

УДК 618.146-08:615.281.8

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОК С ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ**

И.Н. КОРОТКИХ, О.С. КРЫШТОПИНА

ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Аннотация. Распространенность фоновых заболеваний шейки матки (ШМ) на сегодняшний день носит характер эпидемии. По данным, публикуемым в научно-медицинской литературе фоновые заболевания шейки матки составляют до 70 % от контингента гинекологических больных.

При исследовании взаимосвязи носительства вируса папилломы человека (ВПЧ) и патологии шейки матки в 76% случаев было выявлено носительство онкогенных ВПЧ, при эктопии и/или эрозии шейки матки без клеточной атипии в 48% выявляется ВПЧ. При плоскоклеточной карциноме и цервикальной неоплазии ВПЧ присутствует в 100% случаев.

Основным недостатком традиционных лечебных мероприятий является необходимость многократного повторения процедур, высокая частота рецидивов заболевания (10-35%), вариабельность лечебного эффекта, осложнения и побочные эффекты, что снижает параметры качества жизни больных.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили наблюдения за 124-мя пациентками с диагнозом эпителиальной дисплазии шейки матки легкой, средней или тяжелой степени тяжести, подтвержденный патогистологическим заключением. Выполнено рандомизированное когортное проспективное клиническое исследование. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 45 лет; наличие ВПЧ высокого, среднего, низкого риска, ВПГ, ЦМВ подтвержденные методом ПЦР диагностики.

Первую группу составили 59 пациенток схема лечения которых включала: противовирусную терапию препаратом «Эпиген интим спрей» 0,1% раствор; группу сравнения составили 65 пациенток, пролеченных по наиболее распространенной на сегодняшний день схеме: внутривенное введение препарата «Панавир».

Данные обработаны статистически с вычислением средних значений, их ошибок, оценкой степени достоверности различий между группами с помощью t-критерия Стьюдента для параметрических и критерия Фишера для непараметрических данных при помощи пакетов статистического анализа Excel, Statgraphics.

Результаты. Установлено, что вирусная инфекция в исследованном контингенте имеет высокую распространенность, у большинства пациенток отмечено сочетание нескольких вирусных инфекционных объектов.

Пролонгированный курс противовирусной терапии с использованием препарата «Эпиген интим спрей» в течение первых шести месяцев после хирургического лечения показывает более высокий противовирусный эффект в сравнении с препаратом «Панавир».

Ключевые слова: фоновые заболевания шейки матки, противовирусная терапия, «Эпиген интим спрей», «Панавир».

**COMPARATIVE EFFICIENCY OF SCHEMES OF ANTIVIRAL THERAPY AT PATIENTS
WITH BACKGROUND DISEASES OF THE NECK OF THE UTERUS**

I.N. KOROTKIKH, O. S. KRYSHTOPINA

Voronezh state medical academy

Abstract. Prevalence of background diseases of the uterus neck (UN) has today character of epidemic. According to the data published in scientific and medical literature background diseases of a neck of a uterus make to 70% from the contingent of gynecologic patients.

At research of interrelation of a carriage of the virus of papilloma of the person (VPP) and pathology of a neck of a uterus in 76% of cases the carriage of ontogeny VPCh was revealed, at an ektopiya and/or an erosion of a neck of a uterus without a cellular atipiya in 48% VPCh comes to light. At a ploskokletochny carcinoma and a tservikalny neoplasia of VPCh is present in 100% of cases.

The main lack of traditional medical actions is need of repeated repetition of procedures, high frequency of recurrence of a disease (10-35%), variability of medical effect, complication and side effects that reduces parameters of quality of life of patients.

Background, methods. As material for research supervision over 124 patients with the diagnosis of an epitelialny displaziya of a neck of a uterus of the easy, average or heavy severity, confirmed with the patogistologicheskoy conclusion served. Clinical research is executed randomized kogortny prospektivny. Criteria of inclusion in research: age from 18 to 45 years; existence of VPCh of high, average, low risk, VPG, TsMV the

diagnostics confirmed with the PTsR method

The first group was made by 59 patients which scheme of treatment included: antiviral therapy by a preparation Epigen intim spray of 0,1% solution; group of comparison made 65 patients treated on the scheme most extended today: intravenous administration of a preparation « Panavir».

Data are processed statistically with calculation of average values, their mistakes, an assessment of degree of reliability of distinctions between groups by means of t-criterion Student's for parametrical and Fischer's criterion for nonparametric data by means of packages of the statistical analysis of Excel, Statgraphics

Results. It is established that the virus infection in the studied contingent has high prevalence, at the majority of patients the combination of several virus infectious objects is noted.

The prolonged course of antiviral therapy with preparation use Epigen intim within the first six months after surgical treatment shows higher antiviral effect in comparison with a preparation « Panavir».

Key words: background diseases of a neck of a uterus, antiviral therapy, epigen, panavir.

Распространенность фоновых заболеваний *шейки матки* (ШМ) на сегодняшний день носит характер эпидемии. По данным, публикуемым в научно-медицинской литературе фоновые заболевания шейки матки составляют до 70% от контингента гинекологических больных [3]. Своевременная качественная диагностика и использование эффективных методов лечения предраковых заболеваний, таких, как плоскоклеточные интраэпителиальные поражения, цервикальные интраэпителиальные неоплазии или дисплазии позволяют существенно сократить заболеваемость раком шейки матки, представляющим существенную угрозу в плане смертности, нарушений репродуктивного здоровья, качества жизни пациентов [2, 9].

На сегодняшний день не вызывает дискуссии факт вирусной этиологии предраковых изменений ШМ. При исследовании взаимосвязи носительства *вируса папилломы человека* (ВПЧ) и патологии шейки матки в 76% случаев было выявлено носительство онкогенных ВПЧ, при эктопии и/или эрозии шейки матки без клеточной атипии в 48% выявляется ВПЧ. При плоскоклеточной карциноме и цервикальной неоплазии ВПЧ присутствует в 100% случаев [1, 5-7, 11-14, 17, 19].

Тем не менее, широкого применения в схемах лечения фоновых заболеваний шейки матки противовирусная терапия пока не нашла [4, 8, 15]. Следует учесть, что папилломавирусная инфекция не нашла отражение в МКБ-10, за исключением остроконечных кондилом, а значит подавляющее большинство случаев выявления ВПЧ не попадает в отчеты официальной статистики.

В ряде работ доказано влияние вирусной обсемененности, имеющей в настоящее время характер эпидемии, на женскую половую сферу в целом и репродуктивную функцию в частности. Однако исследований, отражающих влияние комбинированной вирусной на течение фоновых заболеваний шейки матки [18].

Целью нашей работы явилось изучение распространенности вирусной инфекции: ВПЧ, *цитомегаловируса* (ЦМВ), *вируса простого герпеса* (ВПГ) у пациенток Воронежской области, страдающих доброкачественными заболеваниями шейки матки; разработка комбинированных схем лечения, включающих радиохимию и противовирусную фармакотерапию, и оценка их эффективности.

Материал и методы.

Материалом для исследования послужили наблюдения за 124-мя пациентками с диагнозом эпителиальной дисплазии шейки матки легкой, средней или тяжелой степени тяжести, подтвержденный патогистологическим заключением. Выполнено рандомизированное когортное проспективное клиническое исследование. С каждой пациенткой заключали договор об информированном согласии на участие в исследовании, схема исследования одобрена этическим комитетом при БУЗ ВО ВОКБ №1 г. Воронежа. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 45 лет; наличие ВПЧ высокого, среднего, низкого риска, ВПГ, ЦМВ подтвержденные методом ПЦР диагностики.

Критерии исключения из исследования: заболевания крови и ангиопатии; нарушение свертываемости крови; рак шейки матки.

Для каждой пациентки проводили анализ истории болезни с помощью разработанной нами индивидуальной карты, включающей паспортную часть, данные лабораторных исследований и клинических исследований, позволяющей стандартизировать записи о клинических признаках заболевания (рис. 1).

Всем 124-м пациенткам выполнена принудительная биопсия и произведено выскабливание цервикального канала.

Кольпоскопия явилась одним из методов, на основании которого вырабатывалась дальнейшая тактика обследования и лечения. Кольпоскопическая терминология использовалась согласно рекомендациям 2011 года [8, 16].

Выполняли цитологическое исследование. Материал собирали из цервикального канала, переходной зоны и эктоцервикса при помощи цитощетки. Учитывали следующие показатели: наличие клеток низкой степени внутриэпителиального поражения, койлоцитов (LSIL), клеток высокой степени внутриэпителиального поражения, койлоцитов (HSIL). Включающих умеренную, тяжелую дисплазию и

carcinoma in situ, а так же наличие аномальных клеток непонятной структуры. Сочетание данных кольпоскопии с цитологической оценкой по системе SIL, разделяющий поражение на две категории низкая степень эпителиального поражения LSIL, что соответствует легкой дисплазии (CIN 1) и высокая степень внутриэпителиального поражения, что соответствует умеренной, тяжелой дисплазии, carcinoma in situ (CIN 2-3).

