

The results of PEARL-I, -II, -III studies show that the use of such a selective progesterone receptor modulator as ulipristal acetate in treating symptomatic uterine fibroids is safe and well tolerated, leading to rapid cupping uterine bleeding nodes,

greatly reduces the size and the therapeutic effect is maintained even after therapy discontinuation.

Keywords: uterine fibroids, selective progesterone receptor modulators, ulipristal acetate.

УДК: 618.146-006-022.7:578.827.1]-085.8

КАШТАЛЬЯН Н.М.

Одеський національний медичний університет, кафедра акушерства і гінекології
№1, м. Одеса

ВИКОРИСТАННЯ «ХОЛОДНОЇ» ПЛАЗМИ В ЛІКУВАННІ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ НЕОПЛАЗІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ВПЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

Незважаючи на великий вибір методів лікування передракової патології шийки матки, питання про оптимальне та безпечне лікування молодих жінок із репродуктивними намірами ще відкрите.

Матеріал та методи дослідження. *Нами досліджено 37 жінок віком від 19 до 41 років з репродуктивними намірами. У всіх жінок була діагностована ЦІН I-II ступеня та інфекція вірусу папіломи людини (ВПЛ) 16 типу.*

Результати дослідження та їх обговорення. *Всі пацієнтки були розподілені на 2 групи. Жінки в 1й групі (n=20) отримали холодноплазменну коагуляцію шийки матки, жінки в 2й групі (n=17) отримали криодеструкцію. Пацієнтки першої групи скаржилися на виділення протягом 14-17 днів (в середньому 15,55+1,28 днів; ДІ: 14,99-16,11). Тривалість виділень у жінок 2ої групи склала 30-40 днів (в середньому 35,82+2,96 днів; ДІ: 34,42-37,43). Повна епітелізація була завершена протягом 27-40 днів після холодноплазменної коагуляції (в середньому 30,2+1,18 днів; ДІ: 27,88-32,52) та 35-62 днів після криодеструкції (в середньому 46,47+1,96; ДІ: 42,63-50,31). Через 3 місяці після лікування у пацієнток обох груп відмічено зниження вірусного навантаження, із значним переважанням зниження вірусного навантаження в 1й групі ($F = 3,95; p = 0,138; df = 2$).*

Висновки. *Враховуючи мінімальну глибину деструкції тканини (< 2 мм) та вищу ефективність лікування використання «холодної» плазми може бути рекомендовано для лікування ЦІН I-II у молодих пацієнток із репродуктивними намірами.*

Ключові слова: *цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, вірус папіломи людини, «холодна» плазма, криодеструкція, лікування.*

Передракова патологія шийки матки займає одне із головних місць в структурі гінекологічної патології в Україні. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН) – це передракові зміни плоского епітелію шийки матки, що часто мають високий ризик переродження на рак. За даними Національного канцер-реєстру України у 2014 році захворюваність на рак шийки матки серед жінок фертильного віку становила 18,6 випадків на 100 тис. жіночого населення, смертність – 8,7 випадків на 100 тис. жіночого населення. Тому раннє виявлення та лікування передракової патології шийки матки є надзвичайно актуальною проблемою.

Інфікування папіломавірусом людини (ВПЛ) вважається первинним фактором ризику розвитку інтраепітеліальних плоскоклітинних уражень шийки матки [1, 2]. Але незважаючи на великий вибір методів лікування передракової патології шийки матки, відсутнє оптимальне етіотропне та безпечне лікування з урахуванням подальших репродуктивних намірів [3].

Одним із новітніх методів лікування передракової патології шийки матки у жінок із ВПЛ-інфекцією є застосування «холодної» плазми як фактора деструкції зони ураження. «Холодна» плазма – це частково іонізований газ, отриманий при атмосфер-

ному тиску, з температурою в місці контакту з тканиною до 400С та чітко дозованою глибиною ураження до 2-3 мм, що має фунгіцидну, бактерицидну, протівірусну та протипухлинну дію [4-9]. Враховуючи те, що товщина багатопшарового плоского епітелію шийки матки складає 150-200 мкм [10], проникнення «холодної» плазми в тканини шийки матки є достатнім для коагуляції патологічного вогнища та мінімального пошкодження строми. Зазначені властивості роблять «холодну» плазму перспективним методом оптимального лікування молодих жінок із репродуктивними намірами.

