

ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

© 2011 П.И. Ковчур, И.Е. Бахлаев

Петрозаводский государственный университет

Поступила в редакцию 04.10.2011

Исследование посвящено изучению эффективности изолированного лазерного лечения на аппарате «Ланцет-2» (1 группа) и в комплексе с иммуномодулирующим препаратом аллокин-альфа (2 группа) предопухолевых заболеваний шейки матки у 177 женщин. В 52% наблюдений до начала лечения в соскобах эпителия и биоптатах шейки матки выявлены генотипы вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска, в 48% – ВПЧ не выявлена. Эффективность лазерного лечения патологии шейки матки с ВПЧ-инфекцией составила 95,7%, без ВПЧ – 85,7%. Применение противовирусной терапии позволяет предупредить рецидивы папилломавирусных заболеваний шейки матки.

Ключевые слова: *предопухолевые заболевания шейки матки, ВПЧ-инфекция, лазерное лечение, аллокин-альфа*

Ведущим этиологическим фактором возникновения рака шейки матки (РШМ) является персистирующая инфекция вирусом папилломы человека (ВПЧ). При этом развитие опухоли является многоступенчатым процессом, выражающимся в переходе дисплазии шейки матки в преинвазивный и далее инвазивный РШМ, и составляет от 10 до 15 лет [9]. Поэтому своевременное выявление и лечение предопухолевых поражений шейки матки является надежной профилактикой РШМ [1]. За последние годы произошли изменения в методах лечения патологии шейки матки. Наряду с диатермохирургическим и криохирургическим методами применяются лазерные технологии [3, 5]. Основными свойствами лазерного излучения являются высокая точность, абластичность, асептичность производимых вмешательств, бескровность операций, способность к стимуляции репаративных процессов [10]. По данными N. Jansag и соавт. [11] при воздействии хирургического лазера до 90% происходит удаление внутриэпителиальных поражений шейки матки и отмечено снижение вирусной нагрузки [12]. Вместе с тем исследования последних лет показали, что только локальное воздействие не избавляет пациентку от ВПЧ-

инфекции из-за значительного числа мультифакториальных поражений [4-6]. Поэтому в программу лечения предопухолевых заболеваний шейки матки предлагается включать противовирусную терапию [2, 7].

Цель исследования: изучить влияние иммуномодулирующего лечения препаратом аллокин-альфа на результаты лазерного лечения предопухолевых заболеваниями шейки матки.

Материалы и методы исследования. Проведен проспективный анализ 177 наблюдений. Клиническое обследование включало проведение кольпоскопии, цитологического и гистологического исследований, определение инфекций передаваемых половым путем (ИППП), ВПЧ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), теста «ВПЧ высокого канцерогенного риска без определения типа (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59), количественное исследование». Критерии включения в исследование: 1) наличие у женщин патологии шейки матки по данным клинического, кольпоскопического обследований шейки матки, влагиалища или вульвы с учетом результатов ПЦР-диагностики на ВПЧ-инфекцию; 2) информированное письменное согласие участия пациентки в исследовании.

Выделено 2 клинические группы (табл. 1): 1 – пациентки с осложненными псевдоэрозиями, кондиломатозом, лейкоплакиями шейки матки и цервикальными интраэпителиальными неоплазиями 1 и 2 степени (CIN) с ВПЧ-инфекцией (n=92); 2 группа – пациентки с патологией шейки матки без ВПЧ-инфекции (n=85).

Ковчур Павел Иванович, кандидат медицинских наук, доцент курса онкологии кафедры госпитальной хирургии. E-mail: pkovchur@mail.ru

Бахлаев Иван Егорович, доктор медицинских наук, заведующий курсом онкологии кафедры госпитальной хирургии. E-mail: bie@sampo.ru

Таблица 1. Заболевания шейки матки в группах исследования

Заболевания шейки матки	Группы исследования (n=177)	
	1 группа - с ВПЧ-инфекцией (n=92)	2 группа – без ВПЧ-инфекции (n=85)
осложненная псевдо-эрозия, эктропион, кондиломатоз, лейкоплакия шейки матки	63 (68,5%)	82 (96,5%)
цервикальные интра-эпителиальные неоплазии дисплазии 1 и 2 степени (CIN)	29 (90,6%)	3 (3,5%)
Всего (n=177)	92 (100%)	85 (100%)

В 1 группе у 92 (52%) пациенток до начала лечения в соскобах эпителия и биоптатах шейки матки выявлены генотипы ВПЧ-инфекции: генотип 16 – 57 (62%), генотип 18 – 8 (8,7%), генотип 33 – 8 (8,7%), генотип 31 – 12 (13,0%), генотип 31+33 – 1 (1,1%), генотип 6, 11, 74 – 6 (6,5%). Таким образом, у 86 (93,5%) пациентов найдены высокоонкогенные штаммы (16, 18, 31, 33). Наиболее часто в 62,0% случаев выявлялся 16 тип ВПЧ. В виде моноинфекции – только один тип ВПЧ определялся у 85 (92,4%) пациенток, ассоциация 2-х типов ВПЧ зарегистрирована у 7 пациенток.

Всем 177 женщинам выполнялась лечение шейки матки хирургическим аппаратом «Ланцет-2» по стандартной методике. Использовали импульсно-периодический режим лазерного излучения мощностью 7-10 Вт, диаметр светового пятна 0,5 мм, длительность импульса 0,1-0,3 с, длительность паузы 0,05 с. Плотность энергии, адекватная для испарения и коагуляции тканей, составила 700-100 Дж/см². В 1 клинической группе после лазеродеструкции пациенткам с ВПЧ-инфекцией (n=92) дополнительно проведено лечение препаратом аллокин-альфа (1 мг 6 раз через день, подкожно). Оценка эффективности лазерного лечения шейки матки на фоне комплексной терапии проводилась с помощью ПЦР-контроля, цитологического и кольпоскопического исследований через 3, 6 месяцев и 1 год от начала лечения.

Аллокин-альфа – первый представитель новой группы противовирусных препаратов природного происхождения на основании действующего вещества аллоферон, выделенный из клеток иммунной системы насекомых семейства Calliphoridae. Препарат аллокин-альфа является индуктором синтеза эндогенных

интерферонов и активатором функциональной активности естественных НКТ-лимфоцитов, что связано с непосредственным усилением цитотоксической активности этих клеток [9].

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациенток составил 22,4±2,7 года (от 18 до 44 лет), 80,8% – в возрасте до 30 лет. Возраст начала половой жизни у женщин был 17,5±2,1 года (от 15 до 27 лет), из них 36 (20,3%) вступали в половые контакты до 16 лет. Среди наблюдаемых женщин нерожавшие составляли большинство – 153 (86,4%). При изучении гинекологического анамнеза у женщин нарушения менструального цикла выявлены у 22 из 145 (15,2%) и 5 из 32 (15,6%) в 1 и 2 группах исследования. После воздействия СО₂-лазера на шейку матки в 7 наблюдениях отмечено восстановление регулярного менструального цикла. Среди обследованных женщин (177) в анамнезе у 26 (14,7%) патология шейки матки рецидивировала после различных методов воздействия, из них у 14 (53,8%) пациенток ранее использовался криохирургический метод, у 7 (26,9%) – химическая коагуляция, у 5 (19,2%) – электрохирургический метод лечения. При обследовании на ИППП и неспецифические заболевания инфекционной патологии выявлены: уреаплазмоз – в 20,9% (37), микоплазмоз – в 15,3% (27), хламидиоз – в 15,8% (28), бактериальный вагиноз – в 21,5% (38), гонорея – в 2,3% (4) и сифилис – в 0,6% (1) наблюдений. Всем пациенткам с учетом данных обследования проведена комплексная противовоспалительная терапия.

