

Дифференцированный подход к ведению больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с позиции прогнозирования

Т.В.Клинышкова¹, Т.И.Каратюк¹, Д.В.Турчанинов¹, И.Б.Самосудова²

¹Омская государственная медицинская академия;

²МУЗ «Женская консультация №1»

Резюме

На 1-м этапе исследования для разработки прогностических критериев течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) I степени обследовано 115 пациенток с CIN I (1-я группа) и CIN II–III степени (2-я группа) на фоне вируса папилломы человека (ВПЧ); на 2-м этапе исследования – 60 пациенток с CIN I для оценки эффективности алгоритма на основании прогнозирования. Комплексное обследование включало оценку анамнеза, кольпоскопию, цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследование p16ink4a, полимеразно-цепную реакцию, оценку вирусной нагрузки ДНК ВПЧ 16 и 18-го типов, интерфероновый статус. Выявлено, что дифференцированное лечение больных в соответствии с усовершенствованным алгоритмом сопровождается увеличением регресса CIN I (70,0%) и элиминации ВПЧ (83,3%), активацией интерфероновой реакции при использовании Изопринозина в сравнении с традиционным ведением больных (36,6 и 40% соответственно).

Ключевые слова: CIN, ВПЧ, прогнозирование, Изопринозин.

Differentiated approach to the management of patients with cervical intraepithelial neoplasia from the position of prediction

T.V.Klinyshkova¹, T.I.Karatiuk¹, D.V.Turchaninov¹, I.B.Samosudova²

¹Omsk State Medical Academy;

²Maternity Welfare Clinic №1

Summary

For prognostic criteria development 115 patients with CIN I (the first group) and CIN II–III (the second group) against HPV were examined at the first stage of the investigation. At the second stage of the study 60 patients with CIN I were examined to estimate the algorithm efficacy on prediction basis. Anamnesis determination, colposcopy, cytological, histological, immunohistochemical investigation p16ink4a, PCR, 16, 18 types DNA HPV viral load and interferon status assessment were included in a comprehensive analysis. It was found that differentiated treatment of patients according to advanced algorithm accompanied by CIN I (70,0%) regress increase and HPV (83,3%) elimination, interferon response activation using Isoprinosin in comparison with traditional management approach (36,6 and 40% respectively).

Key words: CIN, HPV, prediction, Isoprinosin.

Сведения об авторах

Клинышкова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ЦПК и ППС Омской государственной медицинской академии. E-mail: klin_tatyana@mail.ru

Каратюк Татьяна Ивановна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ЦПК и ППС Омской государственной медицинской академии. E-mail: TKaratiuk@mail.ru

Турчанинов Денис Владимирович – д-р мед. наук, зав. каф. медицинской экологии Омской государственной медицинской академии

Самосудова Ирина Болеславовна – врач акушер-гинеколог МУЗ «Женская консультация №1»

Ведущим подходом в профилактике рака шейки матки (РШМ) является раннее выявление и лечение женщин с цервикальным предраком, поэтому вопросы совершенствования вторичной профилактики рака данной локализации являются приоритетными. Если врачебная тактика при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) II–III степени четко определена, то в отношении ведения пациенток с CIN I степени (CIN I) нет единого мнения ввиду возможности регресса данного заболевания. Общеизвестно, что хирургическое лечение может повлечь за собой до 40% осложнений (шеечное кровотечение, стриктуры цервикального канала, экстравазаты и субэпителиальные гематомы, истмико-цервикальную недостаточность, эндометриоз и др.) [1, 2], поэтому однозначность такого подхода при CIN I сомнительна. Наличие двойственного менеджмента ведения пациенток с CIN I, зачастую не реализовавших репродуктивный потенциал, заставляет искать принципиально новые подходы к организации и совершенствованию медицинской помощи [1, 3, 4].

