

Н. М. Настрада́на

# ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ МЕТОДІВ ТЕРАПІЇ ЛЕЙКОПЛАКІЇ ШИЙКИ МАТКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.146-08

Н. Н. Настрада́на

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ ЛЕЙКОПЛАКИИ ШЕЙКИ МАТКИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Преимуществами выполнения лечебной конизации с помощью радиохирургии считают щадящие разрезы, при которых повреждается лишь слой клеток, непосредственно соприкасающийся с электродом; не образуется черный струп, так как не происходит обугливание тканей; дно и края раны имеют белесоватый цвет; нет повышенного раневого отделяемого; рассечение тканей происходит легко; нет необходимости в дополнительной обработке раневой поверхности шейки матки препаратами для улучшения репарации; наблюдаются отсутствие ожога и некроза краев раны; выраженный коагулирующий эффект, что позволяет оперировать практически на «сухом» операционном поле; хорошее заживление раны и гладкий послеоперационный период. При использовании метода радиочастотной электрохирургии сокращается время проведения оперативных вмешательств. Радиохирургический метод лечения заболеваний шейки матки не вызывает образование рубцов, сокращает сроки эпителизации, а главное — сохраняет архитектуру шейки матки. Разработанная дифференцированная тактика ведения пациенток различного возраста в зависимости от формы лейкоплакии, сочетающая методы деструктивного воздействия и противовирусной терапии, позволила достигнуть высокой эффективности лечения.

**Ключевые слова:** лейкоплакия шейки матки, противовирусное лечение, радиохирургия.

UDC 618.146-08

N. M. Nastradina

## EFFICACY OF DIFFERENT METHODS OF TREATMENT OF CERVICAL LEUKOPLAKIA

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Purpose** and task of this work was to learn efficiency of medical treatment of different forms of leukoplakia with use of laser and radio wave coagulations in women of different age groups in combination with antibacterial and antiviral therapy.

**Materials and methods.** On the basis of study 2,470 protocols of colposcopic exams for the period of 2010–2013 cervical leukoplakia was revealed in 200 patients, they made up a group of own researches. Depending on the morphologically confirmed form of leukoplakia the patient were divided into two groups: 1st group (164 patients) with a simple cervical leukoplakia; 2nd group — 36 patients with verrucose cervical leukoplakia.

A high-intensive laser surgical device “Lika-Khirurg” (Cherkassy) was used as a source of laser radiation. For the radiosurgical treatment “Fotec E80M” device (Ekaterinburg) was used.

**Results.** There was developed differential management: methods of destructive action on the uterine cervix — laser and radio wave coagulation, immune and antibacterial therapy. Antibacterial therapy was recommended in 100% cases in the 1st and 2nd groups. The obtained data revealed that efficiency of developed medical schemes of different forms of cervical leukoplakia 97.1% in the 1st group and 94.4% — in the 2nd one.

Methods of determination of morphological indices of proliferative activity and quantitative indices of the viral loading were included in the complex diagnosis of different forms of cervical leukoplakia, which allows to define oncologic potential of the leukoplakia form. The greatest oncologic risk had the verrucose leukoplakia.

**Key words:** cervical leukoplakia, antiviral treatment, radiosurgery.

Загальновідомим є той факт, що протягом багатьох років таке захворювання шийки матки, як лейкоплакія, є фоном, на якому можливий розвиток раку шийки матки. Лейкоплакія шийки матки (ЛШМ) сьогодні посідає особливе місце у структурі захворювань шийки матки, оскільки все ще залишається дискусійним питання про патогенез, доброякісність або злоякісність її перебігу. Останніми

роками висловлене припущення про вірусну природу ЛШМ. Частота ЛШМ у популяції становить 1,1 %, а в структурі захворювань шийки матки — 5,2 %. І хоча дана патологія не є такою вже частою, злаякісна трансформація багаточарового плоского епітелію (БПЕ) спостерігається у 31,6 % хворих із ЛШМ, у зв'язку з чим своєчасна діагностика та лікування ЛШМ необхідні для про-

філактики і зниження частоти захворюваності на рак шийки матки. Для вибору правильної тактики щодо ЛШМ необхідно знати і розуміти етіологічні та патогенетичні аспекти виникнення і перебігу цього процесу. Важливим чинником, що сприяє виникненню ЛШМ, на думку багатьох авторів, є тривалий запальний процес, що підтримується порушенням анатомічної будови шийки мат-



ки, а у кожної другої пацієнтки — попередніми різними деструктивними методами дії на шийку матки: діатермокоагуляція, криодеструкція, CO<sub>2</sub>-лазерна вапоризація [1].

