

В.П. Квашенко, д. мед. н., профессор, главный врач Медицинского центра Илэу,
И.Н. Сапожак, к. мед. н., репродуктолог, гинеколог-эндокринолог Медицинского центра Илэу, г. Киев

Влияние санации хронических очагов инфекции на обратное развитие дисплазии шейки матки легкой степени

По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), злокачественные новообразования шейки матки занимают 2-е место в структуре рака женских репродуктивных органов после рака молочной железы. По данным IARC, в 2016 г. стандартизованный показатель заболеваемости раком шейки матки в мире составил 14 на 100 тыс. женщин. В развитых странах этот показатель составил 9,9 на 100 тыс., в развивающихся – 15,7 на 100 тыс. [1-3].

Развитию рака шейки матки предшествует дисплазия клеток ее эпителия. Более чем в 99% случаев ее обуславливают онкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ). По данным многих исследователей, вероятность заражения ВПЧ в течение жизни составляет около 80% [2, 3]. Дисплазия эпителия шейки матки трансформируется в злокачественное новообразование на протяжении 7-10 лет персистенции ВПЧ. Этому могут способствовать некоторыеотягощающие факторы: активная половая жизнь с частой сменой половых партнеров; неиспользование барьерных методов контрацепции; хронические инфекции органов малого таза; травматизм шейки матки (аборты, многочисленные роды); дисгормональные заболевания [2, 7, 9, 10].

На сегодняшний день доказано, что дисплазия эпителия шейки матки (CIN) является мультифакторным патологическим состоянием [7]. Инфицированию и персистенции ВПЧ способствуют не только полигамное сексуальное поведение, но также курение, беременность, наличие бактериального вагиноза или вагинита. Важным фактором является снижение местной иммунной защиты [3, 7, 10]. В связи с этим особое внимание уделяется восстановлению и сохранению нормальной микрофлоры влагалища, которую подразделяют на облигатную, факультативную и транзиторную [7, 8].

Облигатные микроорганизмы (лактобактерии) препятствуют размножению попавших во влагалище патогенных

микробов. Представители факультативных микроорганизмов (непатогенные и условно-патогенные) достаточно часто, но не всегда выявляют у здоровых женщин. Транзиторные микроорганизмы (непатогенные, условно-патогенные, патогенные) проникают в генитальный тракт из окружающей среды [10]. В случае нарушения защитных механизмов патогенные или условно-патогенные микроорганизмы транзиторной или факультативной флоры прикрепляются к клеткам влагалищного эпителия (адгезия) с последующим размножением и повреждением тканей, следствием чего является развитие воспалительной реакции [11].

В мировой практике пока не выработана единая тактика ведения пациенток с дисплазией легкой степени (CIN I). Всемирная организация здравоохранения в отношении CIN I допускает как выжидательную стратегию, так и немедленное назначение лечения. Однако в отношении CIN II и CIN III Всемирная организация здравоохранения рекомендует после санации очагов инфекции немедленное лечение методом криодеструкции или петлевой электрической эксцизии / конизации шейки матки [5, 6].

 Доказано, что ВПЧ в 90% случаев в условиях нормальной вагинальной экосистемы самоэлиминируется [2, 4, 5]. Он выводится из генитального тракта с током слизи за счет деятельности мукоцилиарного эпителия. В основном самоэлиминация вируса происходит благодаря обновлению клеток стенок влагалища и шейки матки. Под воздействием прогестерона поверхностный эпителий, к которому может происходить адгезия ВПЧ с последующим его проникновением в ядро клетки, слущивается и замещается нормальным эпителием [7]. Наличие у пациентки персистирующей инфекции генитального тракта обуславливает снижение чувствительности эпителия к прогестерону, нарушение функционирования мукоцилиарного эпителия и обновления клеток влагалища и шейки матки. Это приводит к формированию неоплазий шейки матки [8, 10].

