

Эффективность противовирусной терапии при комплексном лечении больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными неоплазиями

Д.м.н., проф. Т.А. ОБОСКАЛОВА¹, И.Н. КОНОНОВА¹, Е.С. ВОРОШИЛИНА², Т.В. КУЗИНА³, С.В. СТОВБУН⁴, Д.Ю.САФРОНОВ⁴, В.А. КУЧЕРОВ⁵, М.И. БАГАЕВА⁶

¹Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. Т.А. Обоскалова), ²кафедра микробиологии, вирусологии и иммунопатологии Уральской государственной медицинской академии; ³Центральная городская больница № 7, Екатеринбург; ⁴Институт химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН; ⁵ООО «Национальная Исследовательская Компания»; ⁶ООО «Био фарма», Москва

Efficiency of antiviral therapy in the combination treatment of patients with HPV-associated cervical neoplasias

T.A. OBOSKALOVA¹, I.N. KONONOVA¹, E.S. VOROSHILINA², T.V. KUZINA³, S.V. STOVBUUN⁴, D.YU. SAFRONOV⁴, V.A. KUCHEROV⁵, M.I. BAGAEVA⁶

¹Department of Obstetrics and Gynecology, ²Department of Microbiology, Virology, and Immunopathology, Ural State Medical Academy, Yekaterinburg; ³Central City Hospital Seven, Yekaterinburg; ⁴N.N. Semenov Institute of Chemical Physics; ⁵«National Research Company»; ⁶BIO FARMA, Moscow

Проведен сравнительный анализ результатов комплексной терапии у 60 пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервикальными неоплазиями. У 30 пациенток основной группы был применен противовирусный и иммуномодулирующий препарат панавир внутривенно и интравагинально перед проведением деструктивного метода лечения. У 30 больных контрольной группы использовано традиционное деструктивное лечение. Установлено, что применение комплексной противовирусной терапии на системном и локальном уровнях перед проведением деструктивных методов лечения повышает эффективность проводимой терапии, способствует сокращению рецидивирования процесса, приводит к элиминации вируса папилломы человека в 85% случаев.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, рак шейки матки, панавир.

The results of combination therapy were comparatively analyzed in 60 patients with human papillomavirus (HPV)-associated cervical neoplasias. Thirty patients in the study group were given the antiviral and immunomodulatory drug — intravenous and intravaginal panavir before destructive treatment. Thirty patients in the control group had traditional destructive treatment. It has been ascertained that the use of systemic and local combination antiviral therapy before destructive treatments enhances the efficiency of the therapy performed, promotes a reduction in process relapsing, and leads to HPV elimination in 85% of cases.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, cancer of the cervix uteri, panavir.

Патология шейки матки имеет широкое распространение, встречается в любом возрасте и требует адекватной терапии, прежде всего, для профилактики онкологических заболеваний, поскольку рак шейки матки занимает второе место по распространенности злокачественных новообразований у женщин во всем мире [8, 9, 11, 14]. Несмотря на многочисленные мероприятия [8, 12, 13, 15], направленные на решение вопросов первичной и вторичной профилактики онкологических заболеваний шейки матки, уровень онкозаболеваемости данной локализации растет, особенно среди пациенток молодого репродуктивного возраста. В России она остается выше, чем в развитых странах.

Злокачественный процесс проходит в своем развитии стадию дисплазии или цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) [4, 8], при этом в настоящее время доказана этиологическая роль вируса папилломы человека в опухолевой трансформации шеечного эпителия [5, 6]. Продолжительность времени, необходимого вирусу папилломы человека (ВПЧ) для трансформации клеток, ис-

числяется, по мнению многих ученых [11], годами, но у 33% пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки при нарушении иммунитета рак шейки матки может развиваться в течение промежутка времени от 6 мес до 1—2 лет с момента инфицирования. Поскольку биологические механизмы сосуществования ВПЧ с организмом человека избирательны и сложны, папилломавирусная инфекция способна длительное время «уклоняться» от противовирусной защиты иммунной системы человека [10]. Выделяемый реплицирующимся вирусом онкобелок E7 приводит к подавлению противовирусной защиты — выработки эндогенных интерферонов [1—3]. При этом различные вариации симбиоза ВПЧ с другой патогенной или условно-патогенной микрофлорой еще больше усугубляют течение предракового процесса, создают трудности в терапии и повышают риск рецидивирования процесса [12, 14, 15].

Частота рецидивов заболеваний шейки матки после стандартной терапии (деструкции патологически измененного эпителия) остается достаточно высокой и состав-

ляет, по данным разных авторов [8—10], от 15 до 35%, процесс заживления длится от 20 до 30 дней.

