

ТІЛОРОН ТА $\alpha 2b$ -ІНТЕРФЕРОН У ЛІКУВАННІ ДИСПЛАЗІЙ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ ЛЕГКОГО І ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ З ПОШИРЕННЯМ НА СКЛЕПІННЯ ТА СТІНКИ ПІХВИ

ВСТУП

У відповідності до вітчизняних та зарубіжних посібників із лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, терапія проявів інфекції, зумовленої вірусом папіломи людини (ВПЛ), повинна відповідати наступним вимогам: медикаментозна терапія, деструкція, попередження розвитку ускладнень, зменшення числа рецидивів, покращення якості життя пацієнтів [4]. Нині найбільш ефективною є комбінована терапія – узгоджене застосування фізичних та медикаментозних методів, яке об'єднує місцеве лікування та використання різних системних неспецифічних протівірусних та імуномодуючих препаратів (інтерферонів та їх індукторів) [1–7, 9].

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Препарати інтерферонів як компонент комплексної терапії для лікування передраку та початкових форм раку шийки матки у клініці Національного інституту раку (м. Київ) ми застосовуємо з 1997 р. як у формі субепітеліальних цервікальних ін'єкцій, так і у формі вагінальних супозиторіїв. За цей час розроблено чимало схем та режимів комплексної терапії передраку та початкових форм раку шийки матки. Як показано у наших дослідженнях, неоад'ювантне застосування препаратів інтерферону в комплексній медикаментозній терапії призводить до зменшення ступеня тяжкості та площі ураження на шийці матки [1, 6, 7, 9].

Актуальним питанням у лікуванні передракової патології шийки матки є дисплазії епітелію з поширенням на склепіння та стінки піхви. Основна проблема лікування таких пацієнток полягає в технічній неможливості повної деструкції зони ураження з огляду на те, що дисплазія шийки матки поширюється на стінку піхви, зона ураження має велику площу, а коагуляція стінки піхви на великій площі технічно пов'язана з можливими серйозними ускладненнями як під час проведення операції, так і у віддалений період. Стандартна терапія із застосуванням виключно препаратів інтерферону, як при лікуванні епітеліальних дисплазій шийки матки, у цієї групи пацієнток не є ефективною.

Тому актуальним є пошук науково обґрунтованих оптимальних та ефективних поєднань медикаментозних засобів впливу на ВПЛ та імунний статус пацієнтки з метою підвищення ефективності неад'ювантної терапії згаданих форм передраку шийки матки, що має сприяти максимальній клінічній регресії площі ураження епітелію шийки матки та піхви і створити умови для подальшого адекватного проведення

електрохірургічного лікування в межах здорових тканин.

Серед неспецифічних протівірусних засобів за рівнем безпеки та діапазоном терапевтичних ефектів заслуговує на увагу препарат тілорону – Лавомакс, який є синтетичною сполукою класу флуоренонів. Це ароматичні вуглеводи синтетичного походження, які відрізняються порівняно простою будовою і відсутністю антигенної активності. Флуоренони мають високу інтерферонопродукуючу активність. Синтез інтерферонів Т-клітинами відбувається без участі макрофагів як допоміжних клітин. Тілорон (Лавомакс) індукує синтез α -, β - та γ -інтерферонів, стимулює проліферацію та диференціювання клітин кісткового мозку із залученням механізмів вродженого та адаптивного імунітету. Універсальний спектр дії характеризує і протівірусну активність флуоренонів. Встановлено, що тілорон (Лавомакс) має властивість міцно зв'язуватися з ДНК- та РНК-рибонуклеопротеїдами, пригнічує процеси синтезу вірусних нуклеїнових кислот та інгібує процеси реплікації вірусів. Тим самим проявляється пряма протівірусна активність стосовно широкого спектра вірусів: грипу, гепатиту, групи вірусів герпесу, папіломавірусів, аденовірусів та інших [2, 4].

