплазия (цервикальная интраэпителиаль> ная неоплазия, СIN) или плоскоклеточное интраэпителиаль> ное поражение шейки матки. Важность своевременного выяв> ления и эффективного лечения этих заболеваний обусловле> на 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 пери> од жизни эпителий шейки матки еще не дозрел и легко подда> ется физическому, химическому и инфекционному воздей> ствиям;
* частая смена половых партнеров. Растет риск инфициро> вания, особенно вирусами папилломы и иммунодефицита че> ловека;
* аборты и роды в молодом возрасте. Происходит травма> тизация шейки матки. Высокий риск возникновения хрониче> ских воспалительных процессов;
* заболевания, передающиеся половым путем (папилло> мавирус, 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 иссле> дований с учетом этиопатогенетических факторов и этапов перехода доброкачественных (фоновых) изменений в предра> ковые и предраковых – в злокачественные.

К доброкачественным патологическим процессам шейки матки относятся такие состояния, при которых сохраняется нормоплазия эпителия*,* то есть происходит правильное мито> тическое деление эпителиальных клеток, их дифференциро> вание, дозревание, эксфолиация.

К предраковым состояниям относят дисплазию эпителия – патологический процесс, при котором наблюдают гиперпла> зию, пролиферацию, нарушения дифференцирования, дозре> вания и отторжения эпителиальных клеток [23, 32].

Простая лейкоплакия кольпоцервикоскопически опреде> ляется в виде белых пятен с гладким или мелкозернистым ре> льефом. Пятна имеют перламутровый блеск разной степени выраженности. Форма и размер белых пятен могут быть самы> ми разными. Границы – преимущественно четкие, извилистые, могут быть и размытые. Локализация – главным образом на влагалищной 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 опре> деляются множественные разрозненные красные точки или мелкие пятна на фоне нижних слоев лейкоплакии.

Поля дисплазии («мозаика») кольпоцервикоскопически определяются на влагалищной части, в цервикальном канале и на фоне полипов в виде белых или бело>розовых полиго> нальных участков, разделенных красными пересекающимися границами. В предопухолевом состоянии полигональные эпи> телиальные поля мономорфны и характеризуются одинако> вым 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 много> слойного сквамозного эпителия определяются белые моно> морфные 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, ко> торая определяется при расширенной кольпоцервикоскопии в виде белых или бело>розовых мономорфных полигональ> ных эпителиальных участков, отделенных ярко>розовыми или красными границами.

Отличительная особенность такого предракового состоя> ния в том, что его выявление возможно только после длитель> ного (в течение 30–40 с) воздействия уксусной кислотой; пос> ле 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 ле> чения и наблюдаются преимущественно при инфицировании базального слоя эпителия ВПЧ 16>го или 18>го типов, реже – у женщин с нарушенным ритмом секреции стероидных гор> монов яичников. При этом определяется, как правило, одно> фазная базальная температура или двухфазная с укорочением лютеиновой фазы без снижения кариопикнотического и аци> дофильного индексов влагалищных мазков и количества эст> рогенов в плазме крови во второй фазе менструального цикла [23, 30, 32].

Поля дисплазии являются фоном, на котором может воз>

никать плоскоклеточный РШМ с преимущественно экзофит> ным ростом.

Папиллярная зона дисплазии («пунктуация») на влага> лищной части и в цервикальном канале кольпоцервикоскопи> чески выглядит как красные мономорфные вкрапления на фо> не белого или розового пятна с четкими границами. Мономор> физм папиллярной зоны характеризуется одинаковыми фор> мой, размерами и уровнем расположения красных вкрапле> ний, а также гладким рельефом самого пятна. Кольпоцервико> скопические и морфологические исследования позволяют выделить папиллярную зону дисплазии многослойного сква> мозного эпителия и папиллярную зону метаплазированного эпителия.

Очаги папиллярной зоны дисплазии многослойного сква> мозного эпителия часто сочетаются с полями дисплазии, ино> гда – отторгаются, тогда рядом видно истинную эрозию.

