

Медицинская наука и образование Урала. – Тюмень, 2012. – № 3. – Т.13. – С.44–48.

13. Стальная, И.Д. Определение малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Горишвили // Современные методы в биохимии. – Москва, 1977. – С. 66–68.

14. Журавлева, Т. Д. Лабораторные методы исследования состояния активности свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови / Т. Д. Журавлева, С. Н. Суплютов, В. А. Платицын. – Тюмень : Печатник, 2009. – 48 с.

15. Верболович, В.П. Определение активности глутатионредуктазы и супероксиддисмутазы на

биохимическом автоанализаторе / В.П. Верболович, Л.М. Подгорная // Лаб. дело. – 1987. – 2. – С. 17–20.

16. Карпищенко А.И. Определение активности глутатион-s-трансферазы / А. И. Карпищенко // Медицинские и лабораторные технологии : справочник / А. И. Карпищенко. - СПб: Интермедика, 2002. - Т.2. – С. 19-20.

17. Гинекология: национальное руководство / под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., [и др.] Радзинского В.Е., Манухина И.Б. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 1008 с.

МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПРЕИНВАЗИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Каландарова Амина Нуруллаевна

Кандидат медицинских наук

Институт иммунологии и геномики человека

Академии Наук Республики Узбекистан, город Ташкент

METHODS FOR THERAPY OF HPV-ASSOCIATED PRE-INVASIVE DISEASES OF THE CERVIX

Kalandarova Amina Nurullayevna

Candidate of Medical Sciences

Institute of Human Immunology and Genomics

Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

Аннотация. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии являются предраковыми поражениями шейки матки. Ключевым фактором развития рака шейки матки является персистенция и интеграция вируса папилломы человека высокого онкогенного риска. В обзоре представлены современные методы диагностики цервикальных интраэпителиальных неоплазий, методы лечения.

Abstract. Cervical intraepithelial neoplasias are precancerous lesions of the cervix. A key factor in the development of cervical cancer is the persistence and integration of human papillomavirus high oncogenic risk. The review presents modern methods for the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia, treatment methods.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, цитологическое исследование, кольпоскопия, вирус папилломы человека.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, cytological examination, colposcopy, human papillomavirus.

Рак шейки матки, несмотря на наличие сформировавшихся классических подходов в профилактике, диагностике и лечении, остается одной из самых актуальных проблем онкогинекологии. В 2018 году было зарегистрировано около 570 000 новых случаев этого заболевания. Ежегодно от рака шейки матки умирает более 311 000 женщин.

Ежегодно по Республике Узбекистан диагностируется в среднем 2844 новых случаев онкогинекологической патологии, что из общего числа злокачественных новообразований (ЗН) составляет 13,5%. Среди онкогинекологической патологии в 2016 г. наибольшее число больных зарегистрировано с раком шейки матки (РШМ) — 1465, годовой показатель (ГП) заболеваемости — 4,6, СП — 9,2. При этом ГП смертности по республике в 2016 году по всем локализациям ЗН

составил 43,8 на 100 тысяч населения, от РШМ ГП — 2,5, СП — 5,1. Наибольшими эти показатели были в Андижанской — 10,2, Хорезмской — 6,9, Наманганской областях — 6,7, г. Ташкенте — 6,8 и Каракалпакстане — 5,9, заболеваемость/смертность 1,8. Динамическое их изменение характеризуется стабильным ростом заболеваемости и накоплением контингента больных. Наименьшие показатели отмечались в Сырдарьинской — 2,5, Сурхандарьинской — 2,9, Кашкадарьинской областях — 3,0. Возрастной пик приходится на 45-59 лет, процент больных в III и IV стадиях остается высоким, что требует изучения онкоэпидемиологической ситуации в зависимости от территории выявления. Факт увеличения числа заболевших свидетельствует о низком уровне медико-просветительской работы, проводимой среди населения, об отсутствии онкологической