Таблица 2. Частота выявления аномальных кольпоскопических признаков и других образований шейки матки

Параметры кольпоскопии	1 группа (n=92)		2 группа (n=85)	
	абс	%	абс	%
ацетобелый эпителий	26	28,3	18	21,2 6
мозаика	19	20,6	7	8,21
пунктуация	27	29,3	12	14,1
атипические сосуды	8	8,7	0	0
эктопия шейки матки, кондиломы шейки матки + кондиломы вульвы	12	13,0 4	12	14,1
эктопия шейки матки с зоной трансформации	0	0	36	42,4 1
Всего	92	100	85	100

При осмотре шейки матки при помощи зеркал и расширенной кольпоскопии у пациентов 1 группы в 100% случаев нами выявлены аномальные кольпоскопические образования (АКО) (мозаика, пунктуация, ацетобелый эпителий, атипичные сосуды) и другие образования (кондиломы, лейкоплакии шейки матки),

во 2 группе – у 57,6% (табл. 2). Всем обследуемым проведено цитологическое исследование эпителиальных клеток шейки матки с окраской мазков гематоксилином и эозином по Майеру со сравнительной оценкой по Папаниколу, системе ВОЗ и Bethesda System [13] (табл. 3).

Таблица 3. Результаты цитологических исследований у пациенток с ВПЧ-инфекцией (n=92)

Цитологическая оценка		Bethesda System	Папаниколу	
норма		33 (36,9)	1 класс	33 (36,9)
воспалительные изменения (лейкоцитарная инфильтрация, кокковая флора)		12 (13,04)	2 класс	30 (32,6)
плоскоклеточная атипия неопределенная (ASCUS), полиморфные изменения (дискариоз, метаплазия)		11 (11,95)		
HPV изменения (койлоцитоз)		7 (7,6%)	3 класс	29 (31,5)
дисплазия легкой степени (CIN 1)	LSIL	15 (16,3)		
дисплазия средней степени (CIN 2)	HSIL	14 (15,2)		
дисплазия тяжелой степени (CIN 3)	HSIL	0	4 класс	0
карцинома in situ	AIS	0		
инвазивная карцинома		0	5 класс	0
адекватный мазок		92 (100)	92 (100)	

Примечание: здесь и далее в скобках – показатели в процентах

В результате проведенного цитологического исследования у 30 пациенток (32,6%) выявлены неопределенные полиморфные изменения мазка (2 класс мазка по системе Папаниколу), у 31,5% (29) отмечен 3 класс мазка по Папаниколу и у 36,9% (33) пациенток изменений в цитологическом составе мазка не

обнаружено (табл. 3). Во 2 группе (n=85) пациенток цитологическая картина представлена в таблице 4. С учетом того, что при расширенной кольпоскопии у 153 (86,4%) женщин отмечены аномальные кольпоскопические образования, то в этих зонах выполнена прицельная биопсия (табл. 5).

Таблица 4. Результаты цитологических исследований у пациенток без ВПЧ-инфекцией (n=85)

Цитологическая оценка		Bethesda System	Папаниколу	
норма		35 (41,2)	1 класс	35 (41,2%)
воспалительные изменения (лейкоцитарная инфильтрация, кокковая флора)		33 (38,8)	2 класс	47 (55,3%)
плоскоклеточная атипия неопределенная (ASCUS), полиморфные изменения (дискариоз, метаплазия)		14 (16,5)		
HPV изменения (койлоцитоз)		0	3 класс	3 (3,5)
дисплазия легкой степени (CIN 1)	LSIL	3 (3,5)		
дисплазия средней степени (CIN 2)	HSIL	0		
дисплазия тяжелой степени (CIN 3)	HSIL	0	4 класс	0
карцинома in situ	AIS	0		
инвазивная карцинома		0	5 класс	0
адекватный мазок		85 (100)	85 (100)	

