

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

И.П. Аминодова¹, Л.В. Посисеева²,
М.Г. Лебедева², А.Г. Погасов²

¹ООО «Клиника Современной Медицины»
ул. Суворова, 38, Иваново, Россия, 153012

²Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Проведена оценка эффективности комплексного лечения заболеваний шейки матки, развившихся на фоне инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ), при включении в комплекс лечебных мероприятий фотодинамической терапии (ФДТ). Полученные результаты подтверждают высокую противовирусную активность ФДТ и целесообразность использования данной методики в комплексном лечении преинвазивных заболеваний шейки матки.

Ключевые слова: ВПЧ-инфекция, дисплазия шейки матки, фотодинамическая терапия

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место в структуре онкогинекологической заболеваемости [3; 8]. За последние 10 лет отмечен рост заболеваемости РШМ среди женщин активного репродуктивного возраста [2; 7], частота диагностики процесса в запущенных стадиях остается высокой, уровень летальности не имеет тенденции к снижению [2; 7]. Показатели заболеваемости РШМ на примере Ивановской области превышают среднероссийские, составив в 2010 г. 26,2, а в 2013 г. — 29,7 на 100 тысяч населения. Применяемые методы диагностики и лечения не обеспечивают снижения показателей летальности, что обуславливает необходимость поиска новых путей решения проблемы [1; 4; 6].

Целью исследования явилось изучение эффективности фотодинамической терапии в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки.

Материалы и методы исследования. Исследуемую группу составили 166 женщин с заболеваниями шейки матки в возрасте от 23 до 46 лет. Для выявления факторов риска преинвазивной трансформации они были разделены на 2 подгруппы в зависимости от нозологической формы: в первую вошли 82 пациентки с фоновыми заболеваниями (цервицит, папилломатоз шейки матки, лейкоплакия), во вторую — 84 женщины с дисплазией шейки матки. CIN I диагностирована у 24, CIN II — у 26, CIN III — у 34 пациенток.

Для проведения исследования в комплекс диагностических мероприятий были включены расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование мазков с экзоцервикса, зоны трансформации и цервикального канала, морфологическое исследование биопсийного материала, исследование микрофлоры влагалища с использованием системы ФЕМОФЛОР-17, определение pH влагалища, молекулярно-биологическое тестирование ВПЧ-методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты исследования. Анализ данных анамнеза показал, что частота курения среди женщин с фоновыми процессами шейки матки была ниже по сравнению с пациентками с дисплазией, составив соответственно 19,5% и 41,3%, $p < 0,05$. Это подтверждает имеющиеся данные о канцерогенном воздействии ни-

котина и его метаболитов на ткани шейки матки [3; 7] Изменения влагалищного биотопа в виде умеренного и выраженного дисбиоза диагностированы у 78,6% женщин с дисплазиями шейки матки и в 2 раза реже — у пациенток с фоновыми заболеваниями (36,6%). Полученные результаты согласуются с данными литературы о неблагоприятном воздействии изменений влагалищной микробиоты на риск развития тяжелых форм поражения шейки матки [5].

Частота выявления ВПЧ высокого онкогенного риска 16 и 18 типов при фоновых процессах и CIN была одинаковой и составила соответственно 39,0% и 41,2%. Нами отмечена высокая выявляемость ВПЧ 30 и 50 высокоонкогенных типов: при фоновых процессах у 36,6%, при CIN — у 31,2% больных, а также сочетание азиатских типов ВПЧ с ВПЧ 16 и 18 типов (24,4% и 27,2% в группах больных соответственно).

Всего инфицирование ВПЧ онкогенных типов определено у 80,2% женщин. Это согласуется с данными литературы о более высокой частоте выявления азиатских типов ВПЧ на территории РФ по сравнению со странами Западной Европы [3; 7], что может обуславливать недостаточную адекватность диагностики ВПЧ при проведении типирования только на ВПЧ 16 и 18 типа при имеющихся заболеваниях шейки матки.

Современные методики лечения заболеваний шейки матки, развившихся на фоне ВПЧ-инфекции, включают в себя системную и местную иммунокорригирующую терапию, а также различные методики деструкции патологического очага. Однако, несмотря на разнообразие методик, противовирусный эффект терапии до настоящего времени остается невысоким, а имеющиеся схемы лечения не приводят к снижению частоты преинвазивных форм и опухолевых процессов шейки матки.

ФДТ — органосохраняющий метод лечения, основанный на селективном накоплении препарата-фотосенсибилизатора в пораженных клетках с последующим развитием в них под воздействием лазерного облучения фотохимической реакции с образованием синглетного кислорода и кислородных свободных радикалов. В основах механизма воздействия ФДТ лежит токсическое воздействие на опухолевые клетки, а также бактерии и вирусы в результате прямой фототоксической реакции, коррекции системного и местного иммунитета, активации процессов перекисного окисления липидов и цитокиновых реакций, термического воздействия поглощенных квантов света [8].