настороженности у гинекологов и недостаточном внимании, уделяемом лечению фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, а также о низком уровне сексуальной культуры населения, связанной с отсутствием должной информации о роли контрацептивных средств в профилактике инфекций, передающихся половым путем. В последние годы на острие проблемы вирусного канцерогенеза шейки матки переместилась папилломавирусная инфекция человека, расцениваемая как наиболее частый вид инфекции, передаваемый половым путем [1, с.192; 2, с.179]. Основным способом профилактики РШМ – своевременное выявление фоновых, особенно предраковых процессов, и их лечение. Не менее важно использование барьерных средств контрацепции, препятствующих распространению инфекций, передающихся половым путем, к которым относят и папилломавирусную инфекцию [3, с.349].

Современные методы лечения патологии шейки матки, развившейся на фоне инфекции вирусом папилломы человека (ВПЧ-инфекции), включают системную и местную иммунокорректирующую терапию [9, с.215], а также различные методики деструкции патологического очага [7, с.49; 8, с.47]. Высокая частота сочетанной гинекологической патологии у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией обуславливает необходимость комплексного подхода к решению проблемы, поскольку несмотря на разнообразие применяемых методик, противовирусный эффект терапии до настоящего времени остается невысоким, а имеющиеся схемы лечения не приводят к снижению частоты развития РШМ.

Цель исследования — оценка эффективности комплексной двухэтапной методики терапии ВПЧ-ассоциированных преинвазивных заболеваний шейки матки у пациенток активного репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследуемую группу составили 120 женщин с дисплазией шейки матки в возрасте от 23 до 40 лет, в том числе с CIN I — 30, CIN II — 43, CIN III — 47 пациенток. Средний возраст женщин составил $34 \pm 2,6$ года. В комплекс диагностических мероприятий, помимо стандартных клинико-лабораторных обследований, были включены расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование мазков с экзоцервикса, зоны трансформации и цервикального канала, морфологическое исследование биопсийного материала тканей шейки матки, цервикального канала и эндометрия, исследование микрофлоры влагалищного содержимого, определение pH содержимого влагалища, молекулярно-биологическое тестирование на ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), определение онкобелка E7 в крови, определение гормонального статуса методом иммуноферментного анализа (ИФА) на 2—3-й день менструального цикла (МЦ),

ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез на 5—7-й день МЦ.

Результаты и обсуждение. Лечение 78 больных с дисплазией шейки матки (основная группа) проводилось в два этапа. Первым этапом лечения больных после нормализации биотопа влагалища явилась деструкция (при CIN I) или эксцизия (при CIN II—III) патологического очага на шейке матки. Перед хирургическим этапом назначался препарат местного действия в виде вагинальных свечей «Клазин», состав: 90 мг активного компонента поликрезулена или полиметилена-мета-крезолсульфоновой кислоты, вспомогательные вещества- полиэтиленгликоль 1500 и вода. Данный препарат выпускается фирмой «Джиангсу Фаревер» (КНР). Уникальностью данного препарата является его избирательное действие на пораженные ткани, не воздействуя на здоровые. Высокая кислотность препарата pH 2,0-3,0 поддерживает нормальную кислую среду влагалища. Препарат обладает антибактериальным, антимикотическим, трихомонацидным и кровоостанавливающим эффектами, ускоряет эпителизацию тканей влагалища. Суппозитории Клазин активно действуют на грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибки, анаэробные бактерии, *Trichomonas vaginalis* и *Candida albicans*, некоторые вирусы. Показаниями к применению препарата являются:

- Эрозии шейки матки и влагалища;
- Воспалительные заболевания влагалища и шейки матки;
- Цервицит (усиление влагалищных выделений) при различных инфекциях;
- Вагиниты, вызванные *Trichomonas vaginalis* и *Candida albicans*;
- Генитальный зуд;
- Изъязвления;
- Кровотечения после проб для гистологического исследования, после удаления полипов, гипертрофии слизистой оболочки.

На втором этапе всем пациенткам основной группы в течение 3—6 мес назначался отечественный препарат Биофлазид. Критериями эффективности терапии служили нормализация кольпоскопической картины, отсутствие атипических клеток при цитологическом исследовании, элиминация возбудителя по данным ПЦР-теста, улучшение других показателей репродуктивного здоровья (характера биотопа влагалища, менструальной функции, состояния эндометрия и молочных желез).

Биофлазид- комплексное соединение растительных протеинов и флавоноидов в гликолизированной форме. Состав: 1 мл препарата содержит жидкий экстракт (1:1) травы щучки дернистой, травы вейника наземного, содержащий не менее 0,32 флавоноидов в перерасчете на рутин и не менее 0,3 мг суммы карбоновых кислот в перерасчете на яблочную кислоту. Вспомогательные вещества: этанол 96%.

Основными действующими веществами Биофлазида являются флавоноиды, которые содержат молекулы флавоноидных кислородсодержащих гетероциклов с разными активными заместителями в ароматических кольцах и высокой степенью гликолизирования. В организме имеет место действие не одного фенола-флавоноида, а эффект системы биохимических превращений с присутствием высокоактивных промежуточных продуктов радикалов.

Фармакологические свойства:

1. Противовирусное действие:

-подавление вирусспецифичных ферментов тимидинкиназы и ДНК-полимеразы в вирусинфицированных клетках, что приводит к снижению способности к репликации вирусных белков или полному ее блокированию и, как следствие, препятствует размножению вирусов.

2. Иммунокорригирующее действие:

- увеличение продуцирования эндогенного альфа- и гамма-интерферонов до физиологически и генетически обусловленного уровня отдельного организма; стимулирует неспецифическую резистентность организма, повышая захватывающие, поглощающие и переваривающие способности нейтрофилов;

- апоптозомодулирующее действие: ускоряет вхождение вируспораженных клеток в стадию апоптоза, способствует более быстрой элиминации пораженных клеток из организма.

Препарат используется внутрь каплями, нанесенными на кусочек сахара или хлеба за час до еды или после еды по 10 капель 2-3 раза в сутки. Для приготовления вагинальных тампонов разводят 1,5 мл препарата в 10 мл физраствора 2 раза в день в течении 10-14 дней.

Сопутствующей гинекологической патологии не имели лишь 13,1% обследованных пациенток с дисплазией шейки матки. Миома матки диагностирована у 17,9% больных, воспалительные процессы в матке и придатках — у 54,1%, эндометриоз — у 21,2%. Число случаев сопутствующего первичного и вторичного бесплодия составило 22,2%. Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи отмечены у 26,1% женщин, ановуляция — у 25,6%, аномальные маточные кровотечения — у 34%, нарушения менструальной функции по типу недостаточности лютеиновой фазы цикла — у 17,8%. Гиперандрогения диагностирована у 27,9%, повышение инсулинорезистентности — у 29,6% больных. Признаки мультифолликулярных яичников, по данным УЗИ, выявлены у 30,8% обследованных, гиперплазия эндометрия — у 33,9%.

У 87,9% пациенток с преинвазивной патологией шейки матки обнаружена патология молочных желез. В структуре патологии преобладали явления фиброзно-кистозной мастопатии — у 30,5% больных и фибромы молочных желез — у 26,7%. Частота выявления фиброзной мастопатии и кист была одинаковой —

по 20%. Явления галактореи отмечены у 18,3% женщин, повышенная концентрация пролактина в крови — у 16,1%. У 5 (2,8%) пациенток диагностирован сочетанный рак молочной железы.

