

Статья поступила в редакцию 23.12.2017 г.

Цыганкова О.Ю., Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Филатова С.И., Савкулич В.Е.  
Омский Государственный Медицинский Университет,  
Городской Клинический Перинатальный Центр,  
г. Омск, Россия

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА КОЛЬПОЦИД В ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

**Цель исследования** – оценить состояние шейки матки в динамике при папилломавирусной инфекции (ПВИ) у женщин, получавших и не получавших лечение кольпоцидом.

**Материал и методы.** После комплексного обследования проводилось сравнение эффективности методов лечения в двух группах сравнения ( $n = 50$  и  $n = 50$ ). Оценивались результаты микроскопического, бактериологического, молекулярно-биологического, цитологического методов и кольпоскопии до и после терапии в группах с использованием и без использования препарата кольпоцид.

**Результаты.** Продемонстрирована высокая (88 %) эффективность терапии ПВИ с применением препарата кольпоцид с оценкой результата через 6 и 12 месяцев. У пациенток, получавших деструктивные методы лечения, в послеоперационном периоде ни в одном из представленных случаев не было осложнений. Эпителлизация протекала под фибриновой плёнкой и была достигнута к 28-30 дню в 100 % случаев.

**Заключение.** Использование вагинального геля на основе липотейхоевой и глициризиновой кислот у пациенток с вирусом папилломы человека (ВПЧ), ассоциированной с патологией шейки матки, даёт возможность ускорить элиминацию ВПЧ, обеспечивает заживление шейки матки после деструктивных методов лечения без рубцевания и кровотечения.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:* ВПЧ ассоциированная патология шейки матки; элиминация вируса; эффективность терапии.

**Tsygankova O.Yu., Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Filatova S.I., Savkulich V.Ye.**  
Omsk State Medical University,  
City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia

**PROSPECTS OF USING THE COMBINED PREPARATION OF COLPOCID IN THE TREATMENT OF CERVICAL PATHOLOGY ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS**

**Purpose of the study** – to assess the state of the cervix in dynamics with papillomavirus infection in women who received and did not receive colpodid treatment

**Subjects and methods.** After a comprehensive examination, the effectiveness of the treatment methods was compared in two comparison groups ( $n = 50$  and  $n = 50$ ). The results of microscopic, bacteriological, molecular-biological, cytological methods and colposcopy were evaluated before and after therapy in groups with and without the usage of the colposide preparation.

**Results.** A high (88 %) efficacy of PVI therapy with the usage of the colposide preparation was demonstrated with an evaluation of the result at 6 and 12 months. In cases where patients were receiving destructive methods of treatment in postoperative period none of the presented cases had complications. Epithelialization had been proceeded under the fibrin film and was achieved by 28-30 days in 100 % of cases

**Conclusion.** The usage of the vaginal gel which is based on lipoteichoic and glycyrrizic acids in cases where patients have had HPV associated with cervical pathology, makes it possible to accelerate the elimination of HPV, provides healing of the cervix after destructive methods of treatment without scarring and bleeding.

*KEY WORDS: HPV associated pathology of the cervix; elimination of the virus; the effectiveness of therapy.*

Рак шейки матки занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин и рассматривается сегодня как патология шейки матки, ассоциированная с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1, 2]. Широкая распространённость папилломавирусной инфекции, частое бессимптомное течение, значительная частота осложнений и рецидивов позволяет рассматривать данную инфекцию как одну из важных и актуальных проблем медицины [3-5].

Целью лечения заболеваний шейки матки является ликвидация очага поражения и тех изменений, которые способствуют его возникновению и поддержанию процесса хронизации. Выбор тактики лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний должен основываться на правильно установленном диагнозе, особенностях морфологии, локализации и размеров поражений, технических возможностях врача, предпочтениях пациентки и ее репродуктивных планах, наличии сопутствующей патологии и т.д. В последние годы достигнут значительный прогресс и существенно расширились возможности в плане лечения патологии шейки матки, как основы профилактики злокачественных поражений данной локализации [6]. При этом стоит отметить, что в целом тактика ведения пациенток стала более щадящей.

