



Рисунок 7 — Характеристики усталостной прочности эластичного ИКС: локализация повреждений в запирающем элементе (а), прогнозируемый срок службы ИКС (б)

Заключение

Направленно-армированные материалы на основе синтетических полимеров и эластомеров наиболее перспективны для создания кардиопротезов, эквивалентных природным по геометрическим и деформационным характеристикам. Моделирование деформационных характеристик и анализ усталостной прочности выявил потенциальную работоспособность эластичных запирающих элементов искусственного клапана сердца на основе направленно-армированного полиуретана при условии дальнейшей геометрической и структурной оптимизации с учетом гидролиза в биологически активной среде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Clinical performance of biological and mechanical prostheses / G. J. Fradet [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. — 1995. — Vol. 60, № 2. — P. 453–458.
2. Островский, Ю. П. Хирургия сердца / Ю. П. Островский. — М., 2007. — 576 с.
3. Functional polymeric coatings — from polymer synthesis to heart valve implants to endotracheal tubes / R. Toomey [et al.] // European Cells and Materials. — 2003. — Vol. 6. — P. 24.
4. Static and dynamic mechanical testing of a polymer with potential use as heart valve material / A. F. Aguirre [et al.] // Summer Bioeng. Conf., Florida. — 2003. — P. 1039–1040.
5. Хиженок, В. Ф. Деформационно-прочностные характеристики полимерного протеза клапана сердца / В. Ф. Хиженок, С. В. Шилько // Российский журнал биомеханики. — 2006. — Т. 10, № 4. — С. 47–55.

Поступила 18.02.2010

УДК 616-002.6-006.52-08

СПОСОБ ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ЭНДОВАГИНАЛЬНОЙ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В. Н. Беляковский¹, О. В. Аль-Яхири², А. К. Аль-Яхири²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер

В статье представлены результаты использования интерфероновых суппозиторий по разработанной авторами методике для терапии различных клинических вариантов патологии шейки матки, обусловленных папилломавирусной инфекцией. Оценка результатов проводимой схемы терапии показала ее высокую эффективность. При использовании данного метода отмечена хорошая переносимость, отсутствие как местных, так и общих токсических и аллергических реакций. При этом затраты на лечение в среднем составили 280 тыс. белорусских рублей.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция (ПВИ), вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), патология шейки матки, интерфероны.

ROLE INTERFERONOTHERAPY IN TREATMENT OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION

V. N. Belyakovskiy¹, O. V. Al-Yahiri², A. K. Al-Yahiri²

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Clinical Oncological Center

Presented results of the use vaginal supp. Interferon on designed author to methods for therapy different clinical of various clinical forms of uterine cervix pathology, caused by papilloma virus infection. Evaluation of the results of the employed of therapy scheme has shown its high efficiency. When use given method is noted absence, as local, so and the general allergic reaction. At expenses on treatment 280 000 B. rouble have formed in average.

Key words: human papillomavirus infection, uterine cervix pathology, interferon's.

Папилломавирусная инфекция относится к наиболее распространенным инфекциям, передаваемым половым путем: одним или более типами ВПЧ инфицировано до 50 % взрослых, живущих активной половой жизнью, причем в большинстве случаев генитальная ВПЧ-инфекция у них является нераспознанной, протекающей субклинически или асимптомно. Среди лиц, живущих активной половой жизнью, особенно в возрасте до 30 лет, ВПЧ-инфекция с одинаковой частотой поражает мужчин и женщин. В то же время наиболее серьезные поражения она вызывает у женщин: по данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется 600 тыс. случаев рака шейки матки и, несмотря на проводимое лечение, 45–50 % больных от него умирают [2, 4].