Метою дослідження було вивчення результатів використання «холодної» плазми в лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) I-II ступеня, асоційованої з папіломавірусною інфекцією 16 типу.

Матеріал та методи дослідження

Нами досліджено 37 жінок віком від 19 до 41 років із репродуктивними намірами, середній вік пацієток склав 31.76±1.12 років. Критеріями включення були: ВПЛ-інфекція 16 типу, цитологічно та гістологічно підтверджена наявність ЦІН I-II протягом не менше одного року, що не піддавалася консервативному лікуванню, та репродуктивні наміри. До початку лікування у пацієток вивчалися скарги, анамнез хвороби, сексуальний та репродуктивний анамнез, проводилася кольпоскопія, цитологічний та патоморфологічний аналіз, визначення вірусного навантаження.

Всім пацієткам проводилася розширена кольпоскопія за допомогою апарата «Сканер» із збільшенням у 8-12 разів. Оцінка кольпоскопічної картини проводилася згідно із міжнародною класифікацією (Барселона, 2002).

Цитологічні дослідження проводилися за допомогою стандартного окрашування за методом Романовського-Гімзе та за методом Папаніколау, оцінка цитологічного аналізу проводилася згідно системи ЦІН та за системою Бетесда. Забір матеріалу для патогістологічного дослідження здійснювався прицільно під контролем кольпоскопа.

Визначення стану ВПЛ-інфікування проводилося методом ПЛР із матеріалу кліток шийки матки, одночасно з чим проводилось визначення вірусного навантаження методом RealTime ПЛР. Вірусне навантаження 3-5 lg ВПЛ/105 клітин та

менше вважалося низьким, навантаження 5-7 lg ВПЛ/105 клітин та вище вважалося високим.

Всі пацієтки були розподілені на 2 групи. Першу групу склали 20 жінок, яким була проведена холодноплазмова коагуляція шийки матки. Групу порівняння склали 17 жінок, яким була виконана кріодеструкція шийки матки.

Холодноплазмова коагуляція враженої ділянки шийки матки виконувалося за допомогою пристрою Söring CPC 1500 потоком гелію в режимі біполярної коагуляції з потужністю 100 Ватт і частотою 350 кГц, що проникає в тканини на глибину до 2 мм, також під час процедури у 3 випадках була виконана коагуляція гострокінцевих кондилом за допомогою «холодної» плазми. Кріодеструкція виконувалася за стандартного методикою із використанням рідкого азоту. Обидві процедури виконувалися після санації піхви на початку менструального циклу після закінчення виділень, на 4-7 день менструального циклу.

Через 3 місяці після лікування всім жінкам повторно проводжувалось цитологічне дослідження, кольпоскопія та визначення стану ВПЛ-інфекції.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився з використанням методів описової статистики та регресійного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

На момент обстеження із 37 досліджених жінок 12 (32,43%) пацієток не пред'являло скарг, 25 (67,57%) скаржилися на рясні виділення зі статевих шляхів. У всіх пацієток був 2й тип мазка, із помірною та обильною змішаною флорою. У 19 (51,35%) пацієток в анамнезі було лікування з приводу неспецифічного кольпіту, у 2 (5,41%) – трихомонадної інфекції. 1 (2,70%) пацієнтка мала в анамнезі кріодеструкцію шийки матки, 1 (2,70%) – кріодеструкцію та діатермокоагуляцію шийки матки.

При проведенні кольпоскопії були діагностовані наступні зміни: ектопія циліндричного епітелію – у 23 (62,12%) пацієток, основа лейкоплакії – у 12 (32,43%) пацієток, ніжна та груба мозаїка – у 9 (24,32%) пацієток, субепітеліальний ендометріоз – у 3 (8,11%) пацієток, поля дисплазії – у 4 (10,81%) пацієток та гострокінцеві кондиломи – у 6 (16,22%) пацієток.

За даними цитологічного та гістологічного досліджень у 22 (59,46%) жінок була діагностована ЦІН I, у 15 (40,54%) жінок – ЦІН II.

У 24 (64,86%) пацієнток вірусне навантаження було низьким (3-5 lg ВПЛ/105 клітин), у 13 (35,14%) пацієнток було високе вірусне навантаження (5-7 lg ВПЛ/105 клітин).