Залишається відкритим питання: чому в одних випадках виникає проста ЛШМ, що часто розцінюється як фізіологічний кератоз після інтенсивного і неадекватного медикаментозного або деструктивного лікування ерозії шийки матки, а в інших — верукозна форма ЛШМ із ознаками цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) різного ступеня тяжкості. Особливе значення в індукції канцерогенезу надається вірусним інфекціям і ключовим вважається вірус папіломи людини (ВПЛ), що має найбільший онкогенний потенціал і є основним екзогенним чинником формування плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень [2]. Інфікування шийки матки ВПЛ є передумовою, але не достатнім чинником для розвитку акту канцерогенезу. Виділяються ендогенні й екзогенні чинники. До ендогенних належить стан імунної системи. Виявлено, що імунодефіцит, який виражається у недостатності клітинної та гуморальної ланок, може відігравати важливу роль у генералізації процесу. До екзогенних належать чинники зовнішнього середовища, особливості сексуальної поведінки, куріння, соціальний статус пацієнток.

**Мета** дослідження — вивчити ефективність лікування різних форм лейкоплакії із застосуванням лазерної та радіохвильової коагуляції у жінок різних вікових груп у комбінації з антибактеріальною, протівірусною терапією.

### Матеріали та методи дослідження

На підставі вивчення 2470 протоколів кольпоскопічних досліджень за період 2010–2013 рр. у 200 пацієнток виявлена ЛШМ, вони утворили гру-

пу власних досліджень (дослідження проведені у жіночій консультації № 1 КУ «Пологовий будинок № 5», Одеса). Залежно від морфологічно підтвердженої форми ЛШМ пацієнтки розділені на дві групи: першу групу утворили 164 пацієнтки із простою формою ЛШМ; другу групу — 36 пацієнток із верукозною формою ЛШМ, причому до цієї групи увійшли пацієнтки з лейкоплакією без проліферації й атипії, із проліферацією без атипії, із проліферацією й атипією.

Оскільки в літературі ми не знайшли єдиної думки щодо класифікації лейкоплакії, то вважаємо можливим вживати термін «верукозна» (бородавчаста), який введений в обіг Е. І. Петровою (1959) і застосовується нині згідно з класифікацією ВООЗ при описі лейкоплакії БПЕ та іншої локалізації — губи, голосові зв'язки, гортань, що і дозволило нам звернутися до даної класифікації.

Усім пацієнткам перед лікуванням проводили загальноприйняте гінекологічне обстеження (аналіз скарг, збір гінекологічного анамнезу, огляд шийки матки у дзеркалах, бімануальне дослідження, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження вагінального видільного та діагностичні тести на наявність супровідних інфекцій, переданих статевим шляхом — ІПСШ) і спеціальне обстеження: проста і розширена кольпоскопія, цитологічне дослідження мазків-відбитків із шийки матки і зскрібків цервікального каналу, гістологічне дослідження прицільно узятого біоптата шийки матки, вивчення мітотичного режиму за методом І. А. Алова і співавт. (1973) і проліферативної активності БПЕ з використанням моноклональних антитіл Ki-67 (DAKO, Данія), типування ВПЛ методом полімеразної ланцюгової реакції, визначення непрямого вірусного навантаження методом геномної ампліфікації Digene-тест.

Як джерело лазерного випромінювання використовували високоінтенсивний лазерний хірургічний апарат «Ліка-хірург» (Черкаси) з довжиною хвилі інфрачервоного діапазону 1470 нм, вихідна потужність променя сягала 10–15 Вт. Для радіохірургічного лікування застосовувався апарат «Фотек Е80М» (Єкатеринбург), в основі дії якого лежить широкопasmовий радіохвильовий сигнал спеціальної форми, одержаний шляхом підсумовування певним чином сигналів із частотами від 440 до 7,04 мГц, що дозволило нівелювати недоліки і виокремити переваги традиційної високочастотної та радіохвильової хірургії.

