

УДК 615.37: 616.98-006.52- 022.6

© В. В. Бобрицкая, 2012.

СИСТЕМНАЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В. В. Бобрицкая*Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии (зав. – профессор О. В. Грищенко), Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков.*

IMMUNOMODULATING SYSTEM THERAPY OF SUBCLINICAL FORMS OF PAPILLOMAVIRUS' INFECTION

V. V. Bobritska

SUMMARY

Subclinical forms (nonsymptom flow) of papillomavirus' infection, appear at screening of women of reproductive age. System immunomodulating therapy, is nosotropic grounded. Clinical efficiency of using is rotined derivative aminoftalgydrosinum – galavit. The increase of amount of immunocompetency cages, activity of factors, as marked tissue and humoral immunity, which results in elimination of virus, prophylaxis of neoplasia.

СИСТЕМНА ІМУНОМОДУЛЮЮЧА ТЕРАПІЯ СУБКЛІНІЧНИХ ФОРМ ПАПІЛЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

В. В. Бобрицька

РЕЗЮМЕ

Субклінічні форми (безсимптомний перебіг) папіломавірусної інфекції виявляються під час скринінгу жінок репродуктивного віку. Патогенетично обґрунтованою є системна імуномодуюча терапія. Показано клінічну ефективність застосування похідного амінофталгідрозіда – галавіт. Підкреслено підвищення кількості імунокомпетентних клітин, активності чинників тканинного і гуморального імунітету, що призводить до елімінації вірусу, профілактики неоплазій.

Ключевые слова: субклинические формы, папилломавирусная инфекция, иммуномодулирующая терапия, галавит.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) в настоящее время является одной из актуальных проблем акушерско-гинекологической практики. Доказана роль ПВИ в развитии неоплазий шейки матки, онкозаболеваний кишечника, молочной железы. Клинически предполагаемой считается роль ПВИ в развитии онкозаболеваний мужских половых органов. Поэтому поиск путей элиминации вируса папилломы человека не теряет своей актуальности как одна из ведущих задач в сохранении репродуктивного здоровья.

Диагностический и лечебный интерес представляют субклинические (бессимптомные) формы ПВИ, т.н. вирусоносительство. Считается, что вирус папилломы человека (ВПЧ) может элиминироваться из организма человека самостоятельно, однако отсутствуют убедительные научные данные о самоизлечении ПВИ. Зачастую мы имеем случаи недиагностированной инфекции, которая спустя годы проявляется возникновением новообразований органов. Безусловно, иммунокомпетентная система организма является определяющей в элиминации вирусной инфекции. Данное определение касается любых форм вирусного инфицирования, вирусных ассоциаций. Как правило, параллельно диагно-

стируются также бактериальные и микотические ассоциации.

В настоящее время целесообразной признана скрининг-диагностика ВПЧ в рамках программы профилактики рака шейки матки. ВПЧ при проведении исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) диагностируется до 27,0% случаев при отсутствии визуальных форм поражения шейки матки и отрицательных цитологических исследований (отсутствии патогномоничных для ВПЧ изменений – койлоцитов, дисплазии эпителия).

Субклиническая форма ПВИ может проявляться в виде плоских кондилом. Они чаще локализуются на шейке матки и реже – во влагалище, в большинстве случаев незаметны при осмотре. Большая часть плоских кондилом влагалища остается бессимптомной, но они могут быть причиной зуда или выделений из влагалища и кровотечения после полового акта. Диагностируются при расширенном кольпоскопическом исследовании.

При обследовании пациенток с вульвовагинальным кандидозом, бактериальным вагинозом, урогенитальным хламидиозом, уреа-, микоплазмозом и инфицированием вирусом простого герпеса, а также пациенток, имеющих неразвивающуюся

беременность и самопроизвольные аборты в анамнезе, желательно проводить дополнительные, в том числе молекулярно-биологические, исследования для выявления ВПЧ. Латентная форма ПВИ не сопровождается морфологическими изменениями в инфицированной ткани, а ДНК вируса часто определяют там, где нет заметных клинических или гистологических признаков инфекции.