Тілорон (Лавомакс) поєднується з іншими засобами традиційного лікування вірусних захворювань, в т. ч. з інтерферонами, що потенціює обопільний позитивний терапевтичний ефект. Відповідно його фармакологічна протівірусна дія дозволяє очікувати на кращі результати комплексного лікування різних форм ВПЛ-інфекції, а саме на скорочення часу лікування та кількості пролонгацій і рецидивів хвороби.

Мета дослідження – вивчити терапевтичну ефективність застосування $\alpha 2b$ -інтерферону у формі вагінальних супозиторіїв і тілорону у комплексному лікуванні пацієнток із дисплазією легкого та помірного ступеня з поширенням на склепіння та стінки піхви на першому етапі комплексного медикаментозного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 62 пацієнтки з гістологічно верифікованою дисплазією епітелію шийки матки легкого та помірного ступеня з поширенням на склепіння та стінки піхви. Усім пацієнткам проведена проста та розширена кольпоскопія із застосуванням 5% розчину оцтової кислоти та 2–3% водного розчину Люголя, цитологічне дослідження шийки матки, прицільна біопсія з трьох точок, включаючи ектоцервікс та стінки піхви з гістологічним дослідженням. Оцінку кольпоскопічної



Н.Ф. ЛИГИРДА

к. мед. н., ст. наук. співробітник
відділення онкогінекології
Національного інституту раку
МОЗ України

В.С. СВИНЦИЦЬКИЙ

д. мед. н., завідувач відділенням
онкогінекології НІР МОЗ України

Н.П. ЦИП

д. мед. н., ст. наук. співробітник
відділення онкогінекології НІР
МОЗ України

С.В. НЕСПРЯДЬКО

к. мед. н., ст. наук. співробітник
відділення онкогінекології НІР
МОЗ України

Контакти:

Лигирда Наталя Федорівна
Національний інститут раку МОЗ
України, відділення онкогінекології
03022, Київ, Ломоносова, 33/43
тел.: +38 (063) 614 75 35
e-mail: lygyrda@ua.fm

картини проводили відповідно до класифікації Міжнародної федерації патології шийки матки і кольпоскопії (IFCPC) 2011 року.

На етапі етіотропної терапії пацієнтки були розподілені на дві рівні групи. Із 31 пацієнтки дослідної групи (А) у 13 жінок гістологічно діагностовано дисплазію епітелію шийки матки легкого ступеня та у 18 – дисплазію епітелію помірного ступеня. Так само з 31 пацієнтки контрольної групи (В) у 13 та 18 жінок гістологічно діагностовано дисплазію епітелію легкого та помірного ступеня відповідно.

У групі А пацієнткам було неoad'ювантно призначено препарат $\alpha 2b$ -інтерферону по 500 000 МО у формі вагінальних супозиторіїв двічі на добу протягом 14 днів та препарат тілорон (Лавомакс) по 125 мг один раз на добу через день №10. У групі В пацієнткам була призначена стандартна терапія – препарат $\alpha 2b$ -інтерферону по 500 000 МО у формі вагінальних супозиторіїв двічі на добу впродовж 14 днів (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічне обстеження пацієток із дисплазіями легкого та помірного ступеня з поширенням на склепіння та стінки піхви показало, що діагностика більшості пацієток має певні особливості (табл. 2). Так, кольпоскопічні прояви при проведенні простої та розширеної кольпоскопії з оцтовою кислотою виражені слабо, побіління відбувається повільно, ніжний оцтово-білий епітелій. Внаслідок незначних змін при проведенні проби з оцтовою кислотою ділянки з дисплазією іноді мало відрізняються від оточуючих нормальних тканин.

Вивчення медичної документації пацієток у $77,4 \pm 5,3\%$ випадків показало наступну особливість – дистальну межу патологічного вогнища, що знаходиться на стінці піхви, кольпоскопіст не міг визначити внаслідок стертості картини та недооцінки стану епітелію піхви і склепінь. Недообстеження відбувається з двох основних причин: по-перше, внаслідок застосування гінекологічних дзеркал Куско, які фіксують шийку матки та унеможливають проведення адекватної оцінки стану епітелію склепінь і піхви. Другою причиною є ігнорування проведення проби Шиллера з водним розчином Люголя, яка ефективно виявляє такі поширені дисплазії цервікального і вагінального епітелію навіть без кольпоскопічного дослідження та є ефективним засобом візуального контролю дистальної межі ураження. Двома головними наслідками, які прослідковуються при діагностиці такої патології акушерами-гінекологами, є пропуск дисплазії кольпоскопічно в цілому, та як результат – неадекватне деструктивне «лікування» таких дисплазій виключно у межах цервіксу, подеколи неодноразове.