На данный момент в мире не существует официально зарегистрированного лекарственного средства для лечения пациентов с заболеваниями, вызванными ВПЧ. Поэтому своевременная и эффективная санация очагов инфекции при вагинитах и цервицитах будет

способствовать элиминации ВПЧ, тем самым замедляя или останавливая прогрессирование дисплазии и обеспечивая профилактику возникновения рака шейки матки.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлен широкий спектр антимикробных средств. Длительное применение пациентами препаратов одной и той же группы сформировало устойчивые к некоторым лекарственным препаратам штаммы микроорганизмов. Это обуславливает необходимость синтезировать новые антибиотики, антимикотики или возвращаться к использованию препаратов, которые не были востребованы в последние десятилетия.

Целью нашего исследования было изучить изменение эпителия шейки матки при санации хронических очагов инфекции путем применения комбинации Макмирор комплекс / Макмирор.

Пациентки основной группы получали лечение по разработанной нами схеме, а в группе сравнения — по стандартной схеме.

В основную группу были включены 30 женщин в возрасте от 25 до 35 лет. Количество и возраст участниц основной группы достоверно не отличались от таковых группы сравнения. Все пациентки прошли профилактический осмотр. Стандартное исследование включало: рН-метрию влагалищных выделений, забор жидкостной цитологии, определение урогенитальной инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), микроскопию урогенитального мазка, бактериологический посев влагалищных выделений, ПЦР к урогенитальной инфекции, кольпоскопию, патогистологическое исследование и ультразвуковое исследование органов малого таза.

Критериями исключения были: тяжелая степень CIN, плоские кондиломы шейки матки, воспалительные процессы вирусной этиологии влагалища и шейки матки, которые подтверждены данными лабораторных исследований; хламидиоз; маточные кровотечения неясного генеза, беременность.

По данным рН-метрии влагалищных выделений, кислотность влагалища составила 5,8 в основной группе и группе сравнения, что не имело достоверных статистических различий ($p>0,05$). Жалобы на аномальные вагинальные выделения предъявляли 96,7% пациенток основной группы и 100% – группы сравнения ($p>0,05$). При микроскопии урогенитальных выделений в основной



В.П. Квашенко



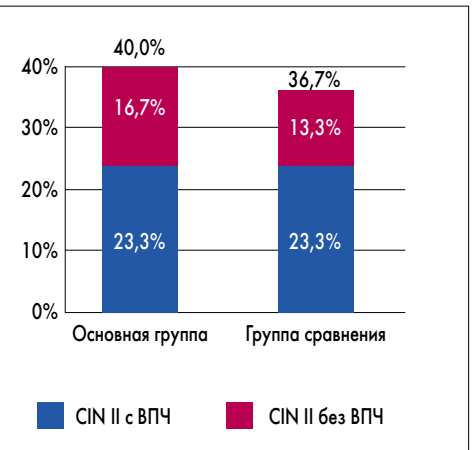
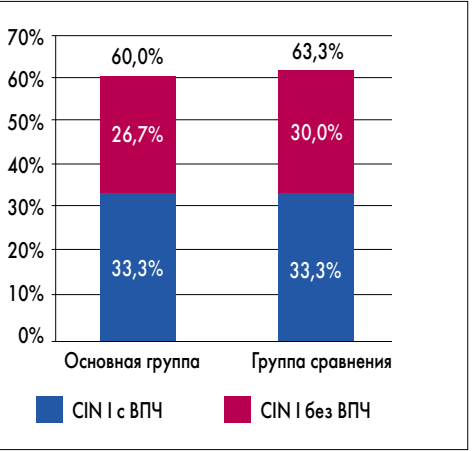
И.Н. Сапожак

[illegible]

группе и группе сравнения было выявлено увеличение количества лейкоцитов более 1/2 поля зрения у 93,3 и 90,0% пациенток соответственно ($p>0,05$). Было установлено наличие смешанных вагинитов, обусловленных *Candida albicans*, *Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, у 30,0% пациенток основной группы, что достоверно не отличалось от группы сравнения, в которой они выявлялись у 33,3% женщин ($p>0,05$). Бактериальный вагиноз наблюдался у 70,0 и 66,7% пациенток соответственно ($p>0,05$). При помощи жидкостной цитологии была выявлена CIN легкой степени у 60,0% пациенток основной группы, что достоверно не отличалось от группы сравнения, где данная патология была установлена у 63,3% женщин ($p>0,05$). CIN средней степени тяжести наблюдалась, соответственно, у 40,0 и у 36,7% женщин ($p>0,05$). На рисунках 1 и 2 представлено распределение пациенток с дисплазией, ассоциированной с ВПЧ, и без таковой.

