

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ НЕОПЛАЗІЇ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

ВСТУП

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН) – найрозповсюдженіше передракове захворювання в гінекології, що характеризується появою атипичних змін в зоні трансформації шийки матки (ШМ) або за її межами. Ступінь ЦІН – слабкий, помірний чи тяжкий (ЦІН I, ЦІН II чи ЦІН III) – визначається глибиною ураження, а в разі прогресування захворювання ЦІН переходить в інвазивний рак ШМ (РШМ) [3, 4].

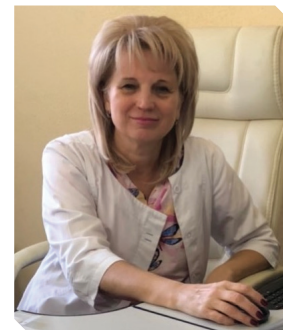
Інфікування онкогенними типами вірусу папіломи людини (ВПЛ) є основним етіологічним фактором розвитку раку та передракової патології ШМ [2]. Розповсюдженість ВПЛ-інфекції набагато вища серед жінок молодшого віку, аніж серед жінок старше 30 років [2–6], що відображається в природньому прогресі захворювання: передракові зміни низького ступеня в молодих жінок регресують у 50% випадків, а прогресують – тільки в 10% [6, 18].

Незважаючи на те, що цитологічний скринінг ефективно попереджує ріст частоти випадків РШМ, викликані ВПЛ захворювання ШМ, перш за все передракова та онкопатологія, продовжують бути значним тягарем для системи охорони здоров'я [2, 8]. Лікування ЦІН – ефективний метод суттєвого зниження ризику виникнення інвазивного РШМ [16, 23]. Зазвичай воно високоефективне, просте та безпечне, з видаленням зони трансформації аблятивним або ексцизійним способом, при цьому вибір лікування залежить не тільки від стадії передракового ураження, а й від його розмірів, розташування і типу зони трансформації [20].

Протягом останніх десятиліть у всьому світі триває інтенсивний розвиток фармакоеконіміки з метою зменшення протиріччя між зростанням вартості медичних послуг через появу нових технологій та обмеженими можливостями їх фінансування. Досягти цього можливо тільки шляхом раціонального підходу до вибору технологій медичних втручань, вибираючи найбільш ефективні, безпечні й економічно доцільні [11]. Терапія та подальше спостереження ЦІН самі по собі є дорогавартісними, крім того, хірургічне лікування може призводити до різних ускладнень, в тому числі віддалених [12]. Жінки із помірно і тяжкою ЦІН традиційно направляються на кольпоскопію та лікування, а тактика ведення жінок зі слабким ступенем захворювання варіює від спостереження до негайної терапії [24, 25].

ЦІН I, а також ЦІН II, негативну на маркер p16 (p16ink4a), відносять до плоскоклітинного інтраепітеліального ураження низького ступеня ризику (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL) за термінологією Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) [13]. LSIL є наслідком продуктивної фази ВПЛ-інфекції і має лише 13% ризик переходу в тяжку дисплазію (High grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL, плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня ризику) протягом 2 років [21]. При веденні пацієнтки із LSIL основною метою є попередження можливого прогресування до інвазивного раку та запобігання невиправданій хірургічній агресії при лікуванні уражень, які мають тенденцію до регресування, особливо в жінок репродуктивного віку. Вибір тактики ведення залежить від результатів цитоморфологічного дослідження, біопсії ШМ, кольпоскопічної картини та індивідуальних характеристик самої пацієнтки, таких як вік, репродуктивні плани, бажання та комплаєнс із лікувальними рекомендаціями. При виборі тактики лікування жінок із ЦІН, особливо пацієнток репродуктивного віку, перед гінекологом постає дилема оптимального видалення патологічного вогнища і збереження якомога більшої частини тканини ШМ.

Стандартне лікування ЦІН являє собою використання деструкційних та ексцизійних методик у залежності від ступеня і розміру патологічних змін ШМ. Зазвичай ексцизійне лікування ЦІН показане лише при HSIL не тільки через ризик акушерських ускладнень в подальшому, а й тому, що більшість LSIL у молодих жінок регресують самостійно [19]. Дані мета-аналізу вказують на те, що всі хірургічні методи лікування ЦІН (кріодеструкція, лазерна деструкція, електрокоагуляція, петльова та «холодноножева» ексцизія) мають низькі рівні ускладнень і, за винятком кріодеструкції, не мають суттєвої достовірної різниці в ризику виникнення рецидиву та резидуального захворювання [18, 26, 27]. Всі види лікування передракової патології ШМ збільшують ризику передчасних пологів у подальшому, але аблятивне лікування має найменший вплив, тоді як у випадках ексцизії ризик передчасних пологів зростає прямо пропорційно глибині ексцизії [16–19]. Рекомендаціями ВООЗ також зазначається достатня глибина деструкції



Н.М. РОЖКОВСЬКА

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса
ORCID: 0000-0001-7860-3272

І.З. ГЛАДЧУК

д. мед. н., завідувач кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, м. Одеса
ORCID: 0000-0003-2926-4125

Н.М. КАШТАЛЬЯН

к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, м. Одеса
ORCID: 0000-0003-1386-3668

Контакти:

Рожковська Наталя Миколаївна
ОНМедУ, кафедра акушерства та гінекології
65026, Одеса, пров. Валівський 2
Тел.: +38 (067) 764 63 50
email: nrozhkovska@ukr.net

більше 5 мм при будь-якому ступені передракового ураження ШМ [16].

Особливої уваги потребує такий деструктивний метод лікування, як «холодна» атмосферна плазма – метод високо-частотної електрохірургії, в якому енергія електромагнітного поля високої частоти передається на тканину безконтактно за допомогою струму іонізованого інертного газу при атмосферному тиску і майже амбієнтній температурі, тобто низькотемпературного факела плазми [14]. Лікувальний вплив при цьому реалізується через потік вільних радикалів, що приводять до перекисного окислення в клітині та локальної коагуляції. При цьому глибина коагуляції залежить від тривалості дії, режиму і параметрів потужності та складає від 0,2 до 4 мм при однократній дії [15]. Це не призводить до перегріву, димоутворення та карбонізації тканин, оскільки використовуваний інертний газ перешкоджає горінню. Крім того, «холодна» плазма має фунгіцидну, бактерицидну, противірусну та протипухлинну дію, тому цей метод добре зарекомендував себе не тільки в гінекологічній хірургії, але й як ефективний спосіб боротьби з різними видами раку [14].

