

УДК 618 (082)

ББК 57.1я43

З-41

Редакційна колегія:

Головний редактор – академік НАМН України В.М. Запорожан

Відповідальний науковий редактор – член-кор. НАМН України В.В. Камінський

Виконавчий редактор – доц. О.М. Борис

Відповідальний секретар – І.В. Малишева

Редакційна колегія:

Проф. С.Р. Галіч

Проф. В.Г. Дубініна

Проф. З.М. Дубосарська

Проф. І.А. Жабченко

член-кор. НАМН України В.І. Медвідь

Проф. Т.Г. Романенко

Проф. О.В. Ромащенко

Статті, опубліковані у Збірнику наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, вважати фаховими в галузі медичних наук у кожному випадку окремо – за поданням спеціалізованої вченої ради.

Постанова Президії ВАК України від 12.06.02 №2-05/6

Свідоцтво про державну реєстрацію

Серія КВ № 3140 від 25.03.1998

Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: «Поліграф плюс», 2012. – 464 с.

ISBN 978-966-8977-32-9.

Для сприяння науковому і практичному розв'язанню сучасних проблем охорони здоров'я жінки-матері й дитини, підвищення рівня кваліфікації акушерів-гінекологів.

УДК 618 (082)

ББК 57.1я43

3. *Honda I. Uterine artery embolization for leiomyoma: complications and effects on fertility / Honda I., Sato T., Adachi H. et al. // Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. – 2003. – Vol.63, №6. – P. 294-302.*
4. *Давыдов А.И. Комбинированное органосберегающее лечение больных миомой матки / Давыдов А.И., Пашков В.М., Стрижакова М.А. и соавт. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т.3, №5. – P. 25-28.*
5. *Тихомиров А.Л. Миома матки / Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. – М.: МИА, 2006. – 176 с.*
6. *Медведев М.В. Алгоритм органосохраняющего лечения лейомиомы матки / Медведев М.В. // 3 турботою про жінку. – 2011. – Т.27, №6. – С. 22-24.*

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ДИСПЛАЗИИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА-2β

ПОТАПОВА Л.В., ЛИПКО О.П., ЩЕРБИНА И.Н., ПЛАХОТНАЯ И.Ю.

г. Харьков

Патологические состояния влагалищной части шейки матки (эктоцервикса) представляются наиболее распространенными в структуре гинекологических заболеваний женщин репродуктивного возраста [4,8]. Особое место среди них занимают дисплазии эпителия шейки матки, которые в 30% случаев трансформируются в рак шейки матки [8].

Повышение частоты возникновения патологии шейки матки имеет прямую корреляцию с инфекциями, передающимися половым путем, в том числе онкогенными штаммами вируса папилломы человека. Риск инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ, HPV) в течение жизни достигает 50% [7]. На сегодняшний день известны факторы риска, способствующие развитию ВПЧ-инфекции. Среди них: раннее начало сексуальных отношений, большое количество сексуальных партнеров, курение, наличие фоновой и доброкачественной патологии шейки матки [6]. По данным Л.Д. Кунцевич (2005) [5], до 75% сексуально активных взрослых, в возрасте 20-24 лет, хотя бы раз в жизни инфицируются генитальными папилломавирусами. Однако, в ряде случаев происходит элиминация ВПЧ без развития заболевания, что связано, вероятно, с активным состоянием местного иммунитета у данного контингента больных [6].

За последние годы отмечается рост манифестных проявлений ВПЧ инфекции, в частности возникновение дисплазии шейки матки, а также имеется тенденция к возрастанию числа рецидивов этого заболевания, поскольку ни один из современных методов лечения не обеспечивает полного выздоровления. Рецидивы ВПЧ-инфекции после лечения возникают у 20-30% больных [6,7]. В связи с этим представляется весьма актуальным поиск наиболее эффективных методов терапии патологических состояний влагалищной части шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией.

Особого внимания заслуживают препараты интерферона (ИФН), которые оказывают иммуномодулирующее противовирусное и антипролиферативное действие [1]. В основе механизма действия лежит способность ИФН-связываться с рецепторами клеток с последующей индукцией внутриклеточных процессов, которые прекращают репликацию вирусов, активируют фагоцитарную активность макрофагов, специфическую цитотоксичность лимфоцитов к клеткам-мишеням и ингибируют пролиферацию [1,2,3].