Дифференциация папиллярной зоны дисплазии много> слойного сквамозного эпителия и дисплазии метаплазирован> ного эпителия целесообразна, т.к. папиллярная зона диспла> зии многослойного сквамозного эпителия прогностически яв> ляется 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 (базаль> ных) слоев дисплазированного эпителия, что не поддается консервативному лечению, или (реже) у больных с монофаз> ным или укороченным двухфазным менструальным циклом при относительной гиперэстрогенизации и недостаточности гестагенов во второй фазе менструального цикла. Это необхо> димо учитывать при оценке прогноза и выборе патогенетиче> ской терапии.

В условиях, способствующих малигнизации, папиллярная зона дисплазии является фоном, на котором преимуществен> но образуется малодифференцированный или плоскоклеточ> ный неороговевающий рак с эндофитным характером роста.

Исходя из вышеизложенного, необходимо отметить сле> дующее:

1. кольпоцервикоскопическая характеристика эпители> альных дисплазий обусловлена видом эпителия, особенностя> ми роста эпителиального пласта, степенью выраженности ги> перплазии, пролиферации, клеточной атипии, дифференциа> ции, дистрофических изменений эпителия, реакции соедини> тельной ткани и кровеносных сосудов под воздействием ин> фекционных и гормональных факторов;
2. характерной кольпоцервикоскопической особенностью предраковой дисплазии является относительный мономор> физм кольпоцервикоскопических картин, что проявляется одинаковым цветом, уровнем расположения, незначительной разницей форм и размеров эпителиальных комплексов и ак> тивной реакцией терминальных сосудов на вазоконстрикто> ры: при выявлении кольпоцервикоскопических признаков дисплазии на фоне полипов последние следует считать пред> раковыми;
3. при выявлении полиморфизма эпителиальных и сосу> дистых тестов следует предусматривать тяжелую степень ди> сплазии или малигнизацию.

Сопоставляя результаты бактериоскопии, бактериологи> ческого и цитологического исследований цервикальных маз> ков, гистологической характеристики материала целенаправ> ленной биопсии, молекулярно>биологических исследований (ПЦР) и гормонального зеркала больных, можно сделать вы> вод, что этиопатогенетическим фактором дисплазии много> слойного сквамозного и метаплазированного эпителия и кон> диломатозно>папилломатозных образований шейки матки является ВПЧ. Дисплазия многослойного сквамозного эпите> лия, как правило, прогрессирует на фоне гиперэстрогенемии, что особенно четко проявляется при сочетанной дисплазии, аденомиоза и беременности [7, 12, 26].

Для диспластических процессов эпителия слизистой обо>

лочки шейки матки характерными являются нарушения нор> мального дифференцирования и нормальной стратификации из>за гиперплазии базальных и парабазальных клеток, нару> шения дальнейшей дифференциации гиперплазированных базальных и парабазальных клеток, роста ядерно>цитоплазма> тического отношения, полиморфизма ядер, появление мито> зов в средних прослойках эпителия, анеуплоидии. Таким об> разом, при дисплазии происходит перестройка эпителиально> го слоя в целом, нарушается тканевая дифференциация, появ> ляются молодые недифференцированные клеточные элемен> ты с признаками атипии [16, 23, 33].

С ВПЧ высокого онкогенного риска связаны изменения эпителия шейки матки и характерные кольпоскопические 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 на> чальным РШМ: у 94,6% больных при кольпоскопическом ис> следовании выявлена атипия эпителия в цервикальном кана> ле, у 40,7% – поля атипического эпителия, у 28% – папилляр> ная зона атипического эпителия, у 23,7% – зона трансформа>

ции атипического эпителия, у 31% – пролиферирующая лей> коплакия, у 18% – кондиломы плоские и острые, у 13,3% – зо> на атипической васкуляризации, у 8,7% – полипы цервикаль> ного 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 выявле> нии ДНК вируса или его капсидных белков. Не только нали> чие инфекции, но и ее характер (транзиторная или персисти> рующая), а также количество вирусов в клинической пробе (при инфицировании онкогенными вирусами – 111 на 1 клет> ку и неонкогенными вирусами – около 4 на 1 клетку) имеют значение для проявлений ВПЧ>поражения. При неонкоген> ных типах вируса наступает самоизлечение, а при высокоон> когенных типах инфекция имеет персистирующий характер. Такие факторы, как низкий уровень фолатов, антиоксидан> тов, бета>каротина, витаминов С и Е, гипоксия тканей, могут переводить латентную ВПЧ>инфекцию в субклинические формы поражения и способствовать развитию ЦИН. Дли> тельная персистенция ВПЧ является показателем возможных рецидивов патологических процессов шейки матки.