Але навіть при адекватному застосуванні деструктивних та ексцизійних методів лікування існує ризик персистенції ВПЛ-інфекції та резидуальних уражень ШМ. Тому інтерес дослідників до ролі імунорегуючої терапії в лікуванні ВПЛ-індукованих уражень ШМ не зменшується. Наводяться дані, що призначення індукторів ендогенного інтерферону на стадії продуктивної фази ВПЛ-інфекції (LSIL) сприяє прискоренню елімінації вірусу та регресії диспластичних змін ШМ [1, 10].

Серед неспецифічних противірусних засобів за рівнем безпеки та діапазоном терапевтичних ефектів заслуговує на увагу препарат Алокін-альфа. Діючою речовиною препарату Алокін-альфа є цитокіноподібний пептид алоферон, який має виразну противірусну, імунomodulatory та протипухлинну активність. Висока ефективність Алокін-альфа в терапії рецидивуючого герпесу та ВПЛ-інфекції була доведена у дослідженнях [5]. Мішенню Алокін-альфа в організмі людини є основні системи противірусного захисту, що відіграють роль у стримуванні вірусної агресії: натуральні кілери (NK-клітини), система інтерферону та цитотоксичні лімфоцити [1, 7]. Дія Алокін-альфа спрямована на посилення розпізнавання вірусних антигенів та інфікованих клітин натуральними кілерами, нейтрофільними гранулоцитами та іншими ефекторними системами природного імунітету, які відповідальні за елімінацію вірусу. Застосування препарату Алокін-альфа сприяє підвищенню функціональної активності NK-клітин вже у перші години після ін'єкції та тривалій активності цих клітин протягом 6 місяців після закінчення курсу лікування. Препарат сприяє підвищенню рівня протизапальних цитокінів локально у вогнищі інфекції. За відсутності чужорідних антигенів і патологічно змінених клітин стимульовані лейкоцити зберігають нормальний рівень активності, що дозволяє локалізувати дію препарату у вогнищі розмноження вірусу та уникнути непотрібної надмірної реакції лейкоцитів за межами вогнища інфекції. Препарат Алокін-альфа чинить різнобічний імуноспрямований ефект, а саме: селективно стимулює активність NK-клітин, посилює продукування γ -інтерферону NK-клітинами у відповідь на стимуляцію інтерлейкіну-12, покращує розпізнавання чужорідних антигенів і пригнічує вогнища реплікації вірусу, нормалізує показники клітинного та гуморального імунітету. Отже, призначення цитокіноподібного олігопептиду алоферону

(Алокін-альфа) – противірусного препарату нового покоління з функцією активації Т-клітинної ланки імунітету – сприяє елімінації ВПЛ за рахунок індукції синтезу ендогенних α - і γ -інтерферонів, активації системи природних кілерів, розпізнаванню і лізису уражених вірусом клітин цитотоксичними лімфоцитами [1, 5, 7, 9].

Мета дослідження: порівняльний аналіз результатів лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії ЦІН I і ЦІН II (негативної на білок p16ink4a), або LSIL за термінологією LAST, на тлі високоонкогенної ВПЛ-інфекції із застосуванням холодноплазмової абляції та імунomodulatory терапії препаратом Алокін-альфа.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами було обстежено 60 жінок, які отримали лікування дисплазії ШМ в багатопрофільному медичному центрі Одеського національного медичного університету. Усім жінкам проводилося цитологічне дослідження епітелію ШМ з використанням методу рідинної цитології за технологією BD SurePath™ (США), ВПЛ-тестування методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі з кількісним визначенням. Оцінку експресії імунцитохімічних біомаркерів (p16ink4a) за необхідності проводили на діагностичному етапі в цитологічному матеріалі. Кольпоскопію виконували за стандартною методикою (кольпоскоп Scanner MK200 з цифровою відеосистемою, Україна) з обов'язковою прицільною біопсією на передопераційному етапі. Використовували кольпоскопічну термінологію Міжнародної федерації цервікальної патології та кольпоскопії (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy, IFCPC, Піо-де-Жанейро, 2011).

Критеріями включення були: вік від 18 до 44 років, наявність ЦІН I або ЦІН II (негативної на білок p16ink4a – LSIL) за даними цитоморфологічного дослідження, повна візуалізація зони трансформації та патологічного вогнища при кольпоскопічному дослідженні, відсутність залучення склепін'я піхви, наявність патогістологічного дослідження (панч-біопсії), що підтверджує наявність LSIL за термінологією LAST, відсутність гострих запальних захворювань зовнішніх і внутрішніх статевих органів.

Критеріями виключення були: вік молодше 18 та старше 44 років, зона трансформації 3-го типу, відсутність повної кольпоскопічної візуалізації патологічного вогнища або залучення епітелію цервікального каналу чи склепін'я піхви, відсутність ЦІН або наявність ЦІН II (позитивної на білок p16ink4a) та ЦІН III за даними прицільної біопсії, наявність гострих запальних захворювань зовнішніх та внутрішніх органів малого таза.

Учасниці дослідження були розподілені на 2 групи:

- 1 (основну) групу склали 30 жінок, до яких була застосована холодноплазмова абляція дисплазії ШМ в комбінації з імунорегуючою терапією препаратом Алокін-альфа (підшкірно 1 мг через день, три ін'єкції до хірургічного втручання і три ін'єкції після абляції);
- 2 (контрольну) групу склали 30 пацієнток, які отримали стандартне холодноплазмове аблятивне лікування без призначення імунomodulatory рив.

