

До питання діагностики та лікування дисплазій епітелію шийки матки, що супроводжуються кератозом

Н.Ф. Лигирда, М.С. Кротевич, В.С. Свінціцький, Л.В. Скорода
 Національний інститут раку, м. Київ

Проведено обстеження 76 пацієток з гістологічно верифікованою дисплазією епітелію шийки матки легкого та помірного ступенів та клінічними проявами кератозу. На етапі етіотропної неoad'ювантної терапії пацієнтки розподілені на дві групи: група дослідження (А) (38 пацієток) – 20 пацієток з помірним та 18 пацієток з легким ступенем дисплазії епітелію шийки матки з проявами кератозу; група контролю (В) (38 пацієток) – 20 пацієток з помірною та 18 пацієток з легкою дисплазією епітелію шийки матки з проявами кератозу. У досліджуваній групі А пацієнтки отримували терапію препаратом Алокін-альфа по 1 мг підшкірно № 6 у поєднанні з $\alpha 2b$ -інтерфероном у формі супозиторіїв по 500 000 МО двічі на добу 14 днів. У групі В пацієнтки отримували терапію $\alpha 2b$ -інтерфероном у формі супозиторіїв по 500 000 МО двічі на добу 14 днів. У подальшому пацієнткам виконували діатермоексцизію зони трансформації шийки матки.

Позитивну динаміку кольпоскопічної картини через 3 тиж після закінчення курсу лікування, яка проявлялася у зменшенні площі та ступеня вираженості ураження, вірогідно частіше реєстрували у пацієток досліджуваної групи А (86,8%) у порівнянні з пацієнтками контрольної групи В (63,2%). Кольпоскопічна норма після завершення лікування визначена у 97,4% пацієток з групи А, натомість як у 31,6% пацієток групи В кольпоскопічно зареєстровані резидуальні явища кератозу.

Ключові слова: шийка матки, кератоз, лейкоплакія.

В останні роки велику увагу приділяють лейкоплакії різних локалізацій, однак слід зазначити, що дана проблема у відношенні щодо статевих органів залишається невирішеною та створює значні труднощі для практикуючого лікаря. Лейкоплакія – термін, що визначає патологічний процес, який характеризується ороговінням багатшарового плоского неороговіваючого епітелію та порушенням процесу утворення глікогену у ньому. В аногенітальній ділянці лейкоплакія може виникати на вульві, піхві, шийці матки, анусі.

Гістологи, кольпоскопісти та клініцисти по-різному трактують термін «лейкоплакія» жіночих статевих органів. Перш за все, лейкоплакія – це клінічне поняття і діагноз, за МКХ-10 шифр N88.0, який включений у групу «Незапальні хвороби жіночих статевих органів», у підгрупу «Інші незапальні хвороби шийки матки» [12].

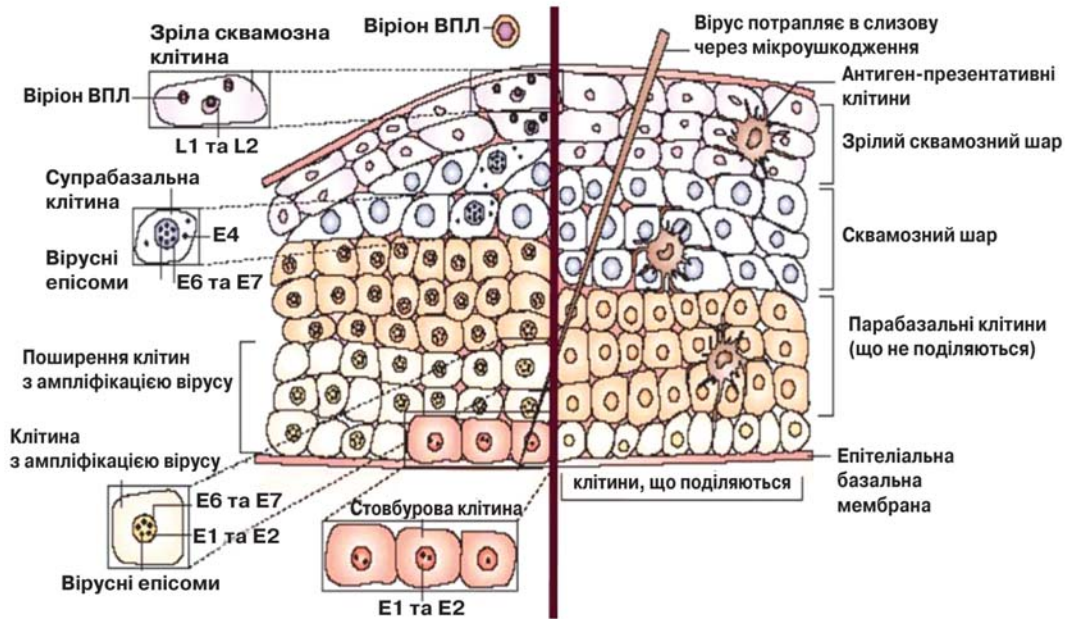
Відповідно до кольпоскопічної класифікації IFCPS (Ріо-де-Жанейро, 2011) «лейкоплакія» як термін увійшла у підрозділ «неспецифічні ознаки аномальних кольпоскопічних картин» як біла пляма на епітелії, яка візуалізується до оброблення будь-яким тестовим розчином. У попередній класифікації IFCPS (Рим, 1990, та Барселона, 2003) описано більш широкий термін – «кератоз» [1, 12, 17], який як варіант включав також лейкоплакію, що, на наш погляд, з академічної точки зору було більш логічним. Кольпоскопічні прояви лейкоплакії та кератозу мають принципові

відмінності та створюють неабиякі труднощі для кольпоскопістів. Більш того, дану патологію ніяким чином не варто відносити до доброякісних фізіологічних процесів, як вважають деякі сучасні дослідники. Будь-які клінічні та кольпоскопічні патологічні ознаки вимагають гістологічної верифікації. Наприклад, клінічна та кольпоскопічна ознака грубої лейкоплакії та кератозу з атипією, як правило, супроводжує зрговівлу карциному [6].