При проведении деструкции необходимо отметить сочетание значительного травмирующего потенциала и блокирование противовирусной защиты организма [2, 7]. Поэтому любой из методов деструкции нуждается в медикаментозном сопровождении, направленном на эрадикацию ВПЧ из организма как обязательного агента заболевания, что диктует необходимость разработки комплексного поэтапного подхода с назначением этиотропных средств местного и системного действия, направленных на подавление вирусной активности и предупреждение рецидива заболевания.

Медикаментозная терапия должна быть направлена на все звенья патогенеза заболевания. Убедительным по эффективности и клинической доказательности является поливалентный противовирусный препарат панавир, способный потенцировать выработку внутреннего интерферона и подавлять активность вирусной инфекции как местно, так и системно [10].

Поэтому нами разработана комплексная терапия ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазий, включающая сочетание системной и локальной противовирусной терапии панавиром и деструктивных методов воздействия, для повышения результата эффективности рутинных методов деструкции и осуществления максимально эффективной профилактики рака шейки матки.

Цель исследования — изучение клинической эффективности комплексной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервикальными неоплазиями, включающей использование на системном и местном уровне противовирусного препарата панавира с последующим деструктивным воздействием.

Материал и методы

Пациентки при обращении к гинекологу были включены в исследование по результатам скрининга в соответствии с критериями включения и исключения.

Проведено обследование и лечение 60 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с предраковыми заболеваниями шейки матки, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией.

Всем пациенткам выполнен необходимый диагностический стандарт: сбор анамнеза, гинекологический осмотр, расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, гистологическое исследование биоптатов шейки матки, исследования с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие урогенитальных инфекций, вируса простого герпеса (ВПГ), ВПЧ.

Диагноз CIN I, II и III степени тяжести был поставлен на основании результатов гистологического исследования, после чего пациентки были разделены на две группы по 30 женщин в каждой. Распределение пациенток по группам (основная и контрольная) проводилось рандомизированно — методом случайной выборки.

В 1-ю группу (основная) вошли 30 пациенток, которым с 1-го дня после установления диагноза — цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки перед проведением деструктивных методов лечения был назначен противовирусный и иммуномодулирующий препарат панавир в дозе 5 мл 0,004% раствора внутривенно №5: 3 инъекции через 48 ч и 2 инъекции через 72 ч. Параллельно

назначался панавир-интим интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней, после чего проведена деструктивная терапия (при ЦИН I — деструкция методом аргонноплазменной абляции или электроэксцизии, при ЦИН II—III степени — электроконизация шейки матки).

Во 2-ю группу (контрольная) вошли 30 пациенток, которым после установления диагноза — цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией, проведена традиционная терапия: деструктивное лечение.

Использовался метод параллельных групп.

На протяжении всего исследования всем пациенткам не разрешался прием других антибактериальных и противовирусных препаратов.

Эффективность комплексного лечения предраковой патологии шейки матки оценивалась по следующим критериям:

- сроки завершения эпителизации и ее полноценность;
- частота рецидивов,
- частота элиминации ВПЧ через 3 мес после лечения.

Результаты и обсуждение

Обследованные женщины в группах были сопоставимы по возрасту, паритету, становлению менструальной функции. Средний возраст всех обследованных женщин составил $32,4 \pm 3,2$ года.

Для пациенток был характерен ранний сексуальный дебют у 36,7%, сочетание папилломавирусной инфекции с другими инфекционными агентами было выявлено у 91,7% женщин, что согласуется с данными отечественных и зарубежных исследователей [3, 15], и может свидетельствовать о нарушении местных защитных механизмов. При идентификации возбудителей хламидийная инфекция в половых путях выявлена у 5 (16,6%) пациенток 1-й группы и 6 (20,0%) — 2-й группы. Нарушения микробиоценоза влагалища в виде анаэробного дисбиоза отмечались у 21 (70,0%) женщины и 20 (66,6%) 1-й и 2-й групп соответственно. *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. выявлены в титре, превышающем 10^3 КОЕ/мл, у 30% всех пациенток, грибы рода *Candida* — у 36,6% обследованных женщин. Сочетание ВПЧ с персистирующей герпетической инфекцией (ВПГ 2-го типа) отмечалось у 7 (23,3%) пациенток и 8 (26,6%) 1-й и 2-й групп соответственно. Типирование ВПЧ позволило выявить у 45% обследованных пациенток 16-й тип, 38% — 18-й тип, у 8% — 31-й тип, у 9% — 51-й тип.