Цель лечения патологии шейки матки – ликвидация пато>

логического процесса на шейке матки и тех изменений в орга> низме, 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 уче> том данных комплексного клинико>эндоскопического, цито> логического, бактериоскопического, бактериологического и молекулярно>биологического (ПЦР) исследований содержи> мого цервикального канала и морфологического исследова> ния материала целенаправленной биопсии в сопоставлении с показателями гормонального фона [11, 27].

Фармакологическая активность индол>3>карбинола тща> тельно изучена за последние годы. Согласно этим исследова> ниям, минимальная переносимая доза для человека со сред> ней массой тела 70 кг при парентеральном введении может со> ставить 34 мг/кг, что отвечает однократному введению 2,4 г индол>3>карбинола. Однократная терапевтическая доза со> ставляет 300–400 мг в сутки, то есть в 7–8 раз ниже прогнози> руемой 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 малоток> сичным 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 яв> ляются мишенями эстрогенов. Сравнительное изучение мета> болизма эстрогена и его метаболитов показало, что его актив> ность намного выше в тех тканях, которые поражены ПВЧ. Активность 16>гидроксиэстрона – метаболита, имеющего пролиферативную активность, отмечалась в тех тканях, кото> рые или были поражены вирусом, или имели опухолевые трансформации. Сдвиг соотношения метаболитов эстрогенов в сторону 2>гидроксиэстрона после приема индола приводил 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 Е7 ВПЧ.
2. Гармонизация метаболизма эстрадиола, а именно – вос>

произведение физиологического соотношения его производ> ных – 2>ОН/16>ОН.

1. Способность индуцировать процессы программирован> ной клеточной гибели – апоптоза в эпителиальных клетках, которые содержат интегрированные копии генома ВПЧ.

Индол имеет специфическую активность относительно эпителиальных клеток, пораженных ВПЧ, которая реализует> ся посредством следующих механизмов:

1. Индол снижает эстрадиолзависимую индукцию онкоге> на Е7 ВПЧ 16, предупреждая таким образом пролиферацию инфицированных клеток.
2. Индол нормализирует метаболизм эстрадиола в клет> ках, инфицированных ВПЧ, что предупреждает образование канцерогенного метаболита 16>гидроксиэстрона, что стиму> лирует экспрессию онкогенов ВПЧ.
3. Индол индуцирует апоптотические процессы инфици> рованных ВПЧ клеток, что вызывает гибель клеток с опухоле> выми свойствами.

**Цель исследования** – изучить эффективность, безопас> ность, удобство в использовании и экономическую целесооб> разность препарата природного происхождения Миомин.

# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры акушерства, гинекологии и репродукто> логии УГИР Национальной медицинской академии после> дипломного 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 про> ведена монотерапия современным комбинированным препа> ратом 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 обсле> дуемых 18–38 лет.

Всем включенным в исследование пациенткам было про>

ведено комплексное обследование, предусматривающее оцен> ку их клинического состояния, сбор анамнеза, жалоб, внеш> ний осмотр и осмотр в зеркалах; кольпоскопическое исследо> вание, бактериологическое, бактериоскопическое, цитологи> ческое исследования и гистологическое исследования при на> личии дисплазии эпителия шейки матки.

Для цитологического, бактериоскопического и бактерио> логического исследований по общепринятой методике прово> дился прицельный забор выделений с поверхности шейки матки, из цервикального канала и влагалища. Цитологическое исследование проводилось полихромным методом по Папа> николау и монохромным – по Паппенгейму. Цитопатически> ми признаками папилломавируса эпителия является койло> цитоз, двуядерность, многоядерность, дискератоциты. Для диагностики ВПЧ использовался метод ПЦР (полимеразной цепной реакции).