Опираючись на наш досвід у діагностиці та лікуванні патології шийки матки, ми прийшли до висновку, що таке явище, як кератоз-лейкоплакія, може бути одним із проявів дисплазії епітелію шийки матки, вульви, піхви із проявами різного ступеня тяжкості – від легкого аж до раку. Відповідно кольпоскопічні ознаки мають різні градації ступеня аномалії. Тому визначення клінічного поняття «Лейкоплакія» для МКХ-10 є не дуже коректним, оскільки клінічна ознака не відображає реального гістологічного діагнозу, і буває так, що рак шийки матки клінічно супроводжується кератозом-лейкоплакією. Викладені вище проблеми створюють плутанину для клініцистів.

Тобто, по-перше, ми маємо патологічний процес на епітелії, який проявляється кератозом, і у певній частині хворих кератоз має вигляд лейкоплакії. По-друге, кератоз різного ступеня вираженості може бути клінічним проявом дисплазії будь-якого ступеня тяжкості та раку.

Із вивченням вірусного циклу розвитку ВПЛ у плоскоклетинному епітелії та механізмів біосинтезу вірусних протеїнів стали зрозумілими механізми, що призводять до зазначених вище гістологічних змін ураженого епітелію легкого ступеня або кондиломи. При ЦІН 1 або кондиломах синтезуються Е6, Е7, L1, L2 та вірусна ДНК. Найявність повного набору вірусних білків та реплікація ДНК призводить до утворення нових інфекційних вірусних часток. Реплікація ВПЛ визначається ступенем диференціювання епітеліальних клітин. Спочатку ВПЛ зв'язується зі стовбуровими клітинами базального шару епітелію (базальними клітинами) та інфікує їх [13, 14, 16]. Незважаючи на те що рецептори до ВПЛ визначаються на багатьох типах клітин, продуктивне інфікування відбувається лише в епітеліальних клітинах людини. Протеїни ВПЛ Е6 та Е7 разом з Е1 та Е2 синтезуються під час поділу базальних клітин, переміщуються у бік поверхневого шару слизової оболонки та стають парабазальними та плоскоклетинними шарами епітелію слизової оболонки. Е6 та Е7 інгібують білки p53 та Rb, які у нормальних умовах запобігають поділу клітин всередині цих шарів епітелію [16, 18, 19]. Отже, ці клітини отримують вільну можливість поділу, що призводить до потовщення епітеліального шару, характерного для кондилом та кератозу. ДНК ВПЛ реплікується як епісома (циркулярна молекула ДНК, яка відділена від клітини) у парабазальному та плоскоклетинному шарах. У цих клітинних шарах значно зростає кількість копій епісомальної ДНК ВПЛ. Протеїни L1 та L2 ВПЛ синтезуються у плоскоклетинному та зрілому плос-



Мал. 1. Локалізація у сквамозному епітелії основних стадій циклу вірусу папіломи людини (N. Munos et al. Vaccine. – 2007. – Vol. 24. – Suppl. 3)

коклітинному шарі. Інфекційні вірусні частки продукуються лише в самому поверхневому шарі зрілих плоских клітин епітелію. Значення цього життєвого циклу полягає у тому, що ВПЛ затримує синтез імуногенних протеїнів капсиду L1 та L2 до тих пір, поки клітини епітелію слизової оболонки остаточно не диференціюються у плоскоклітинний епітелій, який злуцується та є недоступним для імунних клітин (мал. 1) [14].

На відміну від продуктивної ВПЛ-інфекції при ЦІН 2–3 та раку шийки матки спостерігається зовсім інша картина стосовно вірусних протеїнів, вірусної ДНК та нових вірусних часток. При ЦІН 2–3 синтезується лише частина вірусних протеїнів, реплікація вірусної ДНК спостерігається у незначній кількості, а також продукується дуже мало інфекційних вірусних часток. Однак при ЦІН 2–3 спостерігається більш високий рівень синтезу E6 та E7, тому більш тяжкі ураження можуть прогресувати до розвитку раку шийки матки [18, 19].

Сьогодні у світовому науково-практичному товаристві зростає увага та зацікавленість щодо можливостей застосування імуноотропних препаратів для комплексного лікування хвороб, спричинених ВПЛ. На Міжнародному мультидисциплінарному конгресі EUROGIN 2015 «ВПЛ-інфекції та асоційовані раки: Впровадження наукових інновацій у практику», який відбувся у лютому 2015 року і є провідним науковим форумом з вивчення питань ВПЛ, було виділено окрему секцію, яка мала назву «Нові види лікування – Імунотерапія».

Препарати інтерферонів як компонент комплексної терапії для лікування передраку та початкових форм раку шийки матки у клініці Національного інституту раку застосовуються з 1997 року – у формі субепітеліальних цервікальних ін'єкцій, а з 2008 року у формі вагінальних супозиторіїв. За цей час розроблено чимало схем та режимів комплексної терапії передраку та початкових форм раку шийки матки [2, 7, 10]. В Україні досі широко використовується метод внутрішньоепітеліального введення препарату інтерферону в зону ураження шийки матки. Однак у цієї методики існують недоліки: інвазивність і певний дискомфорт процедури, необхідність відвідувати лікаря, можливість побічних ефектів парентеральної дії інтерферону (підвищення температури тіла, грипоподібні стани, алергійні реакції та ін.).

Упровадження у клінічну практику препаратів інтерферону у формі супозиторіїв дозволило знизити кількість та вираженість проявів побічної дії інтерферонів, надало можливість самостійного проведення лікування пацієнткою без потреби відвідування лікаря, забезпечило безболісність терапії [2, 9].

Особливістю проявів дисплазій епітелію шийки матки з кератозами і лейкоплакією є те, що у більшості пацієнок після проведення стандартного комплексного лікування із застосуванням етіотропних та ексцизійних та/або деструктивних методик залишаються резидуальні явища кератозу на шийці матки.

Актуальним залишається пошук науково обґрунтованих оптимальних та ефективних поєднань медикаментозних засобів впливу на ВПЛ та імунний статус пацієнтки з метою підвищення ефективності неoad'ювантної терапії наведених форм передраку шийки матки, що сприяло б максимальній клінічній регресії площі ураження епітелію шийки матки та піхви і створювало б умови для подальшого адекватного проведення електрохірургічного лікування у межах здорових тканин, зменшення кількості рецидивів.