Ефективність лікування оцінювали на підставі даних простої та розширеної кольпоскопії, цитологічного дослідження мазків-відбитків з поверхні шийки матки і зскрібків цервікального каналу в динаміці через 1,5, 3, 6 міс. і через рік після лікування. На 5–6-й день менструального циклу хворим проводили лазерну і радіохвильову деструкцію ЛШМ. Лазерна деструкція шийки матки проведена 177 жінкам апаратом «Ліка-хірург» із довжиною хвилі інфрачервоного діапазону 1470 нм у безперервному безконтактному режимі з вихідною потужністю 10–15 Вт і діаметром плями 1–3 мм, середнє променеве навантаження становило 1500–2000 Дж. Радіохірургічне лікування проведено 23 пацієнткам апаратом «Фотек Е80М»: спеціальним електродом-петлею сікли конус у режимі «різання» в 1–2-й зонах з вершиною в нижній третині цервікального каналу; потім судини, що кровоточать, коагулювали кулястим електродом діаметром 5 мм у режимі «спрей» після попереднього місцевого знеболювання в чотирьох точках на вагінальній порції шийки матки на 12, 15, 18-ту, 21-шу годину місцевим анестетиком за стандартною методикою.



Потім у післяопераційному періоді 140 пацієнткам, у яких були виявлені високоонкогенні типи ВПЛ і високе вірусне навантаження, призначали додаткову протівірусну терапію препаратом системної дії «Панавір» у вигляді 0,004 % розчину дозою 5,0 мл через 24–36 год у кількості 5 внутрішньовенних ін'єкцій. Усім жінкам рекомендована антибактеріальна терапія препаратом сумамед по 500 мг один раз на день протягом 6 днів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Вік пацієнок першої групи в середньому становив  $(36,15 \pm 0,20)$  року, пацієнок другої групи —  $(42,86 \pm 0,40)$  року. Верукозна лейкоплакія виявляється у жінок більш старшого віку, а проста форма частіше діагностується у пацієнок молодшого віку. Отже, середній вік жінок із ЛШМ відповідає пізньому репродуктивному періоду, що має важливе значення у діагностиці та виборі тактики лікування пацієнок.

У спеціально розроблених картах обстеження реєструвалися відомості про професійну зайнятість пацієнок, соціальний статус, шкідливі звички, особливості менструальної функції, сексуальний анамнез, перенесені раніше гінекологічні захворювання, включаючи патологію шийки матки та ІПСШ, екстрагенітальну патологію, інфекційні захворювання. Особлива увага була приділена вивченню репродуктивного анамнезу.

Загальновідомо, що нікотин добре проникає через слизові оболонки, виявляється у цервікальному секреті та є фактором ризику розвитку патології шийки матки і ЦІН [3]. Серед двох груп досліджуваних жінок інтенсивно палили 103, тобто значна частина жінок мала даний фактор ризику.

Середня тривалість менструальних кровотеч становила:  $(4,3 \pm 0,3)$  дня у першій групі;

$(4,6 \pm 0,7)$  дня — у другій і за групами достовірно не розрізнялася. Тривалість менструального циклу у групах:  $(29,2 \pm 1,5)$  дня — у першій групі;  $(28,4 \pm 1,4)$  дня — у другій групі ( $p > 1$ ). У другій групі було 40 жінок у менопаузі, тимчасом як у першій групі лише 10 пацієнок перебували в постменопаузальному періоді. Мабуть, постменопаузальна гіпоестрогенія й атрофічні зміни БПЕ шийки матки відіграють велику роль у розвитку патології шийки матки у цей період життя жінки [4]. Тканини шийки матки містять рецептори до естрогену, будова якого схожа з онкопротеїнами ВПЛ Е6, Е7. При нестачі естрогену онкопротеїни ВПЛ Е6, Е7 можуть бути розпізнані рецепторами БПЕ шийки матки, унаслідок чого запускається процес клітинної проліферації, що призводить до формування ЦІН і надалі до злоякісної трансформації епітелію шийки матки [5]. При вивченні менструальної функції достовірних відмінностей між групами не виявлено. Середній термін менархе становив  $(13,5 \pm 0,5)$  року в першій групі та  $(13,0 \pm 0,3)$  року — у другій групі.

