

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ КОНДИЛОМАТОЗОМ

И. И. Куценко, И. О. Боровиков, А. Е. Хорольская, Е. И. Назаренко, Ю. В. Дехтяренко
Кубанский государственный медицинский университет

В настоящее время заболевания, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются одними из самых распространенных болезней, передающихся половым путем [2, 7, 11]. Проблема диагностики и лечения папилломавирусной инфекции (ПВИ) привлекает внимание специалистов в связи с высокой контагиозностью и тенденцией к росту частоты заболевания (инфицированность ВПЧ в мире за последнее десятилетие увеличилась более чем в 10 раз) [4, 6], а также способностью ВПЧ индуцировать злокачественные процессы [1, 5], респираторный папилломатоз у новорожденных и детей [2, 3, 4] и др. Физиологический иммунодефицит, возникающий во время беременности, приводит к манифестированию персистирующих инфекций и, в частности, к рецидивам ВПЧ-инфекции, что осложняет течение беременности, а в некоторых случаях служит показанием к оперативному родоразрешению из-за риска инфицирования плода при прохождении через родовые пути [6, 7, 9]. Включение в комплекс лечебных мероприятий иммунопрепаратов, несколько повысило эффективность терапии, однако не решило проблемы полностью [8, 10, 13]. Это связано с отсутствием принципов направленного назначения иммуномодуляторов, подбор которых проводится в основном эмпирически, а также ограниченностью представлений о реакции местных иммунных механизмов слизистых половой системы на эти воздействия.

Исходя из изложенного, целью настоящей работы явилась: оптимизация подготовки к беременности женщин с рецидивирующим генитальным кондиломатозом (РГК) путем разработки нового патогенетически обоснованного лечебного комплекса с применением топической цитокинотерапии.

Материал и методы. Наблюдалось 75 женщин в возрасте от 17 до 34 лет – 60 больных с рецидивами папилломавирусной инфекции в виде генитальных

остроконечных кондилом, у которых после окончания курса предложенной терапии в течение 10 месяцев произошла беременность с последующим рождением ребенка, и 15 условно здоровых (иммунологический контроль). Больные с РГК до обращения к нам получали традиционную терапию, включающую применение хирургических, химических, цитотоксических методов, не принимали в течение последних 3 месяцев активных иммуностропных препаратов. Кроме того, им до беременности была произведена санация возможных очагов инфекции, в том числе урогенитальной. Папилломавирусная инфекция диагностировалась на основании клиники (наличие кондилом генитальной области при общем осмотре и кольпоскопии), цитологического исследования (койлоцитарная атипия клеток при окрашке по Папаниколау). Молекулярно-биологическая диагностика проводилась методом Digene Hybrid Capture System II с помощью тест-системы «HPV Digene-test®» (Abbot-Digene, USA).

Проведено сравнительное исследование системного и местного иммунитета цервикальной зоны у здоровых женщин и пациенток с РГК. Исходя из того, что основным вариантом дисфункциональных нарушений иммунной системы, выявленных у больных с ВПЧ-ассоциированными РГК, являлись системная и, в большей степени, местная девиация реакций иммунной системы по Th-2 типу, ведущая к интерлейкинзависимому снижению цитотоксического потенциала лимфоидных (в особенности LAK и NK клеток, а также макрофагальных элементов), в качестве иммуномодулятора мы применили рекомбинантный интерлейкин 2.

Для оценки эффективности современного традиционного и предлагаемого способа терапии методом случайной выборки все больные рецидивирующим кондиломатозом (60 пациенток) были разделены на две репрезентативные группы: I группа (основная) – 30 человек, в комплексное лечение которой кроме современной деструктивной терапии была добавлена топическая иммуностропная терапия препаратом рекомбинантного интерлейкина 2 – «Ронколейкин®» (Биотех, Россия). Для увеличения локальной концентрации цитокина *in situ* и в регионарных лимфоузлах и, как следствие, усиления эффектов без повышения системной концентрации препарата, «Ронколейкин» (0,5 мг, 500000 ЕД.) вводили по 1 мл с учетом лимфооттока под кожу надлобковой области передней брюшной стенки. Всего 5 процедур с интервалом 72 часа. Вторая инъекция Ронколейкина предшествовала радиоволновой абляции. II группа (группа сравнения) – 30 человек, пациентки, получившие традиционную комплексную терапию (радиоволновая абляция + препарат рекомбинантного интерферона α2 (Генферон) интравагинально по 500000 МЕ 2 раза в сутки (10000000 МЕ/сутки) в течение 10 дней). Выбор в качестве деструктивной терапии метода радиоволновой абляции с помощью аппарата «Фотек-ЕА141» (Россия) обусловлен его высокой эффективностью и низкой травматичностью.