В связи с установленным этиологическим агентом РШМ активно обсуждаются вопросы необходимости применения противовирусных препаратов. Среди иммуноактивных препаратов, применяющихся в настоящее время в лечении

пациенток с CIN, ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ), особый интерес представляет использование инозина пранобекса (препарата Изопринозин фармацевтической компании Teva), который оказывает разнонаправленное действие на механизмы элиминации вируса. В литературе представлены данные об эффективности лечения препаратом Изопринозин, основанные преимущественно на элиминации ВПЧ (в 65,5–98,4%), сведения же о динамике заболевания единичны [5–11].

Цель – разработать прогностические критерии течения CIN I на фоне папилломавирусной инфекции и оценить эффективность применения Изопринозина у больных с ВПЧ-ассоциированными CIN I.

Материал и методы

Исследование проводилось в 2 этапа: на 1-м проводилась разработка прогностических критериев течения CIN I. Для реализации **1-го этапа** было обследовано 115 пациенток с верифицированной CIN в возрасте от 19 до 45 лет с разделением на 2 группы: 1-я группа – пациентки с CIN I (n=73), 2-я группа – с CIN II, III (n=42).

Критериями включения в исследуемые группы явилось: наличие гистологически подтвержденного диагноза CIN I, II, III (на 2-м этапе – CIN I), репродуктивный возраст жен-

щин, положительные данные цервикального теста на ВПЧ, отсутствие антибактериальной терапии на протяжении последних 3 мес, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: возраст больных менее 19 и более 45 лет, преинвазивный и инвазивный РШМ, беременность и лактация, острый вагинит, наличие острых воспалительных заболеваний и обострения хронических заболеваний в течение предшествующих 6 мес.

Для оценки эффективности лечения на **2-м этапе исследования** было обследовано и пролечено 60 пациенток в возрасте от 20 до 45 лет с верифицированной CIN I на фоне ВПЧ. Методом рандомизации выделено 2 группы пациенток: 1А группа (n=30) – пациентки, в лечении которых применялся Изопринозин, 1Б группа (n=30) – пациентки, в лечении которых Изопринозин не использовался. В 1А группе проводилась деструкция очагов поражения на фоне применения Изопринозина (n=15) либо монотерапия Изопринозином (n=15), в 1Б группе – деструкция измененного эпителия (n=15) либо наблюдение (n=15). Пациенткам 1А группы назначалось 2 курса Изопринозина по 10 дней из расчета 0,5 мг/кг массы тела (3–4 г/сут) с интервалом 20 дней, при проведении деструкции 1-й курс назначался за 20 дней до деструкции, 2-й – с первого дня деструкции. В каждой из групп деструктивное лечение шейки матки проводили при наличии показаний в соответствии с разработанным алгоритмом.

Комплексное обследование на 1 и 2-м этапах включало кольпоскопию с балльной градацией клинико-кольпоскопических признаков (M.Shafi, S.Nazeer, 2006) [12], цитологическое исследование (Betesda, 2001), гистологическое исследование с иммуногистохимической оценкой экспрессии p16ink4a в эпителии экзоцервикса по уровню интенсивности реакции, наличие ядерной метки и площади экспрессии с подсчетом индекса (в баллах), детекцию ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) (тест-система Литех, Москва), оценку вирусной нагрузки ДНК ВПЧ 16 и 18-го типов (ВПЧ-16 и 18) методом ПЦР real time с градацией вирусной нагрузки: низкая – 3 lg на 10⁵, средняя – от 3 до 5 lg на 10⁵, высокая – более 5 lg на 10⁵ клеток (ИнтерЛабСервис, Москва). Иммунологическое исследование включало оценку интерферонового (ИФН) статуса (уровня ИФН-α, ИФН-γ спонтанного, ИФН-γ стимулированного фитогемагглютинина – ФГА – в культуре ткани) методом иммуноферментного анализа до и через 3 мес после лечения («Вектор-Бест», Новосибирск) на втором этапе исследования. В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики для сравнения двух независимых групп – критерий Манна–Уитни (Z) для оценки значимости различий в группах, имеющих качественные переменные, использовались хи-квадрат (χ²) и точный критерий Фишера (φ). Причинно-следственные связи определялись в ходе корреляционного анализа Спирмена (r_s). Полученные данные представлены в виде M±s, где M – среднее значение, s – стандартное отклонение (при нормальном распределении) или с указанием медианы, верхнего и нижнего квартиля P₅₀ (P₂₅–P₇₅) (при распределении, отличном от нормального). Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0. Результаты считались значимыми при p<0,05. При составлении диагностической таблицы на 1-м этапе исследования применялся последовательный анализ, разработанный А.Вальдом. Для расчета чувствительности, специфичности прогностических признаков, прогностической ценности положительного результата теста, отрицательного результата теста выстраивалась четырехпольная таблица с последующим определением показателей [13].