При аналізі сексуального анамнезу в досліджуваних групах пацієнок були встановлені такі дані: у першій групі середній вік початку статевого життя становив  $(17,6 \pm 1,8)$  року, а у другій —  $(15,9 \pm 1,2)$  року. Середня кількість статевих партнерів на одну жінку у групах становила  $2,6 \pm 0,5$  і  $3,9 \pm 0,3$  відповідно. Ранній початок статевого життя і велика кількість статевих партнерів розглядаються як фактори ризику розвитку ЦІН і, ймовірно, ЛШМ, оскільки епітелій недостатньо добре сформований, перехідна зона розташовується на ектоцервіксі і більш схильна до екзогенних впливів. Аналізуючи наведені дані, ми з'ясували, що 97 жінок з обох груп не використовували контрацепцію взагалі, пояснюючи це нерегу-

лярним статевим життям, бажанням завагітніти або відсутністю постійного статевого партнера, а також відсутністю менструації та неможливістю завагітніти. При обстеженні пацієнок ми звернули увагу на частоту перенесених сексуально-трансмисивних захворювань. Із 164 жінок першої групи — 52 та з 36 жінок другої групи — 32 мали в анамнезі ІПСШ. У пацієнок обох груп із ЛШМ найчастіше виявлялися такі інфекції, як бактеріальний вагіноз (58,2 і 77,8 % відповідно) та кандидоз (28,3 і 44,4 % відповідно). Це дозволило нам зробити висновок про те, що верукозна ЛШМ формується частіше у жінок із порушенням мікробіоценозу піхви і зниженням імунітету. Також в анамнезі були трихомоніаз, хламідіоз, уреоплазмоз, мікоплазмоз, генітальний герпес, цитомегаловірусна інфекція і папіломавірусна інфекція, які відзначалися в пацієнок першої групи — у 23,9 % випадків і 22,2 % випадків — у другій групі. Крім того, 10 пацієнок із верукозною лейкоплакією перенесли гонорею.

Вивчення репродуктивного анамнезу дозволило зробити висновок, що велика кількість пологів і абортів є чинниками, що сприяють розвитку ЛШМ, особливо верукозної її форми. Можливо, важливу роль тут відіграють травми шийки матки, що виникають під час пологів і абортів, які розглядаються як фактор ризику розвитку ЦІН.

Особливо ретельно ми підходили до вивчення даних анамнезу щодо патології шийки матки, яка була раніше, і методів її лікування. Так, у першій групі у 89, а в другій групі у 15 жінок раніше була виявлена якась патологія шийки матки, з приводу чого проводилося різне лікування. Оскільки ці дані були в основному отримані зі слів пацієнок і у нас не було можливості вивчити морфологічну картину перенесених захворювань, ми визнали



некоректним аналізувати частоту різних форм патології шийки матки, тому що жінки могли неправильно їх трактувати. Найчастіше це були: псевдоерозія, кістозно розширені залози, лейкоплакія, ВПЛ-ураження шийки матки, ЦІН 1–3. Важко сказати, якою була форма ектопії шийки матки, що позиціонується багатьма фахівцями як псевдоерозія. Якщо це була проста природжена ектопія, то це є гістофізіологічною нормою і проведення терапії (деструкції) не потребує. Тоді, ймовірно, прості лейкоплакії найчастіше є наслідком неадекватного лікування патології шийки матки.

Нами проаналізована частота застосування різних методів лікування патології шийки матки, що зафіксовано в анамнезі досліджуваних жінок із ЛШМ. Згідно з отриманими даними, істотні відмінності між порівнюваними групами не виявлені, але привертає увагу те, що в 43,3 % випадків у першій групі і 41,7 % випадків у другій групі шийка матки зазнала деструктивного впливу. Ці дані підтверджують припущення про те, що формуванню ЛШМ сприяють застосовані раніше різні методи впливу на шийку матки. Отже, найчастіше ЛШМ, особливо її верукозна форма, виникає у жінок пізнього репродуктивного і перименопаузального віку, нижчого соціального рівня, що мали ранній статевий дебют і велику кількість статевих партнерів, які нехтують бар'єрними методами контрацепції, що перенесли ІПСШ, багато народжували, з порушеннями менструальної функції, які палять і мали в анамнезі впливи на шийку матки з приводу попередніх патологічних процесів.