Групу «холодної» плазми (n=20) склали 14 (70,00%) жінок з високим та 6 (30,00%) з низьким вірусним навантаженням. У групі з кріодеструкцією (n=17) було 10 (58,82%) жінок з високим та 7 (41,18%) з низьким вірусним навантаженням.

Під час проведення лікування (кріодеструкції та холодноплазмової коагуляції) ускладнень не було в обох групах. Жодна із пацієнток не перед'являла скарг на сильний дискомфорт після втручання, але жінки обох груп відмічали незначні тягнучі болі внизу живота в перший день втручання.

Після лікування пацієнтки першої групи скаржилися на помірні кров'яністі виділення протягом 2-3 днів, потім скудні виділення тривалістю до 2 тижнів. Загальна тривалість виділень у пацієнток цієї групи склала 14-17 днів, в середньому виділення тривали 15,55±1,28 днів після лікування (ДІ: 14,99-16,11). Пацієнтки 2ої групи скаржилися на рясні водяністі виділення після лікування протягом 2 тижнів, які потім переходили в помірні та скудні. Загальна тривалість виділень у жінок 2ої групи склала 30-40 днів, в середньому виділення припинялись протягом 35,82±2,96 днів після лікування (ДІ: 34,42-37,43). Отже, загальна тривалість виділень після проведення холодноплазмової коагуляції нижче, ніж після кріодеструкції (d=9,16; ДІ: 6,17-12,15; p<0,001).

У пацієнток після використання «холодної» плазми епітелізація починалася вже через 8-12 діб, а повна епітелізація була завершена протягом 27-40 днів після лікування. В середньому тривалість завершення епітелізації складала 30,2±1,18 днів (ДІ: 27,88-32,52). Після кріодеструкції процес повної епітелізації шийки матки займав 35-62 днів, в середньому епітелізація у жінок цієї групи тривала 46,47±1,96 днів (ДІ: 42,63-50,31). Отже, повна епітелізація у жінок групи «холодної» плазми швидша, ніж у жінок групі кріодеструкції (d=2,43; ДІ: 1,98-2,87; p<0,001).

Контрольний огляд через 3 місяці після лікування складався із збирання скарг, кольпоскопії, взяття цитологічних мазків, визначення стану ВПЛ-інфекції. Специфічних скарг пацієнтки не пред'являли. Також за результатами цитологічного дослідження ранніх рецидивів ЦІН не було виявлено у жодної із пацієнток.

Кольпоскопічне дослідження через 3 місяці після лікування не виявило патології у всіх пацієнток 1ої та більшості пацієнток 2ї групи. У 1 (5,88%) жінки групи кріодеструкції було виявлено субепітеліальний ендометріоз, ця жінка вже мала в анамнезі кріодеструкцію та діатермокоагуляцію шийки матки.

Через 3 місяці після лікування у пацієнток обох груп відмічено зниження вірусного навантаження, із значним переважанням зниження вірусного навантаження в 1й групі. Після використання «холодної» плазми було відмічено 7 (35,00%) випадків елімінації ВПЛ та 10 (50%) випадків значного зниження вірусного навантаження. У групі кріодеструкції було 2 (11,76%) випадки елімінації папіломавірусу та 14 (82,35%) випадків незначного зниження вірусного навантаження. (Рис. 1). Таким чином, у пацієнток після холодноплазмової коагуляції достовірно вищі шанси на зниження вірусного навантаження та елімінацію вірусу, а ніж після кріодеструкції ($Z = 3,95$; $p = 0,138$; $df = 2$).

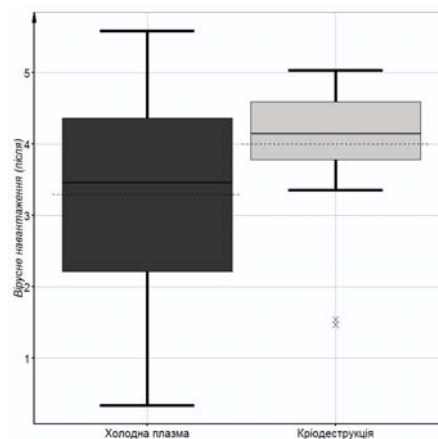


Рис. 1. Вірусне навантаження після лікування.