Лечение поражений шейки матки, вызванных ВПЧ, включает: электрокоагуляцию, криотерапию, лазерную терапию, электрохирургическое вмешательство [1, 4]. Наряду с местным лечением и удалением очагов поражения необходимо проведение длительных курсов антивирусной и иммуномодулирующей терапии, т. к. формирование дисплазий является следствием длительной персистенции ВПЧ в клетках эпителия и является прогностическим признаком возможной их малигнизации в очагах поражения и развития рака [2, 4]. Поэтому после удаления дисплазий и эрозий необходимо применение вагинальных свечей с иммуномодулирующими и противовирусными препаратами с целью элиминации ВПЧ. Известны способы комбинированного лечения папилломавирусной инфекции, когда перед проведением локальной деструкции патологических очагов шейки матки внутривлагалищно вводились свечи виферона по 1000000 МЕ 2 раза в день на протяжении 7–10 дней. Частота рецидивирования к 12 месяцу папилломавирусных проявлений составила 26,7 %, в то время как после проведения только деструкции — 46,7 % [4]. Недостатком данного метода является применение одного курса виферона перед проведением деструкции только лишь с целью снижения рецидивирования папилломавирусных проявлений, но не для достижения элиминации папилломавирусов. Другой способ лечения папилломавирусных проявлений, когда перед выполнением криодеструкции кондилом вульвы проводилось подкожное введение ронколейкина по 500000 ЕД через 2–3 дня 5 раз. Недостатком данного метода является также введение ронколейкина только лишь для снижения рецидивирования папиллом [5]. Авторы указывают, что у 36 % пациенток наступала элиминация папилломавирусов, но дальнейшего лечения для увеличения данного эффекта не проводилось. Известен также способ комплексной терапии кондилوماتозных образований аногенитальной области, вызванных виру-

сом папилломы человека. Сущность его состоит в том, что перед и после радиохирургического удаления кондилом и на протяжении года 1 раз в три месяца назначался «Виферон» по 1000000 МЕ в свече ректально на ночь в течение 10 суток [3]. Таким образом, разработка и применение эффективных методов элиминации вирусов папилломы человека является мощным профилактическим мероприятием развития дисплазии и рака наружных половых органов, в первую очередь, у женщин.

Целью исследования явилась разработка методики элиминационного лечения, учитывающая механизм действия интерферонов, а также зависимость жизненного цикла ВПЧ и его размножения в отживающих клетках поверхностного слоя эпителия с физиологическим процессом дифференцировки и смены эпителиальных клеточных элементов слизистых оболочек гениталий.

Обоснование метода лечения (гипотеза)

Проникая через микротравмы, ВПЧ инфицирует стволовые клетки базального слоя, которые становятся постоянным источником инфицирования эпителиальных клеток, проходящих затем последовательные стадии дифференцировки с персистирующим репликативно неактивным вирусом. В инфицированных клетках на начальных стадиях вирусный генетический материал персистирует в эписомальной форме, и клетка способна продуцировать вирусные частицы. Активная сборка зрелых вирусных частиц, их выделение из клеток и почкование происходит в поверхностных отмирающих клетках эпителия. Именно эти участки слизистой инфекционно опасны в отношении контактного заражения. Последовательное размножение ВПЧ в отдельных слоях эпидермиса с окончательным почкованием в отживающих клетках эпителия представляет собой особый случай тесного сопряжения жизненного цикла вируса с физиологическим процессом дифференцировки и смены эпителиальных клеточных элементов эпителия влагалища и шейки матки.

Предлагаемый способ обладает следующими особенностями и связанными с ними преимуществами:

— в середине менструального цикла и начале лютеиновой фазы достигается максимальная эстрогенная насыщенность, способствующая созреванию и дифференцировке поверхностных клеток, что создает условия для размножения вируса;

— противовирусный препарат вводится во влагалище во вторую фазу менструального цикла, что позволяет создать наибольшую концентрацию интерферона непосредственно в пораженных вирусом эпителиальных структурах гениталий и тормозить его размножение;

— под воздействием прогестерона во второй фазе менструального цикла усиливается эксфолиация поверхностных клеток и десквамация поверхностного слоя, в котором содержатся инактивированные вирусы, что способствует элиминации ВПЧ из организма [1];

— эндовагинальное введение суппозитивов создает условие для использования лекарственного препарата сексуальными партнерами одновременно, что делает лечение сексуальной пары более контролируемым, ответственным и дешевым;

— последовательное ежемесячное, а не периодическое, эндовагинальное введение препарата блокирует активность репликации ДНК вируса в парабазальных клетках эпителия, его размножение в поверхностных клетках, что ведет к надежной элиминации ВПЧ.