Розроблена диференційована тактика лікування включала: методи деструктивного впливу на шийку матки — лазерна і радіохвильова коагуляція, імунотропна й антибактеріальна терапія. У першій групі

у 100 % була проведена лазерна коагуляція шийки матки, у другій групі — у 36 % лазерна і в 64 % — радіохвильова коагуляція. Імунотропну терапію одержали 10,4 % жінок першої групи і 100 % — другої групи залежно від результатів лабораторної діагностики на ВПЛ. Антибактеріальна терапія була рекомендована в 100 % випадків у першій і другій групах. Згідно з наведеними даними, ефективність розроблених схем лікування різних форм ЛШМ становила у першій групі — 97,1 %, у другій групі — 94,4 %.

### Висновки

1. Клініко-морфологічними критеріями простої ЛШМ є результати кольпоскопії: атипічний епітелій у вигляді лейкоплакії, мозаїки та пунктації; морфологічного дослідження: кератоз, койлоцитоз і ЦІН легкого ступеня, низькі показники мітотичної та проліферативної активності та в асоціації з ВПЛ високого і середнього канцерогенного ризику клінічно значущі вірусні навантаження.

2. Для верукозної форми ЛШМ характерна наявність грубої лейкоплакії, ацедобілого епітелію, судин, атипій при розширеній кольпоскопії, морфологічно вираженого акантозу, гіперкератозу, койлоцитозу і в 50 % випадків — явищ ЦІН різного ступеня, асоціація з ВПЛ високого онкологічного ризику в клінічно значущих і високих вірусних навантаженнях.

3. Включення в комплексну діагностику різних форм ЛШМ методів визначення морфологічних показників проліферативної активності та кількісних показників вірусного навантаження дозволяє визначити онкологічний потенціал форми лейкоплакії. Найбільший ризик розвитку онкологічної патології шийки матки має верукозна форма лейкоплакії.

4. Розроблена диференційована тактика ведення па-

цієнток різного віку залежно від форми лейкоплакії, що поєднує методи деструктивної дії та противірусної терапії, дозволила досягти високої ефективності лікування (при простій формі — 97,1 %, при верукозній — 94,4 %).

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Цитологічний скринінг в діагностиці фонових, передпухлинних захворювань та раку шийки матки* / Н. В. Собко, С. В. Мініна, Г. В. Кардакова [та ін.] // Злоякісні новоутворення. — К. : Телеоптик, 2012. — С. 46–47.

2. Хансон К. П. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки / К. П. Хансон, Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. — 2012. — Т. 3, № 3. — С. 145–155.

3. Прилепская В. Н. Эктопии и эрозии шейки матки / В. Н. Прилепская, Е. Б. Рудакова, А. В. Кононов. — М. : МЕДпресс-информ, 2012. — 176 с.

4. Прилепская В. Н. Патология шейки матки. Диагностические возможности цитологического скрининга / В. Н. Прилепская, Н. И. Кондриков, Т. Н. Бебнева // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 3. — С. 45–50.

5. Петрова А. С. Цитологические исследования в клинической лабораторной диагностике / А. С. Петрова, Н. Ю. Полонская, В. Н. Богатырев // Клиническая лабораторная аналитика; под. ред. В. В. Меньшикова. — М. : Лабинформ, 2009. — С. 99–196.

### REFERENCES

1. Skobko N.V., Minina S.V., Kardakova G.V. et al. Cytologic screening in background, precancer diseases and cancer of the cervix. Zloayakisni novoutvorennya. Kyiv, Teleoptic, 2012. P. 46–47.

2. Khanson K.P., Imyaninov Ye.N. Modern views on cervical cancerogenesis. *Prakticheskaya onkologiya* 2012; 3(3): 145–155.

3. Prilepskaya V.N., Rudakova Ye.B., Kononov A.V. Cervical ectopia and erosion. Moscow, Medpress-inform, 2012. 176 p.

4. Prilepskaya V.N., Kondrikov N. I., Bebneva T.N. Diagnostic possibilities of cytologic screening. *Akusherstvo i ginekologiya* 2009; 3: 45–50.

5. Petrova A.S., Polonskaya N.Yu., Bogatyryov V.N. Cytologic investigation in clinical laboratory diagnostics. Ed. By Menshikov V. V. *Klinicheskaya laboratornaya analitika*. Moscow, Labinform, 2009. P. 99–196.

Надійшла 19.05.2014