Обидва втручання проводилися в амбулаторних умовах без необхідності госпіталізації жінок та анестезії. Після аблятивного лікування жінок регулярно обстежували протягом 1 місяця до досягнення повної епітелізації ШМ, а далі – через 3, 6 та 12 місяців після лікування. До післяопераційного обстеження входили

цитоморфологічне дослідження зіскрібка епітелію ШМ, ПЛР на ВПЛ високого онкогенного ризику та кольпоскопія.

Статистичний аналіз отриманих даних виконували за допомогою стандартних статистичних програм для ПК.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі проліковані жінки були розподілені на 2 групи, які були повністю репрезентативними: всі пацієнтки були репродуктивного віку, мали ЦІН I та ЦІН II (негативну на білок p16ink4a), ВПЛ-інфекцію високого онкогенного ризику (ВПЛ 16, 18, 31, 45) та гістологічне підтвердження дисплазії ШМ.

Середній вік хворих склав $31,5 \pm 0,21$ року. При кольпоскопічному дослідженні всі жінки мали атипову кольпоскопічну картину I ступеня за номенклатурою IFCPC (2011).

Основними кольпоскопічними картинами були ектопія та ектропіон, конділоми, лейкоплакія і кератоз, тонкий ацетобілий епітелій з ніжною пунктацією і мозаїкою (табл. 1, рис. 1–5). У 2 пацієнток вже після введення трьох ін'єкцій препарату Алокін-альфа (до оперативного втручання) спостерігали зменшення площі уражень та товщини ацетобілого епітелію ШМ (рис. 5).

Таблиця 1. Аналіз кольпоскопічних змін, абс. ч. (n = 60)

Кольпоскопічна ознака	n	95% ДІ, %
Тонкий ацетобілий епітелій	60 (100%)	–
Ектопія та ектропіон	58 (96,67%)	92,68–101,31
Конділоми	15 (25,00%)	14,04–35,95
Лейкоплакія та кератоз	15 (25,00%)	14,04–35,95
Ніжна мозаїка	45 (75,00%)	64,04–85,95
Ніжна пунктація	20 (30,00%)	18,40–41,59

ДІ – довірчий інтервал

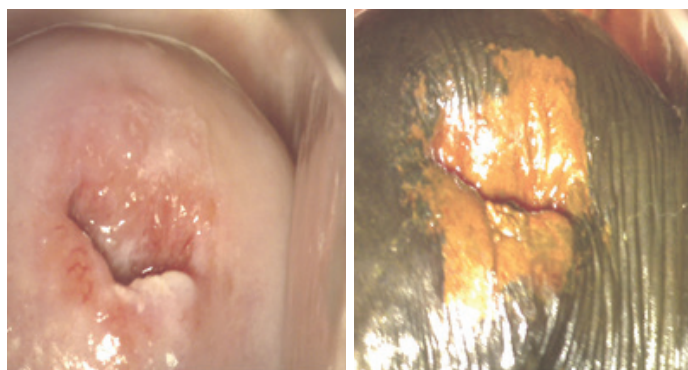


Рисунок 3. Адекватна кольпоскопія. Зона трансформації 1 типу
Проба з оцтовою кислотою та розчином Люголя. Гіперкератоз ШМ.

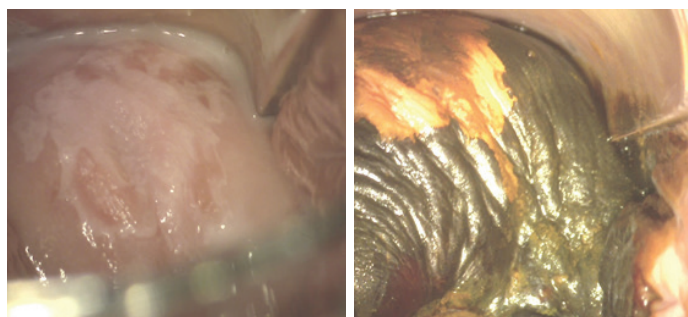


Рисунок 4. Адекватна кольпоскопія. Зона трансформації 2 типу
Проба з оцтовою кислотою та розчином Люголя. Лейкоплакія ШМ.

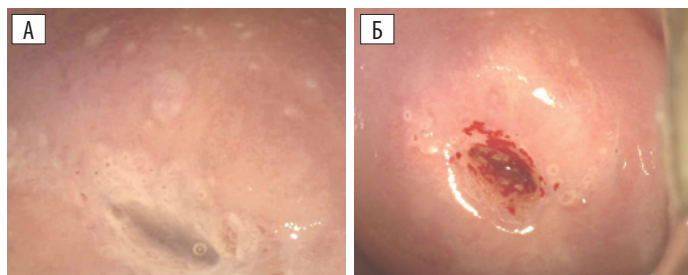


Рисунок 5 А, Б. Адекватна кольпоскопія. Зона трансформації 1 типу
Проба з оцтовою кислотою.

А. Аномальна кольпоскопічна картина 1 ступеня. Ніжна мозаїка, ацетобілі обідки навколо залоз.

Б. Зменшення площі ураження після трьох ін'єкцій препарату Алокін-альфа.

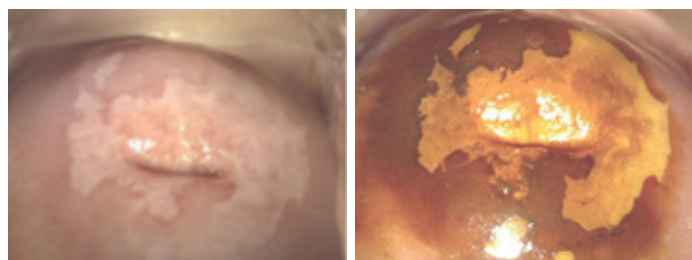


Рисунок 1. Адекватна кольпоскопія. Зона трансформації 1 типу
Проба з оцтовою кислотою та розчином Люголя. Аномальна кольпоскопічна картина 1 ступеня. Тонкий ацетобілий епітелій, ніжна мозаїка, ніжна пунктація

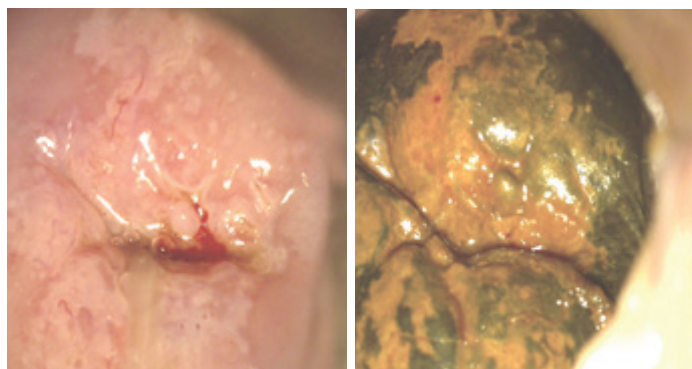


Рисунок 2. Адекватна кольпоскопія. Зона трансформації 1 типу
Проба з оцтовою кислотою та розчином Люголя.
Аномальна кольпоскопічна картина 1 ступеня. Ніжна мозаїка.