Об иммунологической эффективности судили на основании определения концентрации цитокинов

Куценко Ирина Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета; тел.: 89882420460.

Боровиков Игорь Олегович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета; тел.: 89094437766; e-mail: bio2302@mail.ru.

Хорольская Анна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета; тел.: 89189310140.

Назаренко Елена Ильинична, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета; тел.: 89882454518.

Дехтяренко Юлия Владимировна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета; тел.: 89183870942.

(IL-1 β , IL-8, TNF α , IFN γ , IL-4 и IL-10) в сыворотке крови и в цервикальной слизи перед началом терапии, на 18-е сутки от начала терапии (3-й день после окончания введения Ронколейкина) и через 1 месяц после окончания курса введения. С целью определения активации макрофагов слизистой цервикального канала в условиях патологического процесса и воздействия иммуномодуляторов в эти же сроки проводили цитохимическое определение их некоторых метаболических параметров: кислая фосфатаза – КС, миелопероксидаза – МПО, неспецифическая эстераза – НЭ.

Обследование беременных проводилось согласно приказу № 50 от 10.02.2003 МЗ РФ. Оценку эффективности лечения проводили на основе динамики следующих показателей: результатов объективного осмотра и кольпоскопии до лечения, через 4 дня, 1 и 6 месяцев после окончания лечения; данных цитологического (Pap-тест) и молекулярно-биологического (ВПЧ Digene-тест) исследования.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики и корреляционного анализа с помощью программы Microsoft Excel 2007 (Windows 7). Анализ проводился с использованием программы «STATISTICA» 6,0.

Результаты исследования. Выявлено, что основными возбудителями рецидивирующей папилломавирусной инфекции генитальной зоны у женщин, манифестирующей в виде экзофитных кондилом, являются вирусы папилломы человека низкого онкогенного риска (66,2 % – I группа и 60,0 % – II группа соответственно). Из них основными типами ВПЧ, ответственными за появление кондилом генитальной области, являются типы 6 (31,5 % – I группа и 27,1 % – II группа) и 11 (20,7 % – I группа и 20,0 % – II группа).

В группе иммунологического контроля сывороточная концентрация IL-1 β , IL-8 и TNF α была минимальной и находилась в большинстве случаев почти на пределе чувствительности метода. У больных РГК сывороточная концентрация данных цитокинов также не отличалась от контрольных показателей. В то же время у них выявлено почти двукратное снижение концентрации IFN γ . Сывороточная концентрация IL-4 и IL-10 у больных РГК несколько превышала значения контрольных показателей, но из-за высокого коэффициента вариации, достигающего 20–40 %, эти различия не были достоверными. Исследование параметров местного иммунитета вульвовагинальной зоны при РГК выявило, что его показатели также не всегда достоверно отличались от группы иммунологического контроля. Так, концентрация основного макрофагального цитокина IL-1 β в цервикальной слизи больных РГК была в среднем на 80 % ниже, чем у здоровых женщин, но эта разница из-за высокого коэффициента вариации не была достоверной ($P > 0,05$). В противоположность IL-1 β концентрация IL-8 и TNF α имела тенденцию ($P > 0,05$) к повышению. Концентрация IL-4 в цервикальной слизи больных почти в 2 раза превышала данный показатель у здоровых женщин, но и эти различия не являлись достоверными. Активность МПО, отражающей один из компонентов кислородзависимой бактерицидной системы макрофагов, у пациенток была почти на треть ($P < 0,05$) ниже у лиц контрольной группы. Активность КФ, маркерного фермента лизосом макрофагов, у больных РГК практически не отличалась от соответствующего параметра контроля, тогда как активность НЭ, коррелирующая с субактивационными характеристиками макрофагов, находилась на достоверно ($P < 0,01$) более высоком уровне.

Полученные данные об изменении системного и местного иммунитета явились патогенетическим обо-

снованием для разработки новой комплексной терапии рецидивирующего генитального кондиломатоза с локальным применением рекомбинантного интерлейкина 2. В ходе исследования проведен сравнительный анализ клинико-микробиологической и иммунологической эффективности традиционной и предлагаемой комплексной терапии РГК с осуществлением годичного мониторинга.