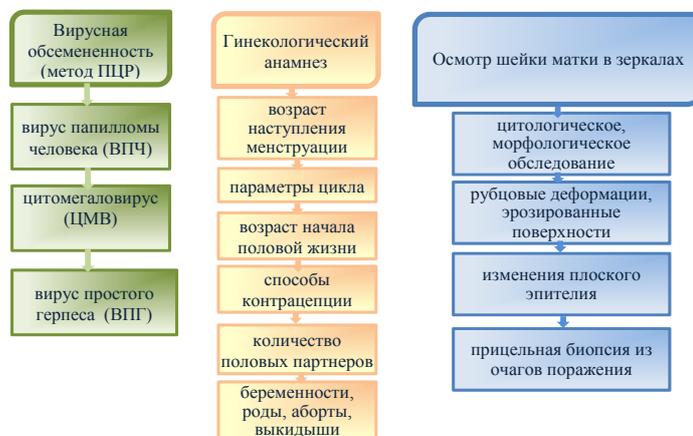


Рис. 1. Схема сбора данных регистрационной карты пациенток.

Большое внимание уделяли гинекологическому анамнезу: возраст наступления менструации, регулярность и продолжительности цикла, возрасту начала половой жизни, количеству половых партнеров, методам предохранения от беременности, наличию вредных привычек.

Проводили осмотр шейки матки в зеркалах. Оценивали форму шейки, цвет слизистой, наличие рубцовой деформации, эрозированной поверхности. Определяли степень чистоты влагалища, наличие атипичных клеток при цитологическом и морфологическом исследовании.

Пациентки случайным образом разделены на две рандомизированные группы. Первую группу составили 59 пациенток схема лечения которых включала: противовирусную терапию препаратом «Эпиген интим спрей» 0,1% раствор со встроенным дозатором за 5 дней конизации, ежедневно, пять раз в день по стандартной дозе; радиочастотную конизацию шейки матки; обработку струпа препаратом «Эпиген интим спрей», начиная с дня конизации по 2 дозы с кратностью 5 раз в день в течении 1 месяца.

Группу сравнения составили 65 пациенток, пролеченных по наиболее распространённой на сегодняшний день схеме: внутривенное введение препарата «Панавир» 0,004% 5 мл непосредственно перед выполнением радиочастотной конизации шейки матки; и внутривенное введение препарата «Панавир» 0,004% 5 мл на 2, 4, 7, 10 сутки после конизации. Конизацию выполняли с использованием радиоволнового хирургического прибора «Фотек Е-80», использовали электроды с высотой паруса 1 см и 1,5 см и толщиной 0,2 мм, работали в режиме «Моно-коаг».

Данные обработаны статистически с вычислением средних значений, их ошибок, оценкой степени достоверности различий между группами с помощью t-критерия Стьюдента для параметрических и критерия Фишера для непараметрических данных при помощи пакетов статистического анализа Excel, Statgraphics.

Результаты и обсуждение.

Более чем у 50% пациенток выявлены высокоонкогенные штаммы ВПЧ, у 37,2% определены одновременно несколько штаммов. Наиболее распространенные штаммы 6 и 16, за ними следуют 51, 31, 53, 66.

Это послужило основанием применения комбинированного лечения: противовирусной терапии и радиохирургии.

Использовали два препарата с доказанной противовирусной активностью – «Панавир» и «Эпиген интим спрей».

Пациентки в группе с использованием препарата «Эпиген интим спрей» были в среднем на 7 лет старше, чем в группе с использованием «Панавира» ($35 \pm 1,48$ и $28 \pm 2,09$ лет соответственно), что не имело принципиального значения, поскольку согласно рекомендациям возрастной шкалы ВОЗ в период ранней взрослости включен возраст от 20 до 40 лет, гормональный фон и другие показатели развития в пределах этой возрастной шкалы не отличаются [4]. Возраст начала половой жизни в группе, получавшей препарат «Эпиген интим спрей» на два года меньше, чем в группе, получавшей препарат «Панавир».

