

Новые терапевтические подходы к лечению дисплазии эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией

22-23 сентября в г. Киеве состоялся XIV Съезд акушеров-гинекологов Украины и Научно-практическая конференция с международным участием «Проблемные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии в современных условиях». В ходе конференции было освещено множество актуальных тем, касающихся репродуктивного здоровья современной женщины. В частности, значительное внимание было уделено проблеме онкогинекологических заболеваний, их своевременной диагностике и профилактике, а также комплексного подхода к лечению. В настоящее время этиология многих злокачественных новообразований по-прежнему остается невыясненной. Однако в понимании причин развития такого распространенного и характеризующегося быстрым прогрессированием онкологического заболевания, как рак шейки матки (РШМ), в последние годы был совершен настоящий прорыв – сегодня общепризнано, что ключевым этиологическим фактором возникновения РШМ является инфицирование высокоонкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ).

Роль ВПЧ в развитии дисплазии эпителия шейки матки (ДЭШМ) и новые терапевтические подходы к ее лечению были подробно рассмотрены в докладе председателя Комиссии по лечебной работе Украинского государственного института репродуктологии, доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Аурки Альбертовны Сухановой.

По данным ВОЗ (2015), ВПЧ является основной причиной развития эрозивных поражений шейки матки (ШМ), а также дисплазии и злокачественных новообразований эпителия ШМ. Ежегодно в мире регистрируется около 30 млн новых случаев возникновения генитальной папилломавирусной инфекции (ПВИ), из них около 500 000 ведут к предраку ШМ. В последнее время отмечается тенденция к необоснованному применению достаточно агрессивных методов лечения женщин, инфицированных ВПЧ, что в дальнейшем приводит к серьезным осложнениям (рубцовая деформация ШМ, истинно-цервикальная недостаточность и др.). Такие последствия влияют на репродуктивный потенциал пациенток, значительно увеличивая риск невынашивания беременности. Поэтому необходимо вовремя диагностировать и ликвидировать ту или иную патологию, которая в будущем может привести к развитию неблагоприятных исходов. В то же время назначаемый метод лечения должен быть максимально щадящим по отношению к пациентке и преследовать цель не только излечить конкретное заболевание, но и сохранить репродуктивный потенциал, обеспечить максимальную безопасность в отношении последующей беременности и родоразрешения.

Частота рецидивов предопухолевых заболеваний достигает 30-65%, что в свою очередь связано с сохранением этиопатогенетического фактора – вирусной инфекции. Учитывая это, хирургические методы лечения должны сочетаться с этиопатогенетической терапией.

Первоочередные задачи, которых следует придерживаться при лечении, это: ликвидация патологического очага, снижение вирусной нагрузки, элиминация инфицированных ВПЧ клеток и, конечно же, профилактика рецидивов заболевания. Для подавления репликации ВПЧ необходимо использовать противовирусные препараты прямого действия. Таким препаратом является Протефлазид®, который выведен на рынок Украины отечественным производителем (ООО «НПК «Экофарм», г. Киев) около 15 лет назад и доказал свою эффективность благодаря многолетнему клиническому опыту применения.

Доказательные исследования специфической антивирусной активности препарата Протефлазид® в отношении вирусов папилломы человека в эксперименте *in vitro* выполнены сотрудниками лаборатории экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМНУ в 2010 г. (заведующий лабораторией – доктор медицинских наук С.Л. Рыбалко). В клинических условиях ранее была показана высокая эффективность комбинированного применения препарата Протефлазид® в каплях внутрь (системное действие) и внутривлагалищно (пропитанные раствором капель тампоны,

местное действие) при дисплазии шейки матки (ЦИН-I и ЦИН-II).

Однако с учетом появления новой формы препарата Протефлазид® в виде вагинальных суппозитория в нашей клинике было проведено регистрационное клиническое исследование с целью оценить эффективность и переносимость вагинальной формы препарата пациентками с ДЭШМ, обусловленной ПВИ.

Критериями включения в исследование были: возраст пациенток (18-50 лет), наличие ДЭШМ, обусловленной ПВИ; цитологическая картина мазка, соответствующая классу CIN I-II (слабовыраженная или умеренная ДЭШМ); наличие ДНК-онкогенных ВПЧ по результатам анализа полимеразной цепной реакции; подтвержденный

койлоцитоз и отрицательный результат теста на беременность.

