

Камалова Е.Ю., Узлова Т.В.

Сравнительная характеристика лечебного эффекта ультразвуковой кавитации на цервикальную интраэпителиальную неоплазию легкой степени (CIN I) и вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска

Клиника ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, женская консультация, г. Челябинск

Kamalova E. Y., Uzlova T. V.

Comparative characteristics of the therapeutic effect of ultrasonic cavitation for cervical intraepithelial neoplasia mild (CIN I) and human papilloma virus high carcinogenic risk

Резюме

Цель работы: изучить эффективность использования ультразвуковой кавитации в качестве монотерапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени (CIN I) и папилломавирусной инфекции. Проведено обследование и лечение 32 пациенток: с гистологически верифицированной CIN I и без CIN с обнаруженным методом ПЦР вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска. Установлено, что ультразвуковая кавитация может служить альтернативой медикаментозного лечения CIN I, ВПЧ ВКР, а также эктопии цилиндрического эпителия.

Ключевые слова: ультразвуковая кавитация, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека

Summary

Objective: to study the effectiveness of the use of ultrasonic cavitation as monotherapy in cervical intraepithelial neoplasia mild (CIN I) and human papillomavirus infection. The examination and treatment of 32 patients: with histologically verified CIN I and CIN not detected, but with human papillomavirus high carcinogenic risk, detected by PCR. It was found that the ultrasonic cavitation can serve as an alternative to medical treatment CIN I, with HPV WRC and ectopic columnar epithelium.

Keywords: ultrasonic cavitation, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus

Введение

Рак шейки матки является вторым по распространенности раком в мировой женской популяции и, занимая общее 5-е место по распространенности, остается самой актуальной проблемой гинекологической помощи в России. Актуальность эта резко возросла после единодушного признания мировым сообществом ведущей роли ВПЧ в генезе рака шейки матки [1]. При этом основное значение в патогенезе ВПЧ придается не столько факту наличия вируса, сколько времени его персистенции в организме. Только у небольшого числа ВПЧ-инфицированных женщин в конечном счете развивается рак шейки матки, часто при участии дополнительных внешних факторов в цервикальном канцерогенезе. [2] Изменения местного иммунитета, сопровождающие развитие дисбиотических процессов в шейке матки, способствующие реализации генитальных вирусных инфекций, вызывают трудности лечения хронически протекающих инфекционных про-

цессов в шейке матки, приводящих к рецидивированию и прогрессированию цервикальных неоплазий [3]. Медикаментозное лечение сопряжено с риском развития аллергических реакций, дисбиоза, появлением антибиотико-резистентных штаммов бактерий, риском возникновения лекарственной болезни. Физioterапевтические методы позволяют избежать побочных явлений медикаментозной терапии и подипрагмазии [4]. Особое внимание заслуживает применение низкочастотного ультразвука в акушерско-гинекологической практике. Этот вид физического лечебного воздействия давно и успешно используется в оториноларингологии, хирургической практике, в частности, в гнойной хирургии, комбустиологии, флебологии, гастроэнтерологии [5].

Метод ультразвуковой кавитации основан на физико-химических эффектах низкочастотного ультразвука (от 16 до 80 кГц): химический, механический, тепловой эффект и непосредственно сама кавитация – процесс па-

рообразования и последующей конденсации пузырьков пара в потоке жидкости с образованием полостей (кавитационных пузырьков, или каверн).

Благодаря этим свойствам, низкочастотный ультразвук имеет биологические эффекты: бактерицидный, фоноворетический, противовоспалительный, стимулирующий регенерацию тканей, деструктивный [5,6,7].

Целью исследования явилось изучение лечебного эффекта воздействия кавитированной ультразвуком дистиллированной воды на цервикальную интраэпителиальную неоплазию легкой степени (CIN I) и на вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР).

Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 32 пациенток: с гистологически верифицированной CIN I и без CIN с обнаруженным методом ПЦР ВПЧ ВКР в цервикальном эпителии.

Критериями исключения явились: беременность, CIN II, III степени, рак шейки матки, инфекция ВИЧ, острые воспалительные заболевания нижнего и верхнего этажей половых путей. Все женщины дали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование проводилось по единой схеме: анализ жалоб, анамнеза, клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования. Для диагностики генитальных инфекций использовались микроскопия, бактериологическое исследование содержимого влагалища, ПЦР (хламидии, микоплазмы генитальные, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барра, трихомонады, вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска), обследование на биоценоз влагалища; цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, расширенная кольпоскопия, прицельная биопсия шейки матки и гистологическое исследование биоптатов, ультразвуковое исследование органов малого таза.

