



Клинико–иммунологическое обоснование иммуотропной терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией

В. Ф. Долгушина, Л. Ф. Телешева, А. Н. Ахматова, О. С. Абрамовских, И. В. Бойко
Кафедра акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Челябинск,

Clinico-immunological substantiation immunotropic therapy of chronic cervicitis associated with HPV infection

V. F. Dolgushina, L. F. Telesheva, A. N. Ahmatova, O. S. Abramovshikh, I. V. Boiko
The Chelyabinsk State Medical Academy of federal agency on public health services and social development

Резюме

Проведено обследование 48 женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией. Целью исследования явилось изучение клинико–иммунологической эффективности комплексной терапии женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией с использованием иммунокорректирующего препарата «Ликопид». В соответствии с поставленной целью все больные были разделены на две группы. Первую группу составили 23 пациентки, которые получали только базисную терапию, во вторую группу вошли 25 женщин, у которых помимо базисной терапии была проведена иммунокоррекция препаратом «Ликопид». Контрольную группу составили 20 женщин, у которых при клиническом, кольпоскопическом, морфологическом и молекулярно–биологическом исследованиях не были выявлены изменения в шейке матки.

Для характеристики локальных механизмов противoinфекционной защиты половой системы исследовали цервикальную слизь у женщин обеих групп до и после лечения. В цервикальном секрете определяли общее количество лейкоцитов и процент жизнеспособных клеток; лизосомальную, НСТ- и фагоцитарную активность нейтрофилов.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что использование иммуностропного препарата «Ликопид» в комплексном лечении хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ — инфекцией, повышает эффективность проводимой терапии, приводит к нормализации клеточных факторов локального иммунитета и эрадикации вируса папилломы человека в 92% случаев.

Ключевые слова: хронический цервицит, ВПЧ, местный иммунитет, нейтрофилы.

Summary

A comprehensive survey of 48 women with chronic cervicitis associated with HPV — infection.

The aim of this study was to determine the clinical and immunological effectiveness of complex therapy in patients with chronic cervicitis associated with HPV infection, using of immunologic drug Likopid. To achieve the goal from all the women were divided into two groups. The first group consisted of 23 patients who received only basic therapy, the second group included 25 women, who in addition to basic therapy was using the drug «Likopid». Control group consisted of 20 women who, with clinical, kolposcopic, morphological and molecular biological studies have not been identified changes in the cervix.

To characterize the mechanisms of local antiinfection defense system was investigated cervical mucus in women of both groups before and after treatment. In cervical secret determined the total number of leukocytes and the percentage of viable cells, lysosomal, NST, and phagocytic activity of neutrophils.

Thus, the study found that use of immunotropic therapy in treatment of chronic cervicitis associated with HPV — infection, increases the effectiveness of therapy leads to normalization of the local cellular immunity and eradication of human papilloma virus in 92% of cases.

Key words: chronic cervicitis, HPV, local immunity, neutrophils.

Введение

Проблема лечения заболеваний, обусловленных и ассоциированных с вирусами папилломы человека (ВПЧ) остается трудной задачей, так как в настоящее время из-за отсутствия препаратов против ВПЧ достичь его полной элиминации удается не всегда [1]. В большинстве случаев комплексное лечение хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией, заключается в проведении антибактериальной терапии с учетом выделенных возбудителей заболевания, восстановлении биоценоза нижних отделов гениталий, а также при наличии патологически измененного эпителия шейки матки — его де-струкция.

Установлено, что течение, исход и эффективность лечения любого инфекционного заболевания, в том числе и папилломавирусной инфекции во многом зависят от состояния иммунного статуса женщины. Эффективность различных методов варьирует от 50 до 94% [2]. При этом частота рецидивов составляет не менее 20-30% [3], что можно объяснить снижением иммунологической реактивности больных. В связи с этим для улучшения результатов терапии ВПЧ-инфекции целесообразно применение комплексного лечения, включающего препараты, корригирующие иммунный статус.

Целью исследования явилось изучение клинико-иммунологической эффективности комплексной терапии женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией, с использованием иммунокорригирующего препарата «Ликопид».