Результаты и обсуждение

На 1-м этапе для оценки прогноза течения CIN I проводилось комплексное обследование 115 пациенток с гистологически верифицированной CIN I, II, III степеней. Возраст пациенток 1-й группы составил 25,0±5,75 года, 2-й –

Таблица 1. Прогностические критерии течения ВПЧ-ассоциированных CIN

Критерии	ДК, бит
Данные клинико-лабораторного обследования	
Высокая вирусная нагрузка ВПЧ-16 и 18 (>5 lg)	+3,2
Средняя вирусная нагрузка ВПЧ-16 и 18 (3–5 lg)	-4,1
Низкая вирусная нагрузка ВПЧ-16 и 18 (<3 lg)	-11,1
Клинико-кольпоскопический индекс, баллы	
0–1	-10,5
2–3	-1,7
4–5	+6,4
6–7	+16,4
8 и выше	+11,2
Иммуногистохимический индекс p16ink4α, баллы	
0–4	-10,4
5 и выше	+8,4
Данные анамнеза	
Возраст, лет	
15–24	-3,0
25–34	+0,3
35–45	+4,2
Начало половой жизни, лет:	
до 15	+8,0
15–18	+2,2
19–22	-2,5
старше 23	-7,1
Интервал от менархе до сексуального дебюта, годы:	
2–3	+4,1
4–5	-0,5
6 и более	-4,5

28,0±7,19 года (Z=-2,07, p=0,038). В 1-й группе средний возраст начала половой жизни – 18,7±2,3 года, во 2-й – 17,4±1,2 года (Z=-2,11; p=0,0034). Ранее начало половой жизни (до 18 лет) было отмечено у 21 (28,7%) больных 1-й группы и 28 (66,6%) пациенток 2-й группы (p=0,0002). В каждой группе оценивали интервал между возрастом менархе и возрастом начала половой жизни, среднее значение которого в 1-й группе составило 5,0 (3,0–6,0) года, во 2-й – 3,0 (2,0–5,0) года (Z=-1,08; p=0,007).

Микробиологический раздел исследования позволил установить качественную и количественную составляющую ВПЧ-тестирования шейки матки. Как в 1-й, так и во 2-й группе установлено наличие ВПЧ высокого онкогенного риска с преобладанием ВПЧ-16 (48,0 и 69,0% соответственно, p=0,045) в варианте моноинфекции либо сочетанного варианта инфицирования с ВПЧ-18 (p>0,05). Для больных 1-й группы, наряду с доминированием ВПЧ-16 была характерна высокая частота других типов ВПЧ высокого риска в отличие от больных 2-й группы (p=0,023). Сочетанное инфицирование шейки матки ВПЧ высокого риска и ВПЧ-6 установлено у больных 1-й (8,2%) и 2-й (4,7%) групп (p=0,74).

Анализ характера вирусной нагрузки ВПЧ-16 и 18 позволил установить, что в 1-й группе преобладали больные со средней и низкой вирусной нагрузкой, во 2-й – больные с высокой вирусной нагрузкой. При этом уровень вирусной нагрузки ВПЧ-16 в 1-й группе больных составил 4,2 (2,4–5,1) lg на 10⁵ клеток, во 2-й – 5,6 (5,1–6,7) lg на 10⁵ клеток (z=4,41; p=0,000).

Среднее значение уровня иммуногистохимического индекса p16ink4α в эпителии экзоцервикса в 1-й группе составило 2,0 (1,0; 4,0) балла, во 2-й – 6,0 (5,0; 7,0) баллов (Z=-3,95; p<0,001). При проведении корреляционного анализа Спирмена установлена сильная связь между уровнем вирусной нагрузки ВПЧ-16 и величиной иммуногистохимического индекса в 1 и 2-й группах (r_s=0,89, r_s=0,91 соответственно, p<0,001).

