

УДК 616-006.52-022.6-055.1/.2-06

ЛИКОПИД В ЛЕЧЕНИИ СУПРУЖЕСКИХ ПАР, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСАМИ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

РЕЗНИЧЕНКО Н. А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
областной центр планирования семьи ДОКТМО

Известно, что число инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкологического риска за последнее десятилетие увеличилось в мире в 10 раз [1].

В настоящее время ВПЧ высокого онкологического риска принято считать этиологическим фактором риска развития рака шейки матки у женщин и пениса, простаты у мужчин [2,3]. Особую актуальность проблеме придает широкое распространение папилломавирусной инфекции, невозможность предохранения от неё с помощью барьерных методов контрацепции [4]. Причины роста инфицированности ВПЧ имеют и социально-экономический характер: экономический кризис, миграция населения репродуктивного возраста в поисках сезонных работ, секс-туризм, проституция, пропаганда в СМИ сексуальной свободы, гей-парады и т.п.

Традиционно используемые при этом заболевании методы радикальной терапии (крио- и лазеродеструкция) не эффективны, так как не решают вопрос элиминации вируса, нормализации иммунного статуса организма [5,6,7,8]. Только в последнее время пациентов с фоновыми и предраковыми заболеваниями половых органов (дисплазией и эрозией шейки матки, кандилломатозом, аденомой предстательной железы) стали обследовать на ВПЧ высокого онкологического риска.

Цель работы – включение иммуностимулятора Ликопид в лечение супружеских пар, инфицированных ВПЧ – высокого онкологического риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексно в динамике обследованы 42 супружеские пары в возрасте 20-35 лет. Обследование пациенток включало сбор и анализ анамнестических и клинических данных, проведение простой и расширенной кольпоскопии, цитологическое, гистологическое, вирусологическое, микробиологическое и иммунологическое исследования.

Диагноз ВПЧ шейки матки устанавливали путем расширенной кольпоскопии, подтверждали с помощью взятия соскоба и исследование цитологии с патологически измененного участка эпителия шейки матки и морфологического исследования прицельно взятого биоптата. Для

исключения сопутствующей урогенитальной и вирусгерпесной инфекции проводили соответственно серологическое и вирусологическое обследование. Использовались методы иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции. Проводили бактериоскопическое и бактериологическое исследования мазков из цервикального канала, стенок влагалища.

Мужчины обследованы в полном объеме и осмотрены андрологом.

Иммунологическое исследование включало изучение показателей Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по Mancini.

Ликопид (ГМДП – глюкозоаминилмурамилдипептид) – отечественный препарат, был получен и произведен в Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, регистрационный номер 95/211/1, 95/211/4, 95/211/7. Действующим началом ликопида является N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилаланил-D-изоглутамин, представляющий собой фрагмент клеточной стенки практически всех бактерий. Это белые круглые таблетки без оболочки по 1 мг и 10 мг. Механизм действия Ликопида на организм человека очень близок к механизмам естественной иммунорегуляции, поэтому препарат хорошо переносится больными. Он безопасен, поскольку практически не дает побочных эффектов. У клеток моноцитарно-макрофагальной системы Ликопид усиливает экспрессию HLA-DR-антигенов, поглощение микроорганизмов, повышает ферментативную активность, продукцию активных форм кислорода и, следовательно, микробицидную активность. Происходит также стимуляция секреторной активности макрофагов, проявляющаяся в усилении синтеза цитокинов – фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1. (Пинегин Б.В., Минкина Г.Н. и соавторы 1997г.)

Учитывая использование иммунокоррекции в комплексной терапии нозологически однородных больных, целесообразно выделить три группы больных:

1 группа – 15 супружеских пар, которым была проведена комплексная терапия Лико-

пидом в дозе 10 мг в день (курсовая доза 100 мг), местно Мирамистин р-р в виде тампонов у женщин и инстилляций у мужчин, затем у женщин криодеструкция шейки матки и 7 дней спустя - Ликопид 1 мг местно в течение 10 дней во влагалище. Супругам рекомендовано мытье промежности р-ром Мирамистина и половой покой на 1,5 месяца с момента начала терапии.

2 группа – 15 женщин, которым была проведена такая же терапия, что и женщинам в 1 группе, но их супругам не назначали лечения и не предлагался половой покой.

3 группа – 12 женщин, в лечение которых вошла криодеструкция шейки матки не проводилась терапия мужьям, не назначался половой покой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Средний возраст у женщин составлял 25±6 лет, у мужчин 32,8±0,4.