Ранее, в возрасте до 16-ти лет, начало половой жизни отметили 15% наших респонденток, средний возраст начало половой жизни от 16-ти до 17-ти лет. В большинстве случаев пациентки с доброкачест-

венными заболеваниями имели сексуальный анамнез более шести лет, двух и более половых партнеров, высокую сексуальную активность. Медицинский аборт и наличие инфекций, передающихся половым путем имела каждая третья пациентка.

По среднему количеству беременностей (1-2), родов (не рожали – одни роды) достоверных различий между группами не было (табл. 1).

Вирусная инфекция встречалась практически у всех пациенток, видоспецифичность её была следующая. Различные виды вируса папилломы человека встречались у 72-73% пациенток обеих групп (табл. 2, рис. 1); ЦМВ имели около половины пациенток в обеих группах. Частота встречаемости вируса герпеса простого превышала 50% от численности групп.

Таблица 1

Сравнительная характеристика анамнестических данных пациенток в группах исследования (M±m)

Показатель	Препарат «Эпиген интим спрей»	Препарат «Панавир»	Коэф. достоверности
Возраст на момент обращения	30±1,29	31±1,57	0,356
Возраст наступления менструации	13,1±0,3	12,9±0,9	0,834
Возраст начала половой жизни	15,5±1,43	16,1±0,81	0,521
Количество половых партнеров	2,6±0,3	2,5±0,4	0,963
Количество беременностей	2,3±0,7	2,8±0,4	0,254
Количество родов	0,9±0,2	0,8±0,2	0,881
Количество аборт	1,3±0,34	1,5±0,57	0,466
Количество выкидышей	0,3±0,1	0,2±0,1	0,935

Таблица 2

Частота встречаемости исследованных показателей до начала лечения (%)

Показатель	Препарат «Эпиген интим спрей» (n=59)	Препарат «Панавир» (n=65)	Достоверность различий
ВПЧ			
отсутствует	27,1	26,2	0,659854
ВПЧ типа 6 или 11	8,5	10,8	
ВПЧ типа 31 или 33	13,6	12,3	
ВПЧ типа 16 или 18	40,7	38,5	
несколько типов ВПЧ	10,2	12,3	
Степень чистоты влагалища			
первая	69,5	75,4	0,92535
вторая	20,3	21,5	
третья	10,2	3,1	
Мазки на онкоцитологию			
ASC-US	30,5	40,0	0,29947
ASC-H	50,8	50,8	
LSIL	10,2	4,6	
ASC-US	8,5	4,6	

Таким образом, обсемененность вирусной инфекцией у пациенток обеих групп была высокой, статистически достоверных различий по частоте встречаемости различных инфекционных агентов между группами исследования не выявлено.

Степень чистоты влагалища через 6 месяцев после выполнения радиоконизации на фоне противовирусного лечения улучшилась в группе, получавшей препарат «Эпиген интим спрей» у 79,7% (47 пациенток), в группе, получавшей препарат «Панавир» только у 61,5% (40 пациенток); цитологические показатели улучшились у 79,7% и 61,5% (47 и 40 пациенток) соответственно.

Кроме того, следует отметить, что процент пациенток, у которых при контрольном обследовании через шесть месяцев после конизации и полученного курсового противовирусного лечения отсутствуют

активные вирусы значительно выше в группе, где в качестве противовирусного препарата был использован «Эпиген интим спрей».

Активный вирус герпеса простого не выявлен ни у одной пациентки обеих групп, цитомегаловирус выявлен у 12,3% в группе пролеченной препаратом «Панавир» и у 10,2% в группе, пролеченной препаратом «Эпиген интим спрей», вирус папилломы человека в 38,5% и 28,8% случаев соответственно (рис. 2).

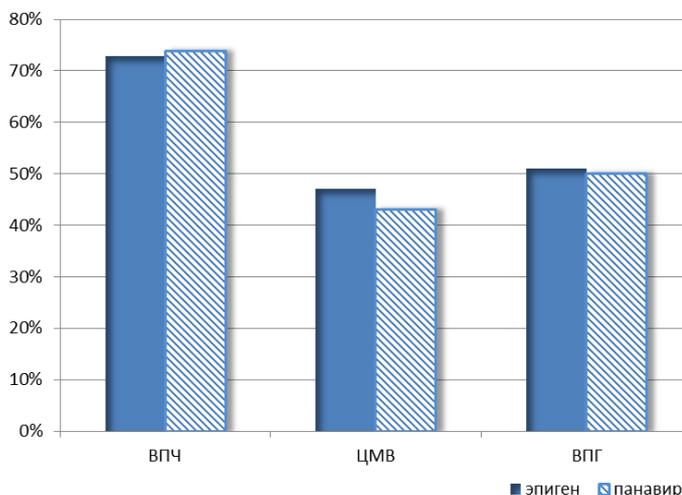


Рис. 1. Вирусная обсемененность в группах исследования до выполнения конизации.