Материалы и методы исследования

Было проведено обследование и лечение 48 пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ-16, 18, 31, 33 типами в сочетании с эктопией шейки матки. Диагноз хронического цервицита ставился на основании клинического, кольпоскопического и морфологического исследований. Для достижения поставленной цели больные по принципу динамической рандомизации были разделены на две группы: I группа — 23 человека, II группа — 25 человек. Обе группы больных были однородными по возрасту, экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологическому анамнезу, характеру воспалительного процесса. Всем больным проводили базисную терапию, которая включала антибактериальные препараты тетрациклинового ряда (доксциклин) или группы макролидов (азитромицин) с последующим восстановлением биоценоза нижнего отдела гениталий, затем выполняли криодеструкцию шейки матки в первую фазу менструального цикла. После чего только больным второй группы назначали энтерально «Ликопид» по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Контрольную группу составили 20 женщин, у которых при клиническом, кольпоскопическом, морфологическом и молекулярно-биологическом исследо-

В. Ф. Долгушина — доктор медицинских наук, профессор;

Л. Ф. Телешева — доктор медицинских наук, профессор;

А. Н. Ахматова — очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2;

О. С. Абрамовских — кандидат медицинских наук;

И. В. Бойко — врач акушер-гинеколог МУЗ ГКБ №8.

ваниях не были выявлены изменения в шейке матки.

Для характеристики локальных механизмов противoinфекционной защиты половой системы исследовался цервикальный секрет, так как именно шейка матки является местом первичной локализации возбудителей, в том числе и вируса папилломы человека. Принимая во внимание тот факт, что подавляющее большинство клеток цервикального секрета представлено нейтрофилами была изучена их функциональная активность [4, 5, 6]. Кроме того в цервикальной слизи определяли общее количество лейкоцитов и процент жизнеспособных клеток, исследовали лизосомальную, НСТ- и фагоцитарную активность нейтрофилов [7, 8]. Исследование цервикального секрета проводили у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ-инфекцией до и после проводимой терапии, а так же у условно здоровых женщин.

Послеоперационный контроль эпителизации шейки матки проводили через 4, 8, 12 не-

дель после криовоздействия. Эпителизацию считали завершенной при выявлении на экзцервиксе оригинального сквамозного эпителия с отсутствием кольпоскопических признаков зоны трансформации и патологических кольпоскопических образований.

Основным критерием эффективности проводимой комплексной терапии была элиминация ВПЧ. С этой целью все женщины были протестированы на наличие ДНК ВПЧ через 12 недель после проведенного лечения.

Полученные результаты исследования были обработаны общепринятыми методами вариационной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). При анализе количественных признаков оценка достоверности различий между группами производилась с использованием непараметрического критерия Манн-Уитни. Оценка качественных показателей осуществлялась с помощью критерия χ^2 и точечного критерия Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1. Иммунологические показатели цервикального секрета у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ-инфекцией в сочетании с эктопией до лечения ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа, n=20	Хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ-инфекцией, n=48
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	5,79 \pm 0,4	9,46 \pm 0,29*
Жизнеспособные лейкоциты, %	46,95 \pm 3,66	53,98 \pm 2,4
Жизнеспособные лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,81 \pm 0,33	4,68 \pm 0,31*
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	64,7 \pm 2,68	44,81 \pm 1,45*
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, у.е.	2,71 \pm 0,25	1,59 \pm 0,11*
Фагоцитарное число	3,34 \pm 0,35	3,47 \pm 0,19
НСТ-тест спонтанный, %	26,6 \pm 2,28	47,90 \pm 2,1*
НСТ-тест спонтанный, у.е.	0,34 \pm 0,05	0,69 \pm 0,04*
НСТ-тест индуцированный, %	42,5 \pm 2,87	59,31 \pm 2,23*
НСТ-тест индуцированный, у.е.	0,71 \pm 0,06	0,86 \pm 0,05
ФРН	2,37 \pm 0,19	1,44 \pm 0,06*
Лизосомальная активность нейтрофилов, у.е.	129,3 \pm 21,03	252,64 \pm 14,49*

Примечание: n — число наблюдений;

* — различия достоверны по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

Таблица 2. Сроки эпителизации шейки матки у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ-инфекцией, в сочетании с эктопией после криодеструкции

Сроки эпителизации	Стат. показатель	Хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ-инфекцией в сочетании с эктопией	
		базисная терапия, n=23	базисная терапия и «Ликопид», n=25
4 недели	n	2	3
	%	8,7	12
8 недель	n	15	18
	%	65,2	72
12 недель	n	19	23
	%	82,6	92

Примечание: n — число наблюдений.

Таблица 3. Содержание лейкоцитов и функциональная активность нейтрофилов в цервикальной слизи у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией, до и после лечения ($M \pm m$).