Современный подход к терапии папилломавирусной ин> фекции включает использование препаратов, корригирую> щих метаболизм эстрогенов. Миомин – антиэстрогенный и противоопухолевый комбинированный препарат природного происхождения, полученный из растений семейства крестоц> ветных. Миомин содержит высокоочищенный индол>3>кар> бинол и эпигалат (4 формы), которые нормализуют метабо> лизм эстрогенов в организме и препятствуют развитию эстро> ген>зависимых заболеваний.

Миомин имеет выраженную антиэстрогенную актив> ность, нормализует метаболизм эстрадиола и ингибирует син> тез 16>гидроксиэстрона, обладающего выраженными канце>

рогенными свойствами. Также Миомин снижает количество эстрогеновых рецепторов в тканях>мишенях, за счет чего про> исходит положительное воздействие при функциональных расстройствах, обусловленных гиперэстрогенемией.

Миомин эффективен при опухолях эпителиального про> исхождения женской репродуктивной системы, положитель> но влияет на гиперпластические процессы в органах женской репродуктивной системы, угнетает развитие эстроген>завис> мых опухолей женской репродуктивной системы, индуцирует избирательный апоптоз опухолевых клеток, а также нейтра> лизует действие ростовых факторов, стимулирующих разви> тие опухолей молочных желез.

Миомин является эффективным средством относительно заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, блокирует синтез он> кобелка Е7 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 представ> лен в виде 4 форм (epigallocatichin 3>gallate 62,03 мг, epicate> chin gallate 17,16 мг, epigallocatichin 13,08 мг, epicatechin 9,72 мг). Рекомендованная схема лечения: 1–2 таблетки 2 ра> за в сутки в течение 3–6 мес или даже больше по индивиду> альной схеме, если установлены диагнозы эндометриоз, ФКМ, лейомиома и др.

Для статистической обработки полученных данных ис> пользовали программу Microsoft Excel. Достоверность дина> мики показателей под влиянием лечения оценивали по t>кри> терию Стьюдента для парных вариант. Достоверными счита> ли их отличия при значениях р<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, ани> зокариоз.

### Клинические:

* остроконечные кондиломы;
* плоские кондиломы.

### Субклинические:

* лейкоплакия – пролиферирующая лейкоплакия;
* поля дисплазии (мозаика) – поля атипического эпите> лия (рис. 8);
* папиллярная зона дисплазии (пунктуация) – папилляр> ная зона атипического эпителия;
* предопухолевая зона трансформации – атипическая зона трансформации.

Кольпоскопический, цитологический и лабораторный контроль лечения у обследованных женщин основной и конт> рольной группы были проведены через 1,5 и 3 мес после нача> ла назначенного лечения (рис. 5–9).

В начале назначенного лечения определялась клинически высокая вирусная нагрузка – ВН (>5 Lg ВПЧ/105 клеток). При проведении ПЦР>диагностики ВПЧ>групп А9, А7, А5/А6 в динамике отмечено снижение клинически значимой вирусной нагрузки. Результаты динамического лабораторно> го наблюдения представлены в табл. 2.

  

**Рис. 1. Цитограмма. Двуядерный койлоцит с дискариозом и выраженной перинуклеарной зоной. Окрашивание по Паппенгейму, х1000.**


**Рис. 4. Цитограмма. Двуядерная клетка. Окрашивание по Паппенгейму, х1000.**



**Рис. 7. Цитограмма. Эозинофильный и базофильный плоский эпителий с нормоморфными ядрами после лечения, Окрашивание по Папаниколау, х600.**

**Рис.2. Цитограмма. Одноядерный
койлоцитсо слабой дискариозом и
неярко выраженной перинуклеарной
зоной (после лечения 1,5 мес).
Окрашивание по Паппенгейму, х1000.**

**Рис.5. Цитограмма. Метаплазированные клетки с нормоморфными ядрами без полиморфизма после 3-х месячного лечения Миомином.
Окрашивание по Паппенгейму, х600**



