

Оценка вирусной нагрузки у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом в процессе комплексного лечения

Т.Ю.Пестрикова^{✉1}, Ю.О.Панфилова², Е.А.Юрасова¹, А.В.Котельникова¹

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35;

²КГБУЗ «Уссурийская центральная городская больница». 692512, Россия, Приморский край, Уссурийск, ул. Пролетарская, д. 50

Проведено обследование и лечение 39 женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией. В комплексном лечении использовали иммуностимулирующий препарат с противовирусным действием – инозин пранобекс. Пациенткам было проведено 3 курса терапии инозина пранобексом в суточной дозе 3000 мг с интервалом 10 дней. Эффективность проводимой терапии оценивали на основании клинических данных, ПАП-теста, кольпоскопии, полимеразной цепной реакции определения вируса папилломы человека (ВПЧ) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типа, а также вирусной нагрузки ВПЧ до и после лечения. У 41,03±7,88% пациенток с цитологической картиной ASCUS, LSIL, HSIL концентрация ВПЧ была клинически значимая. Среди разных типов ВПЧ высокого онкологического риска у пациенток достоверно чаще преобладали ВПЧ 16-го типа и ассоциации разных типов ВПЧ ($p<0,05$, $p_i<0,05$). В результате применения в комплексном лечении инозин пранобекса снижение вирусной нагрузки до клинически малозначимой концентрации вируса наблюдалось у 17,95% женщин, элиминация ВПЧ произошла у 74,36% пациенток.

Ключевые слова: хронический цервицит, вирус папилломы человека, вирусная нагрузка, инозин пранобекс.

✉ typ50@rambler.ru

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Панфилова Ю.О., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Оценка вирусной нагрузки у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом в процессе комплексного лечения. Гинекология. 2017; 19 (3): 45–48. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.45-48

Assessment of viral load in patients with HPV-associated cervicitis during the course of complex treatment

T.Yu.Pestrikova^{✉1}, Yu.O.Panfilova², E.A.Yurasova¹, A.V.Kotelnikova¹

¹The Far-Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35;

²Ussuriysk Central City Hospital. 692512, Russian Federation, Primorsky krai, Ussuriysk, ul. Proletarskaia, d. 50

The article presents information about examination and treatment of the 39 women with chronic cervicitis associated with papillomavirus infection (HPV). Inosine pranobex is a drug with immunostimulating and anti-inflammatory action. It was used in the complex treatment of the patients. Patients were given 3 courses of inosine pranobex in a daily dose of 3000 mg with an interval of 10 days. Efficacy of the therapy was evaluated on the basis of clinical data, PAP-test, colposcopy, PCR – determination of HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 types, as well as viral load of HPV before and after treatment. In 41.03±7.88% of patients who had a cytological picture of ASCUS, LSIL, HSIL, the concentration of HPV was clinically significant. Among the different types of HPV with high oncological risk, HPV types 16 and associations of different types of HPV prevailed in patients ($p<0.05$, $p_i<0.05$). As a result of the use inosine pranobex in the complex treatment the viral load decreased to a clinically insignificant virus concentration in 17.95% of women, and HPV elimination occurred in 74.36% of patients.

Key words: chronic cervicitis, human papillomavirus, viral load, inosine pranobex.

✉ typ50@rambler.ru

For citation: Pestrikova T.Yu., Panfilova Yu.O., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. Assessment of viral load in patients with HPV-associated cervicitis during the course of complex treatment. Gynecology. 2017; 19 (3): 45–48. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.45-48

Введение

Хронический цервицит составляет значительную долю среди всех воспалительных заболеваний органов малого таза. Чаще всего (70%) цервициты диагностируются в детородном возрасте, реже – в перименопаузальном периоде. Зачастую назвать точную частоту распространения этой болезни не представляется возможным, поскольку нередко цервициты у женщин проходят бессимптомно и потенциальные пациентки не идут за помощью. Обычно цервициты определяются внезапно во время плановых осмотров или когда женщины отправляются к гинекологу по иным беспокоящим вопросам. Хронический цервицит может обуславливать развитие бесплодия, невынашивания беременности, преждевременных родов, внутриутробного инфицирования плода [1–4].

Инфекционный компонент является одним из основных повреждающих факторов, играющих главную роль в развитии хронического цервицита. В большинстве случаев при данной патологии выявляется сразу несколько инфекционных агентов. Этиологическая структура цервицитов может постоянно меняться. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), условно-патогенные микроорганизмы, вирусы и их ассоциации приводят к хронизации воспалительного процесса в шейке матки [4, 5].

