

О.О. Орлова, Е.А. Михнина

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭПИГЕН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКТОПИИ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

■ Проведен сравнительный анализ результатов лечения 242 больных с эктопией шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. Установлено, что использование спрея эпиген-интим до и после криодеструкции или лазерной коагуляции шейки матки сокращает сроки эпителизации и уменьшает частоту рецидивов папилломавирусной инфекции.

■ **Ключевые слова:** эктопия шейки матки, вирус папилломы человека, эпиген

Эктопия шейки матки — смещение границ цилиндрического эпителия эндоцервикса за пределы наружного зева на влагалищную часть шейки матки. Основным методом лечения эктопии шейки матки является разрушение патологически измененной ткани с помощью криодеструкции или лазерной фотокоагуляции. Доказано, что возникновение рецидивов находится в тесной связи с выявлением у больных вируса папилломы человека (ВПЧ) [1, 2, 5, 10, 13–15, 17]. ВПЧ, особенно его онкогенные типы, существенно повышают частоту интраэпителиальной неоплазии, в связи с чем алгоритм обследования больных с эктопией шейки матки должен предусматривать тест на этот вирус [1, 2, 4, 7, 8, 17]. При выявлении ВПЧ в комплекс лечебных мероприятий помимо локальной деструкции необходимо включать проведение противовирусной терапии.

Одним из современных противовирусных средств является препарат эпиген, действующее начало которого — глицирризиновая кислота [3]. Эпиген прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях, блокирует внедрение активных вирусных частиц внутрь клетки, нарушает способность вируса к индукции синтеза новых вирионов [6, 12]. Глицирризиновая кислота ингибирует киназу Р, что приводит к подавлению фосфорилирования кодируемых вирусом клеточных белков в инфицированных клетках [3]. Препарат инактивирует вирусы папилломы человека (в том числе и онкогенные типы) в нетоксичных для нормально функционирующих клеток концентрациях, обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [9, 16]. При местном применении эпиген концентрируется в очагах поражения, его системная абсорбция происходит крайне медленно. Системное применение препараты глицирризиновой кислоты находят для лечения вирусных гепатитов [11].

В научно-поликлиническом отделении НИИ АГ им. Д.О. Отта с 1998 года в комплексном лечении эктопии шейки матки успешно используется препарат эпиген-интим. Вместе с тем в доступной литературе мы не встретили сведений о результатах применения с этой целью производных глицирризиновой кислоты, что послужило стимулом к настоящей публикации.

Материал и методы

Для исследования использована информация о 242 пациентках с эктопией шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека, находившихся на лечении в научно-поликлиническом отделении НИИ АГ им. Д.О. Отта с 1998 по 2003 годы. Основную группу, получавшую препарат эпиген-интим фирмы «Chemnova Internacional S.A.» (Испания), составили 195 пациенток. В качестве ретроспективного контроля была сформирована группа из 47 женщин, не получавших этот препарат. Структура, исходные характеристики и комплекс проведенных лечебных процедур в контрольной группе соответствовали таковым в основной группе, что представлено в табл. 1.

До начала лечения во всех случаях выполняли кольпоскопию с прицельной биопсией шейки матки, цитологическое исследование мазков с поверхности эктопии и из цервикального канала, исследование материала из эндоцервикса на хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, условно-патогенную микрофлору, микроскопическое исследование с оценкой микробиоценоза влагалища и, при необходимости, последующую санацию. Тесты на ВПЧ осуществлялись методом ПЦР в лаборатории микробиологии НИИ АГ им. Д.О. Отта. Проводилось выявление ВПЧ онкогенных и неонкогенных типов.

До выполнения деструкции пораженных участков слизистой оболочки шейки матки большинство пациенток (84,1%) получали иммунокорректирующую терапию с использованием вагинальных свечей виферон-3. Остальным больным (16,9%) иммунокоррекция осуществлялась внутримышечным введением препарата галавит. Местная противовоспалительная терапия включала в себя санацию влагалища препаратом октенисепт или 3% раствором перекиси водорода, применение антибиотиков в виде мазей или растворов с учетом чувствительности к ним выделенных микроорганизмов, профилактически назначались антимикотические кремы.