Критериями исключения в данном исследовании являлись: непереносимость компонентов препарата, РШМ и сопутствующая гинекологическая патология, острая или хроническая почечная недостаточность, а также прием иммуномодуляторов, злоупотребление алкоголем или наркотическими препаратами.

В клиническом открытом контролируемом рандомизированном с параллельными группами исследовании приняли участие 76 пациенток, которых разделили на две статистически однородные группы (по 38 женщин в каждой), сопоставимые по возрасту, данным гинекологического анамнеза, цитологического исследования мазка ШМ и цервикального мазка, показателям местного иммунитета и данным кольпоцервикоскопии.

Пациентки первой (основной) группы применяли Протефлазид® суппозитории вагинально 2 раза в сутки. Начинать лечение рекомендовали сразу после менструации. Участницы второй (контрольной) группы применяли Протефлазид® в виде вагинальных тампонов с раствором препарата (3 мл – 72-75 капель – препарата разводили в 20 мл физиологического раствора; время экспозиции – 30-40 мин) 2 раза в сутки. Курс лечения составил 14 дней, период последующего наблюдения – 8 нед.

Для контроля эффективности лечения в качестве главной переменной эффективности рассматривали состояние эпителия ШМ и цервикального канала (по данным цитологического исследования) к окончанию курса лечения; в качестве второстепенных переменных – их состояние к концу периода наблюдения. Кроме того, учитывали уровень вирусной нагрузки ВПЧ, выраженность кольпоскопических/кольпоцервикоскопических признаков ВПЧ, уровень



А.А. Суханова

показателей местного иммунитета (секреторный IgA, лизоцим, С3 компонент комплемента) к окончанию курса лечения и периода наблюдения. По окончании курса лечения препаратом Протефлазид® была отмечена нормализация цитологической картины или переход цервикальной интраэпителиальной неоплазии от класса ЦИН-II (ДЭШМ средней степени) к ЦИН-I (ДЭШМ слабой степени) или от ЦИН-I к выздоровлению (рис. 1). После проведенного лечения препаратами на протяжении 8-недельного периода наблюдения отмечено уменьшение выраженности признаков ДЭШМ (лейкоплакия, пунктуация, ацетобелый эпителий, мозаика, атипичная зона трансформации); улучшение показателей цитологической картины (уменьшение лейкоцитоза, койлоцитоза, дискератоцитов).

Кроме того, в обеих группах было отмечено значимое, по сравнению с исходным, повышение уровня показателей местного иммунитета (отсутствие существенных различий между группами по всем показателям местного иммунитета во всех оцениваемых точках). Уровень IgA в основной группе увеличился с 1838 до 2235 мкг/л (на 22%), в контрольной – с 1553 до 2235 мкг/л (на 44%), что говорит о большей эффективности препарата в форме суппозитория (рис. 2).

При исследовании динамики показателей лизоцима необходимо отметить, что как в основной, так и в контрольной группах прирост идентичен (рис. 3).

Уровень С₃ компонент комплемента после применения препарата Протефлазид® в основной группе увеличился в 3,2 раза, а в контрольной – в 2,6 раза (рис. 4).

Важный в диагностическом плане показатель – динамика вирусной нагрузки ДНК ВПЧ (рис. 5).

В результате проведенного лечения было отмечено значимое, по сравнению с исходным, уменьшение вирусной нагрузки ДНК ВПЧ, особенно после 8-недельного периода наблюдения, что свидетельствует об отсроченном противовирусном эффекте препаратов (в основной группе – с 2,26 до 0,61, в контрольной – с 2,37 до 0,71).

Обе формы препарата продемонстрировали хорошую переносимость, однако Протефлазид® в форме вагинальных суппозитория предполагал более удобный режим дозирования, в отличие от вагинальных тампонов с раствором препарата, применение которого с той же частотой требовало затрат времени на приготовление необходимого раствора и создание тампона.

Согласно итоговым результатам исследования, применение Протефлазида – противовирусного препарата на основе флавоноидных гликозидов в форме вагинальных суппозитория – показало большую эффективность в лечении пациенток с ДЭШМ в сравнении с контрольной группой, применявшей вагинальные тампоны с раствором препарата.

