

ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ НЕОПЛАЗИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ

О. Гизингер¹, доктор биологических наук, профессор,

И. Кононова², кандидат медицинских наук,

О. Летяева¹, кандидат медицинских наук

¹Южно-Уральский государственный университет, Челябинск

²Уральский государственный медицинский университет,

Екатеринбург

E-mail: ogizinger@gmail.com

Изучено комплексное влияние ультразвуковой кавитационной терапии и препарата Имунофан® (Бионокс, Москва) на состояние антимикробной защиты цервикального канала у женщин с цервикальными неоплазиями, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией.

Ключевые слова: ультразвуковая кавитация, Имунофан®, папилломавирусная инфекция.

На современном этапе развития медицины урогенитальная инфекция получила статус актуальной научной и клинической проблемы. Одной из самых распространенных инфекций вирусной этиологии, передаваемых половым путем (ИППП), является папилломавирусная инфекция (ПВИ), которая признана ВОЗ одним из этиологических агентов рака шейки матки (РШМ) [1, 10, 11]. Аналитический центр CDC (США) сообщает о ежегодном инфицировании около 5,5 млн человек. Вследствие цервикального рака, ассоциированного с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в сутки в Европе умирают до 40 женщин [10, 12]. В России регистрируется манифестная форма ВПЧ (аногенитальные бородавки), а наличие ВПЧ высокого онкогенного риска не отражается в официальной статистике [8]. Исследования клеточных и гуморальных факторов местной антимикробной защиты свидетельствуют о ее выраженных нарушениях при инфицировании ВПЧ [1]. Длительная персистенция вируса приводит к запуску многостадийного процесса трансформации, развитию дисплазии и РШМ [9]. При переходе высокоонкогенных типов ВПЧ в стадию интегративной инфекции онкобелок E7 вызывает различные иммунные дисфункции [6], что сопровождается усилением повреждающего действия свободнорадикальных и перекисных соединений, увеличением активности воспалительной реакции [1] и вызывает трудности при лечении хронически протекающих инфекционных процессов в шейке матки, способствующих рецидивированию и прогрессированию цервикальных неоплазий (СИН) [6, 7]. В связи с этим для разработки индивидуального подхода к иммунотропной терапии при СИН, позволяющего минимизировать лекарственное вмешательство в организм человека, необходимы новые, клинически эффективные и безвредные способы введения препаратов, обеспечивающие торможение репликации ви-

руса, устранение влияния эндогенных повреждающих агентов и восстановление иммунной реакции. Свойства пептидных гормонов тимуса сделали Имунофан® препаратом выбора при новом способе воздействия в комплексной терапии СИН, ассоциированных с ПВИ [2]. Для доставки лекарственного средства к патологическому очагу применялся низкочастотный ультразвук (УЗ), с учетом того, что УЗ-кавитация лечебного раствора не только обеспечивает мелкодисперсное распыление препарата, способствующее проникновению в межклеточные пространства вагинального и цервикального эпителия, фонофорез препарата на глубину до 3–8 мм, но и оказывает прямое бактерицидное действие, разрушая мембрану микробных агентов [3, 5, 6].

Целью нашего исследования было оценить влияние комплексной кавитационной и иммунотерапии препаратом Имунофан® (Бионокс, Москва) на состояние антимикробной защиты цервикального канала у женщин с СИН I, II степени, ассоциированными с ПВИ высокого онкогенного риска.

Проведено обследование и лечение 90 пациенток в возрасте от 20 до 39 лет с подтвержденным гистологически диагнозом цервикальной интраэпителиальной неоплазии I, II степени. При предварительном обследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием диагностических наборов «Амписенс ВПЧ – Скрин» и «Амписенс ВПЧ ВКР – Генотип» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва) у пациентов был обнаружен ВПЧ 16-го и 18-го типов. План исследования соответствовал положению Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, 2000). Все пациентки дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациенткам проводили стандартное обследование, включавшее: цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, расширенную кольпоскопию, гистологическое исследование биоптатов шейки матки, содержимого влагалища и цервикального канала на вирусные, бактериальные, протозойные агенты методом ПЦР. Для исключения сопутствующих ИППП всем женщинам было проведено бактериологическое исследование на наличие гонококков и трихомонад. Для изучения местного иммунитета в содержимом влагалища были определены уровни интерферона (ИФН)-α и γ, интерлейкина (ИЛ)-1β, 6, 10 с помощью тест-систем «Вектор Бест» (Новосибирск, Россия). Материалом для исследования служил секрет цервикального канала, который получали с помощью стерильной градуированной пипетки.