Была сопоставлена структура гинекологической патологии у пациенток с различной степенью дисплазии шейки матки. При дисплазии тяжелой степени частота воспалительных процессов внутренних половых органов достоверно превышала таковую среди обследованных с CIN I (49,2 и 17,5%; $p < 0,01$). Миома матки при дисплазии умеренной и тяжелой степени диагностировалась достоверно чаще (24,3 и 33,6% соответственно), чем при легкой — 17,5%; $p < 0,05$. Нарушения менструальной функции отмечены у 31,7% женщин с CIN I, что реже по сравнению с этой патологией при CIN II и CIN III (48,6 и 46,3% соответственно; $p < 0,05$). Гиперпластические процессы в эндометрии (ГПЭ) имели 33,3% женщин с дисплазией умеренной степени и 32,8% — с тяжелой степенью дисплазии эпителия шейки матки, что достоверно чаще по сравнению с таковыми у женщин с CIN I (16%; $p < 0,05$). Атипичная гиперплазия эндометрия (АГПЭ) в анамнезе диагностирована и пролечена у 1,6% пациенток с CIN II, у 4,5% — с CIN III, при CIN I она не диагностировалась. Первичное и вторичное бесплодие чаще имело место при умеренной и тяжелой дисплазии по сравнению с легкой: 24,3 и 28,2% против 13,3%; $p \leq 0,01$. Эндометриоз диагностирован у 14,2% пациенток с CIN I, что несколько реже, чем при CIN II (25,7%), и достоверно реже, чем при CIN III (30,9%; $p \leq 0,01$). Число случаев гиперандрогении при CIN I (35%) было ниже, чем при дисплазии умеренной и тяжелой степени: соответственно 48,6% ($p < 0,05$) и 50,9% ($p \leq 0,001$).

При обследовании у 64% женщин с CIN I патология эндометрия отсутствовала. При умеренной дисплазии данный показатель был значительно ниже (33,3%; $p < 0,05$), а при тяжелой степени CIN был наиболее низким — 13,4% ($p \leq 0,001$). Гиперплазия эндометрия при тяжелой степени дисплазии диагностировалась достоверно чаще, чем при CIN I (40,3 и 10,0% соответственно; $p \leq 0,001$). Атипичная гиперплазия эндометрия при CIN I не встречалась, а среди пациенток с CIN II составила 3,2%, при CIN III — 4,5%.

Показатели pH влагалища более 4,5 при CIN III выявлены у 70,1% женщин, что чаще по сравнению с пациентками, имевшими CIN I (50%; $p \leq 0,01$). Уменьшение числа лактобактерий возрастало с 26% при CIN I до 32,9% при CIN II и 42,7% при CIN III ($p < 0,05$ при сравнении показателей при CIN I и CIN III). Дисбиоз влагалища был диагностирован у 34% пациенток с CIN I, что реже по сравнению с таковым при CIN II и CIN III (61,9 и 68,6%; $p < 0,05$).

Высокая частота сопутствующих гиперпластических процессов у женщин с тяжелыми формами дисплазии позволяет

рассматривать эти состояния в качестве факторов риска опухолевой трансформации шейки матки и обуславливает необходимость углубленного обследования больных с включением в комплекс обследования УЗИ органов малого таза и молочных желез, оценки состояния эндометрия, показателей гормонального статуса и микробиома влагалища при выборе лечебной тактики.

По данным кольпоскопии, через 3 мес при CIN I нормальная кольпоскопическая картина отмечена у 85% обследованных, воспалительные изменения — у 17%. Воспалительная цитограмма зарегистрирована у 16,7% пациенток. После лечения при выраженной дисплазии шейки матки (CIN II—III) через 3 мес нормальная кольпоскопическая картина отмечена у 73% пациенток, число воспалительных изменений составило 21,3%. Цитограмма не имела патологических изменений у 68,9% женщин, число случаев воспаления при цитологическом исследовании составило 20,7%. Выраженные изменения цитограммы (клетки типа ASCUS или дисплазия) обнаружены у 3 (10,4%) обследованных. Этим пациенткам повторно произведена биопсия шейки матки, подтвердившая диагноз CIN II.

Через 6 мес после лечения нормальная кольпоскопическая картина отмечена у 86,4% женщин, перенесших лечение по поводу дисплазии, признаки воспаления имелись у 13,5% пациенток. Выраженных аномальных цитограмм не обнаружено. Достоверных различий в частоте выявления воспалительных изменений на шейке матки в зависимости от степени тяжести перенесенной дисплазии не выявлено.