**Рис. 8. Кольпоскопия. Выражены полы и папиллярная зона дисплазии эпителия шейки матки до лечения, х12.Рис.3. Цитограмма. ЦИН-2, диспластический эпителий, умеренно выраженный дискариоз. Окрашивание по Паппенгейму, х600.**

**Рис.6. Цитограмма. Цин-1, диспластический эпителий, слабо выраженный дискариоз. Окрашивание по Паппенгейму, х600**

**Рис. 8. Кольпоскопия. Эпителий шейки матки через 3 мес после лечения. Поля и папиллярная зона дисплазии эпителия шейки матки отсутствуют.**

Результаты нашего исследования представлены в табл. 3 и на рис. 10, где показана связь между регрессированием пато> логических 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 статика процесса, прогрессирования дисплазии не было отмечено. При цитологическом исследовании отмечен переход ЦІН 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 врача 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).

*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/105 клеток) | 4 | 11 | 41 | 3 | 7 | 25 |
| Клинически значимая ВН (от 3 до 5 Lg ВПЧ/105 клеток) | 24 | 32 | 12 | 27 | 26 | 18 |
| Клинически высоко значимая ВН (>5 Lg ВПЛ/105 клеток) | 27 | 12 | 2 | 22 | 19 | 9 |

*Таблица 3*

**Сравнительная характеристика основных 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:* \* – р<0,05.

**Эффективность**

**Хорошая переносимость**

**Согласие в использовании**

**0 20 40 60 80 100**

**Основная группа**

# Рис. 10. Сравнительная характеристика применения исследуемых препаратов

**Контрольная группа**

# ВЫВОДЫ

Полученные результаты показали высокую эффектив> ность применения препарата Миомин в лечении предраковых заболеваний шейки матки на фоне ВПЧ у женщин репродук> тивного возраста. Удобство использования, безопасность и хорошая переносимость данного препарата обеспечивают вы> сокую комплаентность больными рекомендованным режи> мом терапии.

Определено, что в основной группе в большинстве случа> ев у женщин, которым было проведено лечение с применени> ем препарата Миомин, через 3 мес после начала лечения при цитологическом исследовании, кольпоскопии и ПЦР выявле> ны регрессивные изменения предопухолевых процессов эпи> телия шейки матки, у меньшего количества больных наблюда> лась статика процесса, прогрессирования дисплазии не было отмечено.

Результаты данных клинических исследований позволя> ют рекомендовать комплексный препарат природного проис> хождения Миомин с антиэстрогенным, антипролифератив> ным и противоопухолевым действием для лечения предрако> вых заболеваний шейки матки на фоне ВПЧ, особенно с соче> танными дисгормональными заболеваниями на фоне гиперэс> трогении.

# Сучасний підхід до діагностики та лікування пеC редракових 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, визна> чена роль вірусу папіломи людини у виникненні передракових про> цесів 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, гіперестро- генія.*

# Current approach to diagnosis and treatment of disC eases precancerous cervix background human papilC loma 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 dys> plastic 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**

Вакуленко Г.А., Щепотин И.П., Ко- ханевич Е.В. Предопухолевые заболе- вания шейки матки // Мистецтво ліку- вання. – 2004. – № 12. – С. 110–117.

1. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опу- холи женских половых органов. – Минск: «Вышейшая школа», 2002. – 416 с.
2. Волошина Н.Н., Луценко Н.С., Пи- липенко Э.В. Дифференцированные подходы к лечению дисплазий шейки матки // Запорожский медицинский журнал. – 2003. – № 1.
3. Воробйова Л.І., Лигирда Н.Ф. Роль противірусної терапії в комплексному лікуванні цервікальної інтраепітеліаль- ної неоплазії легкого ступеня // Здо- ровье женщины. – 2009. – № 7 (43).

– С. 125–128.

1. Гилязутдинова Э.Ш., Михайло- ва М.К. Онкогинекология. – М.:

«Медпресс-информ», 2002. – 283 с.