Клиническая эффективность. При исследовании динамики клинической картины у женщин с РГК выявлено, что через 1 месяц после проведения радиоволновой деструктивной терапии во II группе отсутствие острокожных ГК зарегистрировано у 83,1 % пациенток. В I группе на месячном сроке наблюдения отсутствие кондилом генитальной области выявлено у 95,3 % больных.

Через 6 месяцев от начала мониторинга у женщин II группы клинические рецидивы ВПЧ-инфекции в виде острокожных кондилом выявлены у 30,3 % больных. В I группе на данном сроке мониторинга дополнительно у 3 пациенток отмечено появление кондилом, а у одной из женщин с появившимися на месячном сроке кондиломами к 6 месяцам произошла их спонтанная регрессия. Таким образом, к 6 месяцам наблюдения количество рецидивов экзофитных кондилом в I группе составило всего лишь 7,8 % (рис. 1).

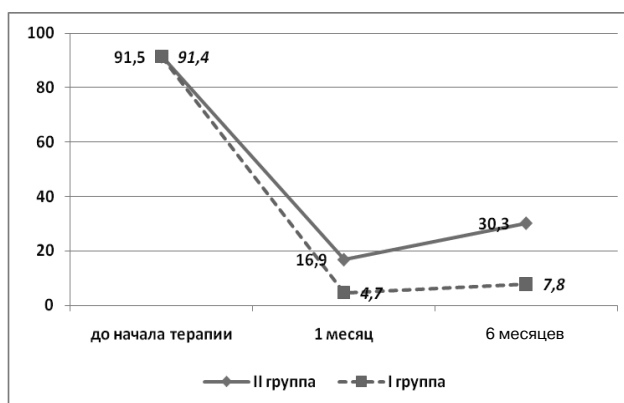


Рис. 1. Динамика рецидивирования экзофитных кондилом

Микробиологическая эффективность. Молекулярно-биологическое исследование в обеих группах было проведено через 6 месяцев после окончания терапии. В настоящее время считается, что полной элиминации возбудителя достичь практически невозможно [3]. Тем более интересно было увидеть, что на фоне предложенной терапии с применением иммуномодулятора Ронколейкина через 6 месяцев у 57,1 % больных обнаружена Digene-негативация ДНК ВПЧ. В группе сравнения через 6 месяцев от начала терапии Digene-негативация выявлена у 5,1 % женщин (рис. 2). По-видимому, Digene-негативация вируса папилломы человека произошла за счет малых, не регистрируемых данным методом концентраций ДНК ВПЧ в исследуемом материале.

Одним из наиболее информативных методов диагностики как критерия излеченности при папилломавирусной инфекции является цитологическое исследование (Pap-тест). До начала терапии Pap-тест был положительным у 100 % пациенток обеих исследуемых групп. В ходе мониторинга через 1 месяц от начала терапии во II группе выявлено 21,5 % пациенток с положительными Pap-мазками, через 6 месяцев эта цифра достигла 33,1 %. В I группе динамика резуль-

татов Рар-теста была следующая: 1 месяц от начала терапии – 7,1 %, 6 месяцев – 11,4 % женщин с положительным Рар-тестом.