Таким образом, эндовагинальное введение интерфероновых препаратов в суппозиториях в период максимального насыщения женского организма эстрогенами и последующего прогестеронового влияния блокируют размножение ВПЧ и способствует элиминации ВПЧ с десквамированными поверхностными клетками слизистых гениталий.

Материал и метод исследования

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 80 женщин, обратившихся для обследования и лечения в Гомельский областной клинический онкологический диспансер. Всем пациенткам было проведено элиминационное лечение, в результате которого наступила элиминация ВПЧ.

Клиническое обследование включало сбор жалоб, изучение анамнестических данных, в том числе акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, осмотр наружных половых органов, влагалища, шейки матки на зеркалах, все пациенты обследованы с использованием расширенной кольпоскопии, цитологического, гистологического методов исследования, а также иммунологического метода.

Возраст пациенток составлял от 17 до 68 лет, средний — $28,6 \pm 8,6$ лет. У 24 (30,0 %) из 80 женщин было диагностировано вирусоносительство после выполненной конизации шейки матки по поводу дисплазии 1–3 степени (17 пациенток) и преинвазивного рака (7 человек). У 22 не рожавших больных в возрасте до 25 лет ди-

агностирована CIN 1–3 степени. У остальных 34 пациенток выявлена латентная форма ПВИ.

Наличие инфицирования было доказано путем выявления вирусов полимеразной цепной реакцией. Для генотипирования ВПЧ использовалась полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая выполнялась в ЦНИЛ Гомельского государственного медицинского университета.

Для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ использовались: тест-система «АмплиСенс ВПЧ ВКР-генотип» Московского НИИ эпидемиологии для выявления и дифференцировки ДНК вирусов папилломы человека высокого (16, 18, 45, 56 типов) и среднего (31, 33, 35, 39, 52, 58, 59, 66 типов) канцерогенного риска, а также ПЦР-набор АмплиСенс® FRT ВПЧ ВКР генотип RG4х, предназначенный для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов в эпителии слизистых оболочек методом ПЦР в режиме реального времени, с эндогенным внутренним контролем (участок р-глобинового гена). В качестве исходного материала были использованы цервикальные мазки, которые вносились в пробирки, содержащие 1 мл физиологического раствора.

Методика лечения

Лечение проводилось по разработанной нами методике. Свечи «Виферон» по 1000000 МЕ вводились на ночь в течение 10 дней эндовагинально во вторую фазу менструального цикла за 15–30 минут до полового акта на протяжении последующих менструальных циклов до наступления элиминации вируса папилломы человека.

Результаты и обсуждение

Мы оценили продолжительность вирусоносительства ВПЧ ВКР у всех исследуемых женщин до проведения лечения, они представлены в таблице 1.

По данным таблицы 1 видно, что у 43 % исследуемых женщин вирусоносительство продолжалось более 2 лет, у 11,3 % — более 3 лет. Только у 21,3% женщин носительство ВПЧ продолжалось 6 мес.

Контроль эффективности терапии осуществляли через 1, 3, 6 месяцев и 1 год после начала лечения в соответствии с критериями эффективности.

Элиминация ВПЧ диагностировалась методом ПЦР каждые 3 месяца.

Сроки наступления элиминации ВПЧ представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Продолжительность вирусоносительства ВПЧ ВКР у исследуемых женщин, n-80

Длительность вирусоносительства	Количество женщин	
	n	%
Вирусоносительство продолжительностью 6 мес.	17	21,3 ± 4,6
Вирусоносительство продолжительностью 1 год	24	30,0 ± 5,1
Вирусоносительство продолжительностью 1,5 года	5	6,3 ± 2,7
Вирусоносительство продолжительностью 2 года	15	18,8 ± 4,4
Вирусоносительство продолжительностью 2,5 года	10	12,5 ± 3,7
Вирусоносительство продолжительностью 3 года и более	9	11,3 ± 3,5

Таблица 2 — Сроки наступления элиминации

Срок, мес	Элиминированные от ВПЧ			
	Частота	Процент	Кумулятивная частота	Кумулятивный процент
3	31	38,8 ± 5,5	31	38,8 ± 5,5
6	42	52,5 ± 5,6	73	91,3 ± 3,2
12	7	8,8 ± 3,2	80	100,0

Как следует из таблицы 2, через 3 мес после начало лечения элиминация ВПЧ наступила у 31 (38,8 %) пациентки, у 42 (52,5 %) — через 6 мес, и через 1 год она наступила у 7 (8,8 %) женщин. При учете кумулятивной элиминации отмечается, что к концу 3 месяца у 38,8% женщин наступала элиминация

ВПЧ, в конце 6 месяца уже 91,3 % пациенток были свободны от ВПЧ, а к концу года элиминация наступила у всех (100%) исследуемых женщин.

Проведен анализ результатов элиминации в зависимости от количества элиминационных курсов (таблица 3).

Таблица 3 — Элиминационная терапия в зависимости от количества проведенных курсов

Число элиминационных курсов	Частота	Процент (%)
2	2	2,5 ± 1,7
3	29	36,2 ± 2,1
4	8	10,0 ± 3,4
5	7	8,8 ± 3,2
6	27	33,8 ± 5,3
7	2	2,5 ± 1,7
8	1	1,3 ± 1,2
9	2	2,5 ± 1,7
12	2	2,5 ± 1,7

Как видно из таблицы 3, у 36,2 % пациенток элиминация наступила после приема 3 курсов антивирусной терапии, у 33,8 % — после приема 6, у 10,0 % — после 4, у 8,8 % — после 5 курсов. Исходя из вышеизложенного, почти у половины (48,8 %) пациенток элиминация ВПЧ наступила после проведения 3–4 курса разработанной нами антивирусной интерфероновой терапии.

У 22 пациенток с дисплазией шейки матки 1–3 степени на фоне лечения отмечалось уменьшение степени дисплазии вплоть до исчезновения ее после наступления элиминации ВПЧ.

Побочные действия проведенной схемы лечения в виде зуда во влагалище во время полового акта развились у 2 (2,5%) пациенток.

Мы провели анализ стоимости элиминационного лечения в текущих отпускных ценах препарата «Виферон» в дозировке 1000000 МЕ. Среднее количество свечей на одну пациентку составило 38,8±1,7 (4 упаковки по 10 свечей).

Затраты на лечение больных мы рассчитывали исходя из стоимости 1 упаковки, содержащей 10 свечей по 1000000 МЕ, которая составила 70 тыс. белорусских рублей. Исходя из полученных данных, затраты на лечение в среднем составили 280 тыс. белорусских рублей.

Выводы

Применение свечей «Виферон» эндовагинально во вторую фазу менструального цикла приводит не только к элиминации папилломавирусной инфекции у женщин, но регрессии ВПЧ ассоциированной CIN 1–3 степени.

Предлагаемый метод элиминации ВПЧ может быть использован в качестве альтернативного у инфицированных стабильных сексуальных партнеров, а также после применения инвазивных методов лечения вирусассоциированной и фоновой патологии шейки матки в условиях инфицирования ВПЧ ВКР.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беляковский, В. Н. Лечение больных дисплазией шейки матки химиотерапевтическим и хирургическим методами: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / В. Н. Беляковский. — Гомель, 1995. — 100 с.
2. Киселев, В. И. Взаимосвязь вирусных инфекций, передаваемых половым путем, и онкологических заболеваний урогенитального тракта / В. И. Киселев, Г. А. Дмитриев, А. А. Кубанова // Вестн. дерматол. — 2000. — № 6. — С. 20–23.
3. Способ комплексного лечения кондилом наружных половых органов / О. В. Почтаренко [и др.] // Врач и аптека XXI века. — 2007. — № 3. — С. 28–29.
4. Роговская, С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С. И. Роговская. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2005. — 144 с.
5. Семенов, Д. М. Лечение различных клинических вариантов папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста / Д. М. Семенов // Онкологический журнал. — 2007. — № 3. — С. 24–29.