Для оценки прогноза развития CIN I на фоне ВПЧ были выявлены прогностические критерии течения заболевания. На основании полученных данных разработана диагностическая таблица, позволяющая определить прогноз

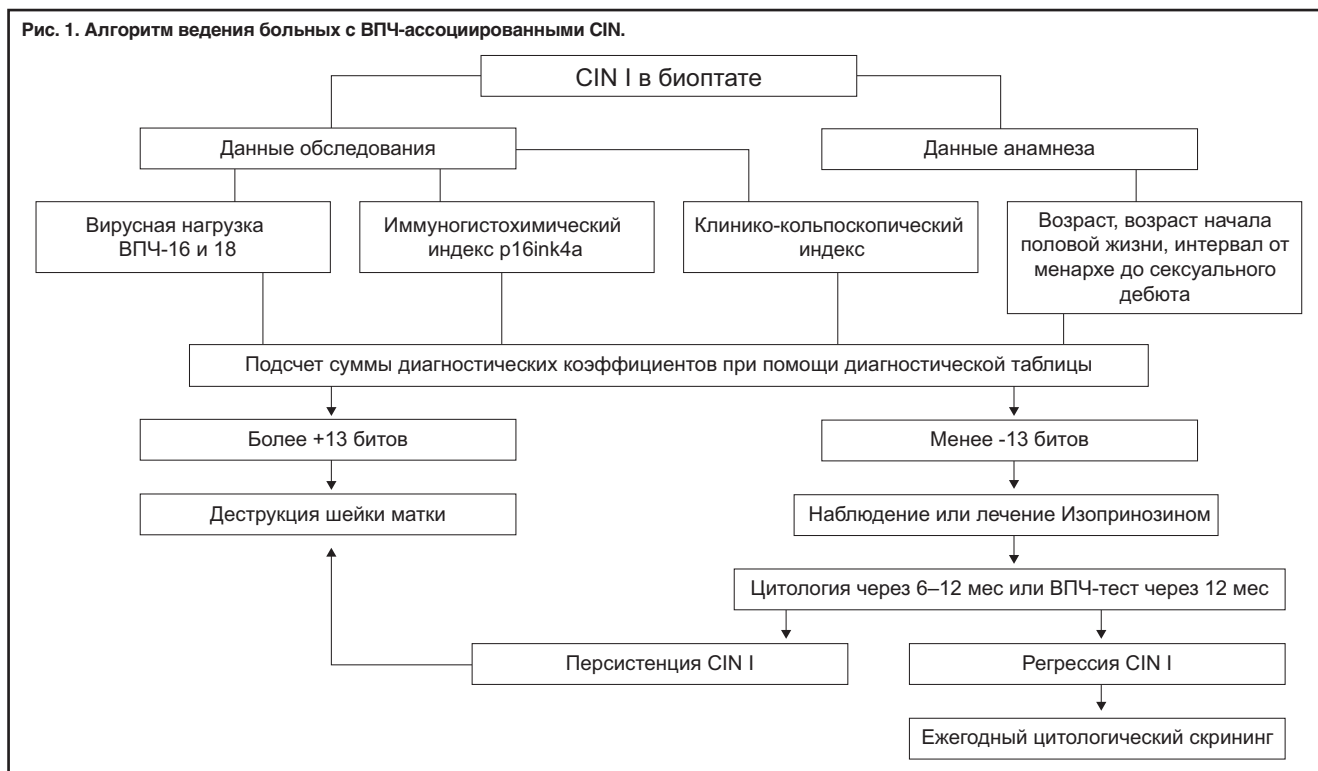


Таблица 2. Результаты цитологического исследования у пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN I