Висновки

Таким чином, застосування «холодної» плазми у хворих із ЦІН та ВПЛ-інфекцією 16 типу сприяє підвищенню ефективності лікування, що клінічно проявляється швидшою

повною епітелізацією та кращими показниками елімінації ВПЛ у порівнянні з криодеструкцією. Враховуючи мінімальну глибину деструкції тканини (< 2 мм) використання «холодної» плазми може бути рекомендовано для лікування ЦИН I-II у молодих пацієнток із репродуктивними намірами.

10. Умаханова М.М. Современные представления об этиологии и патогенезе гормонально зависимых эктопий шейки матки / Умаханова М.М., Торчинов А.М., Исаев А.К. // Сб. научных трудов к 60-летию ГКБ №13 «Актуальные вопросы современной медицины». М.: РГМУ.-2000.-С.320-334.

Поступила 1.07.2016

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:342–50
2. M. Schiffman, N. Wentzensen. Human papillomavirus (HPV) infection and the multi-stage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Apr; 22(4): 553–560.
3. Чурилов А.В. Пути улучшения непосредственных результатов хирургического лечения рубцовых деформаций шейки матки / А.В. Чурилов, А.Д. Попандопуло // Пластична та реконструктивна хірургія. – 2004. - №2. – с. 216-239.
4. Фортвов В.Е. Энциклопедия низкотемпературной плазмы. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2004. 530 с.
5. Ermolaeva S.A., Varfolomeev A.F., Chernukha M.Y., Yurov D.S., Vasiliev M.M., Kaminskaya A.A., Moisevich M.M., Romanova J.M., Murashev A.N., Selezneva I.I., et al. Bactericidal effects of non-thermal argon plasma in vitro, in biofilms and in the animal model of infected wounds. *J. Med. Microbiol*. 2011. V. 60. № 1. P. 75-83.
6. Lee K., Paek K., Ju W., Lee Y. Sterilization of bacteria, yeast, and bacterial endospores by atmospheric-pressure cold plasma using helium and oxygen. *J. Microbiol*. 2006. V. 44. № 3. P. 269-275.
7. Moisan M., Barbeau J., Crevier M., Pelletier J., Philip N., Saoudi B. Plasma sterilization. Methods and mechanisms. *Pure Appl Chem*. 2002. V. 74. № special. P. 349-358.
8. Ahn HJ, Kim KI, Hoan NN, Kim CH, Moon E, Choi KS, et al. (2014) Targeting Cancer Cells with Reactive Oxygen and Nitrogen Species Generated by Atmospheric-Pressure Air Plasma. *PLoS ONE* 9(1): e86173. doi:10.1371/journal.pone.0086173.
9. Wei Li, K.N.Yu, Lingzhi Bao, Jie Shen, Cheng Cheng, Wei Han. Non-thermal plasma inhibits human cervical cancer HeLa cells invasiveness by suppressing the MAPK pathway and decreasing matrix metalloproteinase-9 expression. *Scientific Reports* 6, Article number: 19720 (2016). doi:10.1038/srep19720.

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ «ХОЛОДНОЙ» ПЛАЗМЫ В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВПЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

КАШТАЛЬЯН Н.М.

Несмотря на большой выбор методов лечения предраковой патологии шейки матки, вопрос об оптимальном и безопасном лечении молодых женщин с репродуктивными намерениями остается открытым.

Материал и методы исследования. Нами обследовано 37 женщин в возрасте от 19 до 41 лет с репродуктивными намерениями. У всех женщин была диагностирована ЦИН I-II степени и инфекция вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16 типа.

Результаты исследования и их обсуждение. Все пациентки были распределены на 2 группы. Женщины в 1й группе (n=20) пролечены холодноплазменной коагуляцией шейки матки, женщины в 2й группе (n=17) - криодеструкцией. Пациентки первой группы жаловались на выделения на протяжении 14-17 дней (в среднем 15,55±1,28 дней; ДИ: 14,99-16,11). Длительность выделений у женщин 2ой группы составила 30-40 дней (в среднем 35,82±2,96 дней; ДИ: 34,42-37,43). Полная эпителизация была завершена на протяжении 27-40 дней после холодноплазменной коагуляции (в среднем 30,2±1,18 дней; ДИ: 27,88-32,52) и 35-62 дней после криодеструкции (в среднем 46,47±1,96 дней; ДИ: 42,63-50,31). Через 3 месяца после лечения у пациенток обеих групп отмечено снижение вирусной нагрузки, со значительным преобладанием снижения вирусной нагрузки в 1й группе ($\chi^2 = 3,95$; $p = 0,138$; $df = 2$).

