

# **Оптимизация лечения патологии шейки матки ассоциированной с вирусом папилломы человека**

**О. Ю. Цыганкова, Е.Н. Кравченко, С. И. Филатова**

**ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава  
России, г. Омск**

**БУЗОО « Клинический родильный дом № 1», г. Омск**

Одной из актуальных проблем современной медицины является высокая заболеваемость населения папилломавирусной инфекцией (ПВИ). По современным представлениям, вирус папилломы человека (ВПЧ) рассматривается как этиологический фактор в развитии дисплазии шейки матки, а длительная персистенция ВПЧ, способствует возникновению рецидивов и/или злокачественной трансформации поражений [6, 13, 14, 20, 21]. Рак шейки матки занимает 2-ое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин и сегодня рассматривается, как патология шейки матки, ассоциированная с вирусом папилломы человека [3, 11, 14].

В настоящее время специфические препараты против вируса папилломы человека отсутствуют, поэтому попытки полного излечения от вируса пока безуспешны. По мнению некоторых авторов, при полной ремиссии инфекции прекращается репликация вируса папилломы человека и его накопление в поверхностных слоях эпителия и происходит перемещение вируса в базальный слой, при этом распространение вируса папилломы человека прекращается. Окончательно ли элиминируется вирус папилломы человека из организма хозяина на фоне длительной ремиссии, не ясно, так как даже после лечения может оставаться контагиозность [9, 24].

Скрытое (латентное) течение является характерным для данной инфекции [18]. Воздействие триггерных факторов приводит к усиленному размножению вируса, при этом болезнь переходит в стадию продуктивной инфекции, при которой развиваются клинические проявления [19, 25].

Сформировавшиеся в последние годы тенденции в лечении папилломавирусной инфекции недостаточно эффективны, порой агрессивны, нередко приводят к отдаленным осложнениям. Эти воздействия часто не предусматривают реализации системного противовирусного эффекта на внутриклеточные механизмы репликации вируса, что может обуславливать наступление рецидива заболевания в короткий срок после удаления первичного патологического очага [16].

Широкая распространённость папилломавирусной инфекции, частое бессимптомное течение, значительная частота осложнений и рецидивов позволяет рассматривать данную инфекцию как одну из важных и актуальных проблем медицины [2]. Целью лечения заболеваний шейки матки является ликвидация очага поражения и тех изменений, которые способствуют его возникновению и поддержанию процесса хронизации.

Выбор тактики лечения или наблюдения осуществляется дифференцировано в зависимости от результатов обследования. Комплексное лечение проводится с учетом характера и локализации очагов ПВИ, длительности течения патологического процесса, а также показателей состояния иммунной системы.

Эффективность лечения деструктивными методами, по данным разных авторов, колеблется от 45 до 97%, а частота рецидивирования достигает 50% [5, 8, 15].

В последние годы появилось много данных об успешном использовании иммуномодулирующих препаратов для лечения папилломавирусной инфекции (интерферона альфа и бета, индукторов интерферона, синтетических иммуномодуляторов, иммуноглобулинов и т. д.) [1]. Адекватная иммунотерапия способствует подавлению активности ВПЧ и его полной элиминации, что снижает частоту рецидивов. Многообразие иммунологических нарушений, особенности ВПЧ вызывают большие сложности в диагностике, лечении и профилактике ПВИ [17, 22, 23]. Считается, что только при условии изучения иммунопатологических изменений при данном заболевании, возможно разработать эффективные методы лечения, способные повлиять на течение инфекции [10]. Однако, результаты клинических испытаний различных иммуномодулирующих средств, противоречивы [12].

Методов лечения папилломавирусной инфекции гениталий много, но частота рецидивов этого заболевания высока, и ни один из предложенных методов её лечения не является достаточно эффективным и безопасным [1]. Тем не менее, несмотря на то, что интерес в научных кругах к папилломавирусной инфекции гениталий возрос, на сегодняшний день не имеется достаточного количества работ, где бы отражались вопросы комплексного подхода к лечению папилломавирусной инфекции гениталий. Вероятно поэтому, эффективность терапии остаётся низкой, а частота рецидивов высокой [4].

Исходя из этого, наиболее актуальным и перспективным является проведение комплексной терапии патологических процессов шейки матки и папилломавирусной инфекции гениталий у женщин с целью профилактики дисплазии и рака шейки матки.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности и переносимости иммуномодулирующего препарата Имунофан при лечении патологии шейки матки ассоциированной с вирусом папилломы человека.

## **Методы исследования**

Проведено обследование и лечение 40 женщин в возрасте от 20 до 39 лет (средний возраст 30,8 лет). Всем пациентам проводилось клиническое обследование с изучением анамнеза, социального статуса, семейного положения. Обследование включало гинекологический осмотр, цитологическое исследование мазков – отпечатков с поверхности эндо- и

экзоцервикса (ПАП-тест), ВПЧ-тестирование, простую и расширенную кольпоскопию, морфологическое обследование биоптатов шейки матки. Заключение цитологических и гистологических исследований трактовали согласно системе Бетеста.

Комплексная диагностика инфекций влагалища включала три основных метода обследования женщин: микроскопический, бактериологический и молекулярно – биологический. Микроскопию мазков из влагалища и цервикального канала проводили по общепринятой методике. Бактериологическому исследованию подвергали пробы из влагалища и цервикального канала. Использовали методику комплексного изучения вагинального и цервикального микробиоценоза, позволяющую после исключения ИППП, вызванных облигатно – патогенными микроорганизмами, дать количественную и качественную оценку генитальной микрофлоре.

Для выявления ДНК Human Papilloma Virus высокого канцерогенного риска (ВКР) в клиническом материале использовалась полимеразная цепная реакция (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией по «конечной точке». На первом этапе диагностики использовалась тест-система «АмплиСенс ВПЧ ВКР-скрин -FL» (производства ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора, ООО ИнтерЛабСервис, Москва), обладающая максимальной диагностической чувствительностью и выявляющая широкий спектр высокоонкогенных типов ВПЧ. При обнаружении на первом этапе вирусов 16,18 типов использовалась тест-система «АмплиСенс» R-V12(RG, iQ, M) вариант скрин-титр-FRT (производства ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора, ООО ИнтерЛабСервис, Москва), предназначенная для ПЦР амплификации и дифференциации ДНК вирусов папилломы человека 16 и 18 типов с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени».

Для выявления инфекций, передаваемых половым путем: *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Herpes simplex II* типа пациенток обследовали с использованием ПЦР-диагностики с гибридизационно - флуоресцентной детекцией по «конечной точке» (тест-система «АмплиСенс» производства ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора, ООО ИнтерЛабСервис, Москва).

После комплексного обследования все пациентки были разделены на две группы (N=20 и N=20). Проводилось сравнение эффективности методов лечения в двух группах. Поскольку обе группы пациенток формировались путем случайного отбора, данное исследование относилось к рандомизированному, проспективному, открытому, когортному виду. Всем пациенткам проводилась санация с последующим контролем излеченности. Первый метод включал в себя использование у части пациенток деструктивного лечения. Второй метод – локальную деструкцию в сочетании с применением иммуномодулирующего препарата - Имунофан.

Хорошо известно, что активация инфекции и реинфицирование обычно происходят на фоне нарушения иммунной противовирусной защиты организма, усиления повреждающего действия свободнорадикальных и перекисных соединений, увеличения активности воспалительной реакции. Для коррекции указанных нарушений нами и был применен препарат Имунофан, содержащий в качестве действующего вещества короткий регуляторный пептид. Имунофан обладает широкой лекарственной совместимостью, исключительно низкой токсичностью и безвредностью, применяется курсами в схеме комплексной терапии и выпускается в виде суппозиторийев.