Серед неспецифічних протівірусних засобів за рівнем безпеки та діапазоном терапевтичних ефектів заслуговує на увагу препарат Алокін-альфа. Діючою речовиною препарату Алокін-альфа є цитокиноподібний пептид алоферон, який має виражену протівірусну, імунокоригуючу та протипухлинну активність. Висока ефективність Алокіну-альфа у терапії рецидивуючого герпесу та ВПЛ-інфекції була доведена у дослідженнях. Мішенню Алокіну-альфа в організмі людини є основні системи протівірусного захисту, що відіграють роль у стримуванні вірусної агресії: натуральні кілери (НК-клітини), система інтерферону та цитотоксичні лімфоцити [3–5, 11].

Дія Алокіну-альфа направлена на посилення розпізнавання вірусних антигенів та інфікованих клітин натуральними кілерами (НК), нейтрофільними гранулоцитами та іншими ефекторними системами природного імунітету, які відповідальні за елімінацію вірусу. Застосування Алокіну-альфа сприяє підвищенню функціональної активності НК-клітин вже у перші години після ін'єкції та тривалій актив-

Схеми та режими неoad'ювантної етіотропної терапії у хворих на дисплазію епітелію шийки матки

Досліджувана група (А)	Контрольна група (В)
Алокін-альфа по 1 мг підшкірно один раз на добу через день № 6;	
$\alpha 2b$ -інтерферон у вагінальних супозиторіях по 500 000 МО двічі на добу протягом 2 тиж	$\alpha 2b$ -Інтерферон у вагінальних супозиторіях по 500 000 МО двічі на добу протягом 2 тиж

ності цих клітин протягом 6 міс після закінчення курсу лікування. Препарат сприяє підвищенню рівня протизапальних цитокінів локально у вогнищі інфекції. За відсутності чужорідних антигенів та патологічно змінених клітин стимульовані лейкоцити зберігають нормальний рівень активності, що дозволяє локалізувати дію препарату у вогнищі розмноження вірусу та уникнути непотрібної надмірної реакції лейкоцитів за межами вогнища інфекції. Препарат Алокін-альфа справляє різнобічний імуноспрямований ефект, а саме: селективно стимулює активність НК-клітин, посилює продукування γ -інтерферону НК-клітинами у відповідь на стимуляцію ІЛ-12; покращує розпізнавання чужорідних антигенів та пригнічує вогнища реплікації вірусу [4]; нормалізує показники клітинного та гуморального імунітету. Хворі з хронічною ВПЛ-інфекцією характеризуються певним рівнем імунної супресії, яка не дозволяє ефективно пригнічувати розмноження вірусу і проявляється у підвищеній експресії молекулярних маркерів регуляторних лімфоцитів-супресорів [3, 4, 11, 12].

В одному з клінічних досліджень для оцінювання функціонального стану регуляторних лімфоцитів (Treg) визначали рівень експресії гена трансформуючого фактора росту- β_1 (TGF- β_1) – основного цитокіну-інгібітору, який секритується Treg-клітинами, а також рівень експресії гена транскрипційного фактора FOXP3 (найбільш специфічного маркера Treg) у лімфоцитах периферійної крові. Було встановлено, що під час комплексної терапії хворих, інфікованих ВПЛ, застосування препарату Алокін-альфа зумовлює зниження експресії гена інгібуючого цитокіну TGF- β_1 , що представляє собою реальну можливість використання препарату для імунної модуляції на рівні регуляторних лімфоцитів з метою посилення противірусної імунної відповіді [5]. Усі ці механізми дозволяють відновити та підтримувати на стабільно найбільш високому рівні важливі ланки противірусного захисту організму, досягти елімінації інфекції та уникнути рецидиву.

Мета дослідження: вивчення терапевтичної ефективності застосування препарату алоферону (Алокін-альфа) в ін'єкціях та $\alpha 2b$ -інтерферону у формі вагінальних супозиторіїв у комплексному лікуванні пацієнток з дисплазією легкого та помірного ступенів, яка супроводжується кератозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 76 пацієнток з гістологічно верифікованою дисплазією епітелію шийки матки легкого та помірного ступенів та клінічними проявами кератозу. Усім пацієнткам проведено просту та розширену кольпоскопію із застосуванням 5% розчину оцтової кислоти та 2% водного розчину Люголя до початку лікування, через 3 тиж після завершення неoad'ювантної етіотропної терапії та через 6 тиж після електрохірургічної маніпуляції. Оцінювання кольпоскопічної картини проводили відповідно до Класифікації IFCPC 2011 р.

Комплексне генотипування ДНК ВПЛ у зсрібку з шийки матки у напівкількісному форматі методом REAL TIME виконували усім пацієнткам до початку лікування та через 6 тиж після виконання хірургічного етапу лікування. Ураховували клінічно значущі показники, як от $>10^5$ копій/реакцію – $>6,5 \lg$ (+++).

На етапі неoad'ювантної етіотропної терапії пацієнтки були розподілені на дві групи. У досліджувану групу (А) включено 38 пацієнток: з них у 18 пацієнток гістологічно діагностовано дисплазію епітелію легкого ступеня та у 20 пацієнток – дисплазію епітелію шийки матки помірного ступеня. У контрольну групу (В) включено 38 пацієнток: з них 18 та 20 пацієнток з гістологічно діагностованою дисплазією епітелію легкого та помірного ступеня відповідно.

Критеріями виключення були наявність вагітності, лактація, ВІЛ-інфікування, вживання імуносупресивних препаратів.

У групі А пацієнткам неoad'ювантно призначено препарат алоферону (Алокін-альфа) по 1 мг підшкірно один раз на добу через день № 6 та препарат $\alpha 2b$ -інтерферону по 500 000 МО у формі вагінальних супозиторіїв двічі на добу 14 днів. У групі В пацієнткам призначали препарат $\alpha 2b$ -інтерферону по 500 000 МО у формі вагінальних супозиторіїв двічі на добу 14 днів (табл. 1).