Пациентки основной группы в комплексе местной терапии дополнительно получали препарат эпиген-интим в виде спрея 4–6 раз в день в течение 10 дней до выполнения криодеструк-

ции или лазерной фотокоагуляции эктопии шейки матки и далее через 2 недели после выполнения процедуры (после отторжения некротических тканей) в течение 10–14 дней.

Деструкцию эктопии у большинства больных (82%) осуществляли методом фотокоагуляции с использованием лазерного хирургического комплекса «Аврора» с длиной волны 1,06 мкм, мощностью излучения 10 Вт и экспозиции 0,4 секунды. У остальной части пациенток (18%) выполнялась криодеструкция аппаратом «Дельта-1С» при величине экспозиции 1–3 минуты.

Контрольное обследование (кольпоскопия, онкоцитологическое исследование и тест на ВПЧ из цервикального канала) с оценкой результатов лечения проводилось через 2–3, 6 и 12 месяцев после криодеструкции или лазерной коагуляции эктопии шейки матки.

Анализ и обработку данных выполняли на персональном компьютере, оценка статистической значимости различий осуществлялась с использованием критериев Фишера и χ^2 .

Результаты

Полная эпителизация зоны эктопии цилиндрического эпителия после одного курса лечебных процедур отмечена у 166 (85%) женщин основной и у 32 (68%) женщин контрольной группы ($p < 0,01$). У остальных пациенток (29 в основной и 15 в контрольной группах) наблюдалось сокращение площади эктопии с очаговой эпителизацией, однако при повторном обследовании этих больных во всех случаях была выявлена персистенция ВПЧ.

После проведения второго курса комбинированного лечения с повторной деструкцией остаточных очагов эктопии у всех больных основной группы была достигнута полная эпителизация. В контрольной группе в одном случае не удалось достигнуть излечения (табл. 2).

При обследовании через 12 месяцев у всех пациенток основной и 46 женщин контрольной группы при кольпоскопии обнаружена оригинальная слизистая; при онкоцитологическом исследовании — метапластический эпителий без признаков атипии. У одной пациентки контрольной группы при кольпоскопии обнаружена зона трансформации без признаков атипии; при онкоцитологическом исследовании — цилиндрический и метапластический эпителий без признаков атипии; при исследовании отделяемого из цервикального канала выявлен вирус папилломы человека (онкогенных и неонкогенных типов). У остальных женщин основной и контрольной групп ВПЧ (онкогенных и неонкогенных типов)

Таблица 1

Исходные характеристики и лечебные мероприятия в основной и контрольной группах

	Основная группа	Уровень	Контроль значимости
Число пациенток	195	47	—
Средний возраст, лет	26,8±1,3	27,1±3,5	>0,1
Площадь эктопии: более 2 см ² менее 2 см ²	138 57	36 11	>0,1
Наличие атипии: атипия отсутствует дисплазия легкой степени дисплазия средней степени	126 52 22	29 14 7	>0,1 >0,1 >0,1
Выявлены ВПЧ, в т.ч. онкогенные типы	158 42	47 8	>0,1 >0,1
Метод деструкции: криодеструкция лазерная фотокоагуляция	60 135	14 33	>0,1
Иммуномодулирующая терапия: виферон галавит	164 31	42 5	>0,1

Таблица 2

Результаты комбинированного лечения больных с эктопией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ в основной и контрольной группах

	Основная группа	Контроль	Уровень значимости
Первый курс комбинированного лечения: пролечено всего	195	47	
в том числе полная эпителизация	166	32	
неполная эпителизация	29	15	p<0,01
Второй курс комбинированного лечения: пролечено всего	29	15	
в том числе полная эпителизация	29	14	
неполная эпителизация	—	1	p>0,1

после проведенного лечения выявлен не был. В ходе лечения не было зафиксировано случаев непереносимости спрея эпиген-интим и каких-либо побочных реакций.