Пациентки были разделены на 2 группы. В первую группу были включены пациентки с гистологически верифицированной CIN I – 14 человек. Вторую группу составили 18 женщин без CIN с обнаруженным методом ПЦР ВПЧ ВКР в цервикальном эпителии. Процедура ультразвуковой кавитации проводилась всем пациенткам I и II группы с частотой 29 кГц в количестве 5 сеансов ежедневно с длительностью сеанса 3 минуты.

Реализовать этот метод воздействия позволяет отечественный аппарат «Кавитар». Применение данного аппарата рекомендовано федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на аппарат аэрозольной терапии сочетанного мелкодисперсного орошения и ультразвуковой кавитации УЗОЛ-01-«Ч» по ТУ 9444-004-21542662-01. Выдано регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09177 от 09.11.2010г., приказ № 10365-Пр/10. Используется оригинальное вагинальное зеркало (патент на изобретение RU № 201311179А от 20.09.14г. бюл.№26 «Способ профилактики послеродовых гнойно-септических заболеваний, заболеваний влагалища и шейки матки»). Воздействие струйного и

мелкодисперсного орошения и ультразвуковой кавитации при частоте 29 кГц при амплитуде колебаний 5725 мкм. Данная схема предложена и внедрена в Клинике ЮУГМУ. [8].

На протяжении всего исследования не разрешался прием каких-либо антибактериальных и противовирусных препаратов.

Все статистические результаты получены с помощью пакета SPSS13 (Statistical Package for the Social Sciences – SPSS). Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (М), средней ошибки среднего значения (m) для признаков, имеющих непрерывное распределение.

Результаты и обсуждение

Группы были сопоставимы: средний возраст пациенток в I группе составил 31±2 года. Во 2 группе средний возраст был 28±2 года.

В I группе высшее образование имели 71,4% пациенток, средне-специальное – 28,6%. Во II группе – 72,2% и 27,8% соответственно. При этом работающих пациенток оказалось больше в I группе – 78,6% (по сравнению с 55,6% 2 группы), что вполне закономерно, учитывая преобладание во II группе пациенток более молодого возраста. При оценке условий труда работающих пациенток среди вредных факторов выявлены пыль и тяжелые металлы у 2 женщин I группы и 1 из II группы. Во II группе 2 женщины находились в постоянном контакте с дез. растворами.

В анамнезе перенесенные детские инфекции имели 78,6% женщин I группы и 77,8% II группы. Все инфекции были вирусной этиологии – ветряная оспа, краснуха, паротит, корь, скарлатина. При этом значительно преобладала ветряная оспа, остальные инфекции были в единичных случаях. Количество пациенток с наличием в анамнезе нескольких инфекций при этом также было сопоставимо: у 2-х в I группе и у 3-х во II группе. Отягощенный аллергологический анамнез значимо чаще был выявлен в I группе – какие-либо аллергические реакции имелись у 35,7% женщин, тогда как во II группе – только 16,7% (среди факторов – моющие и дезрастворы, антибиотики, пыль, шерсть животных, сезонный поллиноз и пищевая аллергия). Частые ОРВИ (до 2 раз в году) отмечают больше пациенток II группы – 55,6% против 42,9% пациенток I группы.

При изучении соматической патологии более здоровыми оказались пациентки II группы. У них выявлено количество заболеваний 1,5 на 1 человека и 7 человек соматических заболеваний не отмечали вообще, тогда как в I группе – этот показатель составил 2,0 на 1 человека и при этом только 2 человек были соматически здоровы. Обращает на себя внимание преобладание в I группе по сравнению со II группой заболеваний вирусной этиологии (герпетическая инфекция, вирусные гепатиты А, С) – 21,4% и 5,5%; анемии лёгкой степени – 28,6% и 0%; заболеваний мочевыводящих путей – 42,9% и 16,7% соответственно.

