

Комплексное лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с HPV-инфекцией

Н.С. Луценко, И.А. Евтерева, М.Н. Киосова

Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Было проведено комбинированное лечение 42 пациенткам с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN I–III), которые ассоциируются с ВПЧ-инфекцией. Возраст женщин составлял $28 \pm 2,3$ года. Лечение начинали с тиролона (Лавомакса) по схеме: 125 мг 1 раз в день на 1, 2-й день лечения, затем каждые 48 ч, всего 10 таблеток. На 5-9-й день менструального цикла проводили петлевую электроэксцизию и продолжали лечение тиролоном каждые 48 ч еще 10 таблеток. Курсовая доза составляла 2,5 г. Через 3 мес после комбинированного лечения у 95,2% пациенток наступила полная эпителизация шейки матки с положительной пробой Шиллера и нормальной цитogramмой. У 55% пациенток, инфицированных HPV, через 6 мес произошла полная элиминация вируса, еще у 45% наблюдалось снижение вирусной нагрузки ВПЧ высокого онкогенного риска до уровня низкой, что позволило прогнозировать низкий риск рецидива дисплазии и высокую эффективность предложенного лечения.

Ключевые слова: шейка матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, лечение, анализ.

Диагностика и лечение заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), не теряют своей актуальности из-за значительной инфицированности населения, высокой контагиозности этого инфекта и способности вызывать поражения высокой степени риска. При проведении массовых скрининговых исследований ВПЧ обнаруживается у 40–50% сексуально активных мужчин и женщин. D.R. Brown, O. Legge (2002) считают, что вероятность заражения ВПЧ при половом контакте может достигать 60–67% [5]. Частота инфицирования прямо пропорциональна числу половых партнеров: при наличии одного полового партнера ВПЧ выявляется у 17–21% женщин, при наличии 5 и более партнеров – у 69–83% [7]. Наибольшая распространенность ВПЧ-инфекции наблюдается у женщин в возрасте до 30 лет. Наличие ВПЧ повышает риск развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) у женщин старшего возраста [10].

Среди здоровых женщин наиболее часто встречаются ВПЧ 16-го типа, в 1,5–2 раза реже – ВПЧ 18-го типа. Суммарно на долю этих двух типов приходится 45% от общего числа выявляемых типов ВПЧ. Исследования Международной ассоциации по биологическому изучению рака шейки матки (РШМ) (IBSCC) показали, что ВПЧ 16-го и 18-го типов содержатся в 97% образцов РШМ.

Инфекция, вызванная ВПЧ, характеризуется непрерывной репликацией и распространением вируса и сопровождается ранними патологическими изменениями (CIN I). В большинстве случаев до 75% LSIL (CIN I) спонтанно регрессирует. Хроническая инфекция, вызванная ВПЧ высокого онкогенного риска, сопровождается интеграцией вирусного генома в геном клетки человека с последующей конститу-

тивной экспрессией вирусных белков E6 и E7. Экспрессия этих онкобелков является функционально необходимой для начала и поддержания болезни, поскольку E6 связывается и направлен на p53 для деградации, а E7 направлен на pRb. Вирусная интеграция была выявлена при поражениях шейки матки высокого риска HSIL (CIN II, CIN III), при интраэпителиальном поражении, которое является непосредственным предшественником инвазивного рака. Интраэпителиальная неоплазия, вызванная ВПЧ, является неактивной, и не во всех случаях HSIL прогрессирует в инвазивное заболевание. Все зависит от состояния иммунной системы у женщины. Так, спонтанный регресс CIN II/ CIN III за сравнительно короткий срок – 6 мес наблюдался в 30–40% случаев [3,9,11]. При CIN II/CIN III, вызванной ВПЧ 16-го типа, частота спонтанного регресса ниже и составляет приблизительно 25% [3,9,11]. Повышение клеточного иммунного ответа на ранние белки E6 и E7 ВПЧ может привести к гибели «бессмертных» клеток и тем самым предотвратить развитие инвазивного заболевания [8].

Поэтому для эффективной борьбы с ВПЧ и предотвращения рецидивов интраэпителиальных поражений шейки матки после лечения большое значение имеет состояние иммунной системы женщины и нормализация изменений в клеточном и гуморальном звене иммунитета.

Важно не только качественное выявление ВПЧ с идентификацией его генотипа у пациентки, но и количественное определение вирусной нагрузки в реальном времени. ПЦР real-time позволяет дифференцировать клинически значимые количества ВПЧ от малозначимых, прогнозировать вероятность возникновения рецидива интраэпителиального поражения шейки матки.

В Украине традиционно используется трехэтапная схема лечения дисплазий шейки матки согласно Приказу МЗ Украины № 676 от 31.12.2004. При непосредственном лечении патологического очага на шейке матки целесообразнее использовать комбинированные методы лечения (сочетание методов радикального удаления патологического очага с противовоспалительным и иммуномодулирующим лечением).

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины существует множество препаратов, оказывающих иммуномодулирующее действие. Наше внимание привлек Лавомакс (тилорон), стимулирующий образование в организме α -, β -, γ -интерферонов, восстанавливающий соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры, ингибирующий трансляцию вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репликация вирусов.

Целью исследования было изучить клиническую эффективность комбинированного лечения (радиоволновая эксцизия в сочетании с тилороном) женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN I–III).

Степень вирусной нагрузки у наблюдавшихся пациентов

Типы HPV	Вирусная нагрузка		
	высокая (>10 ⁷ копий/мл)	средняя (10 ⁵ -10 ⁷ копий/мл)	низкая (<10 ⁵ копий/мл)
16/18	7 (16,7%)	12 (28,6%)	9 (21,4%)
45/56	3 (7,2%)	5 (14,3%)	2 (9,5%)
31/33	0	2 (4,8%)	0

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 42 пациентки с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN I–III), ассоциированными с ВПЧ-инфекцией, которым проводилось комбинированное лечение выявленной патологии. Возраст женщин составил 28,7±2,3 года. Среди всех пациенток было 23 женщины с CIN I, 15 – с CIN II и 4 пациентки – с CIN III. Все женщины были инфицированы ВПЧ. До радиоволновой эксцизии аппаратом Surgitron® патологически измененного эпителия шейки матки пациенткам назначался тиролон (Лавомакс) по схеме: 125 мг (1 таблетка) 1 раз в день на 1, 2-й день лечения, затем каждые 48 ч, всего 10 таблеток. На 5–9-й день менструального цикла проводили петлевую электроэксцизию (ПЭЭ) и продолжали лечение тиролоном каждые 48 ч еще 10 таблеток. Курсовая доза составила 2,5 г.

Пациентки были обследованы согласно Приказу МЗ Ук-раины № 676: проведено цитологическое исследование мазков с поверхности экзо- и эндоцервикса. Выполнена простая и расширенная кольпоскопия, в 100% случаев выявлена аномальная кольпоскопическая картина. Всех пациенток обследовали на инфекции, передаваемые половым путем, методом ПЦР цервикальных мазков. Генотип ВПЧ и вирусную нагрузку определяли методом ПЦР real-time с повторным контролем через 6 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных цитологического исследования цервикальных мазков было установлено: у 30,9% (13) женщин выявлена цитограмма воспаления, у 23,8% (10) имелись реактивные изменения эпителия экзоцервикса, у 28,6% (12) были выявлены клетки с кератозом, у 33,3% (14) – CIN I, у 23,8% (10) – CIN I–II и у 4,8% (2) пациенток – CIN II–III.

Из инфекций, передающихся половым путем, носительство вируса простого герпеса (HSV) 1/2 типов обнаружено у 69% (29) пациенток, хламидиоз – у 23,8% (10), микоплазменная инфекция – у 33,3% (15), трихомониаз – у 9,5% (4). У 42,9% (18) пациенток патологии шейки матки сопутствовал бактериальный вагиноз.

ВПЧ-инфекция выявлена у всех 42 пациенток. При этом среди HPV преобладали 16/18 типы (66,7%), 10 (23,8%) пациенток были инфицированы 31/33 типами, 2 (4,8%) – 45/56 типами и 2 (4,8%) – HPV низкого онкогенного риска.

Вирусная нагрузка представлена в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что 23,8% обследованных имели высокую вирусную нагрузку 16/18 и 45/56 генотипами HPV и соответственно высокий риск возникновения РШМ, 47,6% пациенток – среднюю вирусную нагрузку, что является косвенным подтверждением наличия CIN.