Терапия у женщин с заболеваниями шейки матки проводилась в три этапа: на первом осуществлялась коррекция микробиома и pH влагалища. В зависимости от данных ПЦР-теста и ФЕМОФЛОР мы использовали препараты на основе аскорбиновой и молочной кислот, противовирусные и антибактериальные средства интравагинально. На втором этапе осуществлялось противовирусное лечение с использованием в основной группе (59 женщин) ФДТ, в контрольной (64 пациентки) — препарата инозин пранобекс. При тяжелых формах поражения шейки матки (CIN II—III) терапия дополнялась радиоволновой эксцизией шейки матки в пределах здоровых тканей с выскабливанием цервикального канала. Фотодинамическая терапия проводилась в два этапа. На первом осуществлялось введение фотосенсибилизатора в виде раствора внутривенно в дозе 1 мг/кг веса или нанесе-

ние в форме геля на шейку матки в дозе 1—2 мл. Мы применяли отечественный фотосенсибилизатор второго поколения «Фотодитазин» на основе водорастворимой формы хлорина E₆.

На втором этапе проводилось лазерное воздействие. Лечение проводилось без анестезии в амбулаторных условиях. Для воздействия на экзоцервикс применялся торцевой световод, облучение цервикального канала проводилось с помощью цилиндрического излучателя. Мы использовали аппарат «Аткус-2» с длиной волны 662 нанометра. Мощность на выходе составляла 1,4—2,0 Вт. Общее время воздействия и число полей облучения рассчитывались в зависимости от нозологической формы с учетом объема шейки матки и необходимой плотности энергии (150 Дж/см² при фоновых процессах и 200—250 Дж/см² при дисплазиях). На третьем этапе проводилась стимуляция процессов эпителизации шейки матки, коррекция рН влагалища при показателях более 4,5. Эффективность терапии оценивалась через 3, 6 и 9 месяцев после лечения. Критериями эффективности служили: нормализация кольпоскопической картины, отсутствие атипических клеток при цитологическом исследовании, элиминация возбудителя по данным ПЦР-теста.

Через 3 месяца после лечения нормальные кольпоскопические картины при фоновых заболеваниях шейки матки чаще регистрировались у женщин после ФДТ (83,3%) по сравнению с контрольной группой (65,2%), $p < 0,05$. Частота воспалительных изменений достоверно не различалась между собой (16,7% и 21,7% в группах соответственно), явления гиперкератоза отмечены только у пациенток контрольной группы (13,1%). Частота отрицательных результатов ПЦР теста на ВПЧ составила 85,7% как в основной, так и контрольной группах. Через 6 месяцев после применения инозин пранобекс частота отрицательных результатов ПЦР уменьшилась до 71,3%, после проведения ФДТ оставалась прежней. Через 9 месяцев отрицательные результаты ПЦР на ВПЧ отмечены у 100% женщин основной и у 71,3% пациенток контрольной группы.

При CIN I после применения ФДТ нормативные кольпоскопические картины регистрировались у 75,0% женщин, воспалительные изменения отмечены у 25%. Аналогичные показатели имели место и в контрольной группе (66,7% и 25,0%). Признаки ВПЧ-инфицирования в виде участков ацетобелого эпителия, плоской кондиломы, папилломатоза шейки матки выявлены у 16,7% женщин группы контроля.

Цитограмма без особенностей диагностирована у 83,3% пациенток после проведения ФДТ, что значительно чаще, чем после медикаментозной терапии (64,3%, $p < 0,05$). Воспалительная цитограмма имела место у 16,7% женщин в основной и у 25% пациенток контрольной группы ($p > 0,05$). Признаки ВПЧ инфицирования в виде койлоцитоза отмечены только у пациенток, проводивших лечение инозин пранобекс — 16,7%. После проведения ФДТ через 3, 6 и 9 месяцев после лечения результаты ПЦР теста были отрицательными у 100% обследованных. После медикаментозной терапии через 3 месяца отрицательный ПЦР тест имел место у 75,0% пациенток, через 6 и 9 месяцев — у 66,7%.

При CIN II—III через 3 месяца после комплексного лечения (в т.ч. РВ-эксцизией) нормативные кольпоскопические картины отмечены у 69,0% женщин основной и у 46,7% женщин контрольной группы ($p > 0,05$). Частота воспалительных

изменений при кольпоскопии регистрировалась с одинаковой частотой после проведения ФДТ и медикаментозного лечения — 24,1% и 26,7%. Ацетобелый эпителий зарегистрирован у 6,7% женщин основной и 13,3% контрольной группы. Выраженные изменения при кольпоскопии в виде йоднегативных участков и мозаики отмечены у 10,0% контрольной и у 3,3% пациенток основной группы. Цитограмма не имела патологических изменений у 68,9% женщин после ФДТ и у 46,7% после применения инозин пранобекс ($p > 0,05$). Признаки воспаления при цитологическом исследовании отмечались с равной частотой в основной (20,7%) и контрольной группах (23,3%). Выраженные изменения цитограммы (клетки типа ASCUS или дисплазия) чаще отмечались в группе контроля по сравнению с основной группой: соответственно 30,0% и 10,4%, $p < 0,05$. У трех пациенток, у которых были выявлены выраженные аномальные изменения при кольпоскопии и дисплазия при цитологическом исследовании, повторно произведена биопсия шейки матки, подтвердившая диагноз CIN II.