Враховуючи усе вищевикладене, оцінку терапевтичного ефекту проводили кольпоскопічно із застосуванням проби з 5% оцтовою кислотою та проби Шиллера у дзеркалах Сімса (рис. 1, 2).

Вивчення терапевтичного ефекту через три тижні після закінчення етіотропного лікування показало, що у пацієток досліджуваної групи вірогідно частіше відбувався регрес площі ураження епітелію у порівнянні з пацієнтками контрольної групи (табл. 3).

ТАБЛИЦЯ 1. СХЕМИ ТА РЕЖИМИ ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ДИСПЛАЗІЮ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ ЛЕГКОГО ТА ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ З ПОШИРЕННЯМ НА СКЛЕПІННЯ ТА ПІХВИ

| Дослідна група (А), n = 31 | Контрольна група (В), n = 31 |
|--|---|
| $\alpha 2b$ -інтерферон у вагінальних супозиторіях по 500 тис. МО двічі на добу протягом 2 тижнів Лавомакс по 1 табл. (125 мг) через день №10 | $\alpha 2b$ -інтерферон у вагінальних супозиторіях по 500 тис. МО двічі на день протягом 2 тижнів |

ТАБЛИЦЯ 2. СТРУКТУРА КОЛЬПОСКОПІЧНИХ ОЗНАК У ХВОРИХ НА ДИСПЛАЗІЮ ЛЕГКОГО ТА ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ З ПОШИРЕННЯМ НА СКЛЕПІННЯ ТА СТІНКИ ПІХВИ, АБС. Ч. (%)*

| Кольпоскопічна ознака | Дослідна група (А), n = 31 | Контрольна група (В), n = 31 |
|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Нижній оцтово-білий епітелій | 27 (87,1 ± 6,0) | 24 (77,4 ± 7,5) |
| Нижня мозаїка | 15 (48,4 ± 9,0) | 16 (51,6 ± 9,0) |
| Нижня пунктація | 11 (35,5 ± 8,6) | 10 (32,3 ± 8,4) |
| Кератоз та лейкоплакія | 5 (16,1 ± 6,6) | 4 (12,9 ± 6,0) |
| Гострокінцеві кондиломи | 4 (12,9 ± 6,0) | 5 (16,1 ± 6,6) |

* в усіх випадках вірогідної різниці між показниками двох груп не спостерігалось ($p > 0,05$); сума може перевищувати 100%, оскільки зустрічалось поєднання двох та більше ознак

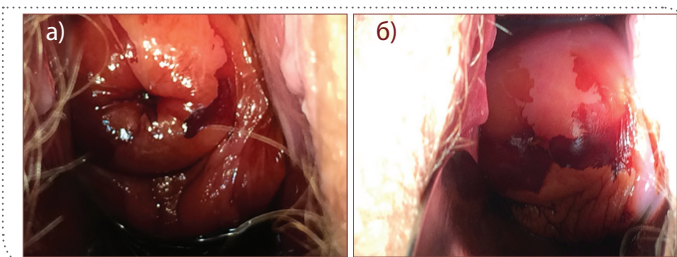


РИСУНОК 1 а, б. КОЛЬПОФОТОГРАМА. ПАЦІЄНТКА К. (ГРУПА А). ПРОБА ШИЛЛЕРА. ЗБІЛЬШЕННЯ $\times 2$
а) Йод-негативні ділянки на шийці матки з I-III зони та склепіння до початку лікування. Гістологічно: дисплазія епітелію шийки помірного ступеня з поширенням на склепіння піхви.
б) Регрес площі йод-негативних ділянок на шийці матки через три тижні після комплексного медикаментозного лікування.