Эффективность лечения деструктивными методами, по данным разных авторов, колеблется от 45 % до 97 %, а частота рецидивирования достигает 50 % [7]. Помимо различных методик деструкции, арсенал медикаментозных средств лечения может включать в себя антисептики, антибактериальные и противовирусные препараты для ликвидации воспалительного процесса шейки матки и влагалища, гормональные препараты при сопутствующих нарушениях функции яичников, а также иммуномодуляторы [8-13]. В последние годы появилось много данных об успешном использовании иммуномодулирующих препаратов для лечения папилломавирусной инфекции (интерферона альфа и бета, индукторов интерферона, синтетических иммуномодуляторов, иммуноглобулинов и т.д.) [14].

**Корреспонденцию адресовать:**

ЦЫГАНКОВА Ольга Юрьевна,  
644043, г. Омск, ул. Ленина, 12,  
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.  
Тел.: 8 (3812) 23-02-93; +7-913-964-97-22.  
E-mail: olts74@mail.ru

Адекватная иммунотерапия способствует подавлению активности ВПЧ и его полной элиминации, что снижает частоту рецидивов. Многообразие иммунологических нарушений, особенности ВПЧ вызывают большие сложности в диагностике, лечении и профилактике папилломавирусной инфекции (ПВИ). Исходя из этого, наиболее актуальным и перспективным является поиск и проведение комплексной терапии патологических процессов шейки матки и папилломавирусной инфекции гениталий у женщин с целью профилактики дисплазии и рака шейки матки.

**Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность лечения патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека при использовании вагинального геля кольпоцид.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование и лечение 100 женщин в возрасте 18-40 лет. Всем пациенткам проводилось клиническое обследование с изучением анамнеза, социального статуса, семейного положения. Обследование включало гинекологический осмотр, цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности эндо- и экзоцервикса, микроскопический, бактериологический методы, ВПЧ-тестирование, простую и расширенную кольпоскопию, морфологическое обследование биоптатов шейки матки по показаниям. Заключение цитологических и гистологических исследований осуществлялось согласно системе Бетesda. После комплексного обследования все пациентки с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки были разделены на две группы: основную ( $n = 50$ ) и группу сравнения ( $n = 50$ ).

Всем пациенткам проводилась санация с последующим контролем излеченности. В связи с тем, что ПВИ часто сочеталась с другими сексуально-трансмиссивными заболеваниями, к лечению пациенток подходили поэтапно. На первом этапе проводилось лечение сопутствующей патологии в соответствии с медико-экономическими стандартами, а также клиническими рекомендациями, изложенными в национальном руководстве по гинекологии (2017 г.). Второй этап включал коррекцию микробиоценоза влагалища зубитотиками с последующим проведением контроля излеченности. На третьем этапе по показаниям у 12 пациенток (12,0 %) обеих групп проводилось удаление атипически измененного эпителия на шейке матки.

Выбор локального воздействия на патологический очаг шейки матки производился с учётом возраста, результатов контролей излеченности, данных кольпоскопии, цитологии, гистологии, при этом использовались криодеструкция ( $n = 7$ ), и радиоволновая хирургия ( $n = 5$ ). Лечение проводили в первую фазу менструального цикла, сразу после окончания менструации.

Пациенткам, входящим в основную группу, дополнительно применялся комбинированный препарат на основе липотейхоевой и глицирризиновых кислот — кольпоцид. Введение геля осуществлялось интравагинально 1 раз в сутки в течение 10 дней. В случае проведения хирургического лечения плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки кольпоцид назначался до проведения манипуляции и после деструктивного лечения с третьих суток, всего 10 дней. Пациентки группы сравнения ( $n = 50$ ) оставались под наблюдением без применения кольпоцида.

Кольпоцид представляет собой комплекс натуральных компонентов, обеспечивающих улучшение регенерации, повышение противовирусного иммунитета. Компоненты, входящие в состав кольпоцида, способствуют восстановлению эпителизации при дисплазиях шейки матки и повышению местного противовирусного иммунитета при папилломавирусной инфекции.