Выводы. Учитывая минимальную глубину деструкции ткани (< 2 мм) и большую эффективность лечения использование «холодной» плазмы может быть рекомендовано для лечения ЦИН I-II у молодых пациенток с репродуктивными намерениями.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, «холодная» плазма, криодеструкция, лечение.

SUMMARY

COLD PLASMA ENERGY IN TREATMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL LESION ASSOCIATED WITH HPV INFECTION

KASHTALIAN N.M.

In spite of big variety of available treatment methods for precancerous pathology of cervix, finding optional and safe treatment for young women with reproductive plans is problematic.

Material and methods. We observed 37 women aged 19-41 (mean age 31.76±1.12 years) with future reproductive plans. All women had CIN I-II and HPV type 16 infection.

Results. All patients were divided into two matching groups. Patients in the first group (n=20) underwent cold plasma coagulation of cervix, patients in the second group 6 (n=17) underwent cryodestruction. Patients in the first group had discharge for 14-17 days (mean 15,55±1,28 days;

CI: 14,99-16,11). Patients in the second group had 30-40 days of discharge (mean 35,82±2,96 days; CI: 34,42-37,43). Full epithelization was complete during 27-40 days after cold plasma therapy (mean 30,2±1,18 days; CI: 27,88-32,52) and 35-62 days after cryodestruction (mean 46,47±1,96; CI: 42,63-50,31). 3 months after treatment viral load lessened in patients in both groups with more cases of low viral load and 7 (35%) cases of viral elimination in cold plasma group versus fewer cases of low viral load and 2 (11.76%) cases of viral elimination in cryodestruction group ($\chi^2 = 3,95$; $p = 0,138$; $df = 2$).

Conclusions. Taking into consideration minimal depth of tissue destruction (< 2 mm) and higher efficiency of treatment cold plasma can be recommended for treatment of CIN I-II in young patients with reproductive plans.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, cold plasma, cryodestruction, treatment.

УДК 618.3:616.441-006-089

КОВАЛЕНКО А.Е.¹, МЕДВЕДЬ В.И.², ТАРАЩЕНКО Ю.Н.¹, ЯНЮТА С.Н.²

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ
им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ТИРЕОИДНЫХ КАРЦИНОМ У БЕРЕМЕННЫХ

Подтверждено, что увеличение количества больных с высокодифференцированными тиреоидными карциномами связано с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС, и когорта лиц, находившихся в 1986 в детском возрасте на радиационной загрязненной территории Украины, имеет повышенный риск развития заболевания даже спустя 30 лет после катастрофы. Подавляющее число больных с тиреоидными неоплазиями – это женщины в наиболее активном репродуктивном возрасте 25-30 лет. Все это привело к тому, что за последние годы достоверно увеличилось количество пациенток, у которых во время беременности выявляются доброкачественные и злокачественные новообразования щитовидной железы.

Цель исследования. Выработать оптимальную тактику ведения беременности и родов в случаях выявления высокодифференцированного рака щитовидной железы.

Материал и методы исследования. За период с 1997 по 2015 год в хирургическом отделе ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» проведено обследование 23756 женщин репродуктивного возраста (15-49 лет) с опухолями щитовидной железы, узловыми формами зоба и диффузным токсическим зобом. Высокодифференцированный рак щитовидной железы был причиной выполнения тиреоидэктомии у 54 беременных. Папиллярная карцинома отмечена у 52 пациенток (96,3%), фолликулярная – у двух (3,7%). Возраст пациенток ранджировал от 21 до 40 лет (27,5±0,2).

Результаты исследования и их обсуждение. Показания для хирургического лечения высокодифференцированных тиреоидных карцином у беременных определялись клиническими характеристиками опухоли, признаками прогрессии, желанием пациентки. Преимущественно хирургическое вмешательство проводили в сроки от 14 до 22 недель беременности. Диагноз карциномы цитологически подтверждался до операции. Тиреоидэктомия была проведена 27 пациенткам (50%), тиреоидэктомия с диссекцией лимфатических коллекторов шеи 23 пациенткам (42,6%). В 4 случаях (7,4%) при минимально инвазивной папиллярной карциноме низкого риска была выполнена геми-