При аналізі вірусологічного статусу суттєвих відмінностей між групами виявлено не було, основні генотипи ВПЛ не відрізнялися (табл. 2).

Більшість учасниць дослідження (39 осіб, 65,0%) були інфіковані двома та більше генотипами ВПЛ, що характерно для жінок цієї вікової групи. Моноінфекція ВПЛ була виявлена у 21 жінки (35,0%, 95% ДІ 22,93–47,06%). При цьому середній рівень вірусного навантаження у жінок I групи склав $3,6 \pm 0,20$ Іг ВПЛ/10⁵ клітин.

В післяопераційному періоді жінки 1 групи загалом не пред'являли скарг. Був відмічений 1 випадок (3,33%, 95% ДІ -3,10–9,10) тягнучого болю внизу живота слабкої інтенсивності, який купувався прийомом нестероїдних протизапальних засобів. Також жінки цієї групи пред'являли скарги на скудні слизово-сукровичні виділення протягом 1–2 днів після лікування та/або протягом 1–5 днів під час відходження струпа. Загальна тривалість виділень у жінок цієї групи склала 2–7 днів, в середньому $5,44 \pm 1,03$ дня (95% ДІ 4,96–6,05) (табл. 3).

Таблиця 2. Структура і частота високоонкогенних генотипів ВПЛ, абс. ч. (n = 60)

Генотип ВПЛ	n	95% ДІ, %
16	33 (55%)	42,41–67,58
33	20 (33,33%)	20,45–45,59
31	15 (25,00%)	14,04–35,95
18	15 (25,00%)	14,04–35,95
45	9 (15,00%)	7,17–22,82
39	9 (15,00%)	7,17–22,82
35	11 (13,75%)	6,39–21,60
58	9 (15,00%)	7,17–22,82
59	8 (13,33%)	4,49–21,51

ДІ – довірчий інтервал

Пацієнтки 2 групи пред'являли скарги на тягучі болі внизу живота у 3 випадках (10%, 95% ДІ 0,73–20,73), біль також купувався пероральним прийомом нестероїдних протизапальних засобів. Жінки цієї групи скаржилися на виділення зі статевих шляхів протягом 7–13 днів. Середня тривалість виділень склала $10,31 \pm 1,05$ дня (95% ДІ 8,91–12,34).

Таблиця 3. Порівняльна оцінка ефективності методів лікування LSIL

Показник	1 група (n = 30)	2 група (n = 30)
Тривалість виділень, дні ($M \pm m$)	$5,44 \pm 1,03$	$10,31 \pm 1,05^*$
Тривалість епітелізації ранової поверхні, дні ($M \pm m$)	$29,31 \pm 1,12$	$44,32 \pm 1,36^*$
Болі внизу живота, абс. ч. (%)	1 (33,3)	3 (10,0)
Елімінація ВПЛ через 6 міс, абс. ч. (%)	27 (90,0)	17 (56,67)*
Елімінація ВПЛ через 12 міс, абс. ч. (%)	29 (96,67)	19 (63,3)*
Дисменорея, абс. ч.	0	2
Функціональний стеноз зовнішнього вічка ШМ, абс. ч.	0	2
Рецидив кератозу ШМ, абс. ч.	0	2
Рецидив кондилом, абс. ч.	0	3

* $p_{1-2} < 0,01$

Отже, пацієнтки, які отримали тільки аблятивне лікування, скаржилися на майже вдвічі довшу тривалість виділень, ніж жінки, яким виконали холодноплазмове абляцію ШМ у комбінації з парентеральним введенням цитокіноподібного пептиду алоферону Алокін-альфа.

При оцінці тривалості епітелізації у жінок 1 групи повна епітелізація ранової поверхні ШМ після оперативного лікування склала 25–35 днів, в середньому $29,31 \pm 1,12$ дня (95% ДІ 26,81–32,32). Середня тривалість епітелізації в жінок 2 групи була достовірно більшою та склала 41–56 днів, в середньому $44,32 \pm 1,36$ дня (95% ДІ 42,24–52,45).

Оцінювання елімінації ВПЛ проводилося через 6 та 12 місяців після лікування. В 1 групі через 6 місяців було 27 (90,0%) випадків елімінації ВПЛ, в 2 групі – 17 (56,67%). Шанси елімінації ВПЛ через 6 місяців після лікування (відношення шансів (ВШ) 5,48; 95% ДІ 1,56–29,03; $p = 0,0075$) були достовірно вищі при застосуванні комбінованого з імуномодуляцією методу лікування в порівнянні з лише холодноплазмовею абляцією (табл. 3).

Через 12 місяців після комбінованого лікування в 1 групі було 29 (96,67%) випадків елімінації ВПЛ, в контрольній групі – 19 (63,3%). Таким чином, шанси елімінації ВПЛ через 12 місяців після комбінованого з імуномодуляцією препаратом Алокін-альфа аблятивного лікування були досто-

вірно вищі (ВШ 15,48; 95% ДІ 2,05–136,45; $p = 0,0094$), ніж у групі контролю.