Препарат снижает активность воспалительного процесса, стимулирует противовирусный иммунитет, нормализует показатели Т-клеточного иммунитета, усиливает выведение ЦИК, тормозит образование реактивных антител класса IgE и аллергическое воспаление, сокращает период и проявления патологии.

Препарат назначался согласно рекомендации производителя: по 1 капсуле в день интравагинально в течение 10 дней.

Критериями оценки результатов лечения являлись: регресс изменений шейки матки и исчезновение признаков активности ВПЧ по данным цитологии, элиминация ВПЧ по результатам ВПЧ-тестирования.

### **Результаты исследования и обсуждение**

Все пациентки с ВПЧ - ассоциированной патологией шейки матки методом случайного подбора были разделены на две группы. Пациенткам группы I (N=20) применялась местная деструкция очагов ПВИ и удаление атипически измененных тканей в виде монотерапии. Пациенткам группы II (N=20) применялось комбинированное лечение, включающее местную деструкцию очагов ПВИ, удаление атипически измененного эпителия и иммуномодулирующую терапию имунофаном (локальное воздействие производилось через 10 дней после начала терапии).

Среди методов локального лечения, направленного на удаление кондилом и измененного эпителия, использовались криодеструкция и радиоволновая хирургия. При сравнении результатов в обеих группах учитывались факторы, которые могли бы оказать влияние на состояние иммунной системы и исказить результаты данного исследования. Оценивались возраст, наличие вредных привычек, сексуальная активность (количество половых партнеров более двух), наличие гинекологических заболеваний, инфекций передающихся половым путем. Учитывались также сведения о проведенных воздействиях на шейку матки.

У большинства обследуемых пациенток возраст был 25-34 года. Возрастные интервалы в обеих группах были полностью сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

Нормоценоз влагалища отмечался у 6 (30%) пациенток I группы и у 7(31%) пациенток II группы. В остальных же случаях наблюдались изменения микробного состава, проявляющееся бактериальным вагинозом у

30,6% и 15,4% и неспецифическим вагинитом у 41,7% и 43,6% пациенток I и II групп соответственно ( $p>0,05$ ).

При проведении ВПЧ – тестирования и определении вирусной нагрузки по 5 пациенток в каждой группе имели результат количества ВПЧ – «ниже линейного диапазона измерения данной тест-системы». Количественную нагрузку имели 9(45%) пациенток первой группы и 11(55%) второй ( $p>0,05$ ).

Папилломавирусная инфекция гениталий чаще всего сочеталась с одной и более инфекциями, передающимися половым путем.

Чаще всего в анамнезе у пациенток I и II групп встречались: микоплазменная инфекция 4 и 4 женщин (20% и 20%) и генитальный герпес 2 и 4(10% и 20%)( $p>0,05$ ).

Выявленная гинекологическая патология статистически достоверных различий в двух группах не показала. Преобладающим большинством нозологических форм в группах были наличие специфического и неспецифического вагинита - 72,2% и 53,8% - и патология шейки матки - 72,2% и 84,6% у пациенток I и II групп соответственно.

Всем пациенткам до начала лечения проводилось морфологическое исследование (табл. 1)

Признаки интраэпителиального поражения (SIL) различных степеней тяжести обнаружены у 10 (50%) пациенток I группы и 9 (45%) – II группы ( $p>0,05$ ).

Таким образом, проведенный анализ показал, что статистически значимых различий между группами выявлено не было. Эти группы были полностью сопоставимы между собой.

В связи с тем, что ПВИ часто сочеталась с другими сексуально-трансмиссивными заболеваниями, к лечению пациенток подходили поэтапно. На первом этапе проводилось лечение сопутствующей патологии в соответствии с медико-экономическими стандартами, а также клиническими рекомендациями, изложенными в национальном руководстве по гинекологии. Второй этап включал коррекцию микробиоценоза влагалища эубиотиками с последующим проведением контроля излеченности.