Пациентки были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 45 пациенток, которым после установления диагноза: «СИН, ассоциированная с ВПЧ», на I этапе (перед проведением деструктивных методов лечения) назначали иммуномодулирующий препарат Имунофан® (интравагинально – 1 мл, разведенный в 50 мл физиологического раствора и обработанный УЗ-низкой частоты). В качестве источника УЗ-кавитационных воздействий низкой интенсивности был использован аппарат «Фотек» серии АК100 (Екатеринбург, Россия), генерирующий УЗ-воздействие с частотой 25 кГц акустических колебаний. Курс лечения включал 5 ежедневных процедур длительностью 10 мин. Сеансы УЗ-кавитационной терапии проводили амбулаторно в специально оборудованном кабинете. Положение больной при проведении локальной УЗ-терапии: лежа на спине в гинекологическом кресле или на кушетке, ноги согнуты в тазобедренных суставах и разведены. Процедуру УЗ-орошений ультразвуковым препаратом Имунофан® проводили с помощью специальной разовой насадки. Процедура

УЗ-кавитационной терапии осуществлялась 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Во 2-ю группу вошли 45 пациенток, которым после установления диагноза: «СIN, ассоциированная с ВПЧ» была назначена стандартная терапия: деструктивное лечение.

После проведенного лечения у больных повторно изучали параметры местного иммунитета цервикального секрета. Элиминацию ВПЧ после терапии оценивали в ходе наблюдения в течение 12 мес с клиническим, вирусологическим и иммунологическим контролем через 6 и 12 мес. Контрольную группу составили 30 женщин, у которых по данным клинико-лабораторных показателей отсутствовали изменения шейки матки. Полученные результаты обработаны статистически с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки. О достоверности различий средних величин судили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистические процедуры, используемые для анализа качественных признаков, включали построение таблиц сопряженности с вычислением одностороннего точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Анализ клинико-anamnestических и лабораторных данных показал, что через 6 мес после окончания терапевтических мероприятий в группе, получавшей комплексно иммуномодулирующую и физиотерапию, ВПЧ выявлялся у 17,3%, среди получавших стандартную деструктивную терапию – у 58,3%; через 1 год – соответственно у 7,8 и 15,4% обследованных ($p < 0,05$).

При оценке клеточных факторов вагинального секрета установлено, что у пациенток с CIN, ассоциированными с ВПЧ высокого онкогенного риска (16-го и 18-го типов), общее число лейкоцитов и абсолютное количество жизнеспособных нейтрофилов (НФ) было достоверно выше, чем у здоровых женщин ($p < 0,001$). В процессе лечения эти показатели нормализовались в 1-й группе (комплексная терапия с использованием иммуномодулятора Имунофан® и УЗ-кавитации), в то время как в группе сравнения наметилась тенденция к снижению этих показателей. Абсолютное количество жизнеспособных клеток в цервикальном секрете в 1-й группе, нормализовалось через 1 мес после лечения, во 2-й – лишь наметилась тенденция к снижению данного показателя. При исследовании лизосомальной активности НФ цервикального секрета было выявлено достоверное повышение содержания лизосом у пациенток с ВПЧ до лечения по сравнению с показателями у здоровых женщин. Через 6 мес после проведенного лечения зарегистрировано достоверное снижение данного показателя у женщин, получавших комплексную терапию. Активность индуцированного НСТ-теста в 1-й группе продемонстрировала тенденцию к достоверному повышению, а в группе сравнения динамики не наблюдалось.

В данном исследовании исходно выявлено достоверное снижение функционального резерва НФ у больных с ВПЧ по сравнению с уровнем у здоровых женщин, при этом в 1-й группе через 6 мес после лечения отмечено достоверное повышение этого показателя, а в группе сравнения функциональный резерв НФ оставался на прежнем уровне. При изучении фагоцитарной активности НФ цервикального секрета установлено, что у больных с ВПЧ активность и интенсивность фагоцитоза НФ были достоверно ниже показателей у здоровых женщин, а после комплексного лечения с применением иммуномодулирующей и кавитационной терапии произошло статистически достоверное их повышение (см. таблицу).



НИЗКОЧАСТОТНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

ФОТЕК АК101 КАВИТАЦИОННЫЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АППАРАТ

- Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы
- Лечение и профилактика острого эндометрита после родов, аборта, выкидыша
- «Экспресс-санация» половых путей перед оперативными вмешательствами
- Обработка раневой поверхности после хирургических вмешательств
- Активная санация нагноившихся послеоперационных швов



Санация влагалища и шейки матки кавитированными лекарственными растворами при кольпите



Шейка матки до обработки



Воздействие направленной кавитационной струей



Шейка матки через сутки после обработки



Местная санация полости матки за счет кавитационного распыления растворов при эндометрите



Ультразвуковая обработка гнойной раны передней брюшной стенки

Тел./факс: +7 (343) 216 19 89
E-mail: fotek@fotek.ru
www.fotek.ru

На правах рекламы

Состояние клеточных факторов цервикального секрета у женщин с CIN, ассоциированной с ВПЧ, при разных способах терапии

Показатель	Здоровые n=30	1-я группа (n=45)		2-я группа (n=45)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л	6,88±0,4	7,97±0,22	3,11±0,22	8,99±0,37	6,24±0,33
Лейкоциты жизнеспособные:					
абс., у.е.	1,85±0,30	2,19±0,17	1,53±0,20	2,11±0,18	1,78±0,19
%	56,25±2,80	57,58±1,85	56,73±1,0**	58,3,0±1,92*	60,65±2,10**
Лизосомальная активность НФ:					
абс., у.е.	14,87±0,81	25,3±6,2	10,56±2,30	24,32±5,20	15,7±3,9
%	3,5±1,6	16,35±2,40	8,2±1,6	17,0±2,8	10,23±1,90
Интенсивность фагоцитоза НР, у.е.	1,85±0,09	1,73±0,06	1,85±0,08	1,71±0,03	1,77±0,04**
Активность фагоцитоза НФ, %:	35,20±1,37	25,91±1,54	34,85±1,20	26,81±1,30	28,4±1,23**
НСТ-тест спонтанный:					
абс., у.е	0,20±0,02	0,36±0,04	0,22±0,05	0,33±0,06	0,35±0,05
%	17,8±1,1	22,29±1,08	18,10±1,07	22,20±1,06	21,30±1,03
НСТ-тест индуцированный:					
абс., у.е	0,42±0,01	0,54±0,01	0,47±0,02	0,53±0,02	0,51±0,04**
%	37,22±0,80	51,31±1,03	36,85±1,01	53,59±1,11	50,50±1,12
Функциональный резерв НФ	2,08±0,20	1,25±0,25	2,21±0,34	1,51±1,41	1,65±0,02**

Примечание. Различия достоверны (p<0,05) во всех случаях, кроме: * – p>0,05 по сравнению с показателями у здоровых, ** – с показателями в группах до и после лечения.

При анализе цитокинового состава у пациенток 1-й и 2-й группы выявлено достоверное (p<0,05) повышение содержания ИФНа, ИФНγ, ИЛ1β, 6, 10 по сравнению с показателями у здоровых. Полученные данные указывают на выраженную провоспалительную реакцию факторов цервикального секрета в ответ на присутствие антигена возбудителя. Анализ содержания интерферонов после завершения терапии показал, что содержание ИФНа в 1-й группе составило 15,3±3,2 пг/мл (это не отличалось достоверно от показателей у здоровых – 13,5±1,8 пг/мл; p>0,05), а во 2-й группе осталось пониженным (5,4±1,4 пг/мл; p<0,05). Содержание ИФНγ в цервикальном секрете у пациенток 1-й группы после лечения составило 63,45±3,13 пг/мл, а во 2-й – 30,6±2,5 пг/мл, т.е. было ниже (p>0,05), чем в контрольной группе (55,60±2,12 пг/мл). Поскольку интерфероны активируют НФ, микро- и опухолевидное действие макрофагов, а также стимулируют цитолитическую активность НК-клеток, почти полная их нормализация показывает положительное воздействие Имунофана и УЗ-кавитационной терапии на локальный иммунитет шейки матки, тогда как после деструкции, применявшейся в качестве монотерапии, сохраняются изменения интерферонового статуса. Уровень ИЛ1β, являющегося медиатором воспалительного ответа, модулятором белков острой фазы, после интравагинального применения Имунофана снижался до 37,5±3,5 пг/мл, оставаясь при этом выше показателей у здоровых женщин (27,4±2,3 пг/мл; p<0,05). Деструкция шейки матки без использования Имунофана привела к значительному повышению данного показателя (84,6±4,5 пг/мл; p<0,05), что также свидетельствует о сохранении воспалительных реакций. Аналогичные изменения зарегистрированы при анализе динамики ИЛ6: после применения Имунофана и УЗ-кавитации его уровень составил 64,3±4,7 пг/мл, что достоверно не отличалось от показателей в контроле. Содержание ИЛ10, а также ИЛ4, ингибирующего иммунный ответ, достоверно снижалось после лечения независимо от метода терапии и составило в 1-й группе 42,8±2,4 пг/мл, во 2-й – 2,1±0,6 пг/мл; у здоровых – 39,26±0,10 пг/мл. Регистрируемое сни-

