

УДК 618.146:616Ю988.6

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

В. П. КВАШЕНКО, С. Д. ПАВЛУШЕНКО, Б. А. ИОТЕНКО

ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО,
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ФИПО

Резюме. Статья посвящена современным взглядам на проблему лечения папилломавирусной инфекции на фоне заболеваний шейки матки. Показана высокая распространенность ВПЧ у женщин с доброкачественными и предопухолевыми состояниями шейки матки. Предложены новые диагностические критерии для ведения пациенток с сочетанием папилломавирусной инфекции и наличием структурных изменений шейки матки. Проводится анализ эффективности традиционных схем лечения и предложенной методики с использованием препарата «Иммуномакс».

Представлены новые схемы терапии папилломавирусной инфекции, позволяющие снизить частоту рецидивов ВПЧ инфекции у пациенток с заболеваниями шейки матки.

Ключевые слова: дисплазия, цитология, вирус папилломы человека, кольпоскопия, лечение.

Summary. The article is devoted to modern views on problem of HPV infection treatment on the background of cervix diseases. It was found high prevalence of HPV in women with cervix pathology. It was proposed new diagnostic criteria for management of patients with combination of HPV infection and structural changes of cervix. It was provided comparison of effectiveness of traditional treatment and ones with using of «Immunomax».

The authors proposed new scheme of HPV infection therapy, which give possibility to decrease of HPV infections recurrences frequency in patients with cervix diseases.

Key words: dysplasia, cytology, human papilloma virus, colpocytology, treatment.

ВВЕДЕНИЕ. Проблема лечения генитальных вирусных инфекций в настоящее время является наиболее острой, особенно у пациенток, имеющих доброкачественные и предопухолевые состояния шейки матки. Среди вирусных поражений половых органов, наибольшего внимания заслуживает папилломавирусная инфекция. По данным ВОЗ, ежегодно отмечается около 340 млн. случаев инфицирования пациенток с вирусом папилломы человека (ВПЧ), включая 0,5 млн. случаев цервикального рака [1].

Роль папилломавируса 16,18 типа в возникновении рака шейки матки и матки доказана и научно обоснована. Исходя из биологии вирусов, эти инфекции наиболее трудно поддаются эпидемиологическому контролю и лечению. К проявлениям папилломавирусной инфекции человека (ПВЧ – инфекции) относят: аногенитальные бородавки (остроконечные кондиломы, вульгарные бородавки), симптоматические интраэпителиальные неоплазии на ранних стадиях при отсутствии дисплазии (плоские папилломы); субклинические (бессимптомные интраэпителиальные неоплазии при отсутствии дисплазии) и латентные формы (наличие в ДНК ВПЧ при отсутствии морфологических и гистологических изменений) [2].

Наличие нарушений в иммунной системе является важнейшей причиной клинической манифестации этой инфекции. Усугубляет ситуацию то, что папилломавирусная инфекция часто сочетается с другими заболеваниями передающимися половым путем – с бактериальным вагинозом, урогенитальным хламидиозом, уреаплазмозом, микоплазмозом, цитомегаловирусной и герпетической инфекциями [3].

С целью диагностики типичных форм папилломавирусной инфекции иногда достаточно клинических методов исследования (осмотр, вульвоскопия, кольпоскопия). К лабораторным методам следует

отнести: цитологический (мазок по Папаниколау), вирусологический (метод полимеразной цепной реакции – ПЦР), гибридизацию *in situ*, прицельную биопсию и выскабливание слизистой цервикального канала.

Особо важное значение имеет цитологическое исследование, которое направлено на обнаружение койлоцитов в сочетании с ядерной атипией, незрелостью, гиперкератозом, паракератозом. Эти изменения характерны для слабой, умеренной дисплазии и отсутствуют при тяжелой дисплазии шейки матки. Койлоциты без ядерной атипии выявляются при слабой дисплазии шейки матки [4]. В случае сочетанной инфекции при доброкачественных изменениях шейки матки, в цитологической картине преобладает пролиферация железистого эпителия, парабазального и базального слоя покровного эпителия.

Лечение папилломавирусной инфекции представляет определенные трудности, связанные с рецидивированием клинических и субклинических форм заболевания, даже если лечение включает использование различных иммуномодуляторов. Специфического противовирусного препарата для подавления ВПЧ не существует. [2] Это значит, что устранить вирус невозможно. Основная задача терапии – подавление репликации ВПЧ и устранение клинических и субклинических форм папилломавирусной инфекции. При латентной форме папилломо-вирусной инфекции (ПВИ) показано диспансерное наблюдение как минимум 12 месяцев. При этом при инфицировании ВПЧ высокоонкогенными типами вируса осмотр рекомендуется проводить 1 раз в 6 месяцев, низкоонкогенными штаммами ВПЧ 1 раз в год [5]. У гинеколога могут наблюдаться и лечиться пациентки с доброкачественными и предопухолевыми состояниями шейки матки слабой и умеренной степени выраженности. Женщи-

ны с тяжелой дисплазией (CIN III) и раком шейки матки подлежат лечению у онкогинеколога.

Среди методов лечения доброкачественных и предопухолевых заболеваний шейки матки следует выделить:

- **Деструктивные** (криотерапия, электрокоагуляция, диатермоконизация, лазерная абляция, радиоволновая терапия, фотодинамическая терапия).
- **Химические** (ферезол, солковагин).
- **Иммунологические** (изопринозин, индол, иммуномакс).
- **Комбинированные** (сочетанное применение различных методов).

Наиболее перспективным является комбинированное лечение (местное и системное). При этом локальное удаление пораженных участков необходимо проводить не ранее чем через 2-3 недели после начала противовирусной терапии.

При длительном течении ПВИ (более 1 года) и иммунодефиците, применение иммуномодуляторов повышает эффективность лечения.

Цель работы: оценить эффективность использования иммуномодулирующего препарата «Иммуномакс» в лечении папилломавирусной инфекции у пациенток с доброкачественными и предопухолевыми состояниями шейки матки.

Материалы и методы

Исследование проведено среди 90 пациенток в возрасте от 17 до 65 лет, с положительным результатом ПЦР на ВПЧ инфекцию 16,18 типа высокой и низкой степени онкогенного риска во влагалищном секрете.

Давность заболеваний шейки матки варьировала от момента возникновения до обращения и обследования 2 года. Выявление ВПЧ инфекции – от 1-2 месяцев до 1 года. Контроль излеченности учитывали по данным ПЦР после подготовительного иммуномодулирующего лечения (через 1 месяц) и последующего комбинированного лечения через 2 месяца.

До начала противовирусного и деструктивного лечения всем пациенткам было проведено:

- опрос и осмотр
- простая и расширенная кольпоскопия
- цитологический анализ выделений по Папаниколау
- микроскопическое исследование отделяемого урогенитального тракта
- бактериологическое исследование микрофлоры влагалища с посевом на чувствительность к антибиотикам
- обследование на урогенитальную инфекцию (хламидии, уреаплазма уреалитикум, микоплазма го-минис, микоплазма гениталиум, гарднерелла вагина-лис, вирус простого герпеса)
- прицельная биопсия и выскабливание цервикального канала (по показаниям)
- анализ крови на RW

Результаты и их обсуждения

Пациентки были разделены на 3 группы. В первой группе женщины на этапе подготовки к деструкции получали «Иммуномакс» в дозе 200 ЕД внутримышечно 1 раз через день 6 дней. Пациенткам второй группы помимо «Иммуномакса» проводили местное противовирусное лечение (свечи «Генферон» 500 млн., свечи «Виферон» 3 млн., свечи «Реаферон»). Третья группа – контрольная (пациенткам которой назначали различные противовирусные препараты («Протекфлазид», «Медовир» и др))

Через месяц после лечения пациенткам всех групп проводили деструктивные методы лечения.

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что во всех группах преобладали рожавшие женщины, так в I группе таких пациенток было 56,6% (n=17), во II группе – 43,3% (n=13) и в III группе – 66,6% (n=20).

По количеству и типу онкогенного вируса папилломы человека в группах также не было достоверных различий (табл. 1).

Таблица 1

Типы вируса папилломы человека в обследуемых группах

Тип вируса (ВПЧ)	1 группа		2 группа		3 группа (контрольная группа)		Всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
16,18 типа	13	43,3	10	33,3	16	53,3	39	43,3
высокой степени риска	10	33,3	12	40,0	8	26,7	30	33,3
низкой степени риска	7	23,4	8	26,7	6	20,0	21	23,4
Итого:	30	100,0	30	100,0	30	100,0	90	100,0

При обследовании пациенток было установлено, что в первой группе у 70% (n=21) наблюдались доброкачественные заболевания шейки матки: слабая дисплазия шейки матки в 16,6% случаев, умеренная – в 6,7% и тяжелая – в 6,7% (табл. 2). В большинстве случаев отмечалось сочетание доброкачественных изменений и предопухолевых процессов шейки матки по данным патогистологического и цитологического исследований. Доброкачественные изменения во II группе пациенток встречались в 76,7% случаев, в III группе – в 66,7%. Слабая дисплазия во II группе имела место у 20% пациенток, в III группе – у 6,7%. Умеренная дисплазия во II группе наблюдалась у одной женщины, что составило 3,3%, в III группе – у 16,6% соответственно. Тяжелая дисплазия имела место в 10% случаев в III группе. Во II группе тяжелые дисплазии не наблюдались (табл. 2).

Таблица 2

Патологические состояния шейки матки в обследуемых группах

Патологические состояния шейки матки	I группа, n=30		II группа, n=30		Контрольная группа, n=30		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Доброкачественные процессы	21	70,0	23	76,7	20	66,7	
Дисплазия	Слабая	5	16,6	6	20,0	2	6,7
	Умеренная	2	6,7	1	3,3	5	16,6
	Тяжелая	2	6,7	0		3	10,0
Всего	30	100,0	30	100,0	30	100,0	

Кольпоскопическая картина во всех трех группах варьировала от доброкачественной зоны трансформации многослойного плоского эпителия и эктопии цилиндрического эпителия до типичных форм ВПЧ

инфекции (кондиломы, папилломы) и дисплазии различной степени выраженности.

Во всех группах было проведено цитологическое исследование, которое подтвердило ВПЧ инфицирование, так в 65% случаев имели место: гиперкератоз, паракератоз, ядерная атипия, а у 35% пациенток был диагностирован воспалительный тип мазка, т.к. имели место пролиферация железистого эпителия, клетки парабазального и базального слоя.

В I группе пациенток процент излеченности составил 73,3%, во II группе – 80%, в III группе – 66,6%. Клиническое излечение: нормальная кольпоскопическая и цитологическая картина наступила после комбинированного иммунологического и деструктивного лечения, при отсутствии или снижении титра в ПЦР папилломавирусной инфекции через 2 месяца. В первой группе излечено 90% пациенток, во второй – 93,3%, в третьей (контрольной) – 83,3%.

Таблица 3

Эффективность лечения на подготовительном этапе в группах обследованных женщин

Группа	Эффективность лечения	
	по данным ПЦР	по данным кольпоскопии
I	73,3 ± 8,1	90,0 ± 5,5
II	80,0 ± 7,3	93,3 ± 4,6
III	66,6 ± 8,6	83,3 ± 6,8

Контроль эффективности лечения проводился через месяц подготовительного этапа и через 2 месяца после деструкции шейки матки. Исследовались содержимое уретры и вагинального секрета на ПЦР и по данным кольпоскопии.

По данным ПЦР исследования эффективность подготовительного этапа в I группе пациенток (получавших монотерапию иммуномаксом) составила 73,3%, во II группе женщин (получавших комбинированную терапию на фоне иммуномакса) – 80%, а в группе женщин, не получавших иммуномакс – 66,6% (табл. 3). При кольпоскопии было установлено, что лучшие результаты имели место во II группе женщин.

Контрольное исследование через 2 месяца после деструктивного лечения женщин показало, что при клиническом исследовании нормальная кольпоскопическая картина и показатели цитологического исследования имели место в I группе у 90%, во II группе – у 93,3% и в III группе – у 83,3%.

Рецидив папилломавирусной инфекции оценивался в 2 этапа. Первый этап – после иммунологической терапии и лечения сопутствующей инфекции. Вторым этапом – через 2 месяца после проведенного деструктивного лечения. Рецидивирование инфекции наблюдалось у пациенток, имеющих в анамнезе заболевание шейки матки более 1 года, длительность ВПЧ инфекции не менее 6 месяцев. Повторное введение препарата усиливало противовирусную функцию иммунной

системы и снизило частоту рецидивов ПВИ в течение первого полугодия после проведенного комбинированного лечения у женщин с фоновыми и предопухольными заболеваниями шейки матки. На рисунках 1 и 2 представлены данные кольпоскопии пациентки из II группы до и после лечения.

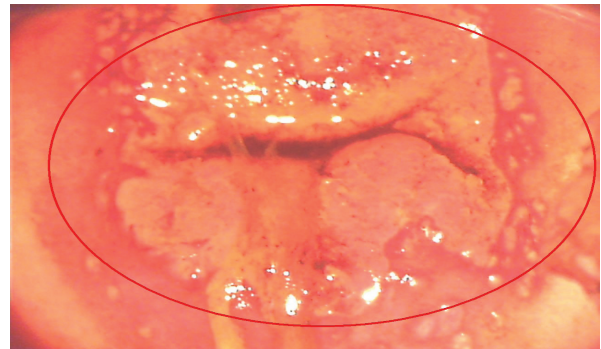


Рис. 1. Кольпоскопическая картина до лечения пациентки 28 лет, рожавшей. Послеродовая деформация наружного зева. Эрозивный эктропион в 1-2 зоне передней и задней губы с метапластическим МПЭ во 2-3 зоне с «мозаикой» при пробе Шиллера на фоне ВПИ



Рис. 2. Та же пациентка через 3 месяца после месячного подготовительного лечения «Иммуномаксом» с местным противовирусным лечением и деструкцией шейки матки. Кольпоскопия: оригинальная слизистая.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Эффективность применения «Иммуномакса» при подготовке больных с доброкачественными заболеваниями шейки матки к деструктивным методам лечения составляет 90-93,3%.

2. У пациенток с доброкачественными и предопухольными состояниями шейки матки более эффективно подготовительное лечение к деструкции с использованием «Иммуномакса» в комбинации с местными противовирусными средствами.

3. Применение препарата «Иммуномакс» уменьшает вероятность рецидивирования папилломавирусной инфекции и возникновения диспластических изменений на шейке матки.

Список литературы

1. Соколовский Е.В., Игнатовский А.В. - Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, №4. – С. 27-30.
2. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении. – Гинекология. – 2003.
3. Буданов П.В., Вороной С.В., Асланов А.Г. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 3, № 4. – 2004. - С.70-75.
4. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н., Брюзгин В.В. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение). - М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – 136 с.