Целью работы явилось изучение состояния местного иммунитета шейки матки и апоптоза при её дисплазии до и после лечения альфа-ИФН-2β.

Материалы и методы исследования

Обследовано 38 больных (основная группа) с дисплазией шейки матки (CIN I, II, III). Контрольную группу составили 42 женщины, у которых кольпоскопических признаков патологии шейки матки не выявлено. Средний возраст больных составил $22,6 \pm 1,1$ года.

Всем пациенткам проведено гинекологическое обследование, включавшее осмотр наружных половых органов, шейки матки и влагалища в зеркалах, бимануальное исследование, расширенная кольпоскопия с помощью бинокулярного кольпоскопа М-605, цитологическое и патоморфологическое исследования. Все больные обследованы на наличие урогенитальных инфекций методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), проведено бактериоскопическое, бактериологическое исследование. Изучение состояния местного иммунитета у больных проводилось с помощью определения уровня локальных цитокинов (альфа-ИФН, гамма-ИФН, лактоферрина) в цервикальном секрете, с использованием коммерческих тест-систем производства «Протеиновый контур» (СПб, Россия), «Diaclone» (Франция). Изучали показатели спонтанного апоптоза (апоптозный индекс) с использованием флюоресцентного микроскопа. Подсчитывали количество клеток с характерной для апоптоза морфологией [9]. Для лечения дисплазии шейки матки вводился альфа-ИФН-2 β в дозе 1 млн. ед. внутримышечно в шейку матки через день. Курсовая доза была индивидуальной для каждой пациентки, в среднем составила 20-60 млн. ед. Критериями цитологической излеченности явились уменьшение числа койлоцитов и дискератоцитов, свидетельствующих о поражении ВПЧ, до единичных в поле зрения, отсутствие CIN при гистологическом исследовании.

Полученные результаты подвергались стандартной статистической обработке. Достоверность различий между показателями оценивали методом дисперсионного анализа с учетом t-критерия.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных женщин у 14 (17,5%) жалобы отсутствовали, 12 (15%) - отмечали наличие единичных и множественных папиллом в области ануса, промежности, вульвы. У всех обследованных основной группы в анамнезе отмечена эктопия шейки, у 25 (65,7%) пациенток длительность заболевания была от 2 до 5 лет. У 15 (39,5%) - длительность пре-высила 5 лет.

16 (42,1%) пациенткам с эктопией шейки матки ранее проводилось амбулаторное хирургическое лечение (ДЭК, криодеструкция). 23 (60,5%) женщин получали консервативную терапию (вагалищные ванночки, жировые тампоны, спринцевание, ваготил). У всех обследованных с дисплазией шейки матки методом ПЦР были выявлены штаммы ВПЧ 16,18. При цитологическом исследовании (койлоцитарная атипия, наличие в мазках двух- и многоядерных клеток, койлоцитоз, ацидофилия цитоплазмы) были выявлены у 13(34%) пациенток основной группы. При гистологическом исследовании биоптатов шейки матки у 25 (65%) больных была обнаружена дисплазия лёгкой степени, у 10 (26,3%) - дисплазия средней степени, у 3 (7,9%) - дисплазии тяжелой степени.

У 21(56%) обследованных основной группы был диагностирован воспалительный тип мазка. У 9 (23,7%) обнаружен уреоплазмоз, у 2 (5,3%) - хламидиоз, у 10 (26,3%) кандидоз. Таким пациенткам до начала лечения ИФН проведена специфическая антибиотико- и антимикотическая терапия с последующим контролем излеченности.

Из анамнеза выяснено, что 20 (52,6%) больным в связи с выявлением штаммов ВПЧ 16,18 уже проводилась монотерапия различными противовирусными и иммуномодулирующими препаратами. Комплексное противовирусное и хирургическое лечение проведено 14 (36,8%) больным, только хирургическое лечение – 4 (10,5%).