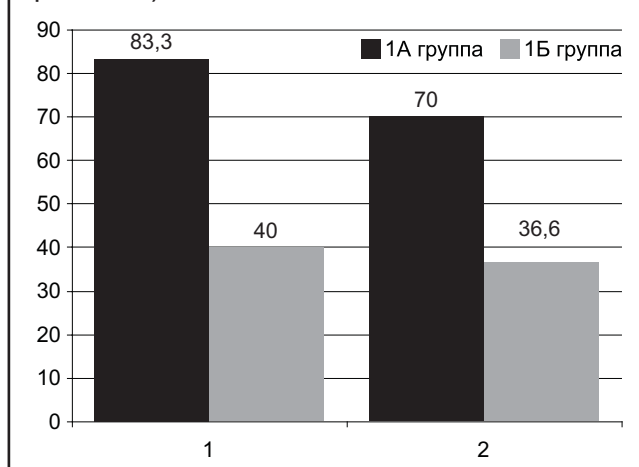
Цитологическое заключение	1А группа (n=30), абс.		Уровень p	1Б группа (n=30), абс.		Уровень	
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	p	p1
норма	10	28	$\chi^2=20,74$ $p=0,000$	9	22	$\chi^2=9,61$ $p=0,0019$	$\varphi=0,07$ $p=0,03$
ASCUS**	8	2	$\chi^2=3,00$ $p=0,0833$	7	4	$\chi^2=0,45$ $p=0,5046$	$\varphi=0,19$ $p=0,6670$
LSIL	10	–	$\chi^2=9,72$ $p=0,018$	12	4	$\chi^2=4,18$ $p=0,041$	$\varphi=2,41$ $p=0,0562$
HSIL	2	–	$\chi^2=0,52$ $p=0,4720$	2	–	$\chi^2=0,52$ $p=0,4720$	–

Примечание. *p1 – уровень различий при сравнении данных после лечения в 1А и 1Б группах. **ASCUS – атипичные клетки плоского эпителия не-ясного значения. ***HSIL – высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения.

течения CIN I, что отражается на тактике ведения данной группы больных. При выборе критериев учитывались достоверно значимые различия между двумя основными группами (CIN I и CIN II–III). Для оценки прогноза развития CIN I учитывались данные анамнеза и лабораторных методов обследования. Из анамнестических данных учитывались возраст пациенток, возраст начала половой жизни, а также интервал между возрастом менархе и возрастом начала половой жизни. Из лабораторных методов обследования учитывались данные вирусной нагрузки ВПЧ-16 и 18, уровень клинико-кольпоскопического индекса (M.Shafi, S.Nazeer, 2006) и иммуногистохимического индекса p16ink4a (табл. 1).

Сумма диагностического коэффициента (ДК) в конкретном клиническом случае позволяла получить определенную сумму битов информации. По данным таблицы, если ДК превышал +13, то вероятность перехода у больной CIN I в CIN II–III – 95%, при сумме ДК более +19 вероятность прогрессирования CIN I – 99%, при ДК меньше -13 вероятность благоприятного варианта развития заболевания – 95%. Если при проведении последовательного анализа Вальда сумма битов информации достигала порогового значения +13 или -13, анализ прекращался и остальные признаки не учитывались. Первостепенными являлись данные клинико-лабораторных методов исследования, затем анамнестические данные. На основании полученных данных был разра-