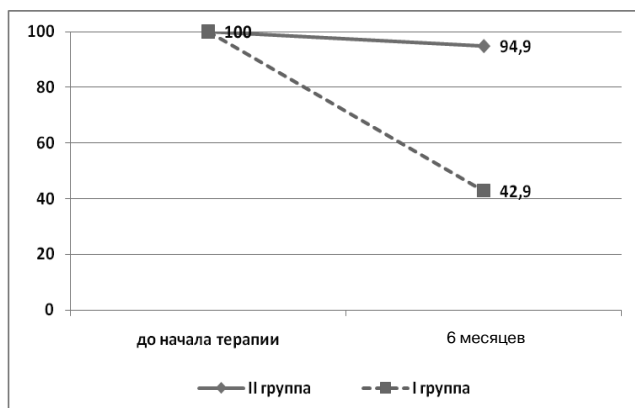


Рис. 2. Динамика HPV Digene-теста

Иммунологическая эффективность. После окончания курса Ронколейкина отмечено значительное повышение сывороточных концентраций всех исследованных цитокинов ($P < 0,01$) за исключением TNF α и IL-4, которые также несколько повысились, но данная динамика была недостоверной ($P > 0,1$). В исследовании, проведенном через 1 месяц мониторинга, в основной группе все исследованные параметры за исключением достоверного ($P < 0,05$) снижения концентрации IL-4 возвратились с теми или иными колебаниями к исходным значениям. В группе больных, в которой наряду с деструктивной проводилась местная интерферонотерапия, достоверной динамики сывороточной концентрации данных цитокинов не выявлено. На 3-и сутки после курса терапии в цервикальной слизи женщин I группы, в комплексную терапию которых был включен Ронколейкин, концентрация IL-1 β увеличилась в 24 раза, превысив значения контроля более чем в 12,8 раза ($P < 0,01$). Особенно интересной является динамика IFN γ . Так, если в периферической крови его концентрация в 60–80 % находится на границах чувствительности метода, то в цервикальной слизи данный цитокин выявлялся у 72 % здоровых женщин и почти у 100 % страдающих РГК. Вне периода проведения иммунотропной терапии концентрация IFN γ у больных женщин практически не отличалась от параметров контроля. Введение в комплексную терапию Ронколейкина индуцировало временное повышение синтеза IFN γ с подъемом его концентрации в цервикальной слизи более чем в 37 раз по сравнению с исходной ($P < 0,001$). Интересной находкой явилось выявленное на месячном сроке мониторинга достоверное повышение в цервикальной слизи женщин основной группы концентрации IL-1 β и снижение IL-4 ($P < 0,05$). Включение в комплексную терапию РГК воздействия плюрипотентным иммуномодулятором (Ронколейкин) индуцирует временную фазную активацию выявляемой активности всех исследованных ферментов в макрофагах ($P < 0,01$) с сохранением в течение месяца повышенной активности МПО ($P < 0,05$) и резким снижением на этом сроке исследования до значений даже более низких по сравнению с контролем, активности КФ и НЭ.

Беременность и роды. В наше исследование были включены только те пациентки, у которых в течение 10 месяцев после лечения рецидивирующего генитального кондиломатоза наступила беременность.

Проведено динамическое наблюдение за всеми пациентками, прошедшими предложенную прегравидарную подготовку. Выявлено, что во II группе во время беременности, как отмечалось ранее, обострения генитального кондиломатоза наблюдались у 31,7 % женщин, а в I группе, в которой с целью прегравидарной подготовки в комплексе с деструктивной терапией применялся Ронколейкин, обострение ГК зарегистрировано только у 6,3 % беременных. Наличие УЗ маркеров внутриутробной инфекции выявлено у 26,4 % беременных II группы и у 19,1 % I группы. Наличие признаков реализации внутриутробной инфекции было отмечено у 22,8 % новорожденных II группы и у 18,6 % новорожденных I группы. Осложненные роды с преждевременным излитием околоплодных вод, аномалиями родовой деятельности в группе сравнения зарегистрированы в 26,1 % случаев, в основной группе – в 17,4 %. Но эти различия были недостоверны. Следует отметить, что при проведении годичного мониторинга ни у одного из новорожденных в обеих клинических группах проявлений ВПЧ-инфекции не выявлено.

Необходимо подчеркнуть, что влияние вируса папилломы человека на беременную женщину, фетоплацентарный комплекс и плод еще недостаточно изучено. Трудно отделить воздействие сопутствующих ВПЧ других видов урогенитальной инфекции в связи с их комплексным влиянием как на состояние защитных сил организма матери, так и непосредственным воздействием на развитие ребенка. Но уже ясно, что прегравидарная подготовка с комплексной терапией урогенитальной инфекции, сопровождающаяся включением плюрипотентных иммуномодуляторов и санацией урогенитальной зоны женщины, позволяет в большей степени гарантировать рождение здорового потомства.

Заключение. Таким образом, применение современной деструктивной терапии на фоне патогенетически обоснованной локальной цитокинотерапии позволяет повысить клинико-микробиологическую и иммунологическую эффективность лечения больных рецидивирующим генитальным кондиломатозом, провести более успешную прегравидарную подготовку и является перспективным направлением в разработке этой проблемы.

Литература

1. Айламазян, Э.К. Акушерство. Национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1286 с.
2. Дубенский, В.В. Эффективность иммунокоррекции цитокинами при лечении папилломавирусной инфекции / В.В. Дубенский, В.П. Кузнецов, Д.Л. Беляев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 5. – С. 54–58.
3. Киселев, В.И. Папилломавирусная инфекция / В.И. Киселев. – М. : Медицина, 2003. – 125 с.
4. Краснополянский, В.И. Патология влагалища и шейки матки / В.И. Краснополянский, В.Е. Радзинский, С.Н. Буянова и др. – М. : Медицина, 2007. – 141 с.
5. Прилепская, В.Н. Кольпоскопия (практическое руководство) / В.Н. Прилепская, С.И. Роговская, Е.А. Межевитинова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 158 с.
6. Радзинский, В.Е. Ранние сроки беременности / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадов. – М. : Медиабюро Статус презенс, 2009. – 131 с.