Результаты исследования показателей цитокинов в цервикальном секрете показали, что до лечения у всех больных основной группы отмечалось повышение (в 2,5 раза) уровня α -ИФН ($4,65 \pm 1,17$); в контрольной группе этот показатель составил ($1,77 \pm 0,7$). В то же время повышение уровня γ -ИФН ($34,12 \pm 4,21$) было незначительным, по сравнению с контрольной группой ($22,51 \pm 11,8$) ($p > 0,05$). Уровень лактоферрина в основной группе составил ($4372,61 \pm 702,8$); в контрольной группе ($3786 \pm 782,8$) ($p > 0,05$). Полученные данные

свидетельствуют об активации звеньев местного иммунитета в ответ на папилломавирусную агрессию.

При определении апоптозного индекса выявлено снижение его (у больных основной группы – $0,30 \pm 0,16$, по сравнению с контрольной группой – $0,51 \pm 0,12$, $p < 0,05$). В таких случаях, вероятно, снижение апоптоза, приводит к трансформации клеток и развитию инвазивного рака шейки матки.

В результате проведенной терапии альфа - ИФН-2 β через 3 месяца после проведенного лечения отмечена выраженная положительная динамика. Так, дисплазия тяжелой степени не определялась ни у одной пациентки, CIN III перешел в CIN II у 3 (7,9%) пациенток, CIN II в CIN I – у 10 (26,3%). У 25 (65,8%) больных дисплазия отсутствовала. У 27 (71%) пациенток ВПЧ (16,18 штаммы) в шейке матки не были обнаружены.

12 (31,6%) пациенток с подтвержденным наличием ВПЧ и наличием CIN I и CIN II повторно проведена ИФН - терапия (12 инъекций α -ИФН-2 β внутримышечно в шейку матки у пациенток с CIN I и 20 инъекций у пациенток с CIN II). Через 2 месяца отмечено исчезновение ВПЧ 16,18 штаммов и дисплазии у этого контингента больных. Через 6 месяцев по результатам ПЦР папилломавирус выявлен у 3 (7,9%) пациенток. При проведении биопсии шейки матки у этих пациенток диагностирован рецидив легкой степени. Этим больным произведена электрокоагуляция шейки матки.

При оценке цитокинового статуса через 6 месяцев обнаружена тенденция к дальнейшему повышению показателей местных иммунных реакций, уровня α -ИФН до $6,28 \pm 1,2$, γ -ИФН до $36,18 \pm 5,7$, лактоферрина до $5392,9 \pm 877,2$. Апоптозный индекс также имел тенденцию к повышению до $0,48 \pm 0,1$ по сравнению с показателями до лечения ($p > 0,05$), что свидетельствует о повышении естественной резистентности организма, местных защитных реакций.

Через 12 месяцев после окончания ИФН –терапии кольпоскопическое и цитологическое исследование выявили отсутствие изменений на шейке матки у 37 (96,8%) пациенток, однако у одной (3,2%) больной ПЦР на наличие ВПЧ 16,18 штаммов была позитивной. При оценке локального цитокинового иммунитета через 12 месяцев после окончания лечения у 37 (96,8%) пациенток отмечено снижение уровня α -ИФН до $2,3 \pm 0,6$, γ -ИФН до $22,2 \pm 9,7$ и лактоферрина до $3895,72 \pm 627$ и повышение апоптозного индекса до $0,5 \pm 0,2$. Полученные показатели достоверно не отличались от контрольной группы ($p > 0,05$).

Выводы

1. Внутримышечное введение в шейку матки альфа -ИФН-2 β приводит к элиминации ВПЧ (16,18 штаммов) в 96,4% случаев, исчезновению дисплазии в 92,1% случаев.
2. Проведенное лечение способствует активации локальных цитокинов (α -ИФН, γ -ИФН и лактоферрина) и апоптоза, что свидетельствует о повышении местных защитных реакций, играющих доминирующую роль в борьбе с вирусной агрессией и онкогенной трансформацией.

ЛІТЕРАТУРА

1. Башмакова М.А. Папилломавирусная инфекция / М.А. Башмакова, А.М. Савичева. – М.: Мед. Книга, 2002. – 32с.
2. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки // Гинекология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 77 – 81.
3. Гилязутдинова Э.Ш., Михайлова М.Н. Онкогинекология. – М.: Медпрессинформ, 2002. – 283с.
4. Патология влагалища и шейки матки / Под ред. В.И. Краснопольского. – М.: Медицина, 1997. – 272с.
5. Кунцевич Л.Д., Никулин Н.К., Шibaева Е.В. и др. Частота выявления вируса папилломы человека различной онкогенности у больных остроконечными кондиломами // Рос. журн. кожных и венерических болезней – 2005. - № 2. – С. 49 – 51.

6. *Лакатош В.П.* Сучасні підходи до діагностики, лікування та прогнозування захворювань шейки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією: Автореф. Дис. ... д-ра мед. наук. К.: 2001.
7. *Подистов Ю.И.* Роль вируса папилломы в развитии предрака и рака шейки матки (обзор литературы) // *Клин. лаб. диагн.* – 2003 № 5. – С. 44 – 50.
8. *Русакевич П.С.* Фоновые и предраковые заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. - Мн.: Высш. шк., 1998. – 365с.
9. *Allen S., Sotos J., Sytle M.J. et al.* Clinical and diagnostic laboratory immunology 2001; Vol. 8(2); p. 460-464.

ГІГАНТСЬКА ФІБРОМІОМА МАТКИ (ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ)

ПРИЙМАК С.Г., ЦИНТАР С.А., ВОЙТЕНКО С.Г.

м. Чернівці

Міома матки є дуже поширеним захворюванням, однак гігантські фіброміоми зустрічаються доволі рідко. До гігантських фіброміом матки відносять пухлини масою більше 11,4 кг [2]. Максимальна маса описаної в літературі гігантської фіброміоми 40 кг [5]. Фіброміоми величезних розмірів можуть бути у вигляді одиночної пухлини або конгломерату із багатьма пухлиноподібними вузлами.

Хворі скаржаться на задуху, слабкість, утруднене пересування, порушення функції тазових органів. При обстеженні у пацієнок з гігантською фіброміомою часто виявляється плетора – значне підвищення рівня гемоглобіну, еритроцитоз, підвищення кольорового показника зумовлені підвищеним рівнем еритропоетину [1,7]. Обговорюється декілька причин подібних змін: пухлина здавлює сечоводи, внаслідок чого підвищується синтез еритропоетину нирками, пухлина сама виробляє еритропоетин, еритропоетин виробляється внаслідок загальної гіпоксії, що, можливо, викликане шунтуванням крові в середині пухлини.

Єдиним методом лікування є пангістеректомія. В літературі описані спостереження, в яких лікування гігантської фіброміоми матки було почато з білатеральної емболізації внутрішніх здухвинних артерій [3]. А. Ozsaran і співавт. у зв'язку з наявністю у хворої вираженого еритроцитозу були вимушені на першому етапі лікування вдатися до кровопускання [6].

Часто хворі з гігантськими фіброміомами потребують екстреного хірургічного лікування у зв'язку з порушенням життєво важливих функцій організму за рахунок здавлення сусідніх органів або вираженою дихальною недостатністю.

G.Oelsner і співавт., описуючи два клінічних спостереження гігантської фіброміоми з масою пухлин близько 40 кг, підкреслюють, що успіх лікування подібних хворих в правильному і повному передопераційному обстеженні, передопераційній підготовці і в адекватному виконанні самого хірургічного втручання. В склад хірургічної бригади повинні входити гінеколог, загальний хірург і пластичний хірург [5].

За даними А.Еvans і J.Pratt[4], загальна летальність при гігантських фіброміомах матки (як доопераційна, так і після виконання хірургічних втручань) складає 15%. В літературі нам зустрівся опис історії хвороби з летальним кінцем при гігантській міжзв'язкової міомі матки – у пацієнтки в післяопераційному періоді виник ДВЗ-синдром. Вік хворої і розміри пухлини не вказані.

Наведене клінічне спостереження гігантської фіброміоми матки.

Хвора С., 54 роки, домогосподарка. Маса тіла 124 кг, ріст 164 см. Госпіталізована в грудні 2011 року зі скаргами на значне збільшення в розмірах черева, загальну слабкість, швидко втомлюваність, задуху, часте сечовипускання.