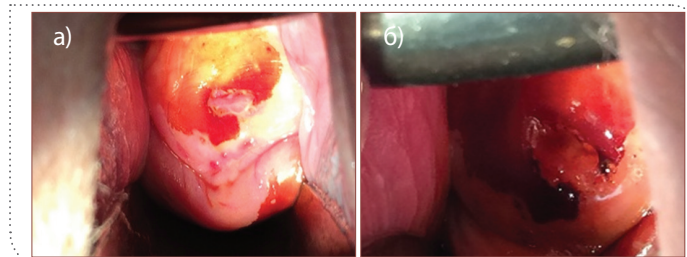


РИСУНОК 2 а, б. КОЛЬПОФОТОГРАМА. ПАЦІЄНТКА Д. (ГРУПА А). ПРОБА ШИЛЛЕРА. ЗБІЛЬШЕННЯ $\times 2$ (РИС. 2 а), ЗБІЛЬШЕННЯ $\times 3$ (РИС. 2 б)
а) Йод-негативні ділянки на шийці матки з I-III зони та склепіння до початку лікування. Гістологічно: дисплазія епітелію шийки помірного ступеня з поширенням на склепіння піхви.
б) Регрес площі йод-негативних ділянок на шийці матки через три тижні після комплексного медикаментозного лікування.

ТАБЛИЦЯ 3. ДИНАМІКА КОЛЬПОСКОПІЧНИХ ОЗНАК У ХВОРИХ НА ДИСПЛАЗІЮ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ ЛЕГКОГО ТА ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ З ПОШИРЕННЯМ НА СКЛЕПІННЯ І СТІНКИ ПІХВИ ЧЕРЕЗ ТРИ ТИЖНІ ПІСЛЯ КУРСУ КОМПЛЕКСНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ, АБС. Ч. (%)

| Динаміка | Дослідна група (А), n = 31 | Контрольна група (В), n = 31 |
|---|----------------------------|------------------------------|
| Позитивна динаміка кольпоскопічної картини і зменшення площі ураження | 15 (48,4 ± 9,0)* | 4 (12,9 ± 6,0) |

* різниця вірогідна відносно контрольної групи ($p < 0,05$)

ВИСНОВОК

Для адекватної діагностики дисплазії епітелію шийки матки з поширенням на склепіння та стінки піхви огляд пацієнтки бажано проводити за допомогою дзеркал Сімса.

При проведенні розширеної кольпоскопії у таких пацієнток обов'язковим є виконання двох проб: з 5% оцтовою кислотою та 2–3% водним розчином Люголя.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воробйова, Л.І.
Порівняння терапевтичної ефективності застосування різних лікарських форм препарату альфа-2-інтерферону у хворих на ЦІН I та ЦІН II / Л.І. Воробйова, Н.Ф. Лигирда // Здоровье женщины. — 2010. — № 5 (51). — С. 42–46.
Vorobiova, L.I., Lyhyrda, N.M.
"Comparison of the therapeutic efficacy of different dosage forms of the drug alpha-2-interferon in patients with CIN I and CIN II." Women Health, 5(51) (2010): 42–46.

2. Касаткин, Е.В.
Обоснованность и эффективность проведения иммуномодулирующей терапии при субклинических и латентных формах папилломавирусной инфекции, вызванной вирусом высокого онкогенного риска. Всероссийский конгресс дерматовенерологов, 3-й. Тезисы. — М., 2009. — С. 82.
Kasatkin, E.V.
The validity and therapy effectiveness of subclinical and latent forms of human papillomavirus infection caused by a virus with high oncogenic risk. 3rd All-Russian Congress of Dermatologists: Abstracts. Moscow (2009): 82.

3. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А. Кубановой. — М.: ДЭКС-Пресс. — 2007. — 428 с.
Clinical recommendations. Dermatovenereology. Ed. by A.A. Kubanova. Moscow. DEKS-Press (2007): 428 p.