Таблица 5. Патология шейки матки по данным морфологического исследования (n=177)

Гистологический диагноз	1 группа (n=92)		2 группа (n=85)	
	абс.	%	абс.	%
стационарный эндоцервикоз	34	36,95	29	47,5
эндоцервикоз с воспалением	5	5,4	2	3,3
эндоцервикоз + кондиломы шейки матки	12	13,0	12	19,7
лейкоплакия + эндоцервикоз с парацератозом	12	13,0	15	24,6
интраэпителиальная неоплазия шейки матки 1 степени	15	16,3	3	4,91
интраэпителиальная неоплазия шейки матки 2 степени	14	15,2	0	0
Всего	92	100	61	100

В 1 группе (n=92) у пациентов через 3 месяца после комплексного лечения (лазерная деструкция + Аллокин-альфа по 1,0 мг 6 раз через день подкожно) отмечено отсутствие ВПЧ и клиническое излечение по данным ПЦР-контроля, цитологического и кольпоскопического исследований в 95,7% (88) случаев

(табл. 6). В 4 (4,3%) случаях через 3 месяца была выявлена ВПЧ-инфекция в клинически малозначимых концентрациях вируса (менее 3lg на 10⁵ клеток), через 6 месяцев – в 1 наблюдении, при цитологическом мазке класса 1 и нормальной кольпоскопической картине и продолжено диспансерное наблюдение.

Таблица 6. Эффективность лазерного лечения в группах исследования

Группы исследования	С ВПЧ-инфекцией (n=92)		Без ВПЧ-инфекции (n=85)	
	полное выздоровление	частичное выздоровление	полное выздоровление	частичное выздоровление
осложненная псевдоэрозия, эктропион, кондиломатоз, лейкоплакия шейки матки (n=145)	61 (96,8)	2 (3,2)	70 (85,4)	12 (14,6)
цервикальные интраэпителиальные неоплазии 1 и 2 степени (n=32)	27 (93,1)	2 (6,9)	2 (66,7)	1 (33,3)
Всего (n=177)	88 (95,7)	4 (4,3)	72 (84,7)	13 (15,3)

У пациенток 2 группы без ВПЧ-инфекции (n=85) клиническая эффективность лазерной деструкции без вирусной терапии составила 84,7%. В 13 (15,3%) наблюдениях отмечена неполная эпителизация и йод-негативные зоны, что потребовало повторной лечения шейки матки. В целом, общая эффективность лазерного лечения в группе исследования составила 90,4%. В то же время необходимо отметить, что эффективность комплексного лечения с использованием иммуномодулирующей терапии у женщин с предопухольными заболеваниями шейки матки и ВПЧ-инфекцией составила 95,7% и 84,7% без их применения.

Выводы: результаты комплексного лечения заболеваний шейки матки с применением лазерной деструкции и препарата аллокина-

альфа показали целесообразность проведения противовирусного лечения, что позволяет предупредить рецидивы папилломавирусных заболеваний шейки матки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Аирафян, Л.А.* Возможные пути реорганизации первичной медико-санитарной помощи в гинекологии в аспекте эффективной ранней диагностики рака репродуктивных органов / *Л.А. Аирафян, И.Б. Антонова, И.О. Басова* и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. № 4. С. 57-63.
2. *Григорьева, И.Н.* Противовирусное лечение в комплексной терапии эпителиальных дисплазий и преинвазивного рака шейки матки / *И.Н. Григорьева, А.Г. Кедрова, О.А. Глазкова* // Опухоли репродуктивной системы. 2007. № 3. С. 54-57.

3. *Ежов, В.В.* Некоторые биофизические аспекты ИК-лазерной терапии шейки матки / *В.В. Ежов, А.М. Торчинов, А.В. Гейниц* и др. // Лазерная медицина. 2008. Т. 12, вып. 3. С. 15-17.
4. *Захинова, Н.Н.* Мониторинг женщин – носительниц вируса папилломы человека с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки / *Н.Н. Захинова, Н.Э. Атаханова, Б.К. Ирисбаев, Н.Н. Ганпарова* // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. № 1. С. 55-58.
5. *Ланцевич, Т.П.* Фотодинамическая терапия фотоном цервикальных интраэпителиальных неоплазий II-III степени / *Т.П. Ланцевич, Ю.П. Истомин, В.Н. Чалов* // Лазерная медицина. 2009. Т. 13, вып. 3. С. 30-35.
6. *Baseman, J.G.* The epidemiology of human papillomavirus infections / *J.G. Baseman, L.A. Koutsky* // Journal of Clinical Virology. 2005. Vol. 32. (Suppl. 1). P. 16-24.
7. *Carcia-Hernandes, E.* Regression of papilloma high-grade lesion (CIN2 and CIN3) is stimulated by therapeutic vaccination with MVA E2 recombinant vaccine / *E. Carcia-Hernandes, J.L. Gonsales-Sanches, A. Andrade-Manzano* et al. // Cancer Gen. Ther. 2006. Vol. 13. P. 592-597.
8. *Chernysh, S.I.* Antiviral and antitumor peptides from insects / *S.I. Chernysh, S.I. Kim, G. Bekker* et al. // Proceedings of National academy of science of USA. 2002. Vol. 9, № 20. P. 12628-12632.
9. *Doorbar, J.* Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer // Clinical Science. 2006. Vol. 110. P. 525-541.
10. *Fambrini, M.* CO₂ lazer cylindrical excision or standard re-conization for persistent high-grade cervical intraepithelial neoplasia (HG-CIN) women of fertile age / *M. Fambrini, C. Penna, A. Pieralli* et al. // Anticancer Res. 2008. Vol. 28, № 6b. P. 3871-3875.
11. *Jancar, N.* Efficacy of three surgical procedures in eliminating high-risk human papillomavirus infection in women with precancerous cervical lesions / *N. Jancar, S. Rakar, M. Poljak* et al. // Eur. J. Gynaec. Oncol. 2006. Vol. 27. P. 239-242.
12. *Klobucar, A.* The treatment of cervical dysplasia with laser / *A. Klobucar, Z. Hrgovic, D. Bukovic* et al. // Med. Arh. 2004. Vol. 58, № 6. P. 355-357.
13. *Solomon, D.* The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology / *D. Solomon, D. Davey, R. Kurman* et al. // Jama. 2002. Vol. 287, № 16. P. 2114-2119.

INFLUENCE OF IMMUNE MODULATING THERAPY ON RESULTS OF LASER TREATMENT OF UTERUS NECK PRETUMORAL DISEASES

© 2011 P.I. Kovchur, I.E. Bakhlaev

Petrozavodsk State University

Research is devoted to studying the efficiency of isolated laser treatment on device "Lancet-2" (1 group) and in a complex with immune modulating preparation of allokin-alpha (2 group) of uterus neck pretumoral diseases at 177 women. In 52% of supervision before the beginning of treatment in epithelium scrapes and uterus neck biopates are revealed genotypes of human papilloma virus (HPV) of high cancerogenic risk, in 48 % – HPV isn't revealed. Efficiency of laser treatment the uterus neck pathology with HPV-infection has made 95,7 %, without HPV – 85,7 %. Application of antiviral therapy allows to warn relapses of uterus neck HPV-diseases.

Key words: uterus neck pretumoral diseases, HPV-infection, laser treatment, allokin-alpha

Pavel Kovchur, Candidate of Medicine, Associate Professor of the Oncology Course at the Hospital Surgery Department. E-mail: pkovchur@mail.ru

Ivan Bakhlaev, Doctor of Medicine, Chief of the Oncology Course at the Hospital Surgery Department. E-mail: bie@sampo.ru