Методов лечения ПВИ гениталий много, но частота рецидивов этого заболевания высока, и ни один из предложенных методов ее лечения не является полностью эффективным. Лечение субклинической или латентных форм болезни не устраняет ее возбудителя, контагиозность сохраняется. Существуют гистологические и молекулярные обоснования того, что репликация вируса происходит именно при субклинических поражениях – при видимых поражениях вирусных частиц с выраженной тенденцией к контагиозности она больше, чем при субклинических формах заболевания (кондиломы, дисплазии). Лечение генитальных бородавок уменьшает общую вирусную нагрузку и таким образом снижает передачу ВПЧ. Кондиломы и диспластически измененные участки любой локализации удаляют для предотвращения прогрессирования ПВИ у пациенток с высокоонкогенными типами ВПЧ. Это дает основания для активного лечения больных с клинической формой заболевания. Тем не менее, лечение нужно предлагать всем инфицированным пациенткам и их партнерам. Необходимо тщательное наблюдение за больными с ПВИ, так как при этом заболевании, как правило, нельзя исключить его злокачественное развитие.

Целью исследования явился анализ эффективности системной иммуномодулирующей терапии ПВИ как патогенетически обоснованной, при латентных (субклинических) формах течения ПВИ с применением производного аминофталгидрозида – препарата галавит.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 47 пациенток с субклиническими (латентными) формами ПВИ, выявленными во время рутинного скринингового ПЦР исследования шейки матки на наличие ПВИ. Клинических проявлений, ассоциируемых с ПВИ, не было выявлено. Цитологическое исследование не выявило признаков атипии, метапластические изменения слабой степени (по результатам цитологического исследования) выявлены у 21,0% обследованных женщин.

В группе обследованных у 36 пациенток (76,0%) определялись высокие титры вируса герпеса II типа, хламидии – 15 (31,0%), уреаплазма – 17 (36,0%), микоплазма – 19 (40,4%); сочетание инфекционных возбудителей – у 11 (23,0%). Следует отметить, что титры бактериальной инфекции были не выше 10^3 у 26 (55,3%) и 10^4 - 10^5 – у 21 пациентки и, в основном,

составлял условно-патогенную флору. Клинические признаки кольпита отмечены у 9 из 47 женщин (19,1%).

Из 47 обследованных пациенток выделена группа 35 человек, получавшая системную иммуномодулирующую терапию производным аминофталгидрозида (5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофалазин-1,4-диона натриевая соль) – препарат галавит. Галавит применяется при целом ряде инфекций, передающихся половым путем и вызванных следующими возбудителями: хламидиями, вирусами простого герпеса, мико- и уреаплазмами, кандидами, цитомегаловирусами, стрептококками, стафилококками.

Основными мишенями действия препарата являются звенья иммунитета – клеточный (макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки/Т-хелперы, цитотоксические Т-клетки) и гуморальный (антитела, вырабатываемые плазматическими клетками, IgM, IgG, IgA).

Основные механизмы действия Галавита осуществляются по следующим направлениям. Он регулирует активность макрофагов и синтез цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), повышает неспецифическую защиту организма за счет усиления фагоцитарной активности нейтрофилов, повышает уровень иммуноглобулинов при их недостаточности, регулирует пролиферативную активность субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперы, Т-киллеры), регулирует пролиферативную активность НК-клеток, стимулирует синтез интерферонов- α и γ , обладает антиоксидантным действием.

Галавит является единственным иммуномодулирующим препаратом, обладающим противовоспалительным действием, которое осуществляется за счет подавления избыточного синтеза активированными макрофагами противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) и индукции синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10). В результате происходит снижение степени интоксикации, продолжительности и выраженности воспалительного процесса.

Важно отметить отсутствие негативных эффектов при применении препарата в сочетании с другими иммунокорректорами, а также потенцирующий эффект в случаях применения с противовирусными (противогерпетическими) медикаментами. Галавит хорошо взаимодействует со всеми антимикробными препаратами, интерферонами и их индукторами, повышает функциональную активность клеток фагоцитарной системы. За счет иммуномодулирующего и противовоспалительного эффектов галавита его применение увеличивает вдвое клиническое действие патогенетической терапии, в результате чего достигается высокий клинический эффект.

Галавит выпускается во флаконах по 0,1 г (5 флаконов в упаковке) для приготовления раствора для внутримышечных инъекций, перед введением препарат разводят в 2 мл воды для инъекций или 0,9%

раствора хлорида натрия. Также выпускается галавит в суппозиториях для ректального применения, в дозировке 0,1 г (10 свечей в упаковке).

Для лечения ПВИ с учетом необходимости активной иммуносупрессии ВПЧ избрана следующая схема применения галавита: по 0,2 г внутримышечно в течение 3 дней – 1 раз в день, затем по 0,1 г внутримышечно 10 инъекций через день. Затем курс терапии продолжали суппозиториями 10 шт. – 1 свеча в день через 48 часов (1 раз в 2 суток). Длительность и интенсивность курса обусловлена сложной курбельностью вирусной инфекции, и, по-возможности, учетом всех этапов и циклов развития ВПЧ. Кроме того, как правило, «носительство» вируса папилломы или вирусных ассоциаций сопровождается состоянием относительного или абсолютного иммунодефицита, о чем свидетельствуют многочисленные данные научных исследований, и чем обусловлен выбор иммуномодулирующей терапии.