При опросе во всех группах пациенты жалоб не предъявляли.

Анамнез пациентов обнаружил высокий процент воспалительных заболеваний. 18% женщин неоднократно лечились по поводу бактериального вагиноза, 19% имели диагноз хронического часто рецидивирующего кандидоза, у 10,9% женщин в анамнезе была активная ЦМВИ, у 7% - ЭБВ, у 16% - привычное невынашивание, 23% мужчин имели хронические простатиты, 19% - циститы или уретриты. У 19% супружеских пар имелся диагноз женское бесплодие II, у 8% - мужской фактор бесплодия (на фоне перенесенного паратита в детстве – 2% и воспалительных заболеваний простаты – 6%).

Анализ методов контрацепции показал, что методом ВМС предохранялись 22% женщин, 11% применяли спермициды, 19% - метод прерванного полового акта, 16% - гормональные контрацептивы, 20% - не пользовались контрацепцией и 4% - презервативы, т.е. барьерные методы.

Эти данные свидетельствуют о нарушении защитных функций местного и общего иммунитета, что по всей вероятности может говорить об общих механизмах в патогенезе заболеваний.

Начало половой жизни у пациентов всех групп составило – 15,5 лет у женщин и 14,5 лет у мужчин. У 60% пациентов браки были вторыми, первые чаще гражданскими. 44% женщин и 32% мужчин отмечают, как причину разводов неверность супругов, 24% неудовлетворенностью в сексуальной жизни.

Проведенные исследования показали, что среди обследуемых женщин у 10% - дисплазия легкой степени, у 18% - средней степени, у 15% - лейкоплакия шейки матки, крауроз у 8%, койлоцитоз у 78%.

При проведении изучения иммунного статуса больных до и после лечения – оценивали субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4, CD5, CD8, CD16, CD25, HLA-DR, иммунореактивный индекс UPU) и уровни IgA, IgM, IgG, IgE, sIgA в слизи цервикального канала у женщин. У больных 1 группы лечения и женщин 2 группы, отмечено достоверное увеличение уровня CD8 – субпопуляции Т-лимфоцитов (с 21,7±1,8% до 28,6±1,7%), тогда как в группе 3 и у мужчин 2 группы этот показатель оставался прежним. Отмечался положительный эффект от лечения в 1 группе и у женщин 2 группы в виде увеличения уровней IgM и IgG в цервикальной слизи.

Таблица 1

Уровни иммуноглобулинов (в мг %) в цервикальной слизи женщин до и после лечения.

Класс иммуноглобулинов	До лечения	1 группа после лечения	2 группа после лечения	3 группа после лечения
IgA	2828±1308	5979±2334	8587±2835	20150±16980
IgM	169±52,5	335±106,5	368±83,8	528±150,4
IgG	107±20,9	152±23,0	708±586,7	383±102,7
IgE	3,54±2,63	12,0±11,1	2,85±0,74	14,1±13,3
sIgA	53,5±11,1	54,8±74,6	262±106,7	128±60,3

Эффективность лечения оценивали спустя 3 и 6 месяцев после лечения по выявляемости ВПЧ высокого онкологического риска, по клинко-лабораторным исследованиям шейки матки.

Разделение супругов для лечения на группы носило целиком слепой рандомизированный метод. Группы целиком сравнимы.

В результате проведенных до начала лечения иммунологических исследований выявлены су-

щественные изменения в иммунном статусе всех групп больных с ВПЧ высокого онкологического риска. Во всех группах с расположением атипичного эпителия в пределах эктоцервикса, количество общих Т-лимфоцитов, Т- супрессоров цитотоксических клеток, естественных киллеров, ниже нормы, характерных для общепринятой формулы здоровья, при этом снижение Т-хелперов было достоверным. Количество В-клеток, иммунорегуляторный индекс и уровни иммуноглобулинов

незначительно отличались от показателей, принятых за норму. Достоверно снижалось коли-

чество Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8) ниже показателей.

Таблица 2

Частота рецидивов заболеваний шейки матки у женщин

Месяцы	1 группа, n=15	2 группа, n=15	3 группа, n=12
3	-	-	3 (25%)
6	-	2 (13,3%)	8 (66,6%)

Оценивая клинические результаты лечения у пациенток (Табл. 2) можно сказать, что максимальный клинический эффект у женщин 1 группы, которые принимали лечение вместе с супругами, менее стойкий эффект во 2 группе, где мужа не принимали лечение Ликопидом и местное Мирамистином. Самый минимальный

эффект в 3 группе, где максимальна частота рецидивов. Для местного лечения выбран отечественный антисептик, обладающий противовирусным действием Мирамистин (бензилдиметил аммонийхлорид моногидрат, ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»).