Електрохірургічне втручання проводили через 3 тиж після завершення етіотропної терапії, на 5–7-й день менструального циклу під контролем кольпоскопа з обов'язковим проведенням проби з водним розчином Люголя. Пацієнткам проводили комбіновану операцію, яка полягала у ексцизії зони трансформації з наступним гістологічним дослідженням та коагуляції вогнищ дисплазії на ектоцервіксі.

Результати представлені у вигляді (n, (P \pm m), 95%CI), де n – абсолютне значення показника у вибірці; P – частка (частота); m – помилка репрезентативності; 95%CI – довірчий інтервал. Для порівняння часток показника у вибірках використовували z-критерій, аналогічний критерію Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Довірчий інтервал частки вираховували методом Вальда, у разі малих значень частки застосовували корекцію за Агресті–Коуллом. Вплив додаткового лікування оцінювали за допомогою таблиць співставності за відносним ризиком (RR) з 95% довірчим інтервалом (95%CI) та Хі-квадратом Пірсона (χ^2). Силу зв'язку додаткового лікування і позитивної кольпоскопічної динаміки знаходили у вигляді коефіцієнта чотирипольової кореляції для дихотомічних змінних (ϕ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічне обстеження пацієнток з дисплазіями легкого та помірного ступенів з проявами кератозу та лейкоплакії має певні особливості у більшості хворих. Так, кольпоскопічні прояви при проведенні простої та розширеної кольпоскопії з оцтовою кислотою при кератозах є слабо вираженими, «прозорі» побіління відбувається повільно, подекуди практично непомітне. Унаслідок незначних змін при проведенні проби з оцтовою кислотою ділянки з нижнім кератозом, які мало відрізняються від оточуючих нормальних тканин, а при поєднанні з більш вираженими змінами, як от кератоз та лейкоплакія, – такі зміни діагностуються, а ніжні прояви у реальних межах ураження візуалізуються виключно при проведенні проби Шиллера.

Вивчення медичної документації пацієнток у 61 (80,3 \pm 4,6%) випадку засвідчило те, що реальною межу патологічного вогнища кольпоскопію не визначає унаслідок стертості картини. Основною причиною цього є ігнорування

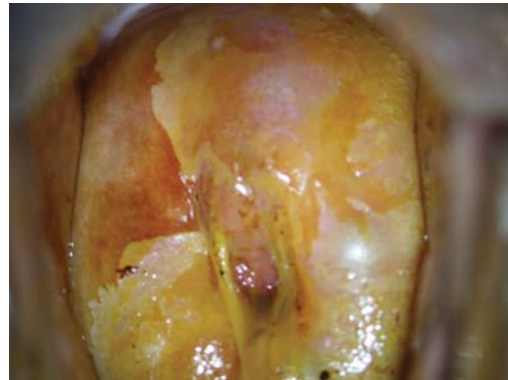
Структура кольпоскопічних ознак у хворих на дисплазію епітелію шийки матки

Ознака	Досліджувана група				Контрольна група			
	Абс. число	P, %	m, %	95%CI, %	Абс. число	P, %	m, %	95%CI, %
Нижній кератоз	32	84,2	5,9	72,6-95,8	29	76,3	6,9	62,8-89,8
Нижня лейкоплакія	26	68,4	7,5	53,6-83,2	28	73,7	7,1	59,7-87,7
Кератоз	20	52,6	8,1	36,8-68,5	19	50,0	8,1	34,1-65,9
Лейкоплакія	12	31,6	7,5	16,8-46,4	14	36,8	7,8	21,5-52,2
Мозаїка	11	29,0	7,4	14,5-43,4	10	26,3	7,1	12,3-40,3
Гострокінцеві кондиломи та папіломи	7	18,4	6,3	6,1-30,8	9	23,7	6,9	10,2-37,2

Примітки: сума може перевищувати 100%, оскільки виявляли поєднання двох та більше ознак; абс. число – абсолютна кількість; P – частота; m – помилка репрезентативності; 95%CI – довірчий інтервал.



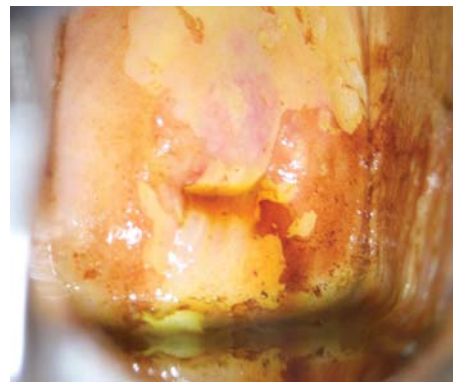
Мал. 2. Пацієнтка К., 34 роки. Кольпоскопія.
Проба з 5% оцтовою кислотою, 30–45-а секунда. Зб.×6. Адекватна кольпоскопія. Перехідна лінія візуалізується. ЗТ тип 1. Локалізація ураження у межах ЗТ циркулярно, 3 квадранти 75% шийки матки. Кератоз, нижній кератоз, лейкоплакія, нижня лейкоплакія.
Гістологічно: лейкоплакія, кератоз, дисплазія епітелію шийки матки помірного ступеня



Мал. 3. Пацієнтка К., 34 роки. Кольпоскопія.
Проба з 2% водним розчином Люголя. Зб.×6. Адекватна кольпоскопія. Перехідна лінія візуалізується. ЗТ тип 1. Локалізація ураження у межах ЗТ циркулярно, 3 квадранти 75% шийки матки. Кератоз, нижній кератоз, лейкоплакія, нижня лейкоплакія, йоднегативна зона чітко візуалізує межу ураження.
Гістологічно: лейкоплакія, кератоз, дисплазія епітелію шийки матки помірного ступеня



Мал. 4. Пацієнтка О., 28 років. Кольпоскопія.
Проба з 5% оцтовою кислотою, 30–45-а секунда. Зб.×6. Адекватна кольпоскопія. Перехідна лінія візуалізується. ЗТ тип 2. Локалізація ураження у межах ЗТ секторально, 2 квадранти, 50% шийки матки. Нижній кератоз, лейкоплакія.
Гістологічно: лейкоплакія, кератоз, дисплазія епітелію шийки матки помірного ступеня



Мал. 5. Пацієнтка О., 28 років. Кольпоскопія.
Проба з 2% водним розчином Люголя. Зб.×6. Адекватна кольпоскопія. Перехідна лінія візуалізується. ЗТ тип 2. Локалізація ураження у межах ЗТ секторально, 2 квадранти, 50% шийки матки. Нижній кератоз, лейкоплакія.
Гістологічно: лейкоплакія, кератоз, дисплазія епітелію шийки матки помірного ступеня

проведення проби Шиллера з водним розчином Люголя, яка ефективно виявляє такі види дисплазії цервікального та вагінального епітелію навіть без кольпоскопічного дослідження та є ефективним засобом візуального контролю дистальної межі ураження. Два основних наслідки, які прослідковуються при діагностиці такої патології акушера-

ми-гінекологами, є пропуск дисплазії кольпоскопічно та, як результат, неадекватне деструктивне «лікування» таких дисплазій виключно у межах явно видимого ураження, іноді неодноразове.

Кератоз при простій кольпоскопії має вигляд прозорих нальотів, схожих на парафінові напливи, гладенькі, з блис-

Визначення ДНК ВПЛ у хворих на легку–помірну дисплазію епітелію шийки матки (абс. число, (P±m,%), 95%CI,%)

Генотип	Досліджувана група (А)		Контрольна група (В)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Низькоонкогенних типів 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70	18* (47,4±8,1) 31,5-63,2	2 (5,3±3,6) 0,5-10,3	16* (42,1±8,0) 26,4 - 57,8	4 (10,5±5,0) 4,85-16,2
Високоонкогенних типів 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82	32* (84,2±5,9) 72,6-95,8	3 (7,9±4,4) 2,6-13,2	30* (79,0±6,6) 66,0-91,9	6 (15,8±5,9) 4,2-27,4

Примітки: сума може перевищувати 100%, оскільки виявляли поєднання генотипів ВПЛ двох груп; * – різниця вірогідна у межах групи, p<0,05.

ком, часто з меншим або більшим підвищенням над оточуючими тканинами, деякою нерівністю поверхні, чіткою межею, подекуди з проявами мозаїки. Кератоз часто супроводжується іншими кольпоскопічними ознаками – папіломатозом та кондиломами. Особливостями проявів кератозу, як і папіломатозу, є те, що такі ураження реагують позитивно на оцтову пробу та не забарвлюються водним розчином Люголя при проведенні проби Шиллера. При обробленні розчином оцтової кислоти відбувається побіління, інколи, у виражених випадках, схоже на щільний оцетово-білий епітелій, але відрізняється від нього тією самою відносною «парафіновою» прозорістю. Кератоз часто супроводжує дисплазію важкого ступеня та початкові форми раку шийки матки, тобто це лише одна з патологічних кольпоскопічних ознак. Виражені кольпоскопічні прояви кератозу на шийці матки часто є клінічними проявами імуносупресивного стану у пацієнтки, в тому числі і спричиненого ВІЛ-інфікуванням або медикаментами. Ніжний кератоз, у свою чергу, часто залишається непоміченим кольпоскопістом при проведенні простої та розширеної кольпоскопії з оцтовою кислотою внаслідок незначного побіління і збереження певної «воскової прозорості» вогнища. Проведення проби Шиллера часто ігнорується дослідниками. При проведенні проби з розчином Люголя ділянки ніжного кератозу не забарвлюються, оскільки в епітелії порушені процеси утворення глікогену, та мають чіткий контур. Така ознака у кольпоскопічній класифікації ІFCPC (Рим, 1990) мала назву «німа йоднегативна ділянка», а у класифікації ІFCPC (Ріо-де-Жанейро, 2011) описується окремо у графі «відношення до забарвлення Люголем». Кератоз може проявлятися в акантотичному та атипичному епітелії (мал. 2–5).

Із кольпоскопічних ознак найчастіше у хворих обох груп при легкій та помірній дисплазії епітелію шийки матки виявляли ніжний кератоз та ніжну лейкоплакію (табл. 2). Кератоз та лейкоплакія супроводжували дисплазію помірного ступеня. Виявляли поєднання двох та більше кольпоскопічних ознак у однієї пацієнтки.

В усіх випадках вірогідної різниці між показниками двох груп не спостерігалось (p>0,05).

Кольпоскопічно лейкоплакія представлена білою плямою з чіткими межами на епітелії шийки матки, піхви, вульви, яку видно неозброєним оком до оброблення діагностичними розчинами. Вогнище ураження може підвищуватися над оточуючим багатшаровим плоским епітелієм. Білий колір лейкоплакії зумовлений зроговінням та потовщенням епітеліального шару. Залежно від інтенсивності цих процесів розрізняють ніжну та грубу лейкоплакію. Ніжна лейкоплакія легко злущується та знімається за допомогою ватного тампону, є проявом дисплазії епітелію шийки матки легкого–помірного ступеня. Груба лейкоплакія має вигляд щільних нальотів, які щільно прилягають до тканин, що розташовані нижче. Часто на одній шийці матки поєднуються ніжна та груба лейкоплакія, що призводить до діагностичних та лікувальних помилок, які проявляються у неповній діагностиці дистальних меж ураження і неповного видалення патологічного вогнища внаслідок невиражених проявів тонкої лейкоплакії. Лейкоплакія не реагує на оцтову кислоту і не забарвлюється водним розчином Люголя, причому йоднегативними є ділянки з проявами як тонкої, так і грубої лейкоплакії. Контури при цьому чіткі. Розміри лейкоплакії бувають різними – від невеликих до широких ділянок, які займають усю поверхню шийки матки та піхви (див. мал. 2–5).

Часто клінічно виявляють поєднання таких кольпоскопічних ознак, як кератоз, лейкоплакія, папіломатоз, кондилома у однієї пацієнтки. Причому спостерігаються комбіновані ураження вульви, піхви, шийки матки.

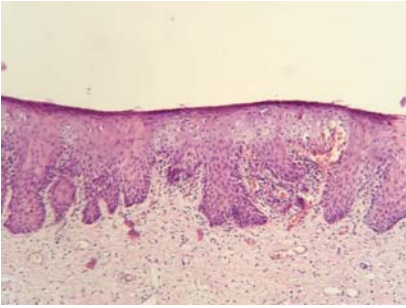
За клінічного та кольпоскопічного висновку «кератоз-лейкоплакія» можна спостерігати різні гістологічні картини, які включають акантоз, потовщення покривного епітелію внаслідок потовщення проміжного шару, паракератоз, гіперкератоз.