Таким образом, результаты проведенных клинических исследований дают основания рекомендовать Протефлазид® в форме вагинальных суппозитория в качестве эффективного и безопасного противовирусного средства для лечения патологии, обусловленной ПВИ. В то же время комбинированное использование препарата Протефлазид® в форме капель и вагинальных суппозитория позволит оптимизировать схему лечения и создать условия для эффективного системного и местного этиотропного влияния на ВПЧ.

Подготовила Алена Юшинова

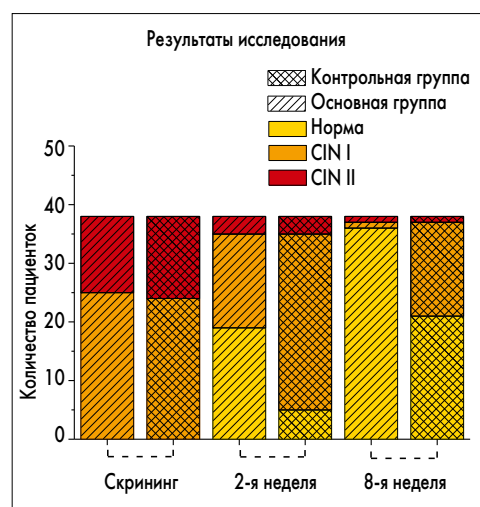


Рис. 1. Состояние цитологического мазка шейки матки по CIN в динамике

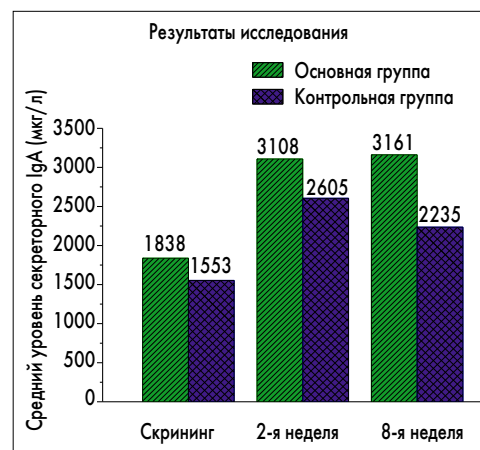


Рис. 2. Динамика показателя «секреторный IgA»

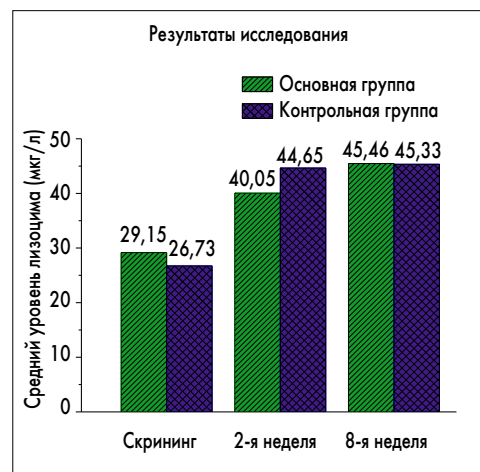


Рис. 3. Динамика показателя «лизоцим»

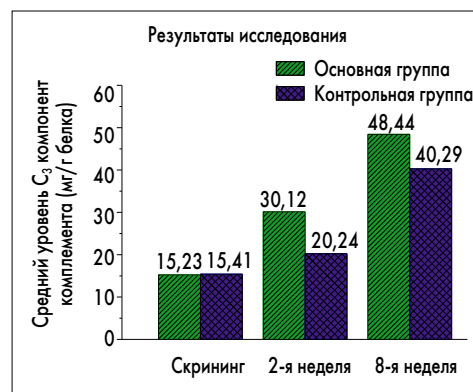
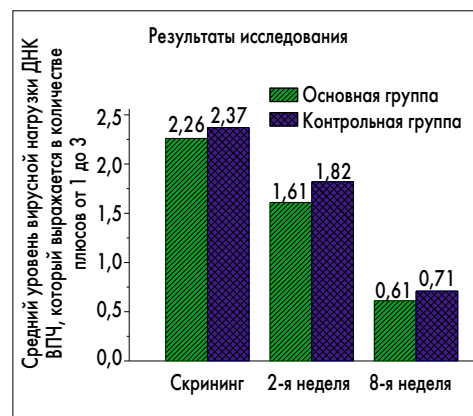
Рис. 4. Динамика показателя «С₃ компонент комплемента»

Рис. 5. Динамика вирусной нагрузки ДНК ВПЧ