Наследственный анамнез отягощен в I группе у 85,7% человек, во II группе у 77,8%. При этом при сравнении онкологического анамнеза несколько больший процент выявлен во II группе пациенток - 50% в сравнении с 41,7% в I группе. Обращает на себя внимание тот факт, что по раку шейки матки анамнез отягощен только у 1 пациентки 37 лет, которая входила во II группу (ВПЧ ВКР без CIN). У неё от запущенного рака шейки матки погибла мама в возрасте 47 лет.

Средний возраст наступления менархе был одинаков в обеих группах: 13,2 и 13,0 лет соответственно, при этом у большинства пациенток обеих групп менструации сразу установились регулярные. Из общего числа пациенток раннее начало половой жизни (до 18 лет включительно) отмечали 92,8% пациенток I группы, тогда как во II группе этот показатель составил только 72,2%. 78,6% пациенток I группы и 88,9% пациенток II группы имели постоянного полового партнёра, при этом регулярная половая жизнь 1-4 раза в неделю составляла 51,1% в I группе и 61,1% во II группе. К моменту обследования больше 3-х половых партнеров имели 71,4% пациенток I группы (максимум 50 у 1 пациентки 31 года) и 77,8% пациенток II группы (максимум 20 у 1 пациентки 25 лет).

Контрацепцию применяли 91,6% пациенток, при этом преобладали барьерные методы контрацепции: у 72,7% пациенток I группы и 68,7% II группы. Остальные принимали гормональные контрацептивы. Использование в анамнезе ВМС было у 2 женщин I группы и у 1 из II группы.

Рожавших пациенток было значительно больше в I группе по сравнению со II группой - 85,7% и 50% соответственно, но при этом доля искусственного прерывания беременности на малом сроке была больше среди пациенток II группы - 55,5% по сравнению с 33,3% в I группе. Обращает на себя внимание больший процент воспалительных заболеваний органов малого таза и ИППП в группе пациенток с CIN - 78,6%, тогда как во II группе этот показатель составил 44,4%. При этом подавляющее большинство заболеваний имело специфическую этиологию (хламидия, уреаплазма, микоплазма, гонорея, генитальный герпес по убыванию в частоте встречаемости).

Патологию шейки матки в анамнезе имели 64,3% пациенток I группы (осложнённая эктопия шейки матки, а также по 1 случаю CIN I и полипа цервикального канала), деструктивное лечение из них было у 33,3% женщин (во всех случаях криодеструкция). Во II группе патология шейки матки в анамнезе встречалась чаще - у 83,3% пациенток (также осложнённая эктопия шейки матки и по 1 случаю CIN I и лейкоплакии шейки матки), деструктивное лечение было у 40% из них (АПК, диатермоэлектрострокоагуляция, лазеротерапия).

В I группе пациенток с гистологически подтверждённой CIN I выявлен вирус Эпштейна-Барра у 1 пациентки (7,1%) и ВПЧ ВКР у 8 пациенток (57,1%). При этом в 25% случаев (2) выявлено сочетание 2 генотипов, в 75% - по 1 генотипу. Преобладал 16 генотип (62,5%), значительно меньше 33 генотип (25%), 52, 31 и 18 генотипы (по 12,5%). В 50% случаев вирусная нагрузка