Через 9 мес после лечения нормальная кольпоскопическая картина зарегистрирована у 84,8% пролеченных женщин. Изменения на шейке матки в виде смещения зоны трансформации в цервикальный канал отмечены у 6,3% женщин с CIN II—III, перенесших экцизию шейки матки. Число случаев обнаружения ретенционных кист и деформации шейки матки в этой группе составило соответственно 14,3 и 7,3%.

При CIN I после проведения лечения через 3, 6 и 9 мес результаты ПЦР-теста были отрицательными у 100% обследованных в основной и контрольной группах. При CIN II—III положительные результаты ПЦР-теста через 3 мес после лечения отмечены у 7,3% женщин, через 6 мес (сразу после завершения этапа реабилитации) — у 3,1%, спустя 9 мес у всех (100%) женщин после сочетанной терапии и проведением реабилитации результаты ПЦР-теста были отрицательными.

После завершения второго этапа лечения (через 6 мес) среди пациенток основной группы нормализация показателей pH произошла у 95,1% женщин, в контрольной группе — у 80,7%; $p < 0,05$. Умеренный дисбиоз влагалища в основной группе диагностирован у 11,7% обследованных,

в контрольной группе — у 24,1%; $p < 0,05$. Выраженные изменения микробиома отмечены у 2,9% пациенток основной и у 7,8% контрольной группы ($p < 0,05$).

Повышенное содержание пролактина в крови после проведения двухэтапного лечения отмечалось достоверно реже, чем в контрольной группе (соответственно 5,9 и 15,3%; $p < 0,05$). Гиперандрогения после лечения сохранялась в основной группе после проведенной терапии у 11,8% пациенток, что достоверно реже по сравнению с этим показателем в контрольной группе (26,9%; $p < 0,05$). Повышенный индекс инсулинорезистентности отмечен у женщин основной группы достоверно реже по сравнению с таковым в контрольной группе (10,7 и 28,2% соответственно; $p < 0,01$).

Дисменорея после лечения в основной группе отмечалась реже по сравнению с таковой в контрольной (10,8 и 26,9%; $p < 0,05$), нарушения менструальных функций по типу ановуляции сохранялись у 9,8% женщин основной и у 26,9% контрольной группы ($p < 0,05$). Мы полагаем, что в основе данных изменений лежит нормализация липидного обмена и синтеза половых стероидов в результате применения мультитаргетной и парентеральной гормонотерапии.

По данным УЗИ, положительная динамика состояния эндометрия, уменьшение признаков спаечного процесса, нормализация структуры яичников отмечены у 87,3% пациенток основной и у 74,7% контрольной группы ($p < 0,05$). Отсутствие динамики по данным УЗИ гениталий отмечено соответственно у 12,7 и 16,7% женщин, отрицательная динамика имела место только у пациенток контрольной группы — 3,6%. Признаки гиперплазии эндометрия по данным УЗИ после лечения отмечены у 8,8% пациенток основной и 22,9% женщин контрольной группы ($p < 0,05$).

Клиническое улучшение состояния молочных желез (снижение и купирование симптомов мастодинии, уменьшение нагрубания и болезненности молочных желез) отмечено в основной группе чаще по сравнению с этими данными в контрольной группе: 91,1 и 78%; $p < 0,05$. Положительная динамика состояния молочных желез по данным УЗИ в виде уменьшения кистозного компонента, снижения плотности железистого и фиброзного компонентов, уменьшения участков гиперплазированной ткани зарегистрирована у 87,5% женщин основной и у 52% контрольной группы ($p < 0,05$). Отсутствие динамики и отрицательная динамика по данным УЗИ в контрольной группе отмечена соответственно у 29,5 и 5,1% женщин, что больше, чем в основной группе (15,7 и 0%; $p < 0,05$). После проведения двухэтапного лечения явления галактореи сохранялись у 6,7% пациенток основной группы, в контрольной группе отмечались значительно чаще — у 17,3% больных ($p < 0,05$).