жение уровня интерлейкинов после деструкции без применения иммуномодулирующей и кавитационной терапии может быть признаком, свидетельствующем об усилении угнетения иммунного ответа и возможном сохранении рисков возникновения воспалительных реакций [7]. Выявленная клинико-лабораторная и иммунологическая эффективность топических терапевтических эффектов иммуномодулирующей терапии препаратом Имунофан® и УЗ-кавитации позволяют рекомендовать предварительно интравагинальное введение кавитированного раствора иммуномодулирующего препарата Имунофан® перед деструктивным методом лечения CIN, ассоциированных с ПВИ [6].

Литература

1. Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Зотова М.Л. и др. Ассоциация вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска с сопутствующими урогенитальными инфекциями вирусно-бактериальной природы. // Всерос. науч.-практ. конф. Совр. аспекты дерматовенерол. Тезисы науч. работ. М., 2010; с. 55–6.
2. Гизингер О.А., Летяева О.И. Иммуномодуляторы в комплексном лечении микоплазменной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста // Врач. – 2014; 2: 62–7.
3. Гизингер О.А., Летяева О.И. Ультразвуковая кавитация в терапии женщин с кандидозно-микоплазменной инфекцией генитального тракта // Врач. – 2014; 1: 83–7.
4. Гизингер О.А., Долгушин И.И. Система провоспалительных цитокинов в цервикальном секрете у женщин с урогенитальным хламидиозом // Цитокины и воспаление. – 2006; 5 (4): 13–6.
5. Гурбатов С.Н., Демин И.Ю., Прончатов-Рубцов Н.В. Использование низкочастотных акустических волн для линейной и нелинейной диагностики медико-биологических сред. Труды 4-й научной конференции по радиофизике. НГТУ, 2004; с. 45–67.
6. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Ворошилина Е.С. Иммунокоррекция кавитированными растворами при комплексном лечении цервикальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Урал. мед. журн. – 2013; 4 (109): 46–51.
7. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Ворошилина Е.С. Цитокиновый профиль при ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазиях // Рос. иммунол. журн. – 2013; 7 (16): 291.

8. Касихина Е.И. Рецидивирующие бородавки и латентная генитальная папилломавирусная инфекция у женщин: факторы риска, клиника и лечение // Клин. дерматол. и венерол. – 2011; 1: 49–54.

9. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 190 с.

10. De Masi A., Cuming T., Ratnasingam U. et al. Multifocal intraepithelial neoplastic disease in HIV positive women: we could be missing opportunities. Abstracts 15 Wold Congress for Cervical Pathology and Colposcopy. 2014; 43.

11. Camargo M., Russomano F., Raibolt N. Post-treatment disease after electrosurgery in the cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort. Abstracts 15 Wold Congress for Cervical Pathology and Colposcopy. 2014; 46.

12. Stern P. Immune control of human papilloma virus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination // J. Clin. Virol. – 2005; 32 (S1): 72–81.

CERVICAL NEOPLASIAS ASSOCIATED WITH PAPILLOMAVIRUS INFECTION: COMBINATION THERAPY

*Professor O. Gizinger, Biol. Dr.; I. Kononova, Candidate of Medical Sciences;
O. Letyayeva, Candidate of Medical Sciences*

The combination effect of ultrasound cavitation therapy and Imunofan® (Bionox, Moscow) on the antimicrobial protection of the cervical canal was studied in women with cervical neoplasias associated with papillomavirus infection.

Key words: ultrasound cavitation, Imunofan®, papillomavirus infection.