1. Дубенский В.В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция (обзор литературы) // Рос. жур. кож. и венер. бол. – 2000. – № 5.
2. Исакова Л.М., Ганина К.П., Ива- нова И.М. и др. Морфологические особенности папилломавирусной ин- фекции в эпителиальной ткани шейки матки в сопоставлении с данными молекулярно-биологической иденти- фикации специфических последова- тельностей ДНК ВПЧ // Цитология и генетика. – 1998. – Т. 32, № 1. – С. 55–65.
3. Карташов С.М., Белодед О.А. Ана- лиз эффективности действия иммун- номодуляторов, используемых в ле- чении папилломавирусной инфекции

// Здоровье женщины. – 2009. –

№ 7 (43). – С. 161–164.

1. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки мат- ки. – М.: Комп. График Групп, 2004. – С. 9–47.
2. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Се- менко В.В. Кольпоцервикоскопия. Ат- лас. – К.: Вища школа, 2004. – 56 с.
3. Коханевич Е.В. и соавт. Патология шейки и тела матки / Руководство для врачей. – Нежин: Гидромакс, 2009. – С. 148–153.
4. Кустаров В.Н., Линде В.А. Патоло- гия шейки матки / СПб.: Гиппократ, 2002. – 144 с.
5. Мазорчук Б.Ф., Болюх Б.А., Дністрянська А.П. и др. Безпечність вакцинації з метою профілактики раку
6. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилло- мавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика / Пособие для врачей. – М., 2006. – 29 с.
7. Пэтерсон Э.Э. Инфекции в аку- шерстве и гинекологии / Эйко Э. Пэ- терсон: Пер. с англ. – М.: МЕДпресс- информ, 2007. – 352 с.
8. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Новые технологии в профилактике рака шейки матки // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 4–7.
9. Роговская С.И. Папилломавирус- ная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикую- щему врачу. – Изд. 2-е, испр. и доп.

– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.

1. Русакевич П.С. Заболевания шей- ки матки: симптоматика, диагности- ка, лечение, профилактика. – Минск: Высшая школа, 2000. – 367 с.
2. Суханова А.А. Фізіохірургічні мето- ди в комплексному лікуванні дисплазії епітелію шийки матки у вагітних і не- вагітних жінок фертильного віку // Здоровье женщины. – 2009. –

№ 4 (40). – С. 48–51.

1. Цервикальные интраэпителиаль- ные неоплазии (диагностика, лечение и профилактика): Метод. рекоменда- ции / Волошина Н.Н. – Запорожье, 2007. – 36 с.
2. Шперлинг Н.В. Терапевтическая эффективность и особенности дей- ствия препаратов интерферона и ин- дукторов интерферона при вариантах течения вирусных урогенитальных ин- фекций: Дисс. … д-ра мед. наук. – Томск, 2009.
3. 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.
4. Clonal history of papillomavirus- induced displasia in the female lower gen- ital tract / S. Vinokurova, N. Wentzensen,

J. Einenkel et al. // J. Natl. Cancer. Inst. – 2005. – Vol. 97, № 24. – P. 1816–1821.

1. Down regulation of estrogen recep- tor 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.

1. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia // JAMA. –
2. Актуальные вопросы акушерства,

гинекологии и репродуктологии / Под ред. Е.В. Коханевич. – М.: «Триада- Х», 2006. – 480 с.

1. Башмакова М.А. Папилломавирусная инфекция / М.А. Башмакова, А.М. Са- вичева. – М.: Мед. Книга, 2002. – 32 с.
2. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Па- пилломавирусная инфекция и патоло-

гия шейки матки // Гинекология. –

2001. – Т. 3, № 3. – С. 77–81.

1. Бохман Я.В. Руководство по онко- гинекологии. – СПб.: «ООО Изда- тельство Фолиант», 2002. – 542 с.
2. Бохман Я.В., Рыбин Е.П. Полине- оплазии органов репродуктивной си- стемы. – СПб.: Нева-Люкс, 2001. – 240 с.

шийки матки // Здоровье женщины. – 2009. – № 4 (40). – С. 37–38.

1. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. – М.: Аэрографмедиа, 2001. – С. 117.
2. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. – М.: «МЕДпресс-информ», 2005. – 430 с.

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