Выводы

1. Включение в комплекс лечебных мероприятий иммунокорригирующей терапии обеспечивает высокую эффективность лечения преинвазивной патологии шейки матки.

2. Проведенное исследование доказывает необходимость комплексного лечения CIN умеренной и тяжелой степеней. Своевременно проведенное патогномичное лечение считается эффективной профилактикой развития злокачественных процессов в ШМ.

Список литературы:

1. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. В помощь практикующему врачу. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 192 с.
2. Киселева В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — М., 2004. — 179 с.
3. Киселева В.И., Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Любина Л.В., Безяева Г.П., Панарина Л.В., Замулаева И.А. Инфицирование вирусом папилломы человека и прогноз РШМ. Вопросы онкологии. 2014; с.348—351.

4. Короленкова Л.И., Брюзгин В.В. Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN II-III/преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных. Акушерство и гинекология. 2011; с.68—74.

5. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки. Практическая онкология. 2010; с.66—73.

6. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ 2012; с.192.

7. Роговская С.И., Лопатина Т.В., Оламова А.О. Физиохирургические методы диагностики и лечения патологии шейки матки. Ж. Жіночий «Лікар». 2010; с. 48—52.

8. Трушина О.И., Новикова Е.Г., Костин А.А., Асратов А.Т., Муминов Ж.Б., Трушин А.А. Фотодинамическая терапия в профилактике ВПЧ-ассоциированных рецидивов рака шейки матки. Гинекология. 2010; с.46—48.

9. Русакевич П.С. Системный патогенетический подход к диагностике и лечению предраковых заболеваний шейки матки / П.С. Русакевич, К.И. Шмак // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. - Мн., 2004. - С. 215.

ORGANIC NEURO-PSYCHIC DISSOCIATIONS AS A RESULT OF MANGANESE-CONTAINING SUBSTANCE ABUSE

Nosatovsky I.A., D. M.

*FSBI "The Serbsry National Medical Research Center of Psychiatry and Drug Addiction",
Ministry of Health, Moscow, Russia*

ОРГАНИЧЕСКИЕ НЕРВНОПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА КАК РЕЗУЛЬТАТ МАРГАНЕЦСОДЕРЖАЩИХ НАРКОМАНИЙ

Носатовский И.А.

доктор медицинских наук

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии
им. В.П. Сербского» МЗРФ, Москва, Россия*

Summary. The reasons and constant consequences of abuse of the drugs which contain manganese, having the nature of stable psychological frustration are analyzed. The clinical symptomatology of patients in relation to their functional inability is assessed. Drug addiction motives as well as the timeline of disability are defined. Addictive causes of illness entail important social significance to the problem of psychological consequences. The priority of medical prevention is determined by a low performance of pharmacotherapy of chronic toxic damage.

Аннотация. Анализируются причины и стойкие последствия злоупотребления наркотиками, содержащими марганец, имеющие характер стойких нервно-психических расстройств. Оценивается клиническая симптоматика больных в соотношении с их функциональной несостоятельностью. Определены мотивы наркотизации и сроки возникновения нетрудоспособности. Аддиктивные причины заболевания придают проблеме нервнопсихических последствий важное социальное значение. Приоритетность медицинской профилактики детерминирована низкой эффективностью фармакотерапии хронических токсических поражений.

Keywords: encephalopathy, manganese, drug addiction, neuro-psyhic implications.

Ключевые слова: энцефалопатия, марганец, наркомания, нервно-психические осложнения.

В настоящее время в России популярны стимулирующие наркотические средства, в том числе кустарные препараты эфедрина и производные фенилпропаноламина (ФПА). В 80 годы страна была охвачена эфедриновой

наркоманией, а позже, - пристрастием к производным ФПА. (9). Обе наркотические «эпидемии» были связаны со злоупотреблением веществами структурно близкими к эфедрону и псевдоэфедрину. Стойкие неврологические