

Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Цыганкова О.Ю.

Омский государственный медицинский университет Минздрава России,
г. Омск, Россия

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ: ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Цель исследования – оптимизация тактики ведения беременных с бактериальным вагинозом (БВ) и папилломавирусной инфекцией (ПВИ), вызванной различными типами вируса папилломы человека путем коррекции местного иммунитета с использованием препарата Виферон (рекомбинантного интерферона-альфа2b).

Материал и методы. Основную группу (n = 100) составили пациентки с ПВИ в сочетании с БВ, которым на первом этапе проводилась санация влагалища метронидазолом, на втором этапе – иммуномодулирующая терапия препаратом Виферон. Группу сравнения (n = 100) составили беременные с ПВИ в сочетании с БВ, которым проводили только курс терапии метронидазолом.

Результаты. Установлено, что у беременных основной группы после проведенного комбинированного лечения аномальные кольпоскопические проявления отмечались только в 26 % случаев. У пациенток группы сравнения на фоне проводимой терапии не были отмечены статистически значимые различия, характеризующие регресс аномальных кольпоскопических картин внутри группы (46 %). При повторном обследовании в 36 недель по результатам цитологических исследований отмечено, что у женщин основной группы патологические значения (HSIL, NILM, ASCUS) регрессировали с 80 % до 33 % (p < 0,01), у остальных пациенток наблюдалась стабилизация процесса. В группе сравнения показатели тоже улучшились, но в меньшей степени – с 78 % до 52 % (p > 0,05). Аномальная кольпоскопическая картина определялась в основной группе у 75 % женщин, в группе сравнения – у 72 %; после лечения эти данные были получены у 26 % и 46 %, соответственно (p < 0,01). В группе сравнения у 24 % женщин наблюдался повторный эпизод бактериального вагиноза через 4-7 недель после лечения, в основной группе рецидивы не отмечены (p < 0,01).

Заключение. В проведенном исследовании анализ показателей, характеризующих выраженность проявлений папилломавирусной инфекции и бактериального вагиноза на фоне беременности показывает, что применение комбинированной схемы лечения с включением иммуномодулирующей терапии препаратом Виферон эффективнее по сравнению с монотерапией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: папилломавирусная инфекция; беременность; бактериальный вагиноз; иммуномодуляторы.

Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Tsygankova O.Yu.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND BACTERIAL VAGINOSIS: IMMUNOMODULATING THERAPY IN PREGNANT

Purpose of the study – optimization of the tactics of managing pregnant women with bacterial vaginosis and papillomavirus infection caused by various types of human papillomavirus by correcting local immunity with the use of the drug Viferon (recombinant interferon-alpha2b).

Material and methods. The main group (n = 100) consisted of patients with PVI in combination with BV, which was performed at the first stage with the sanitation of the vagina metronidazole, in the second stage – immunomodulatory therapy with the drug Viferon. The comparison group (n = 100) consisted of pregnant women with PVI in combination with BV, who conducted only a course of metronidazole therapy.

Results. It was found that in the pregnant group of the main group after the combined treatment, abnormal colposcopic manifestations were noted only in 26 % of cases. In comparison group patients, statistically significant differences were not observed against the background of the therapy, characterizing the regression of abnormal colposcopic pictures within the group (46 %). At a repeated examination in 36 weeks. According to the results of cytological studies, it was noted that in women of the main group, the pathological values (HSIL, NILM, ASCUS) regressed from 80 % to 33 % (p < 0.01), the remaining patients showed stabilization of the process. In the comparison group, the indices also improved, but to a lesser extent from 78 % to 52 % (p > 0.05). An abnormal colposcopic pattern was defined in the main group in 75 %, in the comparison group in 72 %, after treatment these data were obtained in 26 % and 46 %, respectively (p < 0.01). In the comparison group, a second episode of bacterial vaginosis was observed in 24 % of women 4-7 weeks after treatment, in the main group of recurrences it was not noted (p < 0,01).

The conclusion. In the study, an analysis of the indicators characterizing the severity of manifestations of papillomavirus infection and bacterial vaginosis against the background of pregnancy shows that the use of a combined treatment regimen with the inclusion of immunomodulatory therapy with the drug Viferon is more effective than monotherapy.

Key words: papillomavirus infection; pregnancy; bacterial vaginosis; immunomodulators.