4. Касихина, Е.И.
Рецидивирующие бородавки и латентная генитальная папилломавирусная инфекция у женщин: факторы риска, клиника и лечение / Е.И. Касихина // Клин. дерматол. и венерол. — 2011. — № 1. — С. 49–54.
Kasikhina, E.I.
"Recurrent genital warts and latent HPV infection in women: risk factors, clinical features and treatment." Clin Dermatol Venereology, 1(2011): 49–54.

Включення до неoad'ювантних стандартних схем медикаментозного лікування препарату тилорону (Лавомаксу) у поєднанні з інтерфероном вірогідно частіше приводить до регресу площі ураження епітелію шийки матки майже у половини від загальної кількості пацієнток вже після першого циклу етіотропного лікування, що дозволяє виконати наступний, хірургічний етап у межах здорових тканин.

5. Лигирда, Н.Ф.
Особенности кольпоскопической диагностики передраку та початкових форм раку шийки матки / Н.Ф. Лигирда, Л.І. Воробйова, М.С. Кротевиц // Клин. онкология. — 2011. — № 1 (1). — С. 56–60.
Lyhyrda, N.F., Vorobiova, L.I., Krotevych, M.S.
"Features of colposcopic diagnosis of precancer and early forms of cervical cancer." Clinical Oncology, 1(2011): 56–60.

6. Лигирда, Н.Ф.
Клинико-лабораторное обоснование комплексного лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Н.Ф. Лигирда, Л.И. Воробьева // Здоровье женщины. — 2002. — № 4 (12). — С. 23–27.
Lyhyrda, N.F., Vorobiova, L.I.
"Clinical and laboratory study of complex treatment of cervical intraepithelial neoplasia." Women's Health, 4(12) (2002): 23–27.

7. 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».
Order of the MOH of Ukraine of 02.04.2014 №236
"On approval and introduction of medical and technological documents on standardization of medical care in dysplasia and cervical cancer."

8. Патент (UA) Воробйова Л.І., Лигирда Н.Ф., Воронцова А.Л., Винницька 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.
Patent (UA) Vorobiova, L.I., Lyhyrda, N.F., Vorontsov, A.L., Vinnytska, A.B.
A method for treating precancerous cervical pathology caused by human papilloma virus / (Ukraine); Oncology Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. № 52344 A. Ukraine. 6МПК А 61 К 38/21; Statement 11.04.2002. Bull. №12. □

ТИЛОРОН ТА α2В-ИНТЕРФЕРОН У ЛІКУВАННІ ДИСПЛАЗІЙ ЕПІТЕЛІУ ШИЙКИ МАТКИ ЛЕГКОГО І ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ З ПОШИРЕННЯМ НА СКЛЕПІННЯ ТА СТІНКИ ПІХВИ

Н.Ф. Лигирда, к. мед. н., ст. наук. співробітник відділення онкогінекології НІР МОЗ України
В.С. Свінцицький, д. мед. н., завідувач відділення онкогінекології НІР МОЗ України
Н.П. Цип, д. мед. н., ст. наук. співробітник відділення онкогінекології НІР МОЗ України
С.В. Неспрядько, к. мед. н., ст. наук. співробітник відділення онкогінекології НІР МОЗ України

Обстежено 62 пацієнтки з дисплазією епітелію шийки матки легкого та помірного ступеня з поширенням на склепіння і стінки піхви. На етапі етіотропної неoad'ювантної терапії пацієнтки були розподілені на дві рівні групи по 31 жінці: група А – 18 пацієнток з помірною та 13 пацієнток з легкою дисплазією епітелію шийки матки з поширенням на склепіння і стінки піхви, група В – 18 пацієнток з помірною та 13 пацієнток з легкою дисплазією епітелію шийки матки з поширенням на стінки і склепіння піхви. У групі А пацієнтки отримували стандартну терапію α2b-інтерфероном у формі супозиторіїв по 500 000 МО двічі на добу протягом 14 днів у поєднанні з тилороном 125 мг кожні 48 годин №10. У групі В пацієнтки неoad'ювантно отримували тільки стандартну терапію α2b-інтерфероном у формі супозиторіїв по 500 000 МО двічі на добу впродовж 14 днів.