При оценке результатов цитологического исследования мазков с шейки матки у 22 пациенток 1-й группы и у 22 — 2-й группы были выявлены интраэпителиальные поражения низкой степени выраженности (L-SIL), у 8 пациенток 1-й группы и 8 — 2-й группы — интраэпителиальные поражения высокой степени выраженности (H-SIL).

При проведении кольпоскопического исследования аномальные кольпоскопические картины отмечались у 51 (85%) пациентки: ацетобелый эпителий выявлялся в 17 случаях, что составило 33,3% от числа случаев аномальной кольпоскопии, «пунктация» отмечена у 9 (17,6%) пациенток, «мозаика» — у 11 (21,6%), йоднегативная зона — у 25 (49,0%).

При гистологическом исследовании у всех пациенток подтверждено интраэпителиальное поражение шейки матки низкой и высокой степени тяжести. При этом вы-

явлено сочетание с другими патологическими процессами: дискератоз отмечался у 8 (26,6%) и 9 (30,0%) пациенток 1-й и 2-й групп соответственно, гиперплазия клеток базального и парабазального слоев эпителия — у 10 (33,3%) и 12 (40%) пациенток, акантоз — у 9 (30,0%) и 8 (26,6%), гиперкератоз — у 6 (20,0%) и 5 (16,6%) пациенток 1-й и 2-й групп соответственно.

После получения результатов гистологического исследования и морфологического подтверждения интраэпителиального поражения при применении деструктивного метода пациенткам 1-й группы проведен курс лечения противовирусным иммуномодулирующим препаратом панавиром в дозе 5 мл 0,004% раствора внутривенно №5, 3 инъекции через 48 ч и 2 инъекции через 72 ч. Параллельно назначался панавир-интим интравагинально 2 раза в сутки 10 дней. Пациенткам обеих групп выполнено деструктивное лечение шейки матки. Для деструкции применялись методы аргонноплазменной абляции, электроэксцизии и конизации. Через 2 мес у пациенток основной 1-й группы после комплексного лечения предраковой патологии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, элиминация вируса отмечена в 85% случаев, у паци-

енток контрольной группы отрицательный ВПЧ-тест отмечен в 38% случаев ($p < 0,05$). Период эпителизации проходил у пациенток основной группы без осложнений, полная эпителизация наблюдалась через 3 нед после лечения. В контрольной группе у 4 пациенток эпителизация осложнилась присоединением воспалительного процесса, у 2 — кровотечением. Рецидивирование процесса в течение 3 мес выявлено у 4 пациенток контрольной группы.

Выводы

Результаты исследования показали, что для повышения эффективности лечения больных с цервикальными неоплазиями, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией, целесообразно проведение комплексной терапии, включающей применение противовирусного препарата Панавир, перед проведением деструктивного лечения. Препарат продемонстрировал высокий уровень эффективности как противовирусное и иммуностропное средство, хорошую переносимость и безопасность у абсолютного большинства пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? Акуш и гин 2011; 1: 57—65.
2. Григорьева И.Н. Применение противовирусных и иммуномодулирующих лекарств у больных с преинвазивным раком шейки матки. Российский онкологический конгресс, 11-й: Материалы. М 2007.
3. Каратюк Т.И. Клинико-диагностические особенности цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск 2011; 24.
4. Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. В кн.: Патология шейки матки и генитальные инфекции. М: МЕДпресс-информ 2008; 87—93.
5. Кондриков Н.И. Патология шейки матки: Морфология, физиология, диагностика, основы терапии. М: Практическая медицина 2008; 334.
6. Минкина Г.Н. Мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий: Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под ред. В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ 2008; 8—15.
7. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Современные подходы в терапии пациенток с папилломавирусной инфекцией гениталий. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии 2010; 1.
8. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М: МЕДпресс-информ 2008; 385.
9. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М: ГЭОТАР-Медиа 2010; 240.
10. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практическому врачу. М: ГЭОТАР-Медиа 2008; 192.
11. Свердлова Е.С. Заболевания шейки матки: Алгоритмы диагностики и технологии лечения. Иркутск 2010; 122.
12. Desruisseau A.J. Epidemiology of HPV in HIV-positive and HIV-negative fertile women in Cameroon, West Africa. Infect Dis Obstet Gynec 2009; 2009: 810596.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010; 22.
14. Sha B.E., Zariffard M.R., Wang Q.J. Female genital-tract HIV load correlates inversely with *Lactobacillus* species but positively with bacterial vaginosis and *Mycoplasma hominis*. J Infect Dis 2005; 191: 1: 25—32.
15. Stern P.L. Immune control of human papilloma virus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. J Clin Virol 2005; 32S1: S72—S81.