Наиболее распространенной среди ИППП является папилломавирусная инфекция (ПВИ). Около 86% женщин с

хроническим цервицитом инфицированы вирусом папилломы человека (ВПЧ). ПВИ остается актуальной проблемой в связи с высокой контагиозностью и развитием на ее фоне неопластических процессов в шейке матки. Особенностью ВПЧ является то, что он может самостоятельно или после лечения элиминировать, а также способен длительное время персистировать в эпителии шейки матки, вызывая рецидивирующее течение хронического цервицита, предраковые заболевания и рак шейки матки [4, 5].

Определено, что величина вирусной нагрузки ассоциируется со степенью поражения шейки матки:

- Ig<3 – вирус присутствует, но его количество клинически незначительно;
- Ig от 3 до 5 – клинически значимый уровень вирусной нагрузки; возможно развитие онкопатологии;
- Ig>5 – критически высокий уровень патогена в организме; риск малигнизации новообразования или дисплазии крайне высокий [6, 7].

Риск развития неопластических процессов шейки матки на фоне ВПЧ связан с отсутствием эффективных этиотропных средств для лечения этой инфекции. По мнению ряда исследователей, лечение данной патологии должно быть направлено на ликвидацию патологии шейки матки, вызванной ВПЧ. Комплекс лечебных мероприятий должен включать, наряду с деструктивным методом, назначение иммуномодулирующих препаратов, активизирующих неспеци-

Таблица 1. Результаты цитологического исследования у пациенток в зависимости от вирусной нагрузки ВПЧ до начала лечения

Вирусная нагрузка ВПЧ высокого онкориска	Нормальная цитологическая картина		ASCUS		LSIL		HSIL	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 3 Lg/10×5	6	15,38±5,78	8	20,51±6,47	9	23,08±6,75	0	
3–5 Lg/10×5	0		6	15,38±5,78	7	17,95±6,15	1	2,56±2,53
Более 5 Lg/10×5	0		0		0		2	5,13±3,53

Таблица 2. Результаты кольпоскопического исследования у пациенток в зависимости от вирусной нагрузки ВПЧ до начала лечения

Вирусная нагрузка ВПЧ высокого онкориска	Нормальная кольпоскопическая картина		Аномальная кольпоскопическая картина I степени		Аномальная кольпоскопическая картина II степени		Другие признаки: кондиломы, полипы, воспаление	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 3 Lg/10×5	2	5,13±3,53	8	20,51±6,47	2	5,13±3,53	3	7,69±4,27
3–5 Lg/10×5	0		15	38,46±8,52	7	17,95±6,15	0	
Более 5 Lg/10×5	0		0		2	5,13±3,53	0	

фический иммунитет, способствующих снижению вирусной нагрузки и элиминации ВПЧ [8, 9].

Цель исследования – оценка эффективности применения инозин пранобекса у пациенток с хроническим цервицитом и высокой вирусной нагрузкой ВПЧ.

Материалы и методы

Нами были проведены комплексное обследование и лечение 39 женщин в возрасте от 18 до 35 лет. У всех пациенток имел место хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типа. Для первичного обследования, а также оценки эффективности лечения нами были проанализированы клинические и лабораторные данные.

Обследование пациенток методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени проводили для определения сопутствующей условно-патогенной микрофлоры, а также ИППП.

Оценку результатов цитологического исследования проводили согласно классификационной системе Папаниколау (ПАП-тест) в соотношении с классификацией Bethesda. Изменения на шейке матки, связанные с дисплазией легкой, умеренной и тяжелой степени, соответствовали термину «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени».

Определение типирования ВПЧ осуществлялось при помощи метода ПЦР. Вирусная нагрузка ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типа определялась методом гибридного захвата – ВПЧ Digene-тест.

Кольпоскопию проводили по общепринятой методике на аппарате Olympus 500. Интерпретация кольпоскопической картины осуществлялась по Международной классификации кольпоскопических терминов Рио-де-Жанейро (2011 г.). Это позволяло выявить аномальные кольпоскопические картины (мозаика, пунктация, ацетобелый эпителий, атипичные сосуды) и другие образования (кондиломы, полипы) шейки матки.

Результаты проведенных исследований были подвергнуты методике статистической обработки с вычислением средней арифметической величины (M), средней арифметической ошибки (m) и достоверного различия между показателями (p) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента–Фишера.

После верификации диагноза пациенткам была проведена комплексная терапия, состоящая из 3 этапов. На I этапе проводилось антибактериальное лечение сопутствующей патогенной микрофлоры с учетом этиологии возбудителя и его чувствительности к препарату, в комплексе с 1-м курсом инозин пранобекса. II этап включал в себя деструкцию патологического очага на шейке матки (метод радиоволновой терапии, на аппарате «Сургитрон»). На III этапе был назначен 2 и 3-й курс инозин пранобекса.

Инозин пранобекс – синтетическое комплексное производное пурина, обладающее иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным дей-

ствием. Механизм противовирусного действия инозин пранобекса связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптеротсинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов, усиливает подавленный вирусами синтез мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышает продукцию лимфоцитами обладающих противовирусными свойствами интерферонов α и γ .