Показатели	I группа, базисная терапия, n=23		II группа, базисная терапия + «Ликопид», n=25	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	9,41 \pm 0,42	7,54 \pm 0,19	9,49 \pm 0,42	5,89 \pm 0,31 ^{*/**}
Жизнеспособные лейкоциты, %	52,28 \pm 3,73	47,65 \pm 0,77	55,83 \pm 2,96	45,84 \pm 3,17
Жизнеспособные лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,28 \pm 0,48	3,61 \pm 0,14	4,13 \pm 0,35	2,72 \pm 0,28 ^{*/**}
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	43,8 \pm 2,0	45,73 \pm 0,94	45,91 \pm 2,11	52,24 \pm 0,95 ^{*/**}
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, у.е.	1,53 \pm 0,15	1,69 \pm 0,8	1,65 \pm 0,16	1,69 \pm 0,38 [*]
Фагоцитарное число	3,18 \pm 0,23	3,19 \pm 0,13	3,71 \pm 0,27	3,29 \pm 0,11
НСТ-тест спонтанный, %	49,64 \pm 2,09	35,22 \pm 1,69	46,0 \pm 3,52	35,72 \pm 2,32 [*]
НСТ-тест спонтанный, у.е.	0,73 \pm 0,06	0,41 \pm 0,02	0,64 \pm 0,06	0,48 \pm 0,04 [*]
НСТ-тест индуцированный, %	63,36 \pm 3,23	50,6 \pm 0,68	54,91 \pm 2,84	49,96 \pm 2,83 [*]
НСТ-тест индуцированный, у.е.	0,91 \pm 0,08	0,69 \pm 0,01	0,81 \pm 0,07	0,66 \pm 0,05 [*]
ФРН	1,35 \pm 0,06	1,69 \pm 0,11	1,53 \pm 0,1	1,42 \pm 0,08
Лизосомальная активность нейтрофилов, у.е.	233,3 \pm 18,22	161,6 \pm 6,72	273,6 \pm 22,45	138,4 \pm 8,19 ^{*/**}

Примечание: n — число наблюдений; * — различия достоверны по отношению к группе до лечения; ** — различия достоверны по отношению к группе, пролеченной без ликопида.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

Результаты исследования

Для оценки влияния папилломавирусной инфекции на состояние местного иммунитета было проведено исследование иммунологических показателей шеечной слизи у больных с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ-инфекцией (табл. 1). Установлено, что у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией, в сочетании с эктопией шейки матки, общее количество нейтрофилов в цервикальной слизи, а также абсолютное число жизнеспособных клеток, были достоверно выше, чем у обследованных контрольной группы. Имелась тенденция к повышению общего количества лейкоцитов и абсолютного числа жизнеспособных клеток шеечной слизи у пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией. Относительное количество живых клеток в цервикальной слизи было достоверно выше у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ-инфекцией по сравнению с контрольной группой обследованных.

При анализе фагоцитарной функции нейтрофилов шеечной слизи у пациенток с воспалительным процессом шейки матки выявлено достоверное снижение показателей активности и интенсивности фагоцитоза по сравнению со здоровыми женщинами.

Отмечалось достоверное повышение спонтанной и индуцирующей НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов цервикального секрета, при снижении функционального резерва этих клеток у больных с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ-инфекцией по сравнению со здоровыми женщинами. При оценке лизосомальной активности было зафиксировано ее достоверное повышение у женщин с хроническим цервицитом по сравнению с показателями пациенток контрольной группы.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной дисфункции в системе локальной антимикробной защиты репродуктивной системы при цервицитах, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, что послужило основанием для назначения иммуотропной терапии. В связи с этим, была поставлена задача оценить клинико-иммунологическую эффективность препарата «Ликопид» при лечении больных с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ-инфекцией.

В результате проведенных исследований было установлено, что у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ-инфекцией, в сочетании с эктопией шейки матки без применения иммунокорректирующей терапии процессы регенерации шейки матки происходили медленнее, чем у пациенток с включением в комплексную терапию препарата «Ликопид». Сроки эпителизации после криотерапии шейки матки соответственно срокам наблюдения у больных с хроническим цервицитом, ас-

социированным с ВПЧ-инфекцией, представлено в табл. 2.

Основным критерием эффективности проводимой комплексной терапии была элиминация ВПЧ. При контрольном тестировании на наличие ДНК ВПЧ в цервикальном канале через 3 месяца после лечения установлено, что в первой группе ДНК вируса обнаружена у 5 пациенток, т. е. эффективность составила 78,3%, во второй группе положительными были только две пробы, эффективность — 92%.

Характеристика клеточного состава и функционального состояния нейтрофилов цервикальной слизи у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ-инфекцией, в сочетании с эктопией шейки матки до и после проведенного лечения представлены в табл. 3.