была повышенной (более 5 логарифмов), в 25% случаев - клинически значимой (от 3 до 5 логарифмов) и так же в 25% - клинически малозначимой (менее 3 логарифмов). Воспалительный характер обзорного мазка выявлен только у 1 пациентки (7,1%). В 100% случаев в бактериологическом посеве из цервикального канала роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры не выявлено. При обследовании на биоценоз влагалища в 85,7% случаев выявлены явления дисбиоза, уменьшение количества лактобактерий. В мазке на цитологию с эндоцервикса и экзоцервикса у 4 пациенток (28,6%) выявлены изменения, характерные для CIN I плоского эпителия, у остальных цитологическая картина без патологии. Всем пациенткам проведена расширенная кольпоскопия. В 92,9% случаев (13 пациенток) имелась аномальная кольпоскопическая картина (поражение I степени в 61,5% случаев, неспецифические признаки в виде йоднегативного участка - в 23,1%, лейкоплакия шейки матки - в 15,4%). При этом в 42,9% имелось сочетание с эктопией шейки матки. Всем пациенткам с аномальной кольпоскопической картиной проведена прицельная биопсия шейки матки и 1 пациентке проведен эндоцервикальный cureтаж (в цитологии CIN I плоского эпителия, при проведении РКС выявлена зона трансформации III типа, нормальная кольпоскопическая картина). В гистологическом заключении кроме очаговой CIN I в 100% случаев обнаружены косвенные морфологические признаки папилломавирусной инфекции (в 1 случае при этом выявлена плоская кондилома шейки матки), в 92,9% признаки кератоза (в цитологии CIN I плоского эпителия, при проведении РКС выявлена зона трансформации III типа, нормальная кольпоскопическая картина). В гистологическом заключении кроме очаговой CIN I в 100% случаев обнаружены косвенные морфологические признаки папилломавирусной инфекции (в 1 случае при этом выявлена плоская кондилома шейки матки), в 92,9% признаки кератоза (в цитологии CIN I плоского эпителия, при проведении РКС выявлена зона трансформации III типа, нормальная кольпоскопическая картина). В гистологическом заключении кроме очаговой CIN I в 100% случаев обнаружены косвенные морфологические признаки папилломавирусной инфекции (в 1 случае при этом выявлена плоская кондилома шейки матки), в 92,9% признаки кератоза (в цитологии CIN I плоского эпителия, при проведении РКС выявлена зона трансформации III типа, нормальная кольпоскопическая картина). В гистологическом заключении кроме очаговой CIN I в 100% случаев обнаружены косвенные морфологические признаки папилломавирусной инфекции (в 1 случае при этом выявлена плоская кондилома шейки матки), в 92,9% признаки кератоза (в цитологии CIN I плоского эпителия, при проведении РКС выявлена зона трансформации III типа, нормальная кольпоскопическая картина).

У пациенток II группы в 100% случаев выявлен ВПЧ ВКР. При этом в 38,9% (7 случаев) выявлено сочетание 2-х и более генотипов. Преобладали 16 (38,9%) и 58 генотипы (33,3%), значительно в меньшем количестве выявлены 31 и 33 генотипы (по 16,7%), 35 и 51 генотипы (11,1%), 39, 52 и 56 генотипы (по 5,6%). В 38,9% случаев вирусная нагрузка была повышенной (более 5 логарифмов), в 33,3% - клинически значимой (от 3 до 5 логарифмов), в 27,8% - клинически малозначимой (менее 3 логарифмов). У 1 пациентки обнаружен цитомегаловирус. Воспалительный характер обзорного мазка выявлен в 27,8% случаев. В бактериологическом посеве из цервикального канала в 100% случаев не выявлено роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры. У подавляющего большинства пациенток II группы (88,9%) цитология с шейки матки была в пределах нормы, по 1 случаю выявлены гиперкератоз (5,6%) и явления CIN II цилиндрического эпителия (5,6%). Всем пациенткам проведена расширенная кольпоскопия. В 1 случае (5,6%) была нормальная кольпоскопическая картина, в 17 случаях (94,4%) - аномальная кольпоскопическая картина (поражение I степени в 58,8%, неспецифические признаки в виде йоднегативного участка - в 35,3%, лейкоплакия

шейки матки – в 5,9% случаев). Сочетание с эктопией цилиндрического эпителия шейки матки выявлено при этом в 41,2% случаев. Всем пациенткам с аномальной кольпоскопической картиной проведено гистологическое исследование – прицельная биопсия шейки матки и в I случае в сочетании с эндоцервикальным кюретажем. В гистологическом заключении в 100% случаев выявлены косвенные морфологические признаки папилломавирусной инфекции, в 100% случаев выявлен цервицит высокой (41,2%), умеренной (35,3%) и слабой (23,5%) степени активности, у 17,6% пациенток – простая лейкоплакия шейки матки. На ультразвуковом исследовании органов малого таза в 44,4% случаев выявлены патологические изменения в виде УЗИ-признаков эндометрита, спаечного процесса органов малого таза, миома матки.