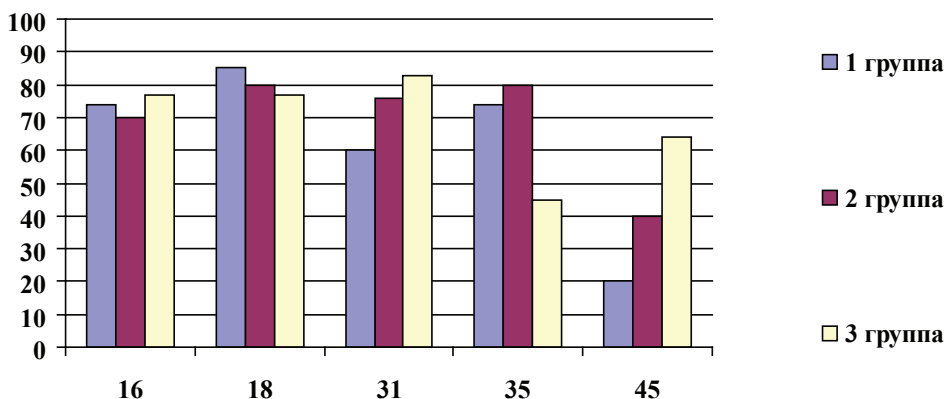


Рис. 1. Лабораторное обследование на ВПЧ - высокого онкологического риска до лечения.

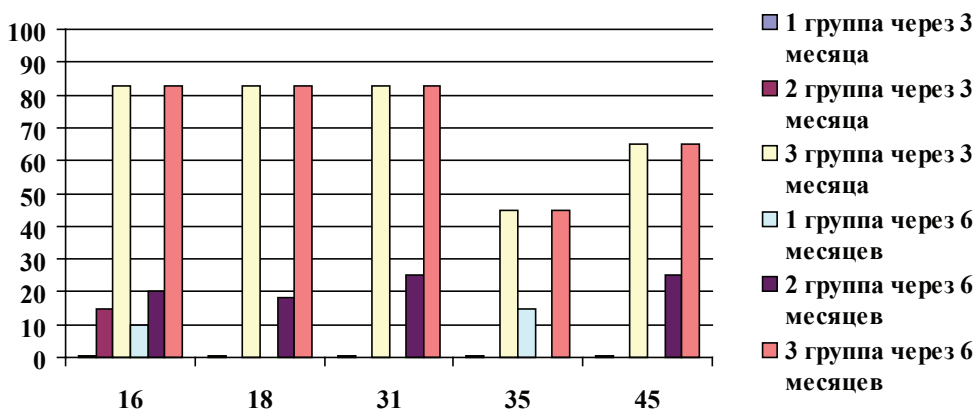


Рис. 2. Лабораторные обследования на ВПЧ - высокого онкологического риска после лечения.

Приведенные на Рис. 1 и Рис. 2 данные свидетельствуют, что максимально полную элиминацию возбудителя ВПЧ - высокого онкологического риска мы имеем у супругов 1 группы, получивших комплексное лечение: Ликопид 10 мг – курсовая доза 100 мг + р-р Мирамистина местно, криодеструкция шейки матки, через 7 дней - Ликопид 1 мг местно 10 дней + половой

покой – 100% через 3 месяца и до 85% - 90% через 6 месяцев. Ниже элиминация во 2 группе, где мужчины не принимали лечение - до 80% через 3 месяца и 75% через 6 месяцев. Полностью не изменились данные по наличию ВПЧ высокого онкологического риска в 3 группе, где в лечении применялась только криодеструкция шейки матки.

Выявленные клинико-иммунологические данные позволили доказательно подойти к методам лечения патологии шейки матки, обосновать необходимость применения иммуномодулятора Ликопида, повысить эффективность комплексной терапии, снизить количество рецидивов.

ВЫВОДЫ

Клинико-лабораторная оценка эффективности комплексного лечения локальных форм папилломавирусной инфекции шейки матки, включавшего применение иммуностимулирующей терапии и лечение обоих половых партнеров, выявила высокий эффект (90 – 100%) использования Ликопида в курсовой дозе 100 мг и Ликопида местно + р-ра Мирамистина.