Было установлено, что изученные иммунологические показатели цервикальной слизи у женщин первой группы, получавших только базисную терапию, после лечения имели тенденцию к нормализации, однако достоверных различий до и после лечения обнаружено не было. Что касается иммунологических показателей шеечного секрета у женщин второй группы, принимавших Ликопид, были выявлены следующие закономерности: достоверное уменьшение общего количества лейкоцитов и числа живых клеток в цервикальном секрете, отмечалось повышение активности и интенсивности фагоцитоза, показатели спонтанной и индуцированной НСТ- редуцирующей активности нейтрофилов достоверно снижались после проведенного лечения, а также уменьшалась лизосомальная активность нейтрофилов по сравнению с ее уровнем до лечения.

Выводы

1. У больных с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией, в сочетании с эктопией шейки матки клеточные факторы локального иммунитета цервикального секрета характеризуются следующими изменениями: нарастанием общего количества нейтрофилов и абсолютного числа жизнеспособных клеток, увеличением спонтанной и индуцированной НСТ-реакции, увеличением лизосомальной активности, снижением активности и интенсивности фагоцитоза.

2. Использование иммунокорректирующего препарата «Ликопид» в комплексном лечении хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ — инфекцией, повышает эффективность проводимой терапии, приводит к эрадикации вируса папилломы человека в 92% случаях

3. Со стороны клеточных факторов местной противoinфекционной защиты, у женщин получавших иммунокорректирующую терапию,

по сравнению с больными, которым проводилась только базисная терапия, зарегистрировано более выраженное снижение общего числа лейкоцитов и числа жизнеспособных клеток, а также повышение активности фагоцитоза нейтрофилов шеечной слизи.

Литература

1. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Соловьев А. М., Перламутров Ю. Н., Атауллаханов Р. И., Пичугин А. В. Обоснование и опыт применения иммунотерапии при лечении рецидивирующих остроконечных кондилом. Трудный пациент 2004; 2 (6):34-7.
3. Кунгуров Н. В., Герасимова Н. М., Кузнецова Ю. Н. и др. Клиническая эффективность панавира в терапии папилломавирусной инфекции. Клиническая дерматология и венерология 2006; 1:24-6.
4. Долгушина В. Ф. Диагностика, лечение воспалительных заболеваний нижнего отдела половых органов, прогнозирование и профилактика их осложнений у беременных (клинико-иммунологическое исследование): Дис...д-ра мед. наук. Челябинск, 1991.
5. Долгушин И. И., Бухарин О. В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург: УрО РАН, 2001; ISBN 5-7691-1096-1.
6. Телешева Л. Ф. Иммунологические факторы секретов репродуктивного тракта женщин: Автореф. дис. докт. мед. наук. Челябинск, 2000.
7. Левин Д. В. Лечение папилломавирусной инфекции: настоящее и будущее. Инфекции, передающиеся половым путем 2004; 4:25-9.
8. Молочков В. А., Киселев В. И., Рудых И. В., Щербо С. Н. Папилломавирусная инфекция (клиника — диагностика — лечение): пособие для врачей. М.: 2005.
9. Аполихина И. А., Денисова Е. Д. Лечение папилломавирусной инфекции гениталий с позиций доказательной медицины. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под ред. проф. В. Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
10. Голота В. Я., Грищенко В., Коханевич Е. В. и др. Криохирургия предраковых состояний наружных и внутренних половых органов: Метод. рекомендации. Киев: 1989.
11. Каунов Л. А., Сотникова Л. Г. Криохирургическое лечение патологических состояний шейки матки: Метод. рекомендации. Ивановский гос. мед. институт им. А. С. Бубнова. 1990.
12. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2004.
13. Караулов А. В., Мищенко Е. Б., Ликов В. Ф. Дифференцированные подходы к комплексному применению иммуномодуляторов и пробиотиков у больных с часто рецидивирующими вирусными инфекциями. Вестник Уральского медицинской академической науки. Средне-уральский научный центр Российской академии медицинских наук и правительства Свердловской области. 2004; 1:19-25.
14. Нестерова И. В. Особенности функционирования противовирусного иммунитета. Цитокины и воспаление. 2005; 4 (3):89-94.
15. Прилепская В. Н., Роговская С. И., Кондриков Н. И., Сухих Г. Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
16. Сапрыкина О. А. Состояние местного иммунитета и его коррекция у больных с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки в сочетании с папилломавирусной инфекцией: Автореф. дис. канд. мед. наук. М.: 1994.