При аналізі ускладнень в обох групах ЦІН I–II були виявлені випадки післяопераційного болю. Інтраопераційної чи післяопераційної кровотечі та інфекційних ускладнень не було. Так, пацієнтки 1 групи не пред'являли жодних скарг, так само не було зафіксовано випадків післяопераційних ускладнень. У контрольній групі на дисменорею протягом першої менструації після лікування скаржилися 2 пацієнтки (6,67%; 95%

ДІ -2,13–16,13). Також у цій групі було зареєстровано 2 випадки (6,67%, 95% ДІ -2,13–16,13) функціонального стенозу зовнішнього вічка ШМ та резидуального захворювання через 1 рік після лікування.

Таким чином, пацієнтки, які отримували комбіноване з імуномодуляцією препаратом Алокін-альфа холодноплазмове лікування дисплазії ШМ, мали менше скарг та значно менше ускладнень в післяопераційному періоді, ніж жінки, які отримували лише аблятивне лікування. Це може бути пов'язано з імуномодулюючою дією Алокін-альфа.

Аналіз кольпоскопічної та цитологічної картини через 3 місяці після комбінованого лікування показав повний регрес диспластичних змін (рис. 6–9), тоді як у 2 групі було 3 випадки рецидиву кондилом та 2 випадки рецидиву кератозу (рис. 10–11). Такі результати ми пов'язуємо з імуномодулюючою дією Алокін-альфа в комплексному лікуванні ВПЛ-індукованих інтраепітеліальних уражень ШМ ЦІН I та ЦІН II (негативної на білок p16ink4a).

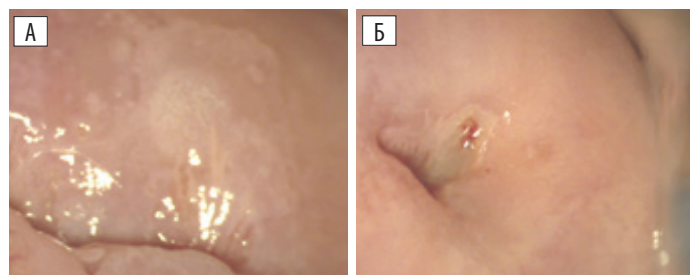


Рисунок 6 А, Б. Кольпоскопічна картина ШМ до (А) та через 3 місяці після (Б) застосування холодноплазмовеї абляції. Проба з оцтовою кислотою.

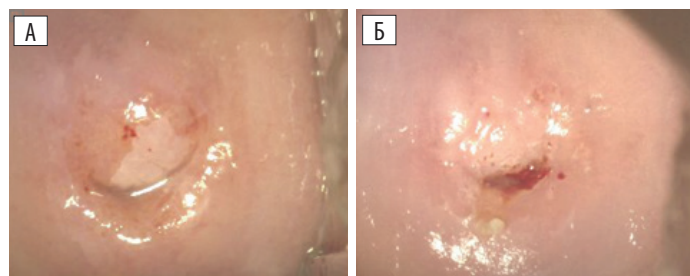


Рисунок 7. Кольпоскопічна картина ШМ до (А) та через 3 місяці після (Б) комбінованого лікування з препаратом Алокін-альфа. Проба з оцтовою кислотою.

Таким чином, використання комбінованого холодноплазмовею абляційного лікування ЦІН I та ЦІН II (негативної на білок p16ink4a) з периопераційним призначенням цитокіноподібного олігопептиду алоферону Алокін-альфа (підшкірно 1 мг через день, три ін'єкції до хірургічного втручання і три ін'єкції після абляції) дозволило достовірно скоротити тривалість виділень після абляції і терміни епітелізації, підви-

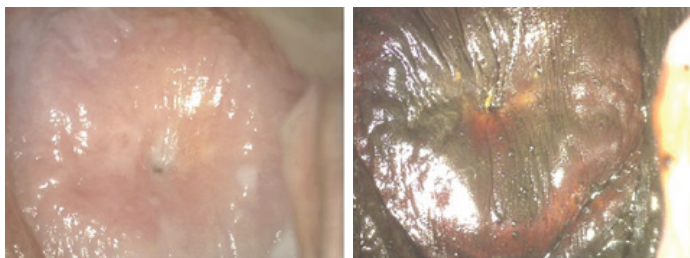


Рисунок 8. Кольпоскопічна картина ШМ через 6 місяців після комбінованого лікування з препаратом Алокін-альфа
Проба з оцтовою кислотою та розчином Люголя.



Рисунок 9. Регрес гострокінцевих кондилом після комбінованого лікування з препаратом Алокін-альфа

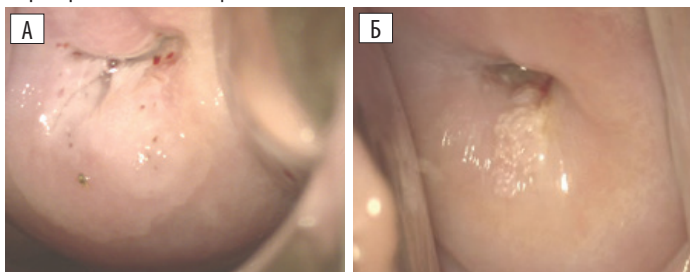


Рисунок 10 А, Б. Аномальна кольпоскопічна картина ШМ: рецидив кондиломи ШМ в 2 групі

Проба з оцтовою кислотою.

А. До лікування.

Б. Через 6 міс після лікування.

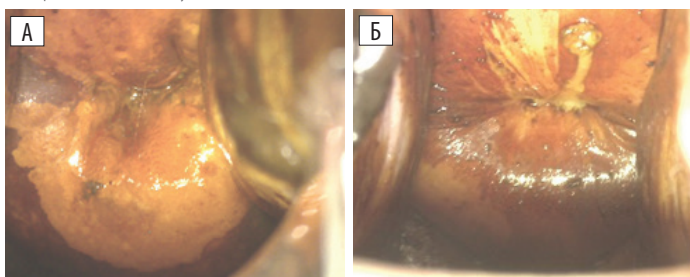


Рисунок 11 А, Б. Аномальна кольпоскопічна картина ШМ: рецидив кератозу ШМ в 2 групі

Проба з розчином Люголя.

А. До лікування.

Б. Через 6 міс після лікування.