На третьем этапе проводилось у части пациенток удаление атипически измененного эпителия на шейке матки у пациенток обеих групп. Пациенткам, входящим во II группу дополнительно проводилась иммуномодулирующая терапия Имунофаном за 10 суток до начала деструктивной терапии. Следует отметить, что препарат хорошо переносился, побочных эффектов на фоне его применения не было.

Выбор локального воздействия на патологический очаг шейки матки производился с учётом возраста, результатов контролей излеченности, данных кольпоскопии, цитологии, гистологии - использовались криодеструкция (N=7), и радиоволновая хирургия (N=5). Лечение проводили в первую фазу менструального цикла, сразу после окончания менструации.

По окончании этого этапа лечения была достигнута полная деструкция всех остроконечных кондилом и удаление патологически измененного эпителия на шейке матки. С целью иммунокоррекции использовался

препарат - Имунофан, оказывающий локальный эффект. Введение суппозиториев Имунофана осуществлялось интравагинально 1 раза в сутки в течение 10 дней. В случае проведения хирургического лечения плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки Имунофан назначался за 10 дней до лечения.

Оценка излеченности пациенток с ПВИ гениталий проводилась через 3 и 6 месяцев после окончания проведённой терапии. Критериями оценки результатов являлись: отсутствие остроконечных кондилом и атипически измененного эпителия шейки матки по данным объективного осмотра и кольпоскопии, регресс изменений шейки матки и исчезновение признаков активности ВПЧ по данным цитологического исследования, элиминация ВПЧ по результатам ВПЧ-тестирования.

Первая оценка результатов кольпоскопического, цитологического (согласно классификации Бетеста) исследования, ВПЧ-тестирования у пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки осуществлялась через 3 месяца. ВПЧ методом ПЦР обнаружился у 15 пациенток (75%) из группы I и у 13 (65%) - из группы II. Количественную нагрузку ВПЧ имели 5(25%) пациентки первой группы и 3 (15%) второй. Клинически значимую нагрузку с результатом Ig (ВПЧ на 100 тыс. клеток) >3 с риском прогрессирования CIN имели 1 (5%) пациентка первой группы и 2 (10%) пациентки второй. Однако в группе пациенток с использованием иммуномодулятора клиническая нагрузка ВПЧ на фоне лечения снизилась быстрее и количество пациенток с результатом «ниже линейного диапазона измерения данной тест системы» стало больше (25%), чем в первой группе (10%), по сравнению с первоначальными данными ( $p < 0,05$ ).

Анализируя данные, полученные при 6-ти месячном наблюдении пациенток обеих групп, можно отметить, что число рецидивов экзофитных кондилом в группе I составило - одна пациентка (5%), а в группе II рецидивов экзофитных кондилом не было. Отрицательный результат ВПЧ-тестирования был достигнут у 13 пациенток (65%) первой группы и у 17 (85%) второй группы ( $p < 0,05$ ). По данным количественного теста в группе пациенток, получавших Имунофан, не отмечено клинически значимых нагрузок ВПЧ. В группе без применения иммуномодулятора у 2-х пациенток (10%) наблюдалось увеличение содержания ВПЧ со значением Ig (ВПЧ на 100 тыс. клеток) >3. При проведении Пап-теста через 6 месяцев после начала лечения регресс ВПЧ - ассоциированных изменений шейки матки произошёл у 15 пациенток (75%) из 20 не получавших Имунофан и у 18 (90%) - получавших Имунофан. У одной женщины II группы (5%) осталось интраэпителиальное поражение низкой степени, у 2-х женщин I группы через 6 месяцев выявлено прогрессирование процесса в стадию LSIL. В результате проведения кольпоскопии аномальные кольпоскопические картины в виде участков ацетобелого эпителия и йод-негативных зон наблюдали у 3 пациенток (15%) первой группы. В группе, получавших Имунофан отмечалось улучшение кольпоскопической картины и аномальные кольпоскопические изменения не были отмечены.