Таким образом, воздействие инозин пранобекса на разные звенья иммунологической цепи восстанавливает подавленный вирусной инфекцией иммунитет и подавляет репликацию вируса за счет прямого противовирусного действия.

Инозин пранобекс был назначен пациенткам по следующей схеме: 1000 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Лечение включало 3 курса с интервалом 10 дней.

Эффективность терапии оценивалась проведением анализа клинических данных, цитологического и кольпоскопического исследования, а также определением качественного анализа и вирусной нагрузки ВПЧ высокого онкориска после лечения.

Результаты исследования и обсуждение

По результатам нашего исследования до начала лечения жалобы на зуд и жжение в области наружных половых органов предъявляли 84,62±5,78% пациенток, выделения из половых путей были у 94,87±3,53% женщин. Через 6 мес от начала лечения жалобы на зуд и жжение продолжали беспокоить 7,69±4,27% женщин, выделения наблюдались у 10,26±4,86% пациенток.

При бактериоскопическом исследовании у большинства пациенток до начала лечения было выявлено повышенное количество лейкоцитов – 87,18±5,35%. Через 6 мес от начала лечения повышенное количество лейкоцитов при бактериоскопии определялось у 5,13±3,53% женщин. Положительный аминотест до лечения был у 74,36±6,99% пациенток, после лечения положительный аминотест выявлен не был.

При обследовании на ИППП нами было выявлено у 20 (51,28±8,00%) пациенток *Ureaplasma urealyticum*; у 6 (15,38±5,78%) женщин – *Mycoplasma hominis*; у 7 (17,95±6,24%) пациенток – *Chlamydia trachomatis*; у 8 (20,51±6,47%) из обследуемых была обнаружена цитомегаловирусная инфекция. Ассоциации микроорганизмов были выявлены у 28,20±7,21% пациенток. У большинства пациенток до начала лечения был выраженный дисбиоз влагалища – 82,05±6,15%.

Результаты цитологического исследования до начала лечения были следующими: нормальная цитологическая картина была у 15,38±5,78%, ASCUS был выявлен у 35,9±7,68%, LSIL – 41,03±7,88%, HSIL – 7,69±4,27% обследуемых. У 41,03±7,88% больных со значимой вирусной нагрузкой ВПЧ цитограмма соответствовала ASCUS, LSIL, HSIL. Через 6 мес от начала лечения нормальная цитологическая картина была у 92,31±4,27%, ASCUS – у 7,69±4,27% пациенток. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 3. Частота разных типов ВПЧ у пациенток до начала лечения			
Тип ВПЧ	n=39		
	абс.	%	степень достоверности
16	9	23,08±6,75	$p<0,05$
18	5	12,82±5,35	
31	2	5,13±3,53	
33	2	5,13±3,53	
35	1	2,56±2,53	
39	1	2,56±2,53	
45	1	2,56±2,53	
51	3	7,69±4,27	
52	2	5,13±3,53	
56	2	5,13±3,53	
58	1	2,56±2,53	
59	1	2,56±2,53	
Ассоциации нескольких типов ВПЧ	9	23,08±6,75	$p<0,05$

Примечание: p – достоверные различия показателей между группами ВПЧ 16-го и 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59-го типа; p_1 – достоверные различия показателей между ассоциациями ВПЧ и ВПЧ 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59-го типа.

При кольпоскопии, проводимой до начала лечения, нормальная кольпоскопическая картина была у 2 (5,13±3,53%) пациенток. Аномальная кольпоскопическая картина определена у 34 (87,18±5,35%) женщин, из них степень поражения I – у 23 (58,97±7,88%), степень поражения II – у 11 (28,21±7,21%) пациенток, кондиломы и полипы шейки матки – у 1 (2,56±2,53%) и 2 (5,13±3,53%) женщин соответственно. Клинически значимая вирусная нагрузка ВПЧ имела место у 61,54±7,79% пациенток с аномальной кольпоскопической картиной I и II степени поражения. Через 6 мес от начала лечения у 35 (89,74±4,86%) женщин кольпоскопическая картина соответствовала норме, у 4 (10,26±4,86%) пациенток при кольпоскопии выявлены признаки воспаления. Данные представлены в табл. 2.

Частота разных типов ВПЧ представлена в табл. 3. Достоверно чаще в нашем исследовании был выявлен ВПЧ 16-го типа и ассоциации разных типов ВПЧ ($p<0,05$, $p_1<0,05$).

До лечения у 24 (61,54±7,79%) пациенток вирусная нагрузка ВПЧ была клинически значимой. Через 6 мес после начала лечения полностью произошла элиминация вируса у 29 (74,36±6,99%), у 7 (17,95±6,15%) пациенток вирусная нагрузка ВПЧ достигла клинически малозначимой концентрации, у 2 (5,13±3,53%) пациенток концентрация ВПЧ оставалась клинически значимой.