При проведении простой и расширенной кольпоскопии у всех пациенток была выявлена аномальная кольпоскопическая картина. Нежный ацето-белый эпителий с элементами мозаики в пределах зоны трансформации определялся у 14 (33,3%) пациенток, у 5 (11,9%) – густой ацето-белый эпителий в зоне трансформации, у 8 (19%) пациенток были выявлены элементы нежной пунктации и нежной мозаики в

Таблица 2

Результаты патоморфологического исследования материала, полученного при ЭЭП

Патоморфологическое заключение	Количество пациенток
Пролиферирующий эндоцервикоз	24 (57,1%)
Рецидивирующий эндоцервикоз	9 (21,4%)
Лейкоплакия	12 (28,6%)
CIN I	23 (54,8%)
CIN II	15 (35,7%)
CIN III	4 (9,5%)
Плоская кондилома	3 (7,2%)
Хронический цервицит	18 (42,9%)

пределах зоны трансформации, а у 3 (7,2%) эти элементы располагались за пределами зоны трансформации, у 5 (11,9%) женщин определялась грубая мозаика, у 3 (7,2%) – грубая пунктация в пределах зоны трансформации, у 4 (9,5%) – белые мономорфные ободки вокруг выводных протоков желез, у 18 (42,9%) пациенток были определены немые йоднегативные участки на поверхности экзоцервикса, у 3 (7,2%) пациенток – кондиломы шейки матки. Итак, наличие выше описанных кольпоскопических картин заставило заподозрить у пациенток дисплазию эпителия шейки матки различной степени тяжести.

Учитывая наличие аномальных кольпоскопических картин, инфицирование пациенток HPV, патологические изменения цитограмм, всем пациенткам было решено произвести лечебно-диагностическую ПЭЭ аппаратом «Сургитрон®». У пациенток с признаками экзо- и эндоцервицита проведению ПЭЭ предшествовал курс общего и местного противовоспалительного лечения этиотропными антибактериальными препаратами. Полученный материал после ПЭЭ отправили на гистологическое исследование.

Результаты морфологического исследования биопсийного материала представлены в табл. 2.

После ПЭЭ пациентки продолжили прием тиролона по описанной схеме.

Кольпоскопия была проведена через 1,5 мес после ПЭЭ. У 83,3% (35) пациенток диагностирована полная эпителизация экзоцервикса с положительной пробой Шиллера. У 16,7% имелась неполная замедленная эпителизация, связанная с рецидивом воспалительного процесса во влагалище и шейке матки либо с нарушением гормонального фона, что потребовало дополнительного назначения местного противовоспалительного лечения, коррекции гормонального фона.

Через 3 мес у 95,2% пациенток наступила полная эпителизация шейки матки с положительной пробой Шиллера и нормальной цитограммой.

Вирусная нагрузка была определена у всех пациенток через 6 мес после лечения. Только у 2 (4,8%) наблюдавшихся, инфицированных 16/18 типами HPV, сохранилась высокая

вирусная нагрузка, они составляют группу высокого риска по рецидиву цервикальной интраэпителиальной неоплазии. У 4 женщин, имевших высокую вирусную нагрузку 16/18 типами, она трансформировалась в низкую, еще у 1 с 16/18 типами и 3 – с 45/56 произошла элиминация ВПЧ. Из 19 пациенток со средней вирусной нагрузкой у 12 (63,2%) она трансформировалась в низкую, у 7 (36,8%) произошла элиминация HPV спустя 6 мес после лечения. У 81,8% пациенток с низкой вирусной нагрузкой произошла элиминация вируса, у 18,2% она сохранилась на прежнем уровне.

ВЫВОДЫ

Итак, можно констатировать, что у 55% пациенток, инфицированных HPV, спустя 6 мес после комбинированного лечения шейки матки по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии произошла полная элиминация вируса, еще у 45% наблюдалось снижение вирусной нагрузки ВПЧ высокого онкогенного риска до уровня низкой, что позволяет спрогнозировать низкий риск рецидива дисплазии. Это демонстрирует высокую эффективность комбинированного лечения (сочетание ПЭЭ аппаратом «Сургитрон®» с иммуномодулятором тиролоном) цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с HPV высокого онкогенного риска.

Комплексне лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій, асоційованих з HPV-інфекцією

Н.С. Луценко, І.О. Євтерєва, М.Н. Кіосова

Було проведено комбіноване лікування 42 пацієнткам з первікальними інтраепітеліальними неоплазіями (CIN I–III), що асоціюються з ВПЧ-інфекцією. Вік жінок становив 28±2,3 року. Лікування починали з тіролоном (Лавомакс) за схемою: 125 мг 1

раз на день на 1, 2-й день лікування, потім кожні 48 год, всього 10 пігулок. На 5–9-й день менструального циклу проводили петлеву електроексцизію і продовжували лікування тіролоном кожні 48 год ще 10 пігулок. Курсова доза становила 2,5 г.

