

doi: 10.17116/rosakush20161632-2

## Оптимизация лечения цервицитов в раннем репродуктивном возрасте с помощью локальной цитокинотерапии

Д.м.н., проф. А.Б. ХУРАСЕВА<sup>1</sup>, д.м.н. А.Х. ГАЙДАРОВА<sup>3</sup>, М.И. МАНЖОСОВА<sup>3</sup>,  
д.м.н., проф. С.И. РОГОВСКАЯ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. Г.А. Лазарева) ФПО ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Минздрава России, Курск, Россия; <sup>2</sup>кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. Н.М. Подзолкова) ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>отдел гинекологии ФГБУ (зав. — д.м.н. А.Х. Гайдарова) «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Цель исследования** — оценка эффективности локальной цитокинотерапии при лечении женщин раннего репродуктивного возраста с цервицитами. **Материал и методы.** Представлены результаты исследования эффективности локальной цитокинотерапии при лечении цервицитов у 70 нерожавших женщин репродуктивного возраста 19—25 лет с клиническими и лабораторными признаками цервицита. В 1-ю группу вошли 32 женщины, получавшие базовую противовоспалительную терапию, во 2-ю — 38 женщин, получавших, кроме базовой терапии, отечественный иммуностропный препарат суперлимф. Использованы клинические, лабораторные, кольпоскопические методы обследования. **Результаты.** Отмечено достоверное улучшение оцениваемых клинических параметров в обеих группах. Выявлена более высокая эффективность терапии во 2-й группе. В 1-й группе через 3 мес имел место рецидив симптомов у 31,3±8,2% женщин, во 2-й — у 5,3±3,6% ( $p_{1-2}<0,01$ ). **Заключение.** Иммуностропный препарат Суперлимф способствует устранению патологических нарушений локальных иммунорегуляторных механизмов, позволяет избежать рецидивирования воспалительного процесса, снизить риск реализации дисплазии эпителия на фоне хронического цервицита.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

*Ключевые слова:* патология шейки матки, цервицит, локальная цитокинотерапия, суперлимф.

### Optimization of local cytokine therapy for cervicitis at an early reproductive age

Prof. A.B. KHURASEVA, MD<sup>1</sup>, A.KH. GAIDAROVA, MD<sup>3</sup>; M.I. MANZHOSOVA<sup>3</sup>; Prof. S.I. ROGOVSKAYA, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Department of Gynecology, Russian Research Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Objective** — to evaluate the efficiency of local cytokine therapy in early reproductive-aged women with cervicitis. **Material and methods.** The results of investigating the efficiency of local cytokine therapy for cervicitis were analyzed in 70 nulliparae of reproductive age 19—25 years with clinical and laboratory signs of this condition. Group 1 included 32 women who received basic anti-inflammatory therapy; Group 2 consisted of 38 women who took the Russian immunotropic drug Superlymph in addition to the basic therapy. Clinical, laboratory, and colposcopic examinations were used. **Results.** A significant improvement in the rated clinical parameters was noted in both groups. The therapy in Group 2 was found to be more highly effective. Following 3 months, there was a relapse in 31.3±8.2% of the women in Group 1 and 5.3±3.6% in Group 2 ( $p_{1-2}<0.01$ ). **Conclusion.** The immunotropic drug Superlymph contributes to the elimination of impaired local immunoregulatory mechanisms and allows avoidance of recurrent inflammation and a reduction of the risk of epithelial dysplasia in the presence of chronic cervicitis.

The authors declare no conflicts of interest.

*Keywords:* cervical pathology, cervicitis, local cytokine therapy, Superlymph.

Проблема патологии шейки матки и, в частности, ее воспалительные изменения остаются актуальными в настоящее время, поскольку отмечается рост числа хронических цервицитов, а также имеет место опасность развития злокачественных процессов с неблагоприятным исходом.

Этиологические факторы воспалительных процессов в экзо- и эндоцервиксе могут быть представлены как неспецифическими факультативно-анаэробными грамположительными микроорганизмами (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *M. hominis*, *U. urealiticum* и др.), так и

специфическими возбудителями (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, трихомонады, вирусы и др.) [1].

Значительное число наблюдений цервицитов (40—50%) обусловлено бактериальным инфицированием [2]. Однако следует признать тот факт, что на современном этапе преобладают не мономикробные, а смешанные аэробно-анаэробные и вирусные ассоциации микроорганизмов [3].

Проявления воспалительной реакции во многом зависят от исходного состояния эпителия шейки матки. В

**Таблица 1. Этиологические факторы цервицитов в сравниваемых группах (%)**

Этиологический фактор	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=38)		Всего (n=70)	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Аэробно-анаэробные ассоциации	10	31,3±8,2	13	34,2±7,7	23	32,9±5,6
Ассоциированные с вирусами (ВПЧ, ВПГ, ЦМВ)	7	21,9±7,3	5	13,2±5,5	12	17,1±4,5
Бактериально-вирусные ассоциации	15	46,9±8,8	20	52,6±8,1	35	50,0±6,0

**Таблица 2. Клинические варианты цервицитов в сравниваемых группах (%)**

Клинический вариант	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=38)		Всего (n=70)	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Экзоцервицит в сочетании с вагинитом	20	62,5±8,6	23	60,5±7,9	43	61,4±5,8
Экзоцервицит в сочетании с эндоцервицитом	4	12,5±5,8	5	13,2±5,5	10	14,3±4,2
Экзоцервицит в сочетании с эктопией/LSIL цилиндрического эпителия на экзоцервиксе	8	25,6±7,7	10	26,3±7,1	23	26,4,0±5,9

раннем репродуктивном возрасте эпителий шейки матки особенно восприимчив к внедрению и персистенции инфекционного агента, так как имеется физиологическая эктопия цилиндрического эпителия [4].

Необходимо также помнить, что воспаление экзо- и эндоцервикса способно затруднять проведение полноценного обследования, имитируя при цитологическом исследовании картину клеточной атипии, поэтому все морфологические исследования следует проводить после ликвидации воспалительного процесса.

Своевременная комплексная этиотропная терапия экзо- и эндоцервикса очень важна, так как рецидивирование воспалительного процесса приводит к развитию хронического цервицита и, в свою очередь, запускает механизм мутации ДНК, провоцируя возникновение злокачественных процессов [5].

Реализация любого доброкачественного заболевания шейки матки в онкологическую патологию зависит не только от наличия повреждающего фактора, но находится в тесной взаимосвязи с состоянием местного и общего иммунитета. Нарушать иммунное равновесие в репродуктивной системе способны как бактериальные, так и вирусные агенты, но в большей степени это присуще вирусным инфекциям, и особенно вирусу папилломы человека (ВПЧ).

Опираясь на данные о действии компонентов воспаления, можно объяснить повреждение клеток эпителия шейки матки с одной стороны непосредственно воздействием инфекционного агента, с другой — опосредованно выделяемых эндо- и экзотоксинов. В совокупности с вторичной иммунной недостаточностью происходит изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Создается порочный круг, разорвать который в состоянии только целенаправленная патогