

УДК 618.146-002.446+615.275.4

ЗНАЧЕНИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН

Гайдуков С.Н., Фолькерт И.Г., Комиссарова О.Н., Баласанян В.Г.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2) e-mail:spb@gpma.ru

ГБУЗ «Женская консультация №7» Санкт-Петербург (195253, Санкт-Петербург, пр. Энгельса, д.44) e-mail:jk7@zdrav.spb.ru.

Было проведено обследование и лечение 103 женщин с эктопиями шейки матки, имеющих различные проявления папилломавирусной инфекции. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от подхода в лечении папилломавирусной инфекции. В обеих группах лечение проводилось лазеродеструкцией изменённой части шейки матки в комбинации с местным применением противовирусного препарата. Дополнительно у пациенток 2 группы использован иммуномодулятор аллокин-альфа. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения иммуномодулятора аллокин-альфа в комплексную терапию папилломавирусной инфекции для повышения эффективности лечения и снижения частоты рецидивов ВПЧ-инфекции.

Ключевые слова: шейки матки, ВПЧ-инфекция, лечение.

THE VALUE OF INCLUDING IMMUNOMODULATORS IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION OF THE GENITALS OF WOMEN

Gaidukov S.N., Folkert I.G., Komissarova O.N., Balasanian V.G.

Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (194100, St. Petersburg, ul. Lithuania, 2) e-mail: spb@gpma.ru

Female consultation №7, St. Petersburg (195253, St. Petersburg, pr. Engels, d.44) e-mail: jk7 @ zdrav. spb.ru.

We performed an examination and treatment of 103 women with ectopia of cervix of uterus with the various manifestations of human papillomavirus infection. Patients were divided into 2 groups depending on treatment of human papillomavirus infection. In both groups, treatment was carried out by laser technology of the cervix in combination with local application of the antiviral therapy. Additionally, patients of the 2 group used immunomodulator allokin-alpha. Our study showed that using of the immunomodulator allokin-alpha in complex therapy of human papillomavirus infection increased the efficiency of treatment and reducing the frequency of recurrences of HPV infection.

Keyword: cervix of uterus, HPV infection, treatment.

Папилломавирусная инфекция считается самой распространённой инфекцией, передающейся половым путём. В настоящее время инфицированность ВПЧ лиц биологически активного возраста в мире неуклонно возрастает и составляет 20-60 % [5, 8]. На сегодняшний момент доказано, что вирус папилломы человека является причиной рака шейки матки. Онкопатология шейки матки является не только медицинской, но и социально - демографической проблемой. Вместе с тем, до настоящего времени многие вопросы, относящиеся к лечению папилломавирусной инфекции, остаются открытыми. Учитывая доказанную роль ВПЧ в канцерогенезе, продолжается поиск новых оптимальных и эффективных методов диагностики и лечения данной патологии.

Цель исследования оценить эффективность лечения папилломавирусных поражений шейки матки у женщин репродуктивного возраста за счет включения в комплексную терапию иммуотропных препаратов с наименьшими побочными влияниями.

Материалы и методы. Нами было проведено обследование и лечение 103 женщин с эктопиями шейки матки, имеющих различные проявления папилломавирусной инфекции. Наряду с общеклиническими методами обследования применялись и специальные методы исследования: расширенная кольпоскопия, цитологическое и патоморфологическое исследование материала, взятого путём биопсии подозрительных участков шейки матки под контролем кольпоскопа, проводилось изучение иммунологического статуса пациенток. Все женщины были обследованы на ИППП, в том числе вирус папилломы человека. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от подхода в лечении папилломавирусной инфекции. В обеих группах лечение проводилось лазеродеструкцией изменённой части шейки матки под контролем кольпоскопии в комбинации с местным применением противовирусного препарата эпигентим: двукратный курс в 1 группе (до и после деструкции) и однократный курс во 2 группе (после деструкции). Дополнительно у пациенток 2 группы использован иммуномодулятор аллокин-альфа. Всем женщинам проводилось генотипирование папилломавируса методом ПЦР.

Результаты и их обсуждение. При проведении расширенной кольпоскопии изменения, характерные для папилломавирусной инфекции, были выявлены и подтверждены гистологически во всех случаях. Цитологические изменения были обнаружены у 89 ($86,4 \pm 3,4\%$) пациенток. Таким образом, по чувствительности гистологический метод достоверно выше цитологического ($p < 0,05$). По данным Роговской с соавт. (2006), гистологический метод исследования мог бы служить золотым стандартом диагностики ВПЧ, но в качестве скрининга не нашёл применения вследствие высокой стоимости, невозможности частого проведения, а также ограничения в возможности всегда точного прицельного забора материала [4]. Специфичность цитологического метода, по данным литературы, составляет 92-99% [10], что совпадает с данными нашего исследования. Достоверных различий по специфичности в цитологическом и гистологическом методе обнаружено не было ($p > 0,05$). Нами было установлено, что наиболее распространённым типом ВПЧ был 16 тип (27,2%), также часто встречались 31 тип (18,4%), 18 тип (17,5%), 45 тип (15,5%). Микст-инфекция 2 типами ВПЧ имела место у 6,8% женщин, 0,97% пациенток было инфицировано 3 типами папилломавируса. По основным клиническим характеристикам пациентки обеих групп были сопоставимы. Кольпоскопические признаки в виде «нежного» ацето-белого эпителия были у 47,6% женщин 1 группы и у 49,6%

женщины 2 группы. Пациентки с более выраженными кольпоскопическими признаками атипии эпителия в виде пунктуации и мозаики были включены во 2 группу - 2,8% женщины. Гистологические признаки ВПЧ-инфекции в виде плоской кондиломы были выявлены у 42,7% пациенток 1 группы и у 44,7% пациенток 2 группы, соответственно. CIN I степени выявлена у 4,9% женщин 1 и 2 группы.

Через 6 месяцев обследование пациенток показало большую клиническую эффективность лечения женщин 2 группы. При кольпоскопическом исследовании малые изменения в виде «нежного» ацето-белого эпителия были обнаружены у 14,3% женщин 1 группы. Во 2 группе при кольпоскопии патологии не выявлено. При цитологическом исследовании мазков в обеих группах через 6 месяцев патологических изменений не выявило. Через 12 месяцев пациентки были повторно обследованы. Кольпоскопические изменения в виде «нежного» ацето-белого эпителия имели место 10,2% женщин 1 группы, во 2 группе – кольпоскопия без патологии. Цитологическое исследование через 12 месяцев выявило признаки папилломавирусной инфекции в виде клеток-койлоцитов у 2,0% 1 группы. Во 2 группе цитологическое исследование было без патологии. Результаты обследования на ВПЧ через 12 месяцев методом ПЦР выявили наличие папилломавируса у 24,5% 1 группы и во 2 группе - у 7,4%($p < 0,05$). По типам ВПЧ более частый рецидив наблюдался при инфицировании 16 типом, также при повторном обследовании были выявлены 31, 45, 33 и 18 типы, являющиеся генотипами высокой онкогенности.

Как известно основное действие иммуномодулятора аллокин-альфа направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток НК-клетками, нейтрофилами и другими эффекторами системы естественного иммунитета, а также индукцию синтеза интерферона лейкоцитами. [2]. Папилломавирус, в соответствии с гипотезой, предложенной Klaes R. (2001), обладает способностью молекулярной мимикрии, не давая НК-клеткам распознавать свои антигены, как чужеродные. После проведенного нами лечения через месяц были повторно исследованы иммунологические показатели женщин обеих групп.

Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови обследованных женщин через месяц после проведенного лечения

Показатель	1 группа, n=16	2 группа, n=19
Т-хелперы (CD3+CD4+).	58,8 \pm 12,3	46,2 \pm 11,4
Цитотоксические лимфоциты (CD3+CD8+).	16,4 \pm 9,2	19,9 \pm 9,1
В-лимфоциты (CD19+).	11,7 \pm 8,0	9,3 \pm 6,7

НК-клетки (CD3-CD16&56+).	5,1±5,4*	27,7±10,2*
---------------------------	----------	------------

Примечание: * p<0,05.

Было отмечено достоверное увеличение НК-клеток у пациенток 2 группы, по сравнению с количеством НК-клеток пациенток 1 группы (p<0,05). Как известно активность интерферона в лейкоцитах у вирус-инфицированных женщин снижена [6]. Нами установлено, что в обеих группах наблюдалась нормализация содержания общего сывороточного интерферона, а также во 2 группе имело место достоверное повышение продукции IFN - α лейкоцитами (p<0,05). Поэтому вполне логичным представляется использование в комплексной терапии ВПЧ-инфекции иммуномодуляторов, способных активизировать НК-клетки в отношении «замаскированных» под «ложно свободных от вирусной инфекции» клеток [3, 7]. В отличие от многих индукторов интерферона, аллокин-альфа действует только при наличии вирусного антигена, что позволяет локализовать действие препарата непосредственно в очаге поражения. Аллокин-альфа также способствует восстановлению функциональной активности Т-клеточного иммунитета, который наиболее предпочтителен в терапии ВПЧ [1]. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности включения иммуномодулятора аллокин-альфа в комплексную терапию папилломавирусной инфекции для повышения эффективности лечения и снижения частоты рецидивов ВПЧ-инфекции.

Список литературы

1. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 312 с.
2. Ершов Ф.И., Исаков В.А., Беккер Г.П. и др. Применение Аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций. Руководство для врачей. М.-СПб, 2008. 115 с.
3. Гаджиева С.М. Цитодифференцирующие агенты в онкологии / Гаджиева С.М., Полосухина Е.Р., Николаева Т.Г., Трещалина Е.М. // Вопросы онкологии. 2006.Т.52. №3. С.267-273.
4. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.:ГЭОТАР-Мед, 2008. 192с.
5. Сафронникова Н.Р., Черныш С.И., Фомин Ю.А., Ермоленко Д.К. Папилломавирусные инфекции: новые подходы к лечению //Terra Medica. 2010. № 2. С. 31-35.
6. Хачапуридзе Д.Р., Кутателадзе Н.Р., Чихладзе М.В. и др. Система интерферона у больных вирусным папиломатозом гениталий //Аллергология и иммунология. 2010. Т. 11. № 2. С. 111-113.

7. Greenblatt R.J. Human papillomaviruses: Diseases, diagnosis, and a possible vaccine // *Clinical Microbiology Newsletter*. 2005. V.27(18). P. 139-145.
8. Baseman J.G., Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections // *Journal of Clinical Virology*. 2005. V. 32(1). P. 16-24.
9. Klaes R et al. Overexpression of p16ink4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic cells in cervical cancer // *Int. J. Cancer*. 2001. V.92. P. 276-284.
10. Naucler P., Ryd W., Törnberg S., et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer.// *N. Engl. J. Med.* 2007. V. 357 (16). P.1589–1592.

Рецензенты:

Гуркин Ю.А., д.м.н., профессор, профессор кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, г. Санкт-Петербург.
Костюшов Е.В., д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ ЛО «Сертоловская городская больница», г. Сертолово.