После предварительного обследования всем женщинам назначили соответствующее лечение. Так как у большинства обследованных пациенток заболевание было вызвано ассоциацией нескольких возбудителей и сопровождалось выраженным воспалительным процессом, было принято решение о сочетании системной и местной антимикробной терапии.

Пациентки основной группы перорально применяли препарат нифурателя (Макмирор) по 1 таблетке 3 раза в день в течение 7 дней и вагинально капсулы с нифурателем и нистатином (Макмирор комплекс) на ночь 8 дней. Пациентки группы сравнения получали орнидазол 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день на протяжении 7 дней, флуконазол 50 мг по 1 таблетке 1 раз в день 7 дней и вагинальные таблетки, содержащие комбинацию орнидазола, неомицина сульфата, миконазола нитрата и преднизолона на ночь на протяжении 8 дней.



Повторное контрольное обследование (Пап-тест, микроскопия урогенитального мазка, бактериологический посев выделений, ПЦР к ВПЧ высокого онкориска и кольпоскопия) женщины проходили через 3 и 6 месяцев после лечения.

Результаты лечения

После лечения были проведены повторный осмотр и лабораторные исследования. В основной группе жалобы на аномальные вагинальные выделения предъявляли 3,3% женщин, что достоверно меньше, чем в группе сравнения, в которой жалобы остались у 16,6% женщин ($p<0,05$).

Вагинит сохранялся у 3,3% пациенток основной группы, что было достоверно меньше, нежели в группе сравнения – 20,0% ($p<0,05$; табл. 1).

Таблица 1. Количество пациенток с вагинитом до и после лечения		
Группа	До лечения (%)	После лечения (%)
Основная	30,0	3,0
Сравнения	33,0	20,0

Бактериальный вагиноз у участниц обеих групп не выявлен.

По данным pH-метрии отмечалось более выраженное восстановление кислотности (т.е. восстановление лактофлоры) в основной группе, чем в группе сравнения ($p<0,05$; табл. 2).

Таблица 2. Динамика pH до и после лечения		
Группа	До лечения	После лечения
Основная	5,8	4,4
Сравнения	5,8	5,0

По результатам жидкостной цитологии, проведенной через 6 месяцев после лечения, дисплазия легкой степени выявлена у 23,3% пациенток основной группы (доля пациенток уменьшилась в 2,6 раза), что было достоверно меньше, чем в группе сравнения – у 40,0% пациенток (доля уменьшилась в 1,6 раза; $p<0,05$; рис. 3).

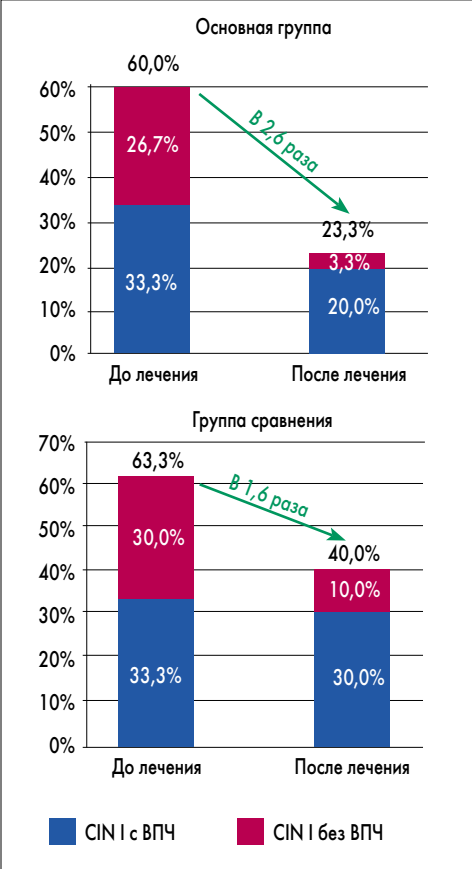


Рис. 3. Количество женщин с дисплазией легкой степени тяжести до и после лечения



Рис. 4. Количество рецидивов заболеваний через 3 месяца после лечения

Уменьшение доли пациенток с дисплазией легкой степени тяжести после лечения было подтверждено кольпоскопически.