Эффективность терапии в отношении SIL с применением иммуномодулирующего препарата Имунофан с оценкой результата через 6 месяцев оказалась высокой и составила 90%. В группе же пациенток, не получавших Имунофан интравагинально, эффективность терапии оказалась ниже и составила 75% ( $p < 0,05$ ). Схожие данные получены в исследованиях проведенных Прилепской В. Н., Роговской С. И. и др., которые оценивали эффективность терапии с интравагинальным использованием суппозиторий генферона с оценкой результатов через 3 и 6 месяцев. Эффективность терапии составила 61,9%. В исследованиях J. Bornstein и соавт. (1997г), E. Pjzovic и соавт. (2006г) эффективность терапии составила от 60 до 75% [17]. Столь высокий процент (90%), полученный в наших исследованиях может быть объяснён использованием у части пациенток деструктивных методов лечения в комбинации с иммуномодулятором.

Проведённое нами исследование позволяет сделать следующие выводы:

- Лечение патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией с применением препарата Имунофан является патогенетически оправданным и эффективным;
- выраженность патологического процесса зависит от количества копий ДНК вируса папилломы человека, выявленных при помощи количественного ВПЧ - теста и статистически значимо быстрее снижается при применении иммуномодулирующего препарата Имунофан;
- включение этого иммуномодулятора в комплексную терапию ПВИ у пациенток с патологией шейки матки даёт возможность ускорить элиминацию ВПЧ;
- лечение проводится путём назначения 1 капсулы интравагинально в день в течение 10 дней;
- препарат хорошо переносится.

Следовательно, представленные данные свидетельствуют о достаточной клинической эффективности и хорошей переносимости препарата Имунофан при лечении патологии шейки матки ассоциированной с вирусом папилломы человека.

### **Литература**

1. Аполихина И. А. Папилломавирусная инфекция у женщин / И. А. Аполихина ; под ред. В. И. Кулакова. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 112 с.
2. Киселев Ф. Л. Вирусы папиллом человека как этиологический фактор рака шейки матки: значение для практики здравоохранения / Ф. Л. Киселев // Вопр. вирусологии. – 1997. – Т. 42, № 6. – С. 248-251.
3. Козаченко В. П. Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки / В. П. Козаченко // Заболевания

- шейки матки, влагалища и вульвы : (клин. лекции) / под ред. В. Н. Прилепской. – 3-е изд. – М., 2003. – С. 138-150.
4. Козлова В. И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий / Козлова В.И. – М. : Триада-Х. – 2003. – 440 с.
  5. Кривошеев Б. Н. Терапевтическая эффективность солкодерма у больных с папилломавирусными поражениями кожи и слизистых оболочек / Б. Н. Кривошеев, Ю. М. Криницина // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2001. – № 6. – С. 10-15.
  6. Латентная инфекция мочеполовых органов женщин, обусловленная вирусом папилломы человека 16 и 18 типов / Ю. Н. Кузнецова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 61-63.
  7. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени / В. Н. Прилепская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 48-53.
  8. Мелехова Н. Ю. Лазерная вапоризация и эндогенные цитокины в комплексном лечении поражений шейки матки вирусом папилломы человека : дис. ... канд. мед. наук / Н. Ю. Мелехова. – М., 1997. – 135 л.
  9. Минкина Г. Н. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки : дис. ... канд. мед. наук / Г. Н. Минкина. – М., 1999. – 229 л.
  10. Назарова Е. Л. Лечение больных латентной формой папилломавирусной инфекции / Е. Л. Назарова, А. В. Йовдий // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 5. – С. 47-51.
  11. Новикова Е. Г. Диагностика предраковых заболеваний и начальных форм рака шейки матки / Е. Г. Новикова // Заболевания шейки матки, влагалища, вульвы : (клин. лекции) / под ред. В. Н. Прилепской. – 3-е изд. – М., 2003. – С. 151-157.
  12. Особенности интерферонового статуса при генитальных инфекциях / О.Н. Щегловитова [и др.] // Вопр. вирусологии. – 2001. – № 2. – С. 36-38.
  13. Папилломавирусная инфекция: факторы риска цервикальной неопластической прогрессии / Е. В. Шипицина [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. 53, № 3. – С. 34-41.
  14. Роговская С. И. Профилактика папилломавирусной инфекции и патология шейки матки / С. И. Роговская, В. Н. Прилепская // Гинекология. – 2005. – № 1. – С. 22-26.
  15. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика : справ. пособие / П. С. Русакевич. - Минск : Вышэйш. шк., 2000. - 368 с.
  16. Auburn K.J. Treatment of human papillomavirus gynecologic infections / K.J. Auburn, T.H. Carter // Clin. Lab. Med. – 2000. – Vol. 20, № 2. – P. 407-422.
  17. Bornstein J. Interferon-beta and -gamma, but not tumor necrosis factor-alpha, demonstrate immunoregulatory effects on carcinoma cell lines infected with human papillomavirus / J. Bornstein, N. Lahat, A. Kinarty // Cancer. – 1997. – Vol. 79, № 5. – P. 924-934.
  18. Classification of papillomaviruses / E.M. De Villiers [et al.] // Virology. – 2004. – Vol. 324, № 1. – P. 17-27.



19. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infection without intraepithelial neoplasia: systematic review / F. Russomano [et al.] // Sao Paulo Med. J. – 2000. – Vol. 118, № 4. – P. 109-115.
20. Human papillomaviruses, cervical cancer and cell polarity / M. Thomas [et al.] / Oncogene. – 2008. – Vol. 27, № 55. – P. 7018-7030.
21. Moberg M. Type-specific associations of human papillomavirus load with risk of developing cervical carcinoma in situ / M. Moberg, I. Gustavsson, U. Gyllensten // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 112, № 5. – P. 854-859.
22. Muller M. Antibodies to the E4, E6, and E7 proteins of human papillomavirus (HPV) type 16 in patients with HPV-associated diseases and in the normal population / M. Muller, R.P. Viscidi, V. Ulken // J. Invest. Dermatol. – 1995. – Vol. 104, № 1. – P. 138-141.
23. Prevalence, viral load, and physical status of HPV 16 and 18 in cervical adenosquamous carcinoma / T. Yoshida [et al.] // Virchows Arch. – 2009. – Vol. 455, № 3. – P. 253-259.
24. Smith E.M. The frequency of human papillomavirus detection in postmenopausal women replacement therapy / E.M. Smith, S.R. Jonson // Gynec. Oncol. – 1997. – Vol. 65, № 3.- P. 441-446.
25. Urbanization and the incidence of abnormalities of squamous and glandular epithelium of the cervix / M.E. Boon [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 99, № 1. – P. 4-8.

**Результаты исходного морфологического исследования**

<b>Морфологическое заключение</b>	<b>группа I (n=20)</b>	<b>группа II (n=20)</b>	<b>всего</b>
Норма	3	3	6
%	15%	15%	15%
Воспаление	7	9	16
%	35%	45%	40%
CIN I, ВПЧ-эффект (LSIL)	8	7	15
%	40%	35%	37,5%
CIN II (HSIL)	2	1	3
%	10%	5%	7,5%

**Сведения об авторах:**

Цыганкова Ольга Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии последипломного образования ГБОУ ВПО Омской государственной медицинской академии Минздрава России, кандидат медицинских наук

Кравченко Елена Николаевна, заведующая кафедры акушерства и гинекологии последипломного образования ГБОУ ВПО Омской государственной медицинской академии Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Филатова Светлана Ивановна, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории специализированного приёма по патологии шейки матки БУЗОО Клинического родильного дома № 1