Количественные показатели ВПЧ-теста оценивались в динамике через 1 месяц после проведенного лечения. В I группе в 87,5% случаев отмечена положительная динамика: из них в 28,6% ВПЧ не обнаружен, в 71,4% наблюдалось снижение вирусной нагрузки от 10% до 50% или уменьшение количества генотипов ВПЧ. В 12,5% случаев отмечена отрицательная динамика – нарастание вирусной нагрузки на 11,2%. Кроме того отмечена элиминация вируса Эпштейна-Барра у одной пациентки после проведенного лечения. Во II группе положительная динамика отмечена в 61,1% случаев: из них в 36,4% отмечена полная элиминация ВПЧ, в 63,6% случаев – снижение вирусной нагрузки от 10% до 40% или уменьшение количества генотипов ВПЧ. В 38,9% случаев выявлена отрицательная динамика – нарастание вирусной нагрузки на 10-50%. Нарастание титра ВПЧ отмечено у пациенток с повышенной вирусной нагрузкой, имеющих большое количество половых партнеров в анамнезе (от 6 до 50), при сочетании нескольких генотипов вируса.

Цитологический мазок оценивался в динамике через 2 месяца после лечения. В I и II группах во всех случаях отмечена положительная динамика – цитологическая картина без атипии.

Микроскопия содержимого влагалища оценивалась в динамике через 1 месяц. В I группе в 100% отмечена

положительная динамика, во II группе – в 60% случаев.

У 85,7% пациенток после лечения отмечена положительная динамика биоценоза влагалища.

Расширенная кольпоскопия проведена в динамике через 4-6 месяцев. В I группе нормальная кольпоскопическая картина выявлена в 78,6%, аномальная – в 21,4%, что явилось показанием для повторной прицельной биопсии шейки матки. При этом в гистологическом заключении CIN выявлена только в I случае (у пациентки с 50 половыми партнерами в анамнезе). Эпителлизация эктопии цилиндрического эпителия отмечена в 100% случаев после проведенного лечения. Во II группе нормальная кольпоскопическая картина выявлена в 94,4% случаев, аномальная – в 5,6% (рецидив лейкоплакии шейки матки на фоне персистенции ВПЧ). Эпителлизация эктопии отмечена в 85,7% случаев.

Ни одна из пациенток не отказалась от лечения вследствие плохой переносимости или выраженного дискомфорта.

Заключение

Таким образом, ультразвуковая кавитация может служить альтернативой медикаментозного лечения CIN I и ВПЧ ВКР, а также эктопии цилиндрического эпителия шейки матки. Возможными факторами отсутствия ожидаемого эффекта от лечения могут быть высокая вирусная нагрузка ВПЧ ВКР и наличие нескольких генотипов ВПЧ. Преимуществом метода является хорошая переносимость, возможность использования во время грудного вскармливания, отсутствие экономических затрат со стороны пациентов и медицинского учреждения (используется дистиллированная вода, что также исключает возможность аллергической реакции у пациенток), простая техника выполнения процедуры обученным персоналом.■

Камалова Е.Ю., Узлова Т.В., д.м.н., Клиника ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, женская консультация, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Камалова Елена Юрьевна, тел.: 8-909-089-3237

Литература:

1. Радзинский В.Е., Еремичев Р.Ю. Радиочастотная электрохирургия-безальтернативная технология профилактики рака шейки матки. Медицинский совет. 2013; 85-87.
2. Eyu Gillet, Joris F.A.Meys et al. Association between Bacterial Vaginosis and Cervical Intraepithelial Neoplasia: Systematic Review and Meta-Analysis.2012.
3. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилина Е.С. Иммунокоррекция кавитированными ультразвуком растворами в комплексном лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. 2013; Сборник статей №3; 46-51.
4. Коленова Е.И. Инновационная методика сочетан-

- ного воздействия низкочастотного ультразвука и струйного орошения слизистых оболочек. 2008; Поликлиника; №4; 17-18.
5. Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Лаврентьева И.В. и др. Лечение воспалительных заболеваний женских половых органов с использованием лекарственных растворов, кавитированных низкочастотным ультразвуком. Пособие для врачей. 2013; Екатеринбург – 46с.
6. Макарошкин А.Г., Чернядьев С.А., Айрапетов Д.В., Коробова Н.Ю. Клинические аспекты использования низкочастотного ультразвука в хирургии панкреонекроза. Учебно-методическое пособие. Екатеринбург; УГМА; 2011 – 32с.

7. Киприянова И.И., Узлова Т.В. Оригинальная методика профилактики послеродовых гнойно-септических заболеваний. Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя», Москва 2011, 86-87.
8. Киприянова И.И., Узлова Т.В. Патент на изобретение RU № 201311179А от 20.09.14г. бюл.№26 «Способ профилактики послеродовых гнойно-септических заболеваний, заболеваний влагалища и шейки матки ».