

# Применение препарата Лавомакс для лечения папилломавирусной инфекции половых органов у женщин

О.В. Грищенко<sup>1</sup>, И.В. Лахно<sup>1</sup>, В.И. Останина<sup>2</sup>, А.Т. Овчаренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup>Городской клинический родильный дом с неонатологическим стационаром, г. Харьков

Были обследованы 84 пациентки с ВПЧ-инфекцией, для лечения которых назначали препарат Лавомакс в общем количестве 10 таблеток по схеме. Все пациентки с ВПЧ имели признаки экстрагенитальных хронических воспалительных заболеваний в сочетании с различной гинекологической патологией. На фоне ВПЧ отмечались явления вагинального дисбиоза, характеризующегося преобладанием анаэробной, кокковой флоры, наличием грибов рода *Candida* и уреоплазмы, что было связано с иммунодефицитом. Применение Лавомакса улучшило процессы фагоцитоза и обеспечило полный эффект санации влагалища, привело к элиминации ВПЧ в 98,8% случаев, безрецидивному эффекту деструкции кондилом и диатермоэксцизии шейки матки и восстановлению кольпоскопической картины.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека (ВПЧ), лечение, Лавомакс.

В настоящее время папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одним из наиболее распространенных вирусных заболеваний. Частота ее встречаемости в различных регионах Земного шара составляет 5–40% [1, 2]. В США ежегодно инфицируется 6,2 млн человек [5, 7]. Вирус папилломы человека (ВПЧ) имеет тропность к различным тканям с преимущественным поражением кожи и слизистых оболочек, что определяет возможную множественность локализации и полиморфизм проявлений болезни. Важность проблемы определяется тем, что ВПЧ наиболее часто обнаруживают у женщин репродуктивного возраста. К 50-летнему возрасту 80% женщин инфицируются ВПЧ. Его негативное влияние связывают с воспалительными заболеваниями органов малого таза, бесплодием, невынашиванием беременности, инфицированием плода и раком шейки матки. Установлена четкая связь между ВПЧ и раком шейки матки в 95% случаев [8]. В организме женщины ВПЧ инфицирует базальный слой эпителия репродуктивных органов. При этом наиболее уязвимым участком является зона перехода многослойного плоского эпителия шейки матки в цилиндрический. Наличие эктопии цилиндрического эпителия является дополнительным фактором риска инфицирования ВПЧ. Известны две формы существования вируса внутри зараженной клетки: свободная эписомальная и интегрированная в ядерный материал хозяина интрасомальная. Последняя является злокачественной, так как приводит к индукции мутаций, селекции клеток с мутантной ДНК, содержащей ДНК вируса [3, 9, 10]. При всем разнообразии типов ВПЧ более половины случаев инфекции связаны с 16-м и 18-м типами, которые являются онкогенными. Интегрированная форма ВПЧ является непродуктивной формой инфекции, результатом трансформирующего влияния которой являются цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки. Эписомальная форма ВПЧ оказывает продуктивное влияние с образованием кондилом и имеет низкую вероятность развития предрака и рака [7, 8].

В диагностике ПВИ ведущая роль отводится цитологическому исследованию мазков из шейки матки, при котором возможно выявить атипию клеток и наличие койлоцитов – клеток

неправильной формы, с крупными размерами, четкими границами, характерными вирусными частицами. Также проводят кольпоскопию, гистологическое исследование биопсийного материала и типирование вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Результаты ПЦР не всегда однозначны, поскольку почти у 15% женщин ДНК ВПЧ обнаружить не удается несмотря на явные признаки инфекции. Это может свидетельствовать и в пользу существующего мнения о кратковременном в ряде случаев течении инфекции с возможным самоизлечением [5, 6, 8, 10]. Последнее обстоятельство не дает оснований для того, чтобы считать доказанной эффективность различных методов лечения ВПЧ. По-видимому, элиминация ВПЧ является основным условием эффективного лечения пациенток. Установлено, что локальная электро-, крио- или лазеродеструкция сопровождается от 15 до 50% рецидивов. Неудачи локального лечения связаны с отсутствием системного воздействия на иммунную систему больной, что не дает возможности торможения экспрессии вируса. Иммунодефицит является облигатным спутником вирусной инфекции. Накопленный различными исследователями опыт позволяет считать перспективным использование индукторов синтеза интерферона для лечения пациенток с ВПЧ [2, 4, 6, 9, 10].