Заключение

Включение в комплексную терапию эктопии шейки матки спрея эпиген-интим существенно повышает эффективность лечения и уменьшает необходимость повторных деструктивных манипуляций. Простота использования, сочетаемость с антисептическими и антибактериальными средствами, отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций позволяют рекомендовать эпиген-интим для широкого использования в поликлинической практике.

Литература

1. Прилепская В.Н. (ред.) Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. — М.: МЕД-пресс. — 2000. — 432 с.
2. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки. — Минск: Высшая школа. — 2000. — 368 с.
3. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М.: АстраФармСервис. — 2003. — 1520 с.
4. Шаймарданова Г.И., Савичева А.М., Максимов С.Я. Клинические проявления папилломавирусной инфекции

гениталий у женщин // *Акушерство и женские болезни.* — 2001. — № 2. — С. 14–19.

5. Bodner K., Bodner-Adler B., Wierrani F. et al. Is therapeutic conization sufficient to eliminate a high-risk HPV infection of the uterine cervix? A clinicopathological analysis // *Anticancer Res.* 2002. — Vol. 22, N. 6B. — P. 3733–3736.
6. Crance J.M., Scaramozzino N., Jouan A., Garin D. Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses // *Antiviral Res.* — 2003. — Vol. 58, N. 1. — P. 73–79.
7. Hopman A.H., Smedts F., Dignef W. et al. Transition of high-grade cervical intraepithelial neoplasia to micro-invasive carcinoma is characterized by integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities // *J. Pathol.* — 2004. — Vol. 202, N 1. — P. 23–33.
8. Ivanov S., Khadzhilov N., Ivanov S. [Human papilloma virus (HPV) infection and its relationship with central intra-epithelial neoplasia (CIN)] // *Akush. Ginekol. (Sofia).* — 2002. — Vol. 41, N. 2. — P. 34–35.
9. Kai K., Komine K., Asai K. et al. Anti-inflammatory effects of intramammary infusions of glycyrrhizin in lactating cows with mastitis caused by coagulase-negative staphylococci // *Am J. Vet. Res.* — 2003. — Vol. 64, N. 10. — P. 1213–1220.
10. Kucera E., Sliutz G., Czerwenka K. et al. Is high-risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neoplasia eliminated after conization by large-loop excision of the transformation zone? // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2001. — Vol. 100, N. 1. — P. 72–76.
11. Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *Oncology.* — 2002. — Vol. 62. — Suppl 1. — P. 94–100.
12. Lin J.C. Mechanism of action of glycyrrhizic acid in inhibition of Epstein-Barr virus replication in vitro // *Antiviral Res.* — 2003. — Vol. 59, N. 1. — P. 41–47.
13. Nagai Y., Maehama T., Asato T., Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 79, N 2. — P. 294–299.
14. Negri G., Gampenrieder J., Vigl E.E. et al. Human papilloma virus typing at large loop excision of the transformation zone of the cervix uteri // *Anticancer Res.* — 2003. — Vol. 23, N 5b. — P. 4289–4292.
15. Paraskevaidis E., Koliopoulos G., Alamanos Y. et al. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 98, N 5. — Pt. 1. — P. 724–725.
16. Raphael T.J., Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids glycyrrhizic acid, ursolic acid, oleanolic acid and nomilin on the immune system // *Phytomedicine.* — 2003. — Vol. 10, N 6–7. — P. 483–489.
17. Southern S.A., Graham D.A., Herrington C.S. Discrimination of human papillomavirus types in low and high grade cervical squamous neoplasia by in situ hybridization. // *Diagn. Mol. Pathol.* — 1998. — Vol. 7, N 2. — P. 114–121.