Акантоз являє собою занурення епітелію екзоцервіксу у субепітеліальну сполучну тканину внаслідок проліферації

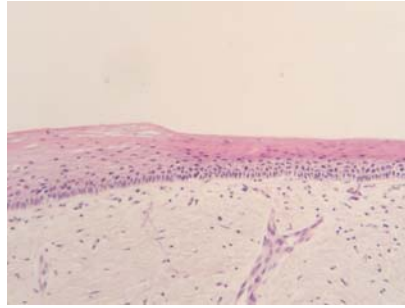
Динаміка кольпоскопічних ознак у хворих на дисплазію епітелію шийки матки легкого та помірного ступенів із проявами кератозу (абс. число, (P±m,%), 95%CI,%)

Динаміка кольпоскопічних ознак		Досліджувана група (А)	Контрольна група (В)
Через 3 тиж після етіотропної терапії	Позитивна	33 (86,8±5,5)* 76,1-97,6	24 (63,2±7,8) 47,8-78,5
	Стабілізація	5 (13,2±5,5)** 2,41-23,9	14 (36,8±7,8) 21,5-52,2
	Прогресування	-	-
Через 6 тиж після хірургічної маніпуляції	Норма	37 (97,4±2,6)* 92,3-100,0	26 (68,4±7,5) 59,1-77,8
	Резидуальні ознаки кератозу	1 (2,6±2,6)* 0-6,8	12 (31,6±7,5) 22,2-40,9

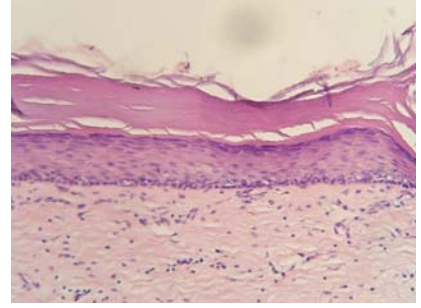
Примітки: * – різниця вірогідна відносно контрольної групи, p<0,05; ** – різниця вірогідна відносно контрольної групи, p<0,1.



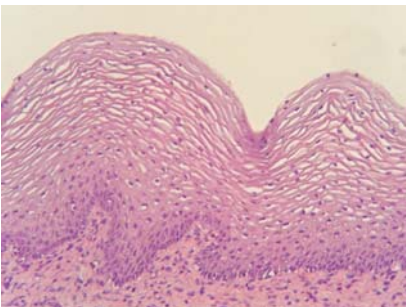
Мал. 6. Мікрофотограма. 36.×100.
Акантоз епітелію шийки матки. Така морфологічна картина кольпоскопічно представлена мозаїкою



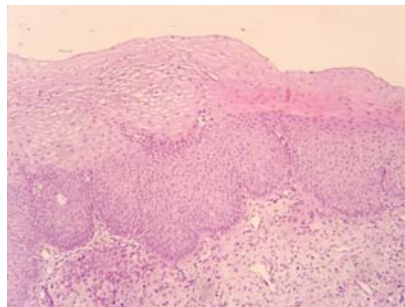
Мал. 7. Мікрофотограма. 36.×100.
Вогнища гіперплазії, дискератозу і тенденція до гіперкератинізації, початок легкої лейкоплакії і легкої дисплазії



Мал. 8. Мікрофотограма. 36.×200.
Важка лейкоплакія, паракератоз



Мал. 9. Мікрофотограма. 36.×200.
Папіломатоз, дискератоз з формуванням за типом плоскої папіломи



Мал. 10. Мікрофотограма. 36.×100.
Гіперплазія, дискератоз, легка лейкоплакія, дисплазія епітелію шийки матки помірного ступеня



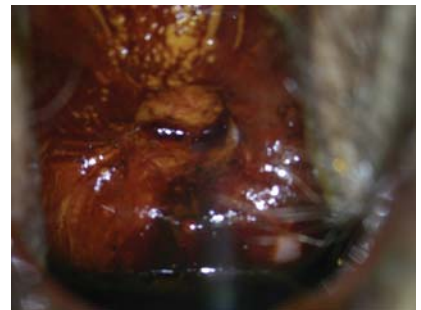
Мал. 11. Пацієнтка П. (група В – контрольна), 26 років. Кольпофотограма. Проба з 5% розчином оцтової кислоти. 36.×6.
Адекватна кольпоскопія. Перехідна лінія візуалізується. ЗТ тип 1. Стан після діатермоексцизії ЗТ та коагуляції шийки матки. Резидуальні явища нижнього кератозу у I–III зонах, циркулярно, 4 квадранти, 100% шийки матки



Мал. 12. Пацієнтка П. (група В – контрольна), 26 років. Кольпофотограма. Проба з 2% водним розчином Люголя. 36.×6.
Адекватна кольпоскопія. Перехідна лінія візуалізується. ЗТ тип 1. Стан після діатермоексцизії ЗТ та коагуляції шийки матки. Резидуальні явища нижнього кератозу у I–III зонах, циркулярно, 4 квадранти, 100% шийки матки. Неоднорідність забарвлення йодом, йодпозитивна пунктація



Мал. 13. Пацієнтка М. (група В – контрольна), 27 років. Кольпофотограма. Проба з 5 % розчином оцтової кислоти. 36.×6.
Адекватна кольпоскопія. Перехідна лінія візуалізується. ЗТ тип 1. Стан після діатермоексцизії ЗТ та коагуляції шийки матки. Резидуальні явища нижнього кератозу у I–III зонах, 2 квадранти, 50% шийки матки



Мал. 14. Пацієнтка М. (група В – контрольна), 27 років. Кольпофотограма. Проба з 2% водним розчином Люголя. 36.×6.
Адекватна кольпоскопія. Перехідна лінія візуалізується. ЗТ тип 1. Стан після діатермоексцизії ЗТ та коагуляції шийки матки. Резидуальні явища нижнього кератозу у I–III зонах, 2 квадранти, 50% шийки матки. Неоднорідність забарвлення йодом, йодпозитивна пунктація

клітин парабазального шару (мал. 6). Гіперкератоз представлений тонкими без'ядерними структурами кератину на поверхні епітелію (мал. 7). Паракератоз – це наявність у поверхневому шарі багатошарового плоского епітелію декількох рядів плоских клітин з пікнотичним ядром та оксифільною цитоплазмою.