В этом плане заслуживает внимание применение препарата Лавомакс, являющегося поликлональным стимулятором иммунитета. Известно, что Лавомакс обладает иммуномодулирующим и противовирусным эффектом, повышает синтез интерферона, воздействует на стволовые клетки костного мозга, усиливает продукцию антител, нормализует соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры. Использование Лавомакса дает возможность предотвратить инфицирование интактных клеток и создать терапевтический противовирусный барьер, подавляет синтез вирусспецифических белков и размножение ВПЧ [2].

**Целью** работы было изучение терапевтической эффективности препарата Лавомакс у пациенток с ПВИ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 84 пациентки с ПВИ, которые находились под наблюдением в консультативной поликлинике городского клинического родильного дома с неонатологическим стационаром. Для лечения ВПЧ обследованному контингенту женщин назначали препарат Лавомакс (тилорон) по 1 таблетке (125 мг) в первый день приема дважды, а затем по 1 таблетке через день. Всего на курс лечения было использовано 10 таблеток (1,25 г). Всем пациенткам, помимо объективного обследования, проводили ультразвуковое исследование органов малого таза, кольпоскопию, онкоцитологическое исследование, анализ выделений, бактериальный посев из канала шейки матки и влагалища, обследование на наличие инфекций, передающихся половым путем, методами ИФА и ПЦР, гистологическое исследование биоптатов по показаниям.

Также было проведено изучение полноценности процессов фагоцитоза у пациенток с ПВИ. Для оценки состояния фагоцитов периферической крови проводили изучение поглощающей и кислородзависимой бактерицидной активности. Поглощаю-

щую активность исследовали с помощью тест-бактерий – живой культуры *S. aureus* штамм 8325. Определяли показатель фагоцитоза (ПФ) – процент клеток, которые поглощали бактерии, а также фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество тест-бактерий, поглощенных одним фагоцитом. Кислородзависимую бактерицидную активность моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов исследовали в спонтанном и стимулированном тест-бактериями тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). По разнице между показателями спонтанного и стимулированного теста определяли функциональный резерв (ФР) фагоцитов. Сравнение проводили с показателями 30 практически здоровых пациенток репродуктивного возраста.

Средний возраст обследованных пациенток составил  $28,4 \pm 1,8$  года. Не имели беременностей 26,2% респондентов, из которых 45,5% страдали бесплодием, 36,3% имели спонтанные аборт, а 18,2% использовали контрацепцию. Одни роды в анамнезе были у 58,3% обследованных, а двое и более родов имели 15,5% женщин с ПВИ. Из гинекологических заболеваний хронический двусторонний аднексит был у 46,4% пациенток, нарушения менструальной функции – 25,0%, рецидивирующие функциональные новообразования яичников – 13,1%, эндометриоз различной локализации – 9,5% и миома матки – 7,1%. Все обследованные пациентки не имели признаков острой инфекционной экстрагенитальной патологии. Среди заболеваний внутренних органов были отмечены: хронический тонзиллит и синуситы – 42,9%, хронический бронхит – 21,4%, хронический пиелонефрит и уретровезикальный синдром – 17,9%, хронический гастродуоденит – 9,5%, хронический холецистит – 8,2%.

У пациенток оценивали динамику клинических и лабораторных показателей. Полученные результаты обработаны статистически методами параметрической статистики (среднее – М, ошибка – m) с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования было установлено, что 39 (46,4%) пациенток имели кондиломы половых органов различной локализации, а у 45 (53,6%) обследованных ПВИ проявлялась наличием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН). Из них у 32 (71,1%) диагностирована ЦИН I, у 8 (17,8%) – ЦИН II, а у 5 (11,1%) – ЦИН III (рис. 1). У 42 (50,0%) обследованных было обнаружено наличие наиболее онкогенного 16-го типа ВПЧ.

Инфектологическое обследование позволило установить наличие признаков нарушения микробного пейзажа влагалища у обследованных пациенток. По-видимому, ВПЧ-инфекция являлась неблагоприятным фоном для поддержания лактобациллярного биотопа и создавало предпосылки для размножения



Рис. 1. Кольпоскопическая картина у пациентки N с ВПЧ и ЦИН I

анаэробной, кокковой и грибковой флоры. Доминирующим вариантом нарушений был бактериальный вагиноз – 72 случая (85,7%), при котором в 65 наблюдениях (77,4%) обнаружены грибы рода *Candida*. У остальных 12 (14,3%) обследованных был диагностирован неспецифический бактериальный колпит. У 5 (6,0%) пациенток было установлено наличие уреоплазменной инфекции. Установленные изменения микрофлоры влагалища подтверждают мнение об угнетении иммунной защиты на фоне ВПЧ. Для санации влагалища дополнительно назначали Гексикон по 1 свече 2 раза в сутки, а затем Ливарол по 1 свече 2 раза в сутки. При наличии уреоплазмы назначали Хемомицин по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 3 дней. Клиническая симптоматика у обследованных пациенток с ВПЧ была представлена зудом, дискомфортом, обильными белями и гиперемией слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Указанные симптомы не носили специфического характера и свидетельствовали о вторичной вагинальной инфекции.