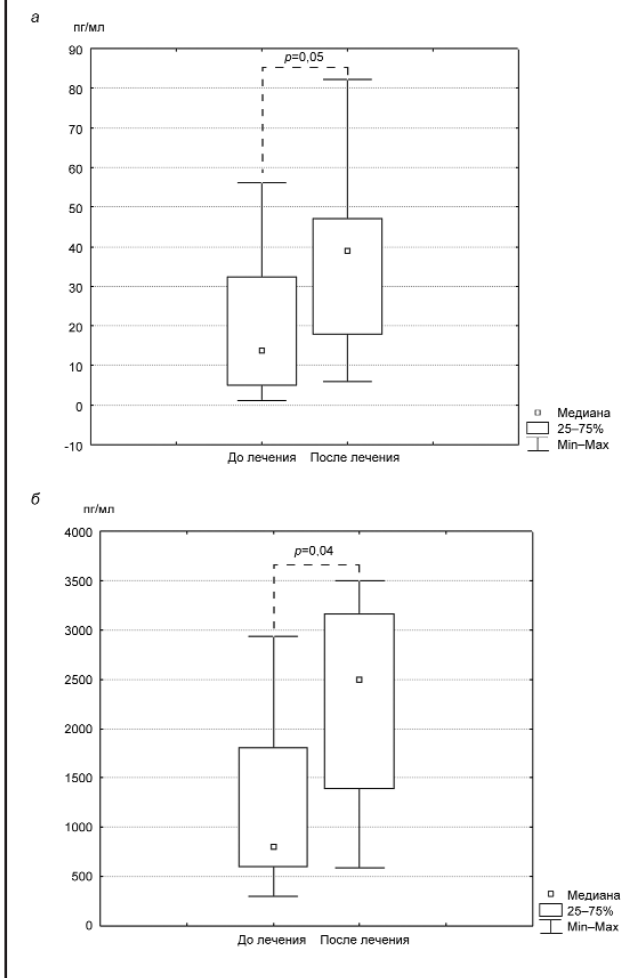
Рис. 2. Результаты эффективности лечения больных с CIN I (1 – микробиологическая эффективность, 2 – клиническая эффективность).



ботан усовершенствованный лечебно-диагностический алгоритм (рис. 1).

Для оценки эффективности разработанной диагности-

Рис. 3. Уровень ИФН-γ спонтанного (А), ИФН-γ стимулированно-го (Б) у пациенток 1А группы до и после лечения, пг/мл.



ческой таблицы проведен 2-й этап исследования. Контроль течения CIN в процессе хирургического/консервативного лечения либо наблюдения проводили всем пациенткам по результатам повторной кольпоскопии, цитологического исследования, ВПЧ-тестирования (через 6 мес), оценки интерфероногенеза (через 3 мес).

При кольпоскопии у пациенток 1-й группы нормальные кольпоскопические картины регистрировались в 21 случае ($p=0,00$), во 2-й – в 11 случаях ($p=0,14$), что являлось статистически значимым между группами после лечения ($\chi^2=5,42$; $p=0,0199$). В 9 случаях в 1-й группе определялись ацтобелый эпителий (АБЭ) и мозаика, во 2-й группе в 19 случаях – сохранение АБЭ, мозаики, атипических сосудов и их сочетаний, что объясняется за счет больных без деструкции. При этом если интенсивность побеления, площади АБЭ и мозаики уменьшились в 1-й группе, то во 2-й группе динамика признаков не была столь выразительной.

Данные сравнительного анализа динамического цитологического исследования представлены в табл. 2. В 1-й группе выявлена статистически значимая более высокая частота регресса низкой степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL) на основании цитологических результатов.

При проведении ВПЧ-тестирования в 1А группе у 25 пациенток произошла элиминация вируса, в 1Б – лишь у 12 ($\chi^2_{\text{Yates}}=10,15$; $p=0,0014$). При оценке вирусной нагрузки ВПЧ в 1А группе случаев высокой и средней нагрузки не отмечалось при сохранении низкой вирусной нагрузки у 5 пациенток (против 7 случаев до лечения). Темпы изменения вирусной нагрузки в 1Б группе были незначительными: высокая вирусная нагрузка – 3 (против 3), средняя – 8 (против 10), низкая вирусная нагрузка – 7 случаев (против 8 случаев

ИЗОПРИНОЗИН

Инозин пранобекс 500 мг

- в двух действиях,
без антракта!



Уникальное двойное действие
- противовирусное и
иммуномодулирующее

- подавляет репликацию различных ДНК и РНК вирусов
- восстанавливает иммунитет



Рег. уд. П №015/07/01 - 110210

TEVA

По всем вопросам обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

до лечения). В результате в 1А группе установлена высокая частота элиминации вируса (83,3%) в сравнении с 1Б группой (40%) ($p < 0,05$), а также отсутствие показателей высокой и средней вирусной нагрузки в 1-й группе.