Через 3 міс після комбінованого лікування в 95,2% пацієнток настала повна епітелізація шийки матки з позитивною пробєю Шиллера і нормальною цитогомамою. У 55% пацієнток, інфікованих HPV, через 6 міс сталася повна елімінація вірусу, ще в 45% спостерігалася зниження вірусного навантаження ВПЧ високого онкогенного ризику до рівня низькою, що дозволило спрогнозувати низький ризик рецидиву дисплазії і високу ефективність запропонованого лікування.

Ключові слова: шийка матки, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, вірус папіломи людини, лікування, аналіз.

Complex treatment the cervical intraepithelial neoplasia, associated with HPV

N.S. Lutsenko, I.A. Yevterieva, M.N. Kiosova

The combined treatment to 42 patients with the cervical intraepithelial neoplasia (CIN I-III) associated with the HPV was carried out. The age of women made 28,7±2,3 years. Treatment began with tirolone (Lavomax) according to the scheme: 125 mg once a day on 1, the 2nd day of treatment, then each 48 hours, only 10 tablets. For 5–9 day of a menstrual cycle carried out LEEP (loop electrosurgical excision procedure) and continued treatment tirolone each 48 hours of 10 more tablets. The course dose made – 2,5 g.

In 3 months after the combined treatment at 95,2% of patients there came a full epithelisation of a neck of a uterus with Schiller's positive test and the normal cytogramme. 55% of the patients infected with HPV, 6 months later had a full elimination of a virus, at 45% decrease in virus loading of HPV of high onkogeny risk to level low was observed that allowed to predict low risk of recurrence of a cervical intraepithelial neoplasia and high efficiency of the offered treatment.

Key words: cervix, cervical intraepithelial neoplasia, human papilloma virus, treatment, analysis.

Сведения об авторах

Луценко Наталья Степановна – Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 69071, г. Запорожье, ул. Бочарова, 11. E-mail: vena03@ukr.net.

Євтерєва Інна Алексєєвна – Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 69071, г. Запорожье, ул. Бочарова, 11.

Кіосова Марина Николаевна – Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 69071, г. Запорожье, ул. Бочарова, 11.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. – В кн.: Патология шейки матки и генитальные инфекции. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 87–93.
2. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 385 с.
3. Радзинский В.Е. Радиохирургическое лечение доброкачественных заболеваний шейки матки. – М., 2000.
4. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. – СПб., 2004. – 480 с.
5. Brown D.R., Legge D., Qadadri B. Distribution of human papillomavirus types in cervicovaginal washings from women evaluated in a sexually transmitted diseases clinic // Sex Transm Dis. – 2002. – V. 29. – P. 763–768.
6. Castle P.E., Schiffman M., Wheeler C.M., Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2 // Obstet

- Gynecol. – 2009 Jan. – V. 113 (1). – P. 18–25.
7. Critchlow C.W. et al. Determinants of cervical ectopia and of cervicitis – age, oral contraception, specific cervical infection, smoking, and douching, American journal of obstetrics and gynecology, 173(2), 1995, pp. 534-543
8. Kenter G.G., Welters M.J., Valentijn A.R. et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia // N Engl J Med. – 2009. – Nov 5. – V. 361 (19). – P. 1838–1847.
9. Moscicki A.B., Ma Y., Wibbelsman C. et al. Rate of and risks for regression of

- cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women // Obstet Gynecol. – 2010 Dec. – V. 116 (6). – P. 1373–1380.
10. Sawaya G.F., Sung H.Y., Kearney K.A. et al. Advancing age and cervical cancer screening and prognosis // J AM GER SO. – 2001. – V. 49 (11). – P. 1499–1504.
11. Trimble C.L., Piantadosi S., Gravitt P. et al. Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA phenotype // Clin Cancer Res. – 2005. – V. 11. – P. 4717–4723.

Статья поступила в редакцию 09.04.2013

ЛАВОМАКС

МАКСИМУМ імунокорекції



Для застосування у лікуванні:

- уrogenітальних інфекцій
- запальних захворювань уrogenітального тракту

Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів.

Виробник: «Нижфарм», Росія. Р.П. UA/737501/01 від 08.02.2013 видане МОЗ України.

Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.

Препарат має протипоказання. Можливі побічні дії: алергічні реакції, диспептичні явища, короточасний озноб.

Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці недоступному для дітей.

STADA
C I S