Спустя 6 месяцев после проведения лечения больных с CIN II—III у 86,2% женщин основной и у 60% контрольной группы отмечена нормативная кольпоскопическая картина. Признаки воспаления выявлены у каждой третьей пациентки, перенесшей эксцизию в сочетании с медикаментозным лечением (33,3%), что чаще, чем после проведения ФДТ (13,8%, $p < 0,05$). Зоны ацетобелого эпителия диагностированы у 6,7% больных контрольной группы. Данные цитологических исследований пациенток основной и контрольной групп через 6 месяцев достоверно не различались между собой, выраженных аномальных цитогрмм не обнаружено.

Через 9 месяцев после лечения этих больных нормативные кольпоскопические картины зарегистрированы у 72,4% основной и 63,3% пациенток контрольной группы. Изменения на шейке матки в виде смещения зоны трансформации в цервикальный канал отмечены у 16,7% женщин после проведения медикаментозного лечения и у 6,9% в основной группе. Формирование ретенционных кист выявлено у 13,8% пациенток основной и 6,7% — группы контроля. Деформация шейки матки отмечена у 6,9% пациенток, перенесших ФДТ и у 13,3% обследованных, которым проводилось медикаментозное лечение.

Положительные результаты ПЦР-теста через 3 месяца после лечения больных с CIN II—III отмечены у 6,9% женщин, перенесших ФДТ, и у 16,7% контрольной группы. Через 6 месяцев выявленные различия усиливались: фрагменты ДНК ВПЧ обнаружены у 3,4% основной против 20,0% контрольной группы ($p < 0,05$). Спустя 9 месяцев у 100% женщин, которым проведено фотодинамическое лечение, отмечены отрицательные результаты ПЦР-теста, после медикаментозной терапии частота положительных результатов на ВПЧ составила 23,3%.

После завершения терапии мы повторно оценили показатели pH влагалища. При фоновых заболеваниях шейки матки в случае применения ФДТ нормализация показателей кислотности влагалища произошла у 88,9% женщин, при использовании медикаментозного лечения — у 73,9%. При дисплазиях показатели pH влагалища более 4,5, потребовавшие дополнительной медикаментозной коррекции, отмечены в 11,1% случаев в основной и 26,1% — контрольной групп.

Заключение: на основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

- ФДТ имеет противовирусный эффект, сопоставимый с использованием инозин пранобекс,
- полученный эффект является более длительным (стойким),
- использование ФДТ ускоряет процессы эпителизации шейки матки, нормализации микрофлоры влагалища, повышает эффективность лечения,
- использование ФДТ может способствовать снижению лекарственной нагрузки на организм пациента — демедикализации терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Trushina O.I., Novikov E.G. Photodynamic therapy: a new approach in the treatment of HPV-associated cervical pathology. *Obstetrics and Gynecology*. 2015. No. 1. P. 79—84.
- [2] Dolgushina V.F., Abramovskikh O.S. The prevalence of different types of human papillomavirus with cervical pathology. *Obstetrics and Gynecology*. 2011. No. 4. P. 69—74.
- [3] Prevention of cervical cancer: a guide for doctors. Ed. G.T. Suhii, V.N. Prilepskaya. MEDpress, 2012.
- [4] Kachalina O.V., Eliseev D.D., Mikailova G.A. Diagnosis and treatment of HPV-associated neoplasia preinvasive of reproductive age: What's New?: Abstracts VI All-Russian scientific-practical seminar “The reproductive potential of Russia: version and kontraversii”. 2013. P. 32—33.
- [5] Korolenkova L.I. Clinical and molecular genetic basis of precancer and early forms of cervical cancer. Dissertation thesis for the degree of MhD. 2012. P. 50.
- [6] Chissov V.I., Filonenko E.V. Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy in onkologii. 2012.
- [7] Chissov V.I., Starinskiy I.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). FSI MNIOI them. P.A. Gertsena Health Ministry ROSSITY 2015.
- [8] The cervix, vagina and vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. Ed. S.I. Rogowska, E.V. Lipina. Publisher magazine Status Praesens, 2014.

MODERN ASPECTS OF THE TREATMENT OF HPV-ASSOCIATED CERVICAL DISEASE

**I.P. Aminodova¹, L.V. Posiseeva²,
M.G. Lebedeva², A.G. Pogasov²**

¹«Klinic of modern medicine»,
Suvorova str., 38-77, Ivanovo, Russia, 153012

Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklay str., 6, Moscow, Russia, 117198

Assessed the effectiveness of treatment of cervical disease on a background of HPV infection for inclusion in the complex treatment of photodynamic therapy (PDT). The results confirmed the high antiviral activity of PDT and feasibility of incorporation this technique in the algoritm of treatment cervical intraepithelial dysplasia (CIN).

Key words: photodynamic therapy (PDT), cervical intraepithelial dysplasia (CIN), HPV infection