Проведенные исследования позволили установить, что у пациенток с ПВИ наблюдалось угнетение фагоцитирующей активности моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов (таблица). Это позволяет считать, что наличие ВПЧ-инфекции приводит к иммунодефициту, влияние которого распространяется на течение воспалительных заболеваний организма женщины. Поскольку незавершенный фагоцитоз – одно из основных условий хронизации процесса, то наличие признаков дисбиоза во влагалище было обусловлено именно этой причиной. Неполноценность клеточного иммунитета могла быть связана с причинами метаболического характера и энергодифицитом. По-видимому, подавление метаболического потенциала фагоцитов было обусловлено каскадом провоспалительных цитокиновых реакций под влиянием ВПЧ.

#### Функциональная активность моноцитов и нейтрофилов у обследованных пациенток

Группы обследованных	Показатели функциональной активности клеток				
	НСТ-тест спонтанный (%)	НСТ-тест стимулированный (%)	ФР (%)	ПФ (%)	ФЧ (усл. ед.)
Моноциты					
Практически здоровые	$11,8 \pm 2,0$	$18,9 \pm 4,6$	$7,2 \pm 2,1$	$36,8 \pm 8,4$	$3,6 \pm 0,8$
Пациентки с ПВИ до лечения	$12,9 \pm 2,1^*$	$17,1 \pm 3,3^*$	$4,2 \pm 0,4^*$	$33,6 \pm 1,2^*$	$1,6 \pm 0,3^*$
Пациентки с ПВИ после лечения	$11,8 \pm 2,0$	$18,8 \pm 4,8$	$7,1 \pm 1,8$	$36,8 \pm 7,9$	$3,6 \pm 0,6$
Нейтрофильные гранулоциты					
Практически здоровые	$28,0 \pm 7,2$	$38,6 \pm 5,2$	$10,7 \pm 3,6$	$55,8 \pm 6,0$	$7,0 \pm 1,0$
Пациентки с ПВИ до лечения	$56,8 \pm 8,0^*$	$51,4 \pm 7,4^*$	$5,3 \pm 1,0^*$	$54,6 \pm 5,6$	$3,2 \pm 0,6^*$
Пациентки с ПВИ после лечения	$28,0 \pm 8,4$	$38,5 \pm 6,8$	$10,7 \pm 4,2$	$55,9 \pm 6,2$	$7,0 \pm 0,8$

\* – различия статистически значимы по сравнению с практически здоровыми пациентками ( $p < 0,05$ ).



Рис. 2. Кольпоскопическая картина у пациентки N после проведенного лечения

Под влиянием проведенного лечения пациенток с ПВИ препаратом Лавомакс показатели фагоцитоза не отличались от значений практически здоровых женщин (см. таблицу). При этом возрастала как поглощающая, так и бактерицидная активность моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов. Использование Лавомакса создавало предпосылки для ликвидации вирусной инфекции, что способствовало восстановлению иммунитета, а также повышало эффективность местного лечения вагинального дисбиоза. При этом повышалась эффективность санации в отношении бактерий, грибов и простейших. Поэтому иммуномодулирующий эффект Лавомакса имеет многогранную природу.

Как показали полученные в ходе исследования данные, для лечения ЦИН I было достаточно применения препарата Лавомакс и санации влагалища (рис. 2). Полная ликвидация клинической симптоматики была отмечена у всех обследованных пациенток к 10-м суткам терапии. В эти же сроки отмечалось улучшение результатов анализа выделений с начинающимся восстановлением лактобациллярного биотопа. Элиминация ВПЧ-инфекции зарегистрирована у 83 (98,8%) пациенток. Таким образом, можно полагать что применение Лавомакса обеспечивает синтез интерферонов и экспозицию действия на необходимом уровне для торможения роста и гибели ВПЧ.

Деструкция кондилом, которая была проведена различными методами, не имела рецидивов. У 16 пациенток после диатермоэксцизии шейки матки к 6 мес наблюдения также не было отмечено рецидивов. Проведенное исследование дает основание считать, что элиминация ВПЧ сопровождается восстановлением регенераторных свойств многослойного плоского эпителия шейки матки и влагалища.

Лечение вирусных заболеваний – задача сложная, требующая определения приоритетов и этапности мероприятий. Тем не менее, как показывает практический опыт, вполне осуществимая.

### ВЫВОДЫ

1. Все пациентки с ВПЧ имели признаки экстрагенитальных хронических воспалительных заболеваний в сочетании с различной гинекологической патологией.

2. На фоне ВПЧ отмечались явления вагинального дисбиоза, характеризующегося преобладанием анаэробной, кокковой флоры, наличием грибов рода *Candida* и уреоплазмы, что было связано с угнетением функциональной активности фагоцитов.

3. Применение Лавомакса восстанавливало процессы фагоцитоза и обеспечило полный эффект санации влагалища.

4. Использование Лавомакса привело к элиминации ВПЧ в 98,8% случаев, к безрецидивному эффекту деструкции кондилом и диатермоэксцизии шейки матки и восстановлению кольпоскопической картины.

5. Проведенная работа является основанием для дальнейших исследований по изучению эффективности Лавомакса в терапии вирусных заболеваний в гинекологии.

### Застосування препарату Лавомакс для лікування папіломavirusної інфекції статевих органів у жінок О.В. Грищенко, І.В. Лакно, В.І. Останін, А.Т. Овчаренко

Були обстежені 84 пацієнтки з ВПЛ-інфекцією, для лікування яких призначали препарат Лавомакс загальною кількістю 10 таблеток за схемою. Усі пацієнтки з ВПЛ мали ознаки екстрагенітальних хронічних запальних захворювань у поєднанні з різноманітною гінекологічною патологією. На тлі ВПЛ відзначалися явища вагінального дисбіозу, що характеризується переважанням анаеробної, кокової флори, наявністю грибів роду *Candida* та уреоплазми, що було пов'язано з імунodefіцитом. Застосування Лавомаксу покращило процеси фагоцитозу та забезпечило повний ефект санації піхви, призвело до елімінації ВПЛ у 98,8% випадків, без рецидивного ефекту деструкції кондилом і діатермоексцизії шийки матки та до відновлення кольпоскопічної картини.

**Ключові слова:** вірус папіломи людини (ВПЛ), лікування, Лавомакс.

### Lavomax application for the treatment of genital human papillomavirus infection in women

O.V. Grishchenko, I.V. Lakhno, V.I. Ostanina,  
A.T. Ovcharenko

We have examined 84 patients with HPV infection which were prescribed 10 pills of Lavomax according to the protocol. The patients with HPV have shown the signs of extragenital chronic inflammatory diseases in combination with various gynecological diseases. The HPV infection was accompanied with vaginal dysbiosis characterized by a predominance of anaerobic, coccal flora and the presence of *Candida* and ureaplasma. It was associated with immunodeficiency. The Lavomax application has improved the processes of phagocytosis and vaginal flora restoration. It has provided the elimination of HPV in 98.8% of cases, the complete irreversible effect of warts destruction and cervical conization, further normal colposcopy in all cases.

**Key words:** human papilloma virus, treatment, Lovomax.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Камінський В.В., Веропотвелян П.М., Веропотвелян М.П. Соціально-клінічна характеристика та спадкові аспекти у жінок дитородного віку з папіломavirusною інфекцією шийки матки // ПАГ. – 2007. – № 3. – С. 97.
2. Кедрова А.Г., Подиетов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и прerinвазивным раком шейки матки // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 6. – С. 27–30.
3. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В., Чуруссаева О.Н. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции // Вопр. онкол. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 43–46.
4. Прилепская В.Н., Сухих Г.Т., Роговская С.И. и др. Оптимизация лечения папилломавирусной инфекции половых органов у женщин // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 72–74.
5. Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer // Gynecol Oncol. – 2008. – Vol. 110. – P. 4–7.
6. Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H. et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis // BMC Infect Dis. – 2011. – Vol. 11. – P. 10.
7. Gudlevičienė Z., Sepetienė A., Didžiapietienė J. et al. Prevalence of human papillomavirus types in cervical intraepithelial lesions // Medicina (Kaunas). – 2010. – Vol. 46, № 9. – P. 616–623.
8. Koshiol J., Lindsay L., Pimenta J. M. et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis // Am J Epidemiol. – 2008. – Vol. 168. – P. 123–137.
9. Roeters A.M., Boon M.E., van Haften M. et al. Inflammatory events as detected in cervical smears and squamous intraepithelial lesions // Diagn Cytopathol. – 2009. – Vol. 38. – P. 85–93.
10. Solomon D., Schiffman M., Tarone R. Comparison of Three Management Strategies for Patients With Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: Baseline Results From a Randomized Trial // J Natl Cancer Inst. – 2001. – P. 293–299.