щило шанси елімінації ВПЛ у порівнянні лише з хірургічним лікуванням, а також виключити випадки рецидиву гострокінцевих кондилом і кератозу ШМ, що свідчить про більш високу ефективність комбінованого з імунотерапією лікування ВПЛ-індукованих уражень ШМ. Імуномодуючий ефект, на нашу думку, підсилюється загальною і місцевою дією Алокін-альфа. Дія цього препарату спрямована на розпізнавання вірусних антигенів та інфікованих клітин натуральними

кілерами, нейтрофільними гранулоцитами й іншими ефекторними системами природного імунітету, відповідальними за елімінацію вірусу. Алокін-альфа стимулює розпізнавання антигенів вірусу, зв'язуючись із зовнішніми рецепторами лейкоцитів. На відміну від індукторів інтерферону, Алокін-альфа сприяє інфільтрації вогнища ураження імунотерапевтичними клітинами (нейтрофільними гранулоцитами, натуральними кілерами) та лізису уражених ВПЛ клітин, що клінічно проявляється швидкістю елімінації ВПЛ і покращенням функціональних результатів лікування.

ВИСНОВОК

Комбіноване лікування ЦІН I та ЦІН II (негативної на білок p16ink4a) на фоні високоонкогенної ВПЛ-інфекції у жінок репродуктивного віку, з використанням холодноплазмової абляції та імунотерапії шляхом періопераційного введення препарату Алокін-альфа супроводжується кращими функціональними результатами в порівнянні з використанням лише холодноплазмової абляції:

- скорочення тривалості виділень;
- прискорення епітелізації;
- нормалізація кольпоскопічної та цитологічної картини;
- зменшення частоти рецидивів;
- достовірне збільшення частоти елімінації ВПЛ.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бобрицкая, В.В. Природные механизмы иммунитета в процессе элиминации вирусной инфекции / В.В. Бобрицкая, О.В. Грищенко, О.Л. Черняк // Здоров'я жінки. – 2017. – №117. – С. 44–49.
2. Володько, Н.А. "Natural mechanisms of immunity in the process of elimination of viral infection." *Women's Health* 117 (2017): 44–9.
3. Жирарди, Ф. Український національний консенсус з обстеження і лікування жінок після проходження первинного цервікального скринінгу / Н.А. Володько, А.Б. Вінницька, В.В. Каминський [та ін.] // Репродуктивна ендокринологія. – 2018. – №5 (43). – С. 8–14.
4. Volodko, N.A., Vinnytska, A.B., Kaminskyi, V.V., et al. "Ukrainian National Consensus on the Provision and Treatment of Women for Primary Cervical Screening." *Reproductive endocrinology* 5.43 (2018): 8–14.
5. Жирарди, Ф. Кольпоскопия и патология шейки матки по Бурхардту / Ф. Жирарди, О. Райх, К. Тамусино, Х. Пикель; пер. с англ. Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 240 с.
6. Girardi, F., Reich, O., Tamussino, K., Pikel, H. Colposcopy and pathology of the cervix according to Burchardt. Trans. from English by V.N. Prilepskaya, ed. Moscow. MEDpress-inform (2018): 240 p.
7. Клиническая онкогинекология: в 3 т. Под ред. Ф.Д. Дисан, У.Т. Крисмана; пер. с англ. Под ред. Е.Г. Новиковой. – М.: ООО «Рид Элисер», 2011. – Т. 1. – 316 с.
8. Disan, F.D., Krisman, U.T., eds. Clinical oncogynecology. Trans. from English by E.G. Novikova, ed. Moscow. Read Elsevier Ltd (2011): 316 p.
9. Лигирда, Н.Ф., Кротевиц М.С., Свинціцький В.С., Скорода Л.В. До питання діагностики та лікування дисплазії епітелію шийки матки, що супроводжуються кератозом // Здоров'я жінки. – 2016. – №6 (112). – С. 62–69.
10. Lyhyrd, N.F., Krotevich, M.S., Svintsitskiy, V.S., Skoroda L.V. "On the diagnosis and treatment of cervix epithelial dysplasia accompanied by keratosis." *Women's health* 6.112 (2016): 62–9.
11. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ № 236 від 02.02.2014 «Про затвердження стандартизації медичної допомоги при дисплазії та раку шийки матки».
12. Ministry of Health of Ukraine. Order No. 236 from 02.02.2014 "On approval of standardization of medical care for dysplasia and cervical cancer."
13. Проценко, Т. Оптимизация лечения пролифераций кожи, вызванных вирусом папилломы человека / Т. Проценко, О. Проценко // Дерматолог. – 2018. – №3. – С. 90–95.
14. Protsenko, T., Protsenko, O. "Optimizing the treatment of human papillomavirus-induced skin proliferation." *Dermatologist* 3 (2018): 90–5.
15. Сингер, А. Предраковые заболевания шейки матки, влагалища, вульвы: диагностика и лечение / А. Сингер, А. Хан; пер. с англ. под ред. С.И. Роговской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 312 с.
16. Singer, A., Khan, A. Precancerous diseases of the cervix, vagina, vulva: diagnosis and treatment. Trans. from English by S.I. Rogovskaya, ed. Moscow. GEOTAR-Media (2017): 312 p.

ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

9. Татарчук, Т.Ф. Полипы эндометрия: новые стратегии эффективного лечения / Т.Ф. Татарчук, Д.Г. Герман // Репродуктивная эндокринология. — 2017. — № 4 (36). — С. 1–8.
- Tatarchuk, T.F., German, D.G. "Endometrial polyps: new strategies for effective treatment." *Reproductive endocrinology* 4.36 (2017): 1–8.
10. Abreu, A.L.P., et al. "A review of methods for detect human Papillomavirus infection." *Virology* 9 (2012): 262.
11. Basu, P., et al. "Management of cervical premalignant lesions." *Curr Probl Cancer* 42.2 (2018): 129–36.
12. D'Alessandro, P., Arduino, B., Borgo, M., et al. "Loop Electrosurgical Excision Procedure versus Cryotherapy in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Gynecol Minim Invasive Ther* 7 (2018): 145.
13. Darragh, T.M., Colgan, T.J., Cox, J.T., et al. "The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology." *J Low Genit Tract Dis* 16 (2012): 205.
14. Ermolaeva, S.A., et al. "Bactericidal effects of non-thermal argon plasma in vitro, in biofilms and in the animal model of infected wounds." *J Med Microbiol* 60.1 (2011): 75–83.
15. Gjika, E., et al. "Adoption of Operational Parameters of Cold Atmospheric Plasma for in Vitro Treatment of Cancer Cells." *ACS Appl Mater Interfaces* 10.11 (2018): 9269–79.
16. Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. WHO guidelines. World Health Organization (2013).
17. Jagic, M., et al. "Difference Between Cryotherapy and Follow Up Low Grade Squamous Lesion of Cervix Uteri." *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina). The Academy of Medical Sciences of Bosnia and Herzegovina* 71.4 (2017): 280–3.
18. Martin-Hirsch, P.P.L., Paraskevaidis, E., Bryant, A., Dickinson, H.O. "Surgery for cervical intraepithelial neoplasia." *Cochrane Database Syst Rev* 12 (2013): CD001318.
19. Martinelli, F., Schmelzer, K.M., Johnson, C., et al. "Utility of conization with frozen section for intraoperative triage prior to definitive hysterectomy." *Gynecol Oncol* 127 (2012): 307.
20. Massad, L.S., Einstein, M.H., et al. "2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors." *J Low Genit Tract Dis* 17.3 (2013): 367.
21. Nuno, T., Garcia, F. "The Lower Anogenital Squamous Terminology Project and Its Implications for Clinical Care." *Gynecol Clin North Am* 40.2 (2013): 225–33. DOI: 10.1016/j.ogc.2013.02.008
22. Patnick, J. "The NHS Cervical Screening Programme." *InnovAiT Educ Inspir Gen Pract* 5.12 (2012): 732–9.
23. Perkins, R.B., Guido, R.S., Castle, P.E., et al. "2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors." *J Low Genit Tract Dis* 24 (2020): 102.
24. Schneider, A. Primary, secondary and tertiary prevention of cervical cancer. *KARL STORZ MediaService* (2013): 118 p.
25. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada / Society of Canadian Colposcopists. "SOGC/SCC Clinical Practice Guideline Colposcopic Management of Abnormal Cervical Cancer Screening and Histology." Available from: [http://ifcpc.org/newWP/wp-content/uploads/2017/10/Colposcopy-Guidelines-FINAL-2012-02-19.pdf], last accessed Apr 30, 2021.
26. World Health Organization. WHO Guidelines: Use of Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. Geneva. WHO (2011). Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138476/], last accessed April 23, 2021.
27. World Health Organization. WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. Geneva. WHO (2019). Available from: [https://apps.who.int/iris/handle/10665/329299], last accessed Apr 30, 2021. □

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ НЕОПЛАЗІЇ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Н.М. Рожковська, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, м. Одеса

І.З. Гладчук, д. мед. н., професор, зав. кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, м. Одеса

Н.М. Каштальян, к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, м. Одеса

Мета дослідження: порівняльний аналіз результатів лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії ЦІН I і ЦІН II (негативної на білок p16ink4a), або LSIL за термінологією LAST, на тлі високоонкогенної ВПЧ-інфекції із застосуванням холодноплазмозової абляції та імуномодулюючої терапії препаратом Алокін-альфа.

Матеріали і методи. Було обстежено 60 жінок, які отримали лікування ЦІН I і ЦІН II (негативної на білок p16ink4a) у багатопрофільному медичному центрі Одеського національного медичного університету. Усі жінки були репродуктивного віку, мали слабку дисплазію, ВПЧ-інфекцію високого онкогенного ризику (ВПЧ 16, 18, 31, 45) та гістологічне підтвердження ЦІН I і ЦІН II (негативної на білок p16ink4a). Пацієнтки були розподілені на 2 групи: 1 (основну) групу склали 30 жінок, що отримали холодноплазмозову абляцію дисплазії шийки матки в комбінації з імуномодулюючою терапією Алокіном-альфа (підшкірно 1 мг через день, 3 ін'єкції до хірургічного втручання і 3 ін'єкції після абляції), 2 (контрольну) групу склали 30 пацієнток, які отримали стандартне холодноплазмозове аблятивне лікування без призначення імуномодуляторів. Усім жінкам проводилося цитоморфологічне дослідження епітелію шийки матки, ВПЧ-тестування методом RealTime ПЦР та кольпоскопія із обов'язковою прицільною біопсією на передопераційному етапі.

Результати дослідження. Використання комбінованого холодноплазмозового абляційного лікування LSIL у комплексі з призначенням цитокіноподібного олігопептиду алоферону Алокін-альфа дозволило значно скоротити тривалість виділень після абляції – до 5,44 ± 1,03 дня (95% ДІ: 4,96–6,05), терміни епітелізації – до 29,31 ± 1,12 дня (95% ДІ: 26,81–32,32), а також виключити випадки рецидиву гострокінцевих кондилом та кератозу шийки матки. Шанси елімінації ВПЧ через 6 міс (ВШ – 5,48; 95% ДІ: 1,56–29,03; p = 0,0075) і через 12 міс після лікування (ВШ – 15,48; 95% ДІ: 2,05–136,45; p = 0,0094) достовірно вищі при застосуванні комбінованого з імуномодуляцією методу терапії, на відміну від лише холодноплазмозової абляції.

Висновок. Комбіноване лікування ЦІН I і ЦІН II (негативної на білок p16ink4a) на тлі високоонкогенної ВПЧ-інфекції в жінок репродуктивного віку з використанням холодноплазмозової абляції та імунокорекції шляхом періопераційного введення Алокіну-альфа супроводжується кращими функціональними результатами в порівнянні з використанням лише холодноплазмозової абляції: скорочення тривалості виділень, прискорення епітелізації, нормалізація кольпоскопічної та цитологічної картини, зменшення частоти рецидивів, достовірне збільшення частоти елімінації ВПЧ.