Слід зазначити, що паракератоз, гіперкератоз можуть поєднуватися із ЦНН та інвазивною плоскоклітинною карциномою. Прогнозувати морфологічну структуру тканини під пластом кератину неможливо, тому показана прицільна біопсія (мал. 8–10).

До початку лікування обстеження методом комплексного генотипування ДНК ВПЛ методом ПРЛ у напівкількісному форматі виявило у 18 та 16 пацієнток груп А та Б відповідно ДНК ВПЛ низького ступеня онкогенного ризику ($p > 0,05$). ДНК ВПЛ високого ступеня онкогенного ризику виявляли у 32 пацієнток групи А та у 30 – групи В ($p > 0,05$) (табл. 3).

Після закінчення повного курсу лікування негативний результат ПЛР ДНК ВПЛ низького ступеня онкогенного ризику визначали у 94,7 \pm 3,6% пацієнток групи А та у 89,5 \pm 5,0% пацієнток групи В. ДНК ВПЛ високоонкогенних типів не виявляли у 92,1 \pm 4,4% пацієнток досліджуваної групи та 84,2 \pm 5,9% пацієнток контрольної групи.

Елімінація вірусу забезпечується комплексно: як проведенням етіотропного лікування, так і хірургічної діатермоексцизії зони трансформації шийки матки.

Вивчення терапевтичного ефекту через 3 тиж після закінчення етіотропного лікування засвідчило, що у пацієнток досліджуваної групи вірогідно частіше відбувається регрес площі та ступеня ураження епітелію у порівнянні з пацієнтками контрольної групи (табл. 4), прогресування патологічних кольпоскопічних проявів на тлі неoad'ювантної етіотропної терапії зареєстровано не було у жодній з груп. Позитивна кольпоскопічна динаміка, яка проявлялася у зменшенні площі та ступеня вираженості ураження, вірогідно частіше зареєстрована у пацієнток досліджуваної групи А у порівнянні з контрольною (86,8% проти 63,2% відповідно). Установлено, що через 3 тиж після закінчення етіотропного лікування позитивна динаміка ста-

тистично вірогідно збільшується ($\chi^2_1=5,7$; $\phi=0,3$; $RR=1,4$, 95%CI: (1,1–1,8); $p < 0,05$), де ϕ – сила зв'язку або кореляція проведення додаткового лікування та позитивного наслідку; RR – відносний ризик.

Контрольний огляд через 6 тиж після проведення комплексного лікування із застосуванням неoad'ювантної терапії та комбінованої діатермоексцизії зони трансформації з діатермокоагуляцією вогнищ дисплазії засвідчив нормальну кольпоскопічну картину у 97,4% пацієнток з досліджуваної групи та у 68,4% – з контрольної ($p < 0,05$). Резидуальні явища кератозу (див. табл. 4; мал. 11–14) після закінчення повного курсу лікування спостерігалися у 31,6% пацієнток контрольної групи. Включення у неoad'ювантні етіотропні схеми лікування препарату алоферону – Алокіну-альфа статистично значуще краще нормалізує кольпоскопічну картину через 6 тиж після лікування. У групі із застосуванням Алокіну-альфа статистично більше пацієнток мали нормальні кольпоскопічні показники ($\chi^2_1=11,2$; $\phi=0,4$; $RR=1,4$, 95%CI:(1,0–1,8); $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Застосування поєднання препарату Алокін-альфа з препаратами $\alpha 2b$ -інтерферону у формі супозиторіїв на етапі неoad'ювантної етіотропної терапії у комплексному лікуванні пацієнток із дисплазією епітелію шийки матки з проявами кератозу приводить до зменшення площі та ступеня важкості ураження вірогідно частіше у порівнянні зі схемою лікування $\alpha 2b$ -інтерфероном у формі супозиторіїв ($\chi^2_1=5,7$; $\phi=0,3$; $RR=1,4$, 95%CI: (1,1–1,8); $p < 0,05$).

Також встановлено достовірно нижчий рівень резидуальних явищ кератозу на шийці матки у хворих після закінчення комплексного лікування із застосуванням запропонованої схеми у порівнянні зі схемою лікування $\alpha 2b$ -інтерфероном у формі супозиторіїв – у 97,4% пацієнток зареєстровано нормальну кольпоскопічну картину.

У групі із застосуванням Алокіну-альфа більшість пацієнток мали нормальні кольпоскопічні показники ($\chi^2_1=11,2$; $\phi=0,4$; $RR=1,4$, 95%CI:(1,0–1,8); $p < 0,05$).

К вопросу диагностики и лечения дисплазий шейки матки, которые сопровождаются кератозом

Н.Ф. Лигирда, М.С. Кротевич, В.С. Свинцицкий, Л.В. Скорода

Обследовано 76 пациенток с дисплазией эпителия шейки матки легкой и умеренной степени с проявлениями кератоза. На этапе этиотропной неoad'ювантной терапии пациентки распределены на две группы: группа исследования А (38 пациенток) – 20 пациенток с умеренной и 18 пациенток с легкой степенью дисплазии эпителия шейки матки с проявлениями кератоза; группа контроля (В) (38 пациенток) – 20 пациенток с умеренной и 18 пациенток с легкой степенью дисплазии эпителия шейки матки с проявлениями кератоза. В исследуемой группе А пациентки получали терапию препаратом Алокин-альфа по 1 мг подкожно № 6 в сочетании с $\alpha 2b$ -интерфероном в форме супозиториев по 500 000 МЕ дважды в сутки 14 дней. В группе В пациентки получали терапию $\alpha 2b$ -интерфероном в форме супозиториев по 500 000 МЕ дважды в сутки 14 дней. В дальнейшем пациенткам выполняли диатермоэксцизию зоны трансформации шейки матки.

Положительную динамику кольпоскопической картины через 3 нед после окончания курса лечения, которая проявлялась в уменьшении площади поражения и степени выраженности, достоверно чаще регистрировали у пациенток исследуемой группы А (86,8%) по сравнению с пациентками контрольной группы В (63,2%). Кольпоскопическая норма после завершения лечения определена у 97,4% пациенток из группы А, в то время как у 31,6% пациенток группы В кольпоскопически зарегистрированы резидуальные явления кератоза.

Ключевые слова: шейка матки, кератоз, лейкоплакия.

For the diagnosis and treatment cervical dysplasia, which are accompanied by keratosis

N.F. Lygyrda, M.S. Krotevich, V.S. Svintsitskiy, L.V. Skoroda

The study involved 76 patients with dysplasia of cervical epithelium mild to moderate manifestations of keratosis. At causal neoadjuvant therapy of patients divided into two groups: group A (38 patients) – 20 patients with moderate and 18 patients with mild dysplasia of cervical epithelium with the manifestations of keratosis. Group B (38 patients) – 20 patients with moderate and 18 patients with mild dysplasia of cervical epithelium with the symptoms of keratosis. A research group in the patient receiving therapy Allokina-alpha 1 mg subcutaneously № 6 in combination with $\alpha 2b$ -interferon in the form of suppositories, 500 000 IU twice a day 14 days. In group B, patients received therapy $\alpha 2b$ -interferon in the form of suppositories, 500 000 IU twice daily for 14 days. In the future, patients performed excision of the cervical transformation zone.

Evaluation of colposcopic pattern in three weeks after the course showed that significantly more positive trend colposcopic pattern manifested in a decrease in the area and the degree of expression occurs in group A patients (86,8%) compared to 63,2% of patients in group B. The normal colposcopic feature after treatment determined in 97,4% of patients of group A, while in 31,6% of patients in the group are registered colposcopic residual sing keratosis.

Key words: cervix, keratosis, leukoplakia.

Сведения об авторах

Лигирда Наталья Федоровна – отделение онкогинекологии Национального института рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (044) 257-93-15

Кротевиц Михаил Станиславович – отделение патологической анатомии Национального института рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Свиницкий Валентин Станиславович – отделение онкогинекологии Национального института рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Скорода Лариса Викторовна – отделение патологической анатомии Национального института рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 300.
2. Воробйова Л.І. Порівняння терапевтичної ефективності застосування різних лікарських форм препарату альфа-2-інтерферону у хворих на ЦН І та ЦН ІІ / Л.І. Воробйова, Н.Ф. Лигирда // Здоровье женщины. – 2010. – № 5 (51). – С. 42–46.
3. Горпинченко И.И. Рациональная терапия рецидивов папилломавирусных поражений половых органов у мужчин /И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, В.В. Спиридоненко //Здоровье мужчины. – 2015. – № 1 (52). – С. 114–118.
4. Дуда А.К. Применение противовирусного препарата нового поколения Аллокина-альфа в терапии социально значимых вирусных инфекций/ А.К. Дуда, Л.П. Коцюбайло, Н.В. Окружнов //Актуальна інфектологія. – 2014. – № 4 (5). – С. 16–19.
5. Ковчур П.И. Влияние «Аллокина-альфа» на экспрессию маркеров регуляторных лимфоцитов Тreg у больных с хронической папилломавирусной инфекцией/ П.И. Ковчур, Е.К. Олейник, И.Е. Бахлаев, А.В. Чуrows //Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2009. – Т. 11, № 1 (5). – С. 958–961.
6. Кондриков Н.И. Патология матки. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
7. Лигирда Н.Ф. Особливості кольпоскопічної діагностики передраку та початкових форм раку шийки матки / Н.Ф. Лигирда, Л.И. Воробьева, М.С. Кротевиц // Клиническая онкология. – 2011. – № 1 (1). – С. 56–60.
8. Лигирда Н.Ф. Клинико-лабораторное обоснование комплексного лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий/ Лигирда Н.Ф., Воробйова Л.И. // Здоровье женщины. – 2002. – № 4(12). – С. 23–27.
9. Наказ МОЗ України № 236 від 02.04.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при дисплазії та раку шийки матки».
10. Патент (UA) Воробйова Л.І., Лигирда Н.Ф., Воронцова А.Л., Вінницька А.Б. Спосіб лікування передпухлинної патології шийки матки, обумовленої вірусом папіломи людини/ (Україна); Інститут онкології АМН України. – № 52344 А. Україна. 6МПК А 61 К 38/21; Заявл.11.04.2002. Бюл. № 12.
11. Подольський В.В. Скринінговий алгоритм діагностики та лікування папіломавірусної інфекції шийки матки у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я/ В.В. Подольський, В.П. Чернишов, Т.Д. Задорожна// Метод. рекомендації. – К., 2011. – 30 с.
12. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. – 3-е изд., испр. и допол. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 240 с.
13. Bosch EX, Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. din. Pathol. – 2002. – V. 55. – P. 244–265.
14. Dhanawada K.R., Garrett L., Smith P. et al. Characterizations of human keratinocytes transformed by high risk human papillomavirus types 16 or 18 and herpes simplex virus type 2 // J. Gen. Virol. – 1993. – V. 74. – P. 955–963.
15. Harmsel B., Smedts F. et al. Relationship between papillomavirus type 16 in the cervix and intraepithelial neoplasia // Obstet. Gynecol. – 1999. – V. 93. – P. 46–50.
16. Lane S., Wells M. Human papillomavirus, p53 and cervical neoplasia // J. Pathol. – 1994. – V. 172, No. 4. – P. 299–300.
17. Singer A., Monaghan J.M. Lower Genital Tract Precancer. Colposcopy. – 3rd ed. – Elsevier, 2013.
18. Stubenrauch F., Laimins L.A. Human papillomavirus life cycle: active and latent phases // Cancer biology. – 1999. – V. 9. – P. 379–386.
19. Weeler C.E., Yamada T., Hildesheim A., Jenison S.A. Human papillomavirus type 16 sequence variants: identification by E6 and L1 lineage specific hybridization // J. Clin. Microbiol. – 1997. – V. 35, No. 1. – P. 11-19.

Статья поступила в редакцию 21.07.2016