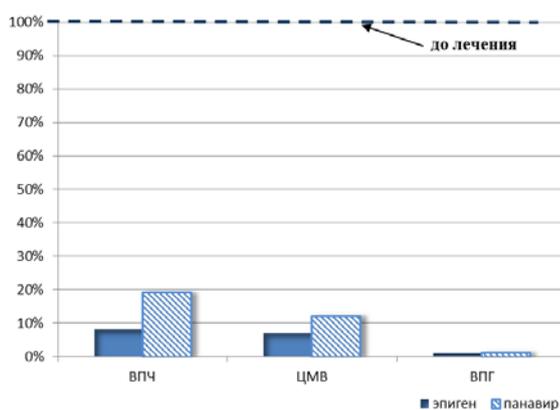


Рис. 2. Динамика процента пациенток через шесть месяцев после конизации, у которых не выявлен активный вирус.

Примечание: количество пациенток с активными вирусами до начала лечения в каждой группе приняты за 100%.

Из приведенных данных следует, что вирусная обсемененность и пациенток с интраэпителиальными неоплазиями шейки матки практически абсолютная, что диктует необходимость включения противовирусных препаратов в стандарт лечения. Частота встречаемости вирусов высокого онкогенного риска, таких, как штаммы ВПЧ 16, 18, 31, 33 составляет около 50% от контингента исследования. Однако если учесть, что у пациенток встречается несколько штаммов и/или несколько видов вирусных инфекций прогноз течения фоновых заболеваний шейки матки может вызывать онкологическую настороженность.

Использование двух видов противовирусных препаратов показало, что в отношении цервикальных неоплазий на фоне вирусной обсемененности более хорошие результаты показывает препарат «Эпиген интим спрей». Помимо прослеженной нами клинической эффективности следует отметить удобство самостоятельного применения пациентками, что является немаловажным аргументом в пользу выбора схемы лечения. Контрольное исследование через шесть месяцев показало, что частота встречаемости ВПЧ в группе пролеченной «Эпиген интим спреем» 28,8% и в группе, пролеченной «Панавиром» 40%. Таким образом, использование «Эпиген интим спрея» позволило сократить число носительниц активного вируса более чем на 44%, тогда как при использовании «Панавира» сокращение числа носителей активного вируса произошло только на 34%. Аналогичная картина со снижением количества носителей активного ЦМВ – в группе с использованием «Эпиген интим спрея» на 40,7% от уровня до начала исследования, в группе с использованием «Панавира» на 29,2 % соответственно. В отношении вируса простого

герпеса активность препаратов одинакова.

Выводы.

Вирусная инфекция у исследованном контингенте пациенток имеет высокую степень распространенности. До начала лечения различные штаммы вируса папилломы человека выявлена у 72-73% пациенток, цитомегаловирус имеют до 45% пациенток, вирус герпеса простого половина из исследованного контингента женщин.

Контрольное исследование через шесть месяцев после конизации шейки матки и курса противовирусной терапии показало лучший результат при использовании препарата «Эпиген интим спрей» в сравнении препаратом «Панавир». Число пациенток, у которых выявлены активные ВПЧ при использовании «Эпиген интим спрея» сократилось на 44%, при использовании препарата «Панавир» на 34%. Число пациенток с активным ЦМВ сократилось на 37% и 30% соответственно. Отличий в частоте активных вирусов простого герпеса после курса лечения обеими препаратами не выявлено.