Достоверного снижения выявляемости, как впрочем и дальнейшего прогрессирования дисплазии средней степени тяжести, не было выявлено. Данные показатели составили 33,3% в основной группе и 36,6% в группе сравнения. При обследовании пациенток через 6 месяцев после лечения не отмечено повышение степени тяжести дисплазии как цитологически, так и кольпоскопически. Через 6 месяцев после санации очагов инфекции все пациентки с CIN II были прооперированы.

Через 3 месяца после проведенного лечения рецидив заболевания (вагинита или бактериального вагиноза) возник у 3,3% женщин основной группы и 20,0% пациенток группы сравнения ($p<0,05$), из них у 6,6% – бактериальный вагиноз, у 13,3% (10,0% + 3,3%) – разные виды неспецифического вагинита (рис. 4).

При анализе переносимости назначенной терапии получены достоверно лучшие результаты в основной группе ($p<0,05$). Вероятно, это связано с меньшей лекарственной нагрузкой (табл. 3).

Таблица 3. Частота побочных явлений в основной группе и группе сравнения		
Побочные явления	Основная группа (%)	Группа сравнения (%)
Тошнота	3,3	13,3
Рвота	3,3	16,6
Головокружение	6,6	20,0
Диарея	0	6,6

Выводы

В обеих группах отмечена сопоставимая эффективность лечения, назначенного по поводу бактериального вагиноза. Результаты терапии по поводу кандидозного и смешанного вагинита, а также восстановления микрофлоры влагалища и предупреждения рецидивов были более выраженными в основной группе. Через 6 месяцев после лечения у пациенток основной группы удалось уменьшить частоту дисплазии легкой степени в 2,6 раза, а в группе сравнения – в 1,6 раза. В основной группе отмечена более высокая переносимость терапии за счет меньшей медикаментозной нагрузки.

Несмотря на то что количество антимикробных компонентов в схеме лечения пациенток основной группы меньше, чем в группе сравнения, эффективность лечения вагинитов комбинацией Макмирор и Макмирор комплекс была выше. Это связано с широким спектром действия нифурателя (*Candida albicans*, *Candida non-albicans*, *Gardnelella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *E. coli*, *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae*), а также с отсутствием устойчивости патогенной флоры к препарату – за 30 лет применения не было выявлено ни одного случая резистентности к нифурателю.

Доказано, что бактерицидный эффект Макмирор селективен. Препарат, уничтожая патогены, безопасен для лактобактерий организма, что способствует восстановлению влагалищного биоценоза даже без применения пробиотиков.

Лучшую динамику обратного развития дисплазии легкой степени можно объяснить, с одной стороны, более эффективной санацией очагов инфекции нифурателем, с другой – вероятным затруднением элиминации ВПЧ под действием преднизолона, который входит в состав препарата, применяемого в группе сравнения. Известно, что кортикостероиды обладают иммуносупрессивным эффектом, при этом снижение иммунной защиты – главное условие активации ВПЧ.

Таким образом, комбинация Макмирор и Макмирор комплекс хорошо переносится, обеспечивает эффективную санацию очагов хронической инфекции и предупреждает возникновение рецидивов (рис. 5). В свою очередь, это способствует адекватной реакции эпителия на воздействие половых гормонов и, следовательно, полноценному обновлению клеток влагалища и шейки матки, элиминации ВПЧ и обратному развитию дисплазии легкой степени.

Список литературы находится в редакции.



Рис. 5. Влияние санации очагов хронической инфекции на обновление клеток эпителия шейки матки