Факторами, способствующими рецидивированию процесса можно считать снижение уровня иммунологической защиты и повторные инфекции, передаваемые половым путем.

Использование иммуностимулятора Ликопид в комплексном лечении папилломавирусной инфекции шейки матки, лечение обоих половых партнеров снижает риск рецидивирования клинической патологии.

С целью профилактики рецидивов у больных с поражением шейки матки ВПЧ высокого онкологического риска целесообразно использовать комплексное лечение обоих супругов по схеме: Ликопид 10 мг натошак 10 дней обоим, местно Мирамистин р-р в виде тампонов 2 раза в день у женщин и инстилляциями 2 раза в день у мужчин, затем криодеструкция шейки матки у женщин и через 7 дней Ликопид 1 мг – 10 дней во влагалище. Обязателен половой покой на 1,5 месяца и мытье промежности р-ром Мирамистина.

Профилактикой является просвещение молодежи, рекомендации по применению барьерных методов контрацепции, вакцинация от ВПЧ высокого онкологического риска, культ семьи и здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилуцкий А.С., Майлян Э.А., Резниченко Н.А. Лечение женщин с генитальными проявлениями папилломавирусной инфекции // Здоровье женщины. – 2004. – № 2 (18). – С. 160-162.
2. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника и лечение. Заболевания шейки матки. Клинические лекции. – М., 1997. – С. 46-51.
3. Epidemiology of Cervical Human Papillomavirus Infection / Franco E.L., Villa L.L., Richardson H., Rohan T.E., Ferenczy A. Franco E. & Mosonogo J. (eds). New Developments in Cervical Cancer Screening and prevention. – Oxford: Blackwell Science, 1997. – P. 14-22.

4. Critchlow CW, Koutsky L.A. Epidemiology of human papillomavirus infection / Mindel A. (ed.) Genital warts. Human papillomavirus infection. – London: Edward Arnold, 1995. – P. 53-81.
5. Linhares R.E., Rebello M.A., Nozawa C.M. Effect of isoprinosine on rotavirus replication in vitro // Braz J. Med. Biol. Res. – 1996. – № 2. – P. 222.
6. Divizia M., Venuti A., Degener A.M., Perez-Bercoff R. Pana A. Methisoprinol – effect on the replication cycle of human hepatitis A virus // Microbiologica. – 1992. – № 4. – P. 323-328.
7. Inosine pranobex in the treatment of HIV infection: a review / De Simone C., Famularo G., Tzantzoglou S., Moretti S., Jirillo E. // J. Immunopharmacol. – 1991. – № 1. – P. 19-27.
8. Femiano F., Gombos F., Scully C. Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL); open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisohrinol in papillomavirus-related PVL // J. Oral Maxillofac Surg. – 2001. – № 4. – P. 318-322.

РЕЗЮМЕ

ЛІКОПІД У ЛІКУВАННІ ПОДРУЖНИХ ПАР, ІНФІКОВАНИХ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ ВИСОКОГО ОНКОЛОГІЧНОГО РИЗИКУ

Резниченко Н.А.

Обстежено 42 подружні пари віком 20-35 років, де у жінок виявлено гінекологом ерозію шийки матки. Вірус папіломи людини 16, 18, 31, 35, 45 реєструвався у всіх подружніх пар.

Призначення Лікопиду у лікуванні пари призводить до нормалізації показників Т-лімфоцитів, має клінічний ефект (нормалізацію слизової оболонки шийки матки), елімінацію вірусу до 100% після лікування і до 90% через 3 місяці.

Ключові слова: вірус папіломи людини, генітальні прояви, Лікопід.

SUMMARY

LIKOPID IN THE TREATMENT OF MARRIED COUPLES INFECTED WITH THE VIRUS HUMAN PAPILLOMAVIRUS OF HIGH ONCOLOGICAL RISK

Reznichenko N.A.

42 married couples in the age of 20-35 of age, the women a gynecologist found the erosion of cervix of the uterus. Human papillomavirus HPV 16, 18, 31, 35, 45 registered in all couples.

The appointment of Likopid in the treatment of couples leads to the normalization of the T-lymphocytes, is the clinical effect (normalize the mucous membrane of the cervix), elimination virus to 100% after treatment and 90% within 3 months.

Key words: human papillomavirus, genital manifestations, Likopid.