Перинатальная инфекционная патология — это одна из актуальных и сложных проблем современного акушерства и одна из ведущих причин заболеваемости новорожденных. В России подтвержденная частота перинатальной смертности в ре-

зультате инфекционно-воспалительных процессов составляет 10-18 %, уступая внутриутробной гипоксии, асфиксии, респираторным расстройствам и врожденным аномалиям [1]. Актуальность проблемы внутриутробной инфекции (ВУИ) обусловлена не толь-

ко существенными пери- и постнатальными потерями, но и тем, что у детей, перенесших тяжелые формы врожденной инфекции, очень часто развиваются серьезные нарушения здоровья, нередко приводящие к инвалидизации и снижению качества жизни в целом.

Контаминация матери различными видами возбудителей не означает неизбежное развитие инфекции у ребенка. Чаще всего внутриутробное инфицирование плода происходит лишь при массивной колонизации половых путей инфекционными агентами. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) генитального тракта является наиболее распространенной инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП), среди женщин репродуктивного возраста и в настоящее время является серьезной медико-социальной проблемой в связи со значительной контагиозностью и высоким онкогенным потенциалом некоторых типов возбудителей [2]. На сегодняшний день, по данным различных авторов, распространенность вируса папилломы человека среди населения в возрасте 15-49 лет составляет 5-20 %, среди сексуально активных женщин 16-25 лет – 10-40 %. Вероятность инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) при половом контакте достигает 60-67 % [3-5]. В настоящее время ежегодно возрастает и количество гестаций, сопровождающихся течением ВПЧ.

Влагалище и шейка матки представляют собой единую анатомо-функциональную систему, поэтому патология этих локализаций редко бывает изолированной. ВПЧ, попадая в нижние отделы генитального тракта женщины, вызывает ПВИ, которая может протекать в различных формах: латентной (отсутствие клинических и морфологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ), субклинической (плоские кондиломы, малые формы поражения многослойного плоского эпителия) и клинической (экзофитные кондиломы, вирусные вульвовагиниты и цервициты, а также цервикальную интраэпителиальную неоплазию и рак шейки матки). Следует отметить и то, что ПВИ часто встречается с другими заболеваниями, передающимися половым путем, и в 71 % наблюдений выявляется как микст-инфекция. При этом ПВИ сочетается с генитальным кандидозом в 33,3 % случаев, с бактериальным вагинозом (БВ) – в 66,7 %, с генитальным герпесом и цитомегаловирусной инфекцией – в 37 %, хламидийной и микоплазменной инфекцией – в 46,3 % [6, 7]. Сочетание ПВИ с другими инфекциями оказывает заметное влияние на клинические проявления, особенности течения, прогноз и устойчивость к терапии [8, 9].

Установлено, что БВ и ПВИ сопровождаются изменением транскрипционного профиля целого ряда иммунных маркеров [10]. Согласно данным ряда ис-

следований, роль БВ в патогенезе ВПЧ-инфекции связана с нарушением выделения IgA [11]. В литературе встречаются данные о наличии взаимосвязи БВ с риском неопластических процессов шейки матки. Так, БВ связан с высоким уровнем облигатных анаэробов и их побочных продуктов (нитрозамины), которые могут привести к ухудшению состава цервикальной слизи, повреждению эпителия, персистенции ВПЧ высокоонкогенного риска и развитию неопластических процессов шейки матки. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН) и рак шейки матки являются наиболее часто встречающимися неопластическими состояниями, ассоциированными с беременностью.

Общепризнанным является и феномен физиологической иммуносупрессии беременных, т.е. подавления естественного иммунитета женщины, когда подавляется как клеточный иммунитет, так и гуморальный, что по своей сути является физиологическим проявлением. Таким образом, индуцируемые воспалительные изменения в нижних отделах половых путей приводят к повышенной восприимчивости к ИППП, ВПЧ в частности, и других воспалительных заболеваний органов малого таза. БВ и ПВИ ассоциированы с целым рядом осложнений беременности, включая ранние и поздние выкидыши, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек [12], низкую массу плода, амнионит, хориоамнионит.

Таким образом, можно предположить, что бактериальный вагиноз при беременности в сочетании с ПВИ увеличивает риск развития осложнений во время гестации и родов, а также способствует более частому инфицированию новорожденных.

Цель исследования – оптимизация тактики ведения беременных с бактериальным вагинозом и папилломавирусной инфекцией, вызванной различными типами вируса папилломы человека путем коррекции местного иммунитета с использованием препарата Виферон (рекомбинантного интерферона-альфа2b).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось проспективно на базе БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска. Нами были изучены 200 беременных женщин с верифицированной с ПВИ в сочетании с БВ, их новорожденных. В исследование не включались женщины с инвазивным и преинвазивным раком шейки матки, ВИЧ-инфекцией, острым и подострым течением ЦМВИ- и ВПГ-инфекцией. Обследованные беременные были разделены на две исследовательские группы. Основную группу (n = 100) составили пациентки с ПВИ в сочетании с БВ, которым на первом этапе проводилась санация влагалища с 13 недель метронидазолом интравагинально по 0,5 г 1 раз в день в течение 7 дней, на втором этапе – иммуномодулирующая терапия препаратом Виферон 500000 МЕ по 1 свече 2 раза в день ректально с 14 недель беременности. Курс терапии сос-

Корреспонденцию адресовать:

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна,
644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3812) 23-02-93; +7-913-620-81-62.
E-mail: kravchenko.en@mail.ru

тавлял 10 дней. Повторный курс иммунотерапии назначали во II триместре в сроке 28 недель беременности. Виферон является разрешенным для применения у беременных препаратом, обладающим выраженной противовирусной и антибактериальной активностью, иммуномодулирующим действием.

Группу сравнения ($n = 100$) составили беременные с ПВИ в сочетании с БВ, которым проводили только курс терапии метронидазолом внутривагинально по 0,5 г 1 раз в день в течение 10 дней.

Всем беременным проводилось обследование в соответствии с приказом № 572-н от 1.11.2012 г. «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: 1) общеклинические; 2) микробиологические: качественный и количественный состав микрофлоры влагалища, цервикального канала, измерение pH влагалища, бактериологическое исследование; для расширенной характеристики состояния микрофлоры влагалища использовали наборы реагентов серии Флороценоз, основанные на применении мультиплексной ПЦР в реальном времени («Ампли Сенс Флороценоз Бактериальный вагиноз-FL»); 3) для верификации высоко- и низкоонкогенных генотипов, вирусной нагрузки ВПЧ использовали метод полимеразной цепной реакции; 4) ультразвуковая диагностика и доплерография с помощью аппаратов «LOGIQ-7 PRO» и «MINDRAY-DC 8»; 5) расширенная кольпоскопия шейки матки; 6) цитологический метод исследования мазков с поверхности шейки матки был проведен и оценен по классификационной системе Bethesda; 7) для выявления факта вертикальной трансмиссии ВПЧ проводился забор аспириатов из верхних дыхательных путей детей сразу после рождения одноразовым аспирационным катетером, присоединенным к медицинскому вакуумному отсосу.

Для статистической обработки качественных признаков использован метод максимального правдоподобия хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера (P). Определяли отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой (ОШ) и 95% доверительный интервал для них (95% ДИ). Перед каждым вычислением достоверности различий между количественными признаками, а также для выбора критерия корреляции оценивали нормальность их распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. В случае ненормального распределения количественных признаков или неравенстве дисперсий применялся U-критерий Манна-Уитни. Для факторов, имеющих биномиальное распределение, дополнительно были рассчитаны 95% доверительные интервалы.

Сведения об авторах:

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

КУКЛИНА Лариса Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kuklinalara@mail.ru

ЦЫГАНКОВА Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: olts74@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе клинико-анамнестических данных у беременных двух групп статистически достоверные различия в возрасте, характере менструальной функции, экстрагенитальной патологии не выявлены. Средний возраст обследованных в основной группе составил $28,1 \pm 1,8$ лет, в группе сравнения — $27,8 \pm 1,6$ лет. Возраст наступления менархе у беременных находился в интервале от 10 до 14 лет и составил в среднем $13,2 \pm 0,9$ лет, что не отличается от возраста наступления менархе в популяции. У большинства пациенток в обеих группах менструальный цикл был регулярным, нерегулярный цикл наблюдался лишь у 8 % женщин основной группы и у 7 % беременных группы сравнения.

Анализ характера репродуктивной функции показал, что количество первобеременных в основной группе составило 29 %, в группе сравнения — 31 %. Искусственные аборты в этих группах встречались практически с одинаковой частотой: 27 % и 29 %, соответственно. Ранние репродуктивные потери в основной группе и группе сравнения составили 25 % и 23 %, что выше показателей спорадического выкидыша в популяции (13-18 %). Внематочная беременность была в анамнезе у 8 % и 7 % пациенток соответственно исследуемым группам, замершая беременность — у 12 % и 10 %.

Экстрагенитальные заболевания у пациенток всех групп были идентичны и не имели достоверных различий. Изучение анамнестических данных показало, что 33 % беременных основной и 34 % женщин группы сравнения перенесли детские инфекционные заболевания. Среди болезней детского возраста отмечались корь, краснуха, ветряная оспа. Заболевания мочевыводящих путей составили соответственно 19 % и 18 %, заболевания дыхательных путей — 69 % и 67 %, сердечно-сосудистые заболевания — 19 % и 17 %. Приведенные данные показывают, что большинство обследованных беременных имеют отягощенный акушерско-гинекологический и общий анамнез.

Цитологическое обследование шейки матки было проведено у всех беременных. В основной группе в 47 наблюдениях (47 %) изменения расценивались как LSIL (интраэпителиальное поражение легкой степени), у 18 женщин (18 %) изменения соответствовали категории HSIL (интраэпителиальное поражение высокой степени), у 15 беременных (15 %) цитология отнесена к классу ASCUS (клетки плоского эпителия неясного значения) и лишь у 20 пациенток (20 %) цитологические мазки соответствовали классу NILM (признаки внутриклеточного поражения отсутствуют). В группе сравнения изменения, расцененные как

LSIL, обнаружены в 45 случаях (45 %), HSIL – у 19 женщин (19 %), ASCUS – у 14 (14 %) и цитологические мазки соответствовали классу NILM у 22 пациенток (22 %).

В процессе анализа данных выявлена высокая частота аномальных кольпоскопических картин шейки матки у беременных как основной (75 %), так и группы сравнения (72 %). Цервициты диагностировали в 52 % и 49 % наблюдений, соответственно, эктопии – в 42 % и 44 %, пунктация (нежная и грубая), мозаика (нежная и грубая), ацетобелый эпителий – в 37 % и 35 %.

Анализ типов ПВИ в группах основной и сравнения показал, что преобладали высокоонкогенные типы (рис.). Статистически значимых различий преобладания того или иного типа в группах не выявлено.

У беременных основной группы после проведенного комбинированного лечения аномальные кольпоскопические проявления отмечались только в 26 % случаев. У пациенток группы сравнения на фоне проводимой терапии не были отмечены статистически значимые различия, характеризующие регресс аномальных кольпоскопических картин внутри группы (46 %).

Пациентки основной группы и группы сравнения были повторно обследованы в 36 недель. По результатам цитологических исследований отмечено, что у женщин основной группы патологические значения

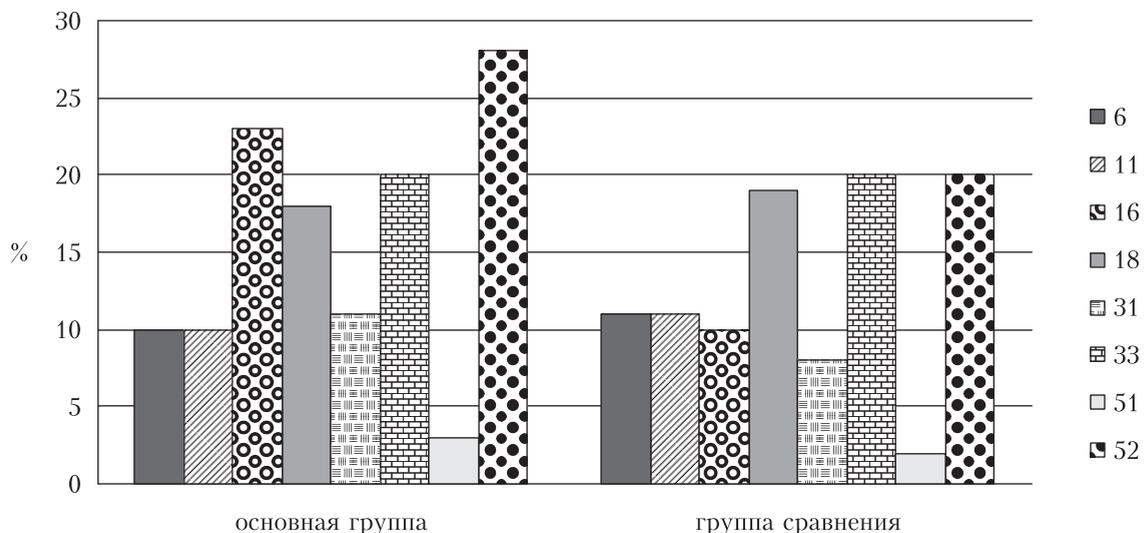
Таблица
Характер аномальных кольпоскопических картин и цитологического исследования шейки матки

Table
The nature of abnormal colposcopic pictures and cervical cytology of the cervix

Результаты	Основная группа (n = 100)		Группа сравнения (n = 100)		P
	До начала лечения	После лечения	До начала лечения	После лечения	
LSIL	47 (47 %)	18 (18 %)	45 (45 %)	22 (22 %)	< 0,05
HSIL	18 (18 %)	3 (3 %)	19 (19 %)	9 (9 %)	< 0,01
ASCUS	15 (15 %)	12 (12 %)	14 (14 %)	21 (21 %)	< 0,05
NILM	20 (20 %)	67 (67 %)	22 (22 %)	48 (48 %)	< 0,01
Аномальная кольпоскопическая картина	75 (75 %)	26 (26 %)	72 (72 %)	46 (46 %)	< 0,01

(HSIL, NILM, ASCUS) регрессировали с 80 % до 33 % ($p < 0,01$), у остальных пациенток наблюдалась стабилизация процесса. В группе сравнения показатели тоже улучшились, но в меньшей степени – с 78 % до 52 % ($p > 0,05$). Аномальная кольпоскопическая картина определялась в основной группе у 75 %, в группе сравнения у 72 %, после лечения эти данные были получены у 26 % и 46 %, соответственно ($p < 0,01$). В группе сравнения у 24 % женщин наблюдался повторный эпизод бактериального вагиноза через 4-7 недель после лечения, в основной группе рецидивов не отмечено ($p < 0,01$).

Рисунок
Распределение типов ВПЧ по группам
Picture
The distribution of HPV types by groups



Information about authors:

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

KUKLINA Larisa Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kuklinalara@mail.ru

TSYGANKOVA Olga Yuryevna, candidate of medical sciences, assistant, department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: olts74@mail.ru

ВЫВОДЫ

В проведенном исследовании анализ показателей, характеризующих выраженность проявлений папилломавирусной инфекции и бактериального ва-

гиноза на фоне беременности показывает, что применение комбинированной схемы лечения с включением иммуномодулирующей терапии препаратом Виферон эффективнее по сравнению с монотерапией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Budanov PV, Strizhakov AN. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of intrauterine infection. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2010; 9(3): 61-71. Russian (Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т. 9, № 3. С. 61-71.)
2. Flora De S, Bonanni P. The prevention of infection-associated cancers. *Carcinogenesis*. 2011; 32(6): 787-795.
3. Kiselev VI. Human papilloma viruses in the development of cervical cancer. М.: «Dimitrejd Grafik Grupp». 2004. 180 p. Russian (Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Компания «Димитрейд График Групп». 2004. 180 с.)
4. Kondrikov N.I. Pathology of the uterus. М.: Prakticheskaja medicina, 2008. (Кондриков Н.И. Патология матки. М.: Практическая медицина, 2008.)
5. Krasnopol'skij VI et al. Papillomavirus infection in girls: Informacionno-metodicheskoe pis'mo. М., 2011. 31 p. Russian (Краснопольский В.И. и соавт. Папилломавирусная инфекция у девочек: Информационно-методическое письмо. М., 2011. 31 с.)
6. Budanov PV, Voronov SV, Aslanov AG. Principles of treatment of papillomavirus infection. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2004; 3(4): 70-75. Russian (Буданов П.В., Вороной С.В., Асланов А.Г. Принципы лечения папилломавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004. Т. 3, № 4. С. 70-75.)
7. Prilepskaja VN, Rogovskaja SI. Possibilities of Isoprinosine in the treatment of chronic cervicitis and vaginitis. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2007; 16(3): 5-9. Russian (Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 16, № 3. С. 5-9.)
8. Balkus JE, Manhart LE, Lee J, Anzala O et al. Periodic Presumptive Treatment for Vaginal Infections May Reduce the Incidence of Sexually Transmitted Bacterial Infections. *J. Infect. Dis*. 2016; 213(12): 1932-1937.
9. Bilardi JE, Walker SM, Temple-Smith M, McNair R et al. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013; 8(9): e74378.
10. Suhih GT, Trofimov DY, Burmenskaya OV, Baimarova GR, Nepsha OS, Donnikov AE et al. Cytokine MRNA gene expression profile in the vaginal smears of reproductive-age women with nonspecific vaginitis and bacterial vaginosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; 7-2: 33-38. Russian (Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С., Донников А.Е. и др. Профиль экспрессии мРНК генов цитокинов в вагинальных мазках женщин репродуктивного возраста при неспецифическом вагините и бактериальном вагинозе // Акушерство и гинекология. 2011. № 7-2. С. 33-38.)
11. St. John E, Mares D, Spear GT. Bacterial vaginosis and host immunity. *Curr. HIV/AIDS Rep*. 2007; (4): 22-28.
12. Kravchenko EN. The outcomes and causes of miscarriage at weeks 22-27 in a large region of Western Siberia. *Health Care of the Russian Federation*. 2008; (5): 42-44. Russian (Кравченко Е.Н. Исходы и причины прерывания беременности в 22-27 недель в крупном регионе Западной Сибири // Здравоохранение Российской Федерации. 2008. № 5. С. 42-44.)