Ключові слова: дисплазія шийки матки, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, «холодна» плазма, аблятивне лікування, Алокін-альфа.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF COMBINED TREATMENT OF CERVIX PRECANCEROUS PATHOLOGY IN REPRODUCTIVE AGED WOMEN

N.M. Rozhkovska, MD, professor, Obstetrics and Gynaecology Department, Odessa National Medical University, Odessa

I.Z. Gladchuk, MD, professor, head of the Obstetrics and Gynecology Department, Odessa National Medical University, Odessa

N.M. Kashtalian, PhD, assistant, Obstetrics and Gynecology Department, Odessa National Medical University, Odessa

Aim of the study. Comparative analysis of the results of cervical epithelial neoplasia (CIN) I and II levels (p16ink4a-negative) (LSIL in LAST terminology) treatment against the background of highly oncogenic HPV infection using cold plasma ablation and immunomodulatory therapy with Allok-in-alpha.

Materials and methods. We examined 60 women who received treatment for CIN I and CIN II (p16ink 4A negative) at the Multidisciplinary Medical Center of Odessa National Medical University. All women were of reproductive age, had mild dysplasia, high-risk HPV infection (HPV 16, 18, 31, 45) and histological confirmation of CIN I and CIN II (p16ink 4A negative). The patients were divided into 2 groups: 1 (main) group consisted of 30 women who received cold plasma ablation of cervical dysplasia in combination with immunomodulatory therapy with Allok-in-alpha (1 mg subcutaneously every other day, 3 injections before surgery and 3 injections after ablation), Group 2 (control) consisted of 30 patients who received standard cold plasma ablation treatment without prescribing immunomodulators. All women underwent cytomorphological examination of the cervical epithelium, HPV testing by RealTime PCR and colposcopy with mandatory targeted biopsy at the preoperative stage.

Results. The use of combined cold plasma ablative treatment of CIN I and CIN II (p16ink 4A negative) in combination with the administration of the immunomodulator Allok-in-alpha significantly reduced the duration of discharge after ablation to 5.44 ± 1.03 days (95% CI: 4.96–6.05), the timing of epithelialization is up to 29.31 ± 1.12 days (95% CI: 26.81–32.32), and to exclude cases of recurrence of genital warts and cervical keratosis. Chances of HPV elimination 6 months after treatment (OR – 5.48; 95% CI: 1.56–29.03; p = 0.0075) and 12 months after treatment (OR – 15.48; 95% CI: 2.05–136.45; p = 0.0094), significantly higher with the combined with immunomodulatory method of treatment, in contrast to only cold plasma ablation.

Conclusion. Combined, with the use of cold plasma ablation and immunomodulation by perioperative management of Allok-in-alpha, LSIL treatment against the background of highly oncogenic HPV infection in women of reproductive age is accompanied by better functional results, compared with the use of cold plasma ablation alone: reduction in the duration of discharge, acceleration of epithelialization, normalization of the colposcopic and cytologic picture, decrease in the frequency of relapses, a significant increase in the frequency of HPV elimination.

Keywords: cervical dysplasia, cervical intraepithelial neoplasia, ablative treatment, "cold" plasma, Allok-in-alpha.

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ НЕОПЛАЗІЇ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКСТА

Н.Н. Рожковская, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, г. Одеса

И.З. Гладчук, д. мед. н., професор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ОНМедУ, г. Одеса

Н.М. Каштальян, к. мед. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ОНМедУ, г. Одеса

Цель исследования. Сравнительный анализ результатов лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии ЦИН I и ЦИН II (негативной на белок p16ink4), или LSIL по терминологии LAST, на фоне высокоонкогенной ВПЧ-инфекции с применением холодноплазмозовой абляции и иммуномодулирующей терапии препаратом Алокин-альфа.

Материалы и методы. Было обследовано 60 женщин, получивших лечение ЦИН I и ЦИН II (негативной на белок p16ink4) в многопрофильном медицинском центре Одесского национального медицинского университета. Все женщины были репродуктивного возраста, имели слабую дисплазию, ВПЧ-инфекцию высокого онкогенного риска (ВПЧ 16, 18, 31, 45) и гистологическое подтверждение ЦИН I и ЦИН II (негативной на белок p16ink4a). Пациентки были разделены на 2 группы: 1 (основную) группу составили 30 женщин, получивших холодноплазмозовую абляцию дисплазии шейки матки в сочетании с иммуномодулирующей терапией Алокином-альфа (подкожно 1 мг через день, 3 инъекции до хирургического вмешательства и 3 инъекции после абляции), 2 (контрольную) группу составили 30 пациенток, получивших стандартное холодноплазмозовое аблятивное лечение без назначения иммуномодуляторов. Всем женщинам проводилось цитоморфологическое исследование эпителии шейки матки, ВПЧ-тестирование методом RealTime ПЦР и кольпоскопия с обязательной прицельной биопсией на предоперационном этапе.

Результаты исследования. Использование комбинированного холодноплазмозового абляционного лечения LSIL в комплексе с назначением иммуномодулятора Алокин-альфа позволило значительно сократить продолжительность выделений после абляции – до 5,44 ± 1,03 дня (95% ДІ: 4,96–6,05), сроки эпителизации – до 29,31 ± 1,12 дня (95% ДІ: 26,81–32,32), а также исключить случаи рецидива остроконечных кондилом и кератоза шейки матки. Шансы элиминации ВПЧ через 6 мес (ОШ – 5,48; 95% ДІ: 1,56–29,03; p = 0,0075) и через 12 мес после лечения (ОШ – 15,48; 95% ДІ: 2,05–136,45; p = 0,0094) достоверно выше при комбинированном с иммуномодуляцией методе терапии, в отличие от только холодноплазмозовой абляции.

Вывод. Комбинированное лечение женщин репродуктивного возраста с ЦИН I и ЦИН II (негативной на белок p16ink4a) на фоне высокоонкогенной ВПЧ-инфекции с использованием холодноплазмозовой абляции и иммуномодуляции путем періопераційного введення Алокіну-альфа сопровождается лучшими функциональными результатами по сравнению с использованием только холодноплазмозовой абляции: сокращение продолжительности выделений, ускорение эпителизации, нормализация кольпоскопической и цитологической картины, уменьшение частоты рецидивов, достоверное увеличение частоты элиминации ВПЧ.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, аблятивное лечение, «холодная» плазма, Алокин-альфа.