Эффективность терапии оценивали по результатам иммунологического исследования, а также контрольным ПЦР исследованиям на наличие онкогенных ВПЧ в шейке матки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие клинических признаков местного воспалительного процесса у 80,9% обследованных пациенток подтверждает необходимость скринингового обследования женщин репродуктивного возраста на наличие вирусной инфекции, и, в частности, ВПЧ, а также является подтверждением относительных иммунодефицитных состояний, требующих лабораторного выявления и соответствующей коррекции иммуномодулирующей терапии.

До начала терапии проводилось иммунологическое исследование с определением иммунокомпетентных клеток, уровня гуморального иммунитета. Сравнительные данные представлены в таблице 1

Таблица 1

Динамика иммунологических показателей до и после терапии галавитом

Иммунологические показатели	Основная группа (n=35)		Контрольная группа (n=12)
	До лечения	После лечения	
Т-лимфоциты CD ₂ , CD ₃ абсолютное число, %	1215,0±27,0 (54,0±5,0%)	1292,0±94,0 (62,0±4,0%)	1210,0±23,0 (51,0±4,0%)
Т-хелперы CD ₄ абсолютное число, %	742,0±13,0 (33,0±3,0%)	841,0±35,0 (46,0±3,0%)	733,9±22,0 (31,0±2,0%)
Т супрессоры/киллеры CD ₈ абсолютное число, %	427,0±3,1 (19,0±1,2%)	468,0±4,2 (24,0±2,5%)	429,0±3,7 (20,0±1,7%)
В-лимфоциты CD ₁₉ CD ₂₂ абсолютное число, %	273,0±2,2 (12,0±1,1%)	297,0±3,9 (8,6±3,2%)	267,0±10,5 (0±2,8%)

В результатах исследований до начала терапии четко видно снижение клеточного звена иммунитета за счет субпопуляций Т-лимфоцитов CD₄-клеток с хелперно-киллерной активностью и CD₈-клеток с киллерно-супрессорной активностью.

Снизилось количество коплемента на 6,0±2,3%, уменьшилось количество циркулирующих иммунных комплексов, наблюдалось снижение комплементарной активности сыворотки крови.

Противовирусную активность галавита можно объяснить его способностью усиливать синтез цитокина, регулирующего цитолитическую активность естественных киллерных клеток и Т-лимфоцитов, адекватного количества интерлейкинов, что имеет важное клиническое значение при вирусных инфекциях.

В контрольных исследованиях после терапии галавитом наблюдается нормализация клеточного звена иммунитета. В гуморальном звене иммунитета снижение комплементарной активности сыворотки,

уровня гетерофильных гемолизинов свидетельствуют о снижении уровня воспалительного ответа организма.

Результаты ПЦР исследований шейки матки на наличие онкогенных штаммов ВПЧ у 24 из 35 человек контрольной группы (68,5%) были отрицательны, отмечалось снижение титров ВПГ II. В случаях положительных результатов ВПЧ терапию решено было продолжать еще 10-20 суппозиториями по схеме через день с последующим контролем.

ВЫВОДЫ

1. Скрининг ВПЧ следует отнести в разряд обязательных клинических обследований наряду с цитологическим исследованием и клиническим осмотром. Частота бессимптомных (латентных) форм ПВИ относит данное исследование в разряд онкопрофилактических, не только по заболеваниям шейки матки.

2. Полиморфизм ПВИ и исходы клинических ситуаций обусловлены не только вирулентностью вирусов и исходным иммунным статусом пациентов. Наиболее клинически значимыми становятся ассоциации ВПЧ и вируса герпеса II типа, при которых наблюдается максимальное подавление Т-хелперной активности.

3. Системная иммуномодулирующая терапия является патогенетически обоснованной при выявлении латентных форм инфекции. Препарат галавит имеет доказанную клиническую эффективность в случаях лечения ПВИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы : клинические лекции / под ред. В. Н. Прилепской. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2005 – 390 с.

2. Эффективность альтернативных схем комбинированной терапии с применением Галавита и Панавира у больных хроническим вирусным гепатитом С / Ю. В. Редькин, Е. В. Дронь, А. Ю. Одокиенко [и др.] // TERRA MEDICA NOVA. – 2006. – № 2. – С. 20–24. – Библиогр.: 15 назв.