Оцінка кольпоскопічної картини через три тижні після закінчення курсу показала, що її позитивна динаміка і зменшення площі ураження достовірно частіше відбувалися у жінок групи А (48,4% пацієнток) в порівнянні з групою В (12,9% пацієнток).

Ключові слова: дисплазія епітелію шийки матки, α2b-інтерферон, тилорон, Лавомакс.

ТИЛОРОН І α2В-ИНТЕРФЕРОН В ЛЕЧЕНИИ ДИСПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ ЛЕГКОЙ И УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНИ С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ НА СВОДЫ И СТЕНКИ ВЛАГАЛИЩА

Н.Ф. Лигирда, к. мед. н., ст. науч. сотрудник отделения онкогинекологии НИР МЗ Украины
В.С. Свинцицкий, д. мед. н., заведующий отделением онкогинекологии НИР МЗ Украины
Н.П. Цип, д. мед. н., ст. науч. сотрудник отделения онкогинекологии НИР МЗ Украины
С.В. Неспрядько, к. мед. н., ст. науч. сотрудник отделения онкогинекологии НИР МЗ Украины

Обследованы 62 пациентки с дисплазией эпителия шейки матки легкой и умеренной степени с распространением на своды и стенки влагалища. На этапе этиотропной неoad'ювантной терапии пациентки были распределены на две равные группы по 31 женщине: группа А – 18 пациенток с умеренной и 13 пациенток с легкой степенью дисплазии эпителия шейки матки с распространением на своды и стенки влагалища, группа В – 18 пациенток с умеренной и 13 пациенток с легкой дисплазией эпителия шейки матки с распространением на стенки и своды влагалища. В группе А пациентки получали стандартную терапию α2b-интерфероном в форме супозиториев по 500 000 МЕ дважды в сутки на протяжении 14 дней в сочетании с тилороном 125 мг каждые 48 часов №10. В группе В пациентки неoad'ювантно получали только стандартную терапию α2b-интерфероном в форме супозиториев по 500 000 МЕ дважды в сутки в течение 14 дней.

Оценка кольпоскопической картины через три недели после окончания курса показала, что положительная динамика кольпоскопической картины и уменьшение площади поражения достоверно чаще происходит у женщин группы А (48,4% пациенток) в сравнении с группой В (12,9% пациенток).

Ключевые слова: дисплазия эпителия шейки матки, α2b-интерферон, тилорон, Лавомакс.

TILORONUM AND α2B-INTEFERON IN THE TREATMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA I-II WITH LESIONS OF THE VAGINAL FORNIX AND WALLS

N.F. Lyhyrda, PhD, senior researcher at the Gynecologic Oncology Department, National Cancer Institute of the NAMS of Ukraine
V.S. Svintytskyi, MD, Head of the Gynecologic Oncology Department, National Cancer Institute of the NAMS of Ukraine
N.P. Tsyp, MD, senior researcher at the Gynecologic Oncology Department, National Cancer Institute of the NAMS of Ukraine
S.V. Nesprjadko, PhD, senior researcher at the Gynecologic Oncology Department, National Cancer Institute of the NAMS of Ukraine

In the study participated 62 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with extension to the fornix and walls of vagina. At the stage of etiological treatment the patients were divided into 2 equal groups: group A (31 patients) – 18 patients with CIN II and 13 patients with CIN I, group B (31 patients) – 18 patients with CIN II and 13 patients with CIN I. In group A patients were prescribed a standard therapy α2b-interferon 500 000 IU suppositories twice a day every day for 14 days, and 125 mg of Tiloronum every 48 hours N10. In group B patients were prescribed a standard therapy α2b-interferon 500 000 IU suppositories twice a day every day for 14 days.

Assessment of colposcopic features in patients with CIN I-II after treatment showed that patients from the study group significantly more often (48.4%) compared with control group (12.9%) had a reduction of the affected area and displacement of the boundaries of CIN from walls of vagina to the cervix.

Keywords: epithelial dysplasia of the cervix, α2b-interferon, tiloronum, Lavomax.