Полученные нами данные свидетельствуют об эффективности комплексного подхода в лечении хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ. Применение инозин пранобекса, препарата с иммуностимулирующим действием и неспецифической противовирусной активностью, способствует снижению вирусной нагрузки ВПЧ и его элиминации у 74,36% пациенток через 6 мес после начала лечения.

Полученные нами данные свидетельствуют об эффективности комбинированного лечения с применением инозин пранобекса у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ высокого онкологического риска.

Таким образом, адекватная иммунотерапия инозин пранобексом способствует элиминации ВПЧ у 93,02% пациенток.

Многолетний опыт применения препарата инозин пранобекс свидетельствует о его обнадеживающих результа-

тах, позволяющих достичь высокой элиминации ВПЧ. Применение препарата позволяет сделать вывод о целесообразности включения указанного иммуномодулятора в схемы традиционных методов лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки. Тем не менее требуется дальнейшее изучение эффективности этого метода с точки зрения доказательной медицины [9, 10].

Выводы

1. При обследовании пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ высокого онкологического риска, у 41,03±7,88% больных с клинически значимой вирусной нагрузкой цитогресса соответствовала ASCUS, LSIL, HSIL.
2. Достоверно чаще среди разных типов ВПЧ преобладали ВПЧ 16-го типа и ассоциации разных типов ВПЧ высокого онкологического риска ($p<0,05$, $p_1<0,05$).
3. Аномальная кольпоскопическая картина, соответствующая степени поражения I и II, у 61,54±7,79% пациенток сопровождалась клинически значимой вирусной нагрузкой ВПЧ высокого онкологического риска.
4. Применение препарата инозин пранобекса способствовало снижению вирусной нагрузки до клинически малозначимых значений у 17,95±6,15% и элиминации ВПЧ у 74,36%.

Литература/References

1. Прилепская В.Н., Новикова Е.П. Возможности раннего лечения и профилактики папилломавирусной инфекции. Гинекология. 2013; 15 (1): 94–7. / Prilepskaya V.N., Novikova E.P. Possibilities of early treatment and prophylaxis of papillomavirus infection. Gynecology. 2013; 15 (1): 94–7. [in Russian]
2. Gaspar J et al. Sociodemographic and clinical factors of women with HIV. Rev Lat Am Enfermagem 2015; 23 (1): 74–81.
3. Madeddu G et al. HPV infection in HPV-positive females: the need for cervical cancer screening including HPV-DNA detection despite successful HAART. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014; 18 (8): 1277–85.
4. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери. Резервы снижения. М.: Литтерра, 2008. / Pestrikova T.Yu., Iurasova E.A., Bulko T.M. Perinatal'nye poteri. Rezervy snizheniya. M.: Litterra, 2008. [in Russian]
5. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Буянова Н.В., Побединская О.С. Тактика ведения пациенток с заболеваниями шейки матки при персистирующей ВПЧ-инфекции: возможности комбинированного лечения. Гинекология. 2014; 16 (6): 12–5. / Radzinsky V.E., Ordyanits I.M., Buyanova N.V., Pobedinskaya O.S. Clinical management of patients with diseases of the cervix with persistent HPV infection: the possibility of combined treatment. Gynecology. 2014; 16 (6): 12–5. [in Russian]
6. Dalstein V, Bory J, Graesslin O et al. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. Basel: Karger, 2006; p. 103–19.
7. Lubin P, Wentzensen N, Walker J et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecol Oncol 2013; 128 (2): 265–70.
8. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Медикаментозная терапия в практике акушера-гинеколога. М.: Литтерра, 2011. / Pestrikova T.Yu., Iurasova E.A., Iurasov I.V. Medikamentoznaya terapiya v praktike akushera-ginekologa. M.: Litterra, 2011. [in Russian]
9. Пестрикова Т.Ю., Панфилова Ю.О. Прегавидарная подготовка женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 35–7. / Pestrikova T.Yu., Panfilova Yu.O. Pregravid training for women with chronic cervicitis associated with HPV infection. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 35–7. [in Russian]
10. Пестрикова Т.Ю., Пушкарь В.А. Оценка эффективности комплексной терапии патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Гинекология. 2015; 17 (4): 50–3. / Pestrikova T.Yu., Pushkar V.A. Evaluation of comprehensive treatment of cervical pathology associated with HPV. Gynecology. 2015; 17 (4): 50–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

Панфилова Юлия Олеговна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог КГБУЗ «Уссурийская ЦГБ», СП «Городская больница». E-mail: pan-love@mail.ru

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Котельникова Анастасия Владимировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: tempo-m@mail.ru