7. Радзинский, В.Е. Акушерский риск: Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин. – М.: Эксмо, 2009. – 112 с.
8. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: (руководство практикующего врача) / С.И. Роговская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 144 с.
9. Bontkes, H. Human papillomavirus type 16 E2-specific T-helper lymphocyte responses in patients with cervical intraepithelial neoplasia / H. Bontkes, T. de Gruij, A. Bijl et al. // J. Gen. Virol. – 2009. – 80 (Pt 9). – P. 2453–2459.
10. Hohenleuther, U. Post operative adjuvant therapy with interferon- α 2b following laser surgery of condyloma acuminata / U. Hohenleuther, M. Landthaler, O. Braun-Falco // Hautarzt. – 2007. – 41(10). – P. 545–548.
11. Tindle, R. Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer / R. Tindle // Nat. Rev. Cancer. – 2009. – 2(1). – P. 59–65.
12. Turing, S. Treatment of condyloma acuminata with interferon / S. Turing // Semin. Oncol. – 2008. – 15(5). – P. 35–40.
13. Wang, Z. Detection of HPV DNA and its relationship with peripheral T cell subsets in patients with condyloma acuminata / Z. Wang, L. Li et al. // J. Gen. Virol. – 2001. – 15(3). – P. 254–255.

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ КОНДИЛОМАТОЗОМ

И. И. КУЦЕНКО, И. О. БОРОВИКОВ,
А. Е. ХОРОЛЬСКАЯ, Е. И. НАЗАРЕНКО,
Ю. В. ДЕХТЯРЕНКО

Проведен сравнительный анализ результатов лечения и предгравидарной подготовки 60 больных рецидивирующим генитальным кондиломатозом. Установлено, что использование топической цитокинотерапии в комплексной терапии рецидивов данного заболевания увеличивает эффективность лечения, снижает частоту рецидивов, способствует уменьшению количества осложнений во время беременности и родов и новорожденных с внутриутробной инфекцией.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, рецидивирующие генитальные кондиломы, предгравидарная подготовка, цитокинотерапия

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ КОНДИЛОМАТОЗОМ

KUTSENKO I. I., BOROVIKOV I. O.,
KHOROLSKAYA A. E., NAZARENKO E. I.,
DEHTJARENKO J. V.

The comparative analysis of the results of two different treatment approaches in pregravidal preparation of 60 patients with recurrent genital condilomatosis was carried out. It was established that local use of recombinant IL-2 increases efficiency of treatment, reduces frequency of relapses, promotes reduction of complications during pregnancy and sorts, reduces quantity of newborns with HPV infection.

Key words: papilloma virus, relapsing genital condilomatosis, pregravidal preparation, cytokinotherapy

© Коллектив авторов, 2012
УДК 618.11.14-002:616-07

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ

М. А. Лысенко¹, В. Б. Метелин², Н. В. Баранова¹

¹Ставропольская государственная медицинская академия

²Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

В последние годы наблюдается устойчивая тенденция к увеличению распространенности наружного генитального эндометриоза

Лысенко Марина Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры анатомии Ставропольской государственной медицинской академии; тел.: 89034136055; e-mail: mara@mail.ru.

Метелин Владислав Борисович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Российского государственного медицинского университета; тел.: 89055484347; e-mail: vladlen@rambler.ru.

Баранова Надежда Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анатомии Ставропольской государственной медицинской академии; тел.: (8652)353229; e-mail: mara@mail.ru.

среди женщин репродуктивного возраста. При этом в подавляющем большинстве наблюдений (до 59 %) наиболее частой локализацией процесса при поражении органов малого таза и брюшины являются яичники [1, 2, 11]. Несмотря на большое число исследований, посвященных различным аспектам эндометриоза, до сих пор остаются невыясненными многие этиопатогенетические механизмы данного патологического процесса, дискутируются особенности клинического течения заболевания в зависимости от локализации процесса, эффективность различных методов лечения и вариантов мониторингирования для снижения частоты рецидивов.

Оптимальным методом лечения эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ) остается хирургический,