Пептидогликаны (РТГ) и липотейхоевая кислота (ЛТА) служат индуктором выработки дефензинов, играющих важную роль в активации собственного антибактериального и противовирусного иммунитета, уменьшают воспалительные реакции, стимулируют процессы регенерации и эпителизации. Эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) стимулирует естественные защитные силы организма и действует в качестве стимулятора иммунитета. Препарат назначался согласно инструкции: по 1 тюбику (5 мл геля) в день интравагинально в течение 10 дней.

Оценка излеченности пациенток с ПВИ гениталий проводилась через 6 и 12 месяцев после окончания проведенной терапии. Критериями оценки результатов являлись: отсутствие атипически измененного эпителия шейки матки по данным объективного осмотра и кольпоскопии, регресс изменений шейки матки и исчезновение признаков активности ВПЧ по данным цитологического исследования, элиминация ВПЧ по результатам ВПЧ-тестирования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток составил 28,7 лет и был полностью сопоставим в обеих группах ( $p > 0,05$ ).

Нормоценоз влагалища отмечался у 12 пациенток (24,0 %) основной группы и у 18 женщин (36,0 %) группы сравнения. В остальных случаях наблюдались изменения микробного состава, проявляющиеся бактериальным вагинозом или неспецифическим вагинитом. При проведении ВПЧ-тестирования и определении вирусной нагрузки по 12 пациенток (24,0 %) в каждой из групп имели результат количества ВПЧ «ниже линейного диапазона измерения данной тест-системы». Количественную нагрузку имели 31 пациентка (62,0 %) основной группы и 26 (52,0 %) группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Папилломавирусная инфекция гениталий чаще всего сочеталась с одной и более инфекциями, передающимися половым путем. Чаще всего встречались хламидийная и микоплазменная инфекция: у 18 и 20 женщин (36,0 % и 40,0 %), генитальный герпес — у 7 и 5 пациенток (14,0 % и 10,0 %) соответственно исследуемым группам ( $p > 0,05$ ). Пациенткам с подтвержденными ИППП было проведено этиотропное лечение согласно криническим рекомендациям.

Выявленная гинекологическая патология статистически достоверных различий в двух группах не показала. Преобладающим большинством нозологичес-

### Сведения об авторах:

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

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

ФИЛАТОВА Светлана Ивановна, врач акушер-гинеколог, высшая квалификационная категория, БУЗОО ГКПЦ, г. Омск, Россия.

САВКУЛИЧ Владимир Евгеньевич, врач акушер-гинеколог, клинический ординатор, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.

### Information about authors:

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

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

FILATOVA Svetlana Ivanovna, obstetrician-gynecologist, highest qualification category, City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia.

SAVKULICH Vladimir Yevgenievich, obstetrician-gynecologist, clinical resident, department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

ких форм в исследуемых группах были наличие специфического и неспецифического вагинита – 72,2 % и 53,8 %, патология шейки матки по данным кольпоскопии (аномальные кольпоскопические картины в виде слабовыраженных поражений, неспецифических признаков и воспаления) – у 72,2 % и 84,6 % пациенток основной и группы сравнения, соответственно.

Результаты цитологического исследования показали: признаки интраэпителиального поражения (SIL) различных степеней тяжести обнаружены у 9 пациенток (18,0 %) основной группы и 7 (14,0 %) – группы сравнения. Таким образом, статистически значимых различий в анамнезе, ВПЧ-тестировании, лабораторном подтверждении ИППП между группами выявлено не было. Эти группы были полностью сопоставимы между собой.

Первая оценка результатов кольпоскопического, цитологического (согласно классификации Бетесда) исследования, ВПЧ-тестирования у пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки осуществлялась через 6 месяцев. ВПЧ методом ПЦР обнаружился у 35 пациенток (70,0 %) основной группы и у 37 (74,0 %) – группы сравнения. У 35,5 % исследуемых (11 женщин) произошло снижение вирусной нагрузки на 35-38 %, у 64,5 % (20 человек) – снижение вирусной нагрузки на 13-17 %. Клинически значимую нагрузку с результатом Ig (ВПЧ на 100 тыс. клеток) > 3 с риском прогрессирования CIN имели 14 пациенток (28,0 %) основной группы и 19 пациенток (38,0 %) группы сравнения.