Литература

1. Везирова, М.А. Анализ исходов беременности и родов у женщин с патологией шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека / М.А. Везирова, Л.В. Иванова, А.А. Шмидт // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 2 (42). – С. 72–75.
2. Артамонова, Н.В. Алгоритм лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий I и II степени / Н.В. Артамонова, А.А. Беляев // Здоровье семьи - 21 век. – 2011. – № 1. – С. 3.
3. Басова, Т.А. Оценка эффективности клинико-лабораторной диагностики и повышение качества лечения хронического цервицита у женщин репродуктивного возраста в амбулаторно-поликлинических условиях: автореф. дисс. к.м.н., 14.03.10, 14.01.01 / Т.А. Басова. – Саратов, 2012. – 23 с.
4. Биология. Современная иллюстрированная энциклопедия / под ред. А. П. Горкина // М.: Росмэн-Пресс, 2006. – 560 с.
5. Умаралиева, Ж.С. Влияние различных методов лечения на систему иммуноглобулинов у женщин с цервикопителлиальной неоплазией / Ж.С. Умаралиева, А.К. Исмаилова, А.К. Шаршенев // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2013. – № 1. – С. 53–55.
6. Короленкова, Л.И. Аномальные цервикальные мазки при неизменной шейке матки: трудности скрининга, диагностики и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий и микроинвазивного рака / Л.И. Короленкова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 3. – С. 74–79.
7. Лапцевич, Т.П. Методы лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий: реальность и перспективы / Т.П. Лапцевич, Ю.П. Истомин, В.Н. Чалов // Медицинские новости. – 2008. – №9. – С. 10–16.
8. Леваков, С.А. Современная кольпоскопия — неотъемлемый компонент диагностики фоновых и предраковых заболеваний шейки матки / С.А. Леваков, А.Г. Кедрова, Е.В. Кожурина, Н.Н. Челнокова // Российский вестник акушера-гинеколога № 2, 2012. – С. 85–89.
9. Профилактика и лечение дисплазии шейки матки / О.В. Лесничая, Д.М. Семенов, Ю.В. Крылов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 9. – № 3. – С. 84.
10. Клинышкова, Т.В. Результаты лечения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени тяжести, ассоциированными с вирусом папилломы человека / Т.В. Клинышкова, И.Б. Самосудова, Д.В. Турчанинов // Гинекология, 2012. – N 4. – С. 23–26.
11. Репродукция вируса папилломы человека 16 генотипа и интеграция вирусной ДНК в измененном цервикальном эпителии / В.А. Ершов, А.А. Вязовая, Е.В. Ильинская [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – № 1. – С. 21–26.
12. Сахарова, О.В. Роль вирусов папиллом человека в патогенезе рака шейки матки / О.В. Сахарова, Ф.Л. Киселев, М.И. Нечушкин // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 1998. – Т. 9. – № 4. – С. 20–29.
13. Самосудова И.Б. Совершенствование лечебно-диагностических подходов при цервикальном предраке, ассоциированном с папилломавирусной инфекцией: автореф. дисс...к.м.н., 14.01.01 / И.Б. Самосудова. – Омск, 2012. – 23 с.
14. Чирский, В.С. Степень повреждения цервикального эпителия и статус дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса папилломы человека 16 генотипа / В.С. Чирский, В.А. Ершов, А.А. Вязовая, О.В. Нарвская // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 3 (43). – С. 96–98.
15. Обоскалова, Т.А. Эффективность реабилитационных мероприятий после деструктивных методов терапии у пациенток с патологией шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией / Т.А. Обоскалова, И.Н. Кононова, Е.С. Ворошилина, Т.В. Кузина // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 86–89.
16. Bornstein, J. 2011 IFCCPC colposcopic nomenclature / J. Bornstein, J. Bentley, P. Bosze, F. Girardi, H. Haefner, M. Menton, M. Perrotta, W. Prendiville, P. Russell, M. Sideri, B. Strander, A. Torne, P. Walker // [электронный ресурс] http://www.ifcpc.org/Healthcare_Professionals/2011_IFCCPC_Nomenclature/index.asp
17. Conesa-Zamora, P. Immune responses against virus and tumor in cervical carcinogenesis: Treatment

strategies for avoiding the HPV-induced immune escape / P. Conesa-Zamora // *Gynecol Oncol.* – 2013 Nov. – 131(2). –P. 480–488.

18. *Paba, P.* Co-expression of HSV2 and Chlamydia trachomatis in HPV-positive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia lesions is associated with aberrations in key intracellular pathways / P. Paba, D. Bonifacio, L. Di Bonito, D. Ombres, C. Favalli, K. Syrjänen, M. Ciotti // *Intervirology.* – 2008. – N 51 (4). – P. 230–234. – doi: 10.1159/000156481. – Epub 2008 Sep 24.

19. *He, Y.* High-risk human papilloma virus management in pregnancy with cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum in China // Y. He, Y.M. Wu, Q. Zhao, T. Wang, F. Song, L. Zhu / *J. Obstet Gynaecol Res.* – 2013 Oct 11. – doi: 10.1111/jog.12192.