Клинически регресс CIN оценивался через 6 мес по совокупности результатов кольпоскопии и цитологического исследования. В 1А группе регресс CIN составил 21 (70%), в 1Б группе – 11 (36,6%) ($\chi^2=6,73$; $p=0,0095$) (рис. 2).

Проводилась оценка интерферонотерапии через 3 мес после лечения (уровень ИФН- γ спонтанного, стимулированного, ИФН- α до и после лечения). При сравнительной оценке интерфероновой статус до и после лечения при помощи критерия Вилкоксона в 1А группе получены статистически значимые различия в значении уровня ИФН- γ спонтанного ($Z=1,95$; $p=0,05$), а также уровня ИФН- γ стимулированного ($Z=2,07$, $p=0,04$), что свидетельствовало о повышении функционального резерва клеток к синтезу этого цитокина в отличие от 1Б группы, при сравнительной оценке уровня ИФН- α значимых различий не получено ($Z=2,26$, $p=0,2$) (рис. 3).

По окончании 2-го этапа исследования установлено, что чувствительность разработанной диагностической таблицы – 87,5%, специфичность – 90,9%, прогностическая ценность положительного результата теста – 89,2%, отрицательного результата теста – 95,2%, что позволяет с высокой долей вероятности определить риск развития HSIL у пациенток с CIN I и обосновать целесообразность дифференцированного подхода (деструктивного варианта лечения либо консервативного ведения пациенток).

Выводы

Прогностическими критериями течения CIN I могут служить анамнестические данные (возраст пациенток, возраст начала половой жизни, интервал между возрастом менархе и возрастом начала половой жизни) и данные клинико-лабораторных методов исследования (уровень вирусной нагрузки ВПЧ-16 и 18, уровень клинико-кольпоскопического и иммуногистохимического индекса p16ink4a). При достижении порогового значения ДК +13 битов и более проводится деструктивное лечение, при значении ДК -13 битов и менее целесообразно консервативное ведение пациенток.

При использовании Изопринозина в режиме монотерапии и комбинированного с деструкцией метода лечения пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями низкой степени получена высокая частота регресса CIN I (70%), элиминации ВПЧ (83,3%) и снижения вирусной нагрузки, а

также активация интерфероновой реакции в сравнении с традиционным подходом, что свидетельствует о высокой клинической и микробиологической эффективности данного лечения с позиции прогнозирования.

Литература

1. Минкина Г.Н. Предрак шейки матки: диагностика и менеджмент. Мать и дитя: материалы 11 Всероссийского научного форума. М., 2009.
2. Подистов Ю.И. и др. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
3. Gilles C, Manigart Y, Konopnicki D et al. Management and outcome of cervical intraepithelial neoplasia lesions: a study of matched cases according to HIV status. *Gynecol Oncol* 2005; 96 (1): 112–8.
4. Lehtovirta P, Paavonen J, Heikinheimo O. Risk factors, diagnosis and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women. *Int J STD AIDS* 2008; 19 (1): 37–41.
5. Долгушина В. Ф., Ахматова А. Н., Беренда М. А. Эффективность изопринозина в лечении хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией. *Фарматека*, 2009; 14: 73–6.
6. Елисева М.Ю., Мымбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации (систематический обзор литературы и метаанализ применения Инозина Пранобекса). *Гинекология*, 2009; 11 (5): 22–33.
7. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. *Гинекология*, 2005; 7 (3): 170–3.
8. Линаск Л.И., Григорьева Е.Е. Опыт применения Изопринозина при заболеваниях шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции у подростков и молодых женщин. *Рус. мед. журн.* 2008; 19: 1221–5.
9. Потапов В.А., Демченко Т.В., Стрельцова Т.Р. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности Изопринозина в лечении папилломавирусной инфекции, ассоциированной с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. *Репродуктивное здоровье женщины*, 2006; 25 (1): 134–5.
10. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. *Рус. мед. журн.* 2008; 1: 5–9.
11. Davidson-Parker J, Dinsmore W, Kban MH et al. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study. *Genitourin Med* 1988; 64 (6): 383–6.
12. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
13. Власов В.В. Эпидемиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

— * —