Учитывая достаточно большое количество пациенток, изначально имевших высокую вирусную нагрузку, проводили оценку через 6 месяцев: в основной группе таких больных осталось 45 %, в группе сравнения – 73 %. Количество пациенток с результатом «ниже линейного диапазона измерения данной тест-системы» стало больше в основной группе (36 пациенток – 72,0 %), чем в группе сравнения (31 – 62,0 %), по сравнению с первоначальными данными ( $p < 0,05$ ). При цитологическом исследовании через 6 месяцев после начала лечения регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки произошёл у 7 пациенток (78,0 %) из 9 получавших кольпоцид и у 4 (57,0 %) – не получавших данный препарат. У двух женщин группы сравнения (4,0 %) осталось интраэпителиальное поражение низкой степени, у одной женщины группы сравнения через 6 месяцев выявлено прогрессирование процесса в стадию LSIL. В результате проведения кольпоскопии аномальные кольпоскопические картины в виде участков ацетобелого эпителия и йод-негативных зон наблюдали у 5 пациенток (10 %) группы сравнения. В группе женщин,

получавших кольпоцид, отмечалось улучшение кольпоскопической картины и аномальные кольпоскопические изменения не были отмечены.

Анализируя данные, полученные при наблюдении пациенток обеих групп в течение года, можно отметить, что отрицательный результат ВПЧ-тестирования был достигнут у 44 пациенток (88,0 %) основной группы и у 35 (70,0 %) группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По данным количественного теста в группе пациенток, получавших кольпоцид, не отмечено клинически значимых нагрузок ВПЧ. При проведении цитологического исследования через 12 месяцев после начала лечения все пациентки, получавшие кольпоцид, имели заключение «цитогрaмма без особенностей», из группы сравнения 4 женщины (8,0 %) имели цитогрaмму «воспаление». В результате проведения кольпоскопии аномальные кольпоскопические картины ни в одной из групп не были отмечены.

Эффективность терапии ПВИ с применением препарата кольпоцид с оценкой результата через 12 месяцев оказалась высокой и составила 88 %. В группе пациенток, не получавших кольпоцид интравагинально, эффективность терапии оказалась ниже и составила 70 % ( $p < 0,05$ ).

Всем пациенткам (12 женщин), получавшим деструктивные методы лечения, в послеоперационном периоде с целью улучшения эпителизации назначался кольпоцид. Ни в одном из представленных случаев не было осложнений послеоперационного периода (отсутствие кровотечений, отсутствие грубых струпов). Эпителизация протекала под фибриновой плёнкой и была достигнута к 28-30 дню в 100 % случаев.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**: кольпоцид обладает противовирусным, регенерирующим, противовоспалительным комплексным действием. Выраженность патологического процесса зависит от количества копий ДНК вируса папилломы человека, выявленных при помощи количественного ВПЧ-теста, и статистически значимо быстрее снижается при применении кольпоцида. Включение этого препарата в комплексную терапию ПВИ у пациенток с патологией шейки матки даёт возможность ускорить элиминацию ВПЧ, обеспечивает заживление шейки матки после деструктивных методов лечения без рубцевания и кровотечения за счет улучшения трофики и регенерации тканей.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о достаточной клинической эффективности и хорошей переносимости препарата кольпоцид при лечении патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Podzolkova NM, Rogovskaja SI, Fadeev IE. Papillomavirus infection: what's new? *Ginekologija*. 2011; 13(5): 39-45. Russian (Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Фадеев И.Е. Папилломавирусная инфекция: что нового? //Гинекология. 2011. Т. 13, № 5. С. 39-45.)
2. Rogovskaja SI. Topical issues of diagnosis and treatment of cervical pathology. *Medicinskie aspekty zdorov'ja zhenshhiny*. 2012; 5(57): 5-8. Russian (Роговская С.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения патологии шейки матки //Медицинские аспекты здоровья женщины. 2012. № 5(57). С. 5-8.)
3. Bebneva TN, Prilepskaja VN. Prevention of cervical cancer: screening (literature review). *Doktor.Ru*. 2009; 6(50): 11-17. Russian (Бибнева Т.Н., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: скрининг (обзор литературы) //Доктор.Ру. 2009. № 6(50). С. 11-17.)

4. Brown D. HPV type 6/11/16/18 vaccine: first analysis of cross-protection against persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and adenocarcinoma in situ (AIS) caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. The 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007, Sep. 17-20.
5. Castellsagu'e X, Diaz M, de Sanjose S et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2006; 98: 303-315.
6. Nazarova EL, Jovdij AV. Treatment of patients with latent form of papillomavirus infection. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2008; 7(5): 47-51. Russian (Назарова Е.Л., Йовдий А.В. Лечение больных латентной формой папилломавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. Т. 7, № 5. С. 47-51.)
7. Protocol of management of patients with cervical pyloriemia high oncogenic risk. *Protokoly vedenija bol'nyh. Infekcii, peredavaemye polovym putem*. М.: N'judiamed, 2011. P. 285-331. Russian (Протокол ведения больных с ПВИ шейки матки высокого онкогенного риска. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Ньюдиамед, 2011. С. 285-331.)
8. Makarov IO, Shemanaeva TV, Sheshukova NA. The experience of using isoprinosine in the treatment of cervical pathology of inflammatory etiology. *Consilium Medicum*. 2010; 13(6): 16-18. Russian (Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Шешукова Н.А. Опыт применения изопринозина в лечении патологии шейки матки воспалительной этиологии // Consilium Medicum. 2010. Т. 13, № 6. С. 16-18.)
9. Mynbaev OA, Eliseeva MJu. Auxiliary immunotherapy of HPV-associated skin and mucous membrane damage (literature review). *Ginekologija*. 2011; 13(3): 32-41. Russian (Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений кожи и слизистых оболочек (обзор литературы) // Гинекология. 2011. Т. 13, № 3. С. 32-41.)
10. Prilepskaja VN, Kostava MN. Possibilities of therapy of papillomavirus infection. *Russian Medical Journal*. 2009; 17(1): 16-19. Russian (Прилепская В.Н., Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции // РМЖ. 2009. № 17(1). С. 16-19.)
11. Solov'ev AM. Immunotherapy with isoprinosine as an adjuvant or independent method of treatment for patients with papilloma viral infection. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2011; (5): 146-151. Russian (Соловьев А.М. Иммунотерапия изопринозином как адьювантный или самостоятельный способ лечения больных папилломавирусной инфекцией // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 5. С. 146-151.)
12. Haitov RM, Haitov MR, Shilovskij IP. Interferons of Type III. *Biology Bulletin Reviews*. 2010; 130(2): 147-153. Russian (Хайтов Р.М., Хайтов М.Р., Шиловский И.П. Интерфероны третьего типа // Успехи современной биологии. 2010. Т. 130, № 2. С. 147-153.)
13. Cygankova OJu, Novikov AI. Infections of the urogenital system and HPV-associated pathology of the cervix. *The Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2009; 6: 50-52. Russian (Цыганкова О.Ю., Новиков А.И. Инфекции органов мочеполовой системы и ВПЧ-ассоциированная патология шейки матки // Клиническая дерматология и венерология. 2009. № 6. С. 50-52.)
14. Andosova LD, Kontorshhikova KN, Kachalina TS. et al. Papillomavirus infection and cervical disease: schoolbook. N-Novgorod: Izd-vo NGMA, 2011. 108 p. Russian (Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Качалина Т.С. и др. Папилломавирусная инфекция и заболевания шейки матки: учебное пособие. Н-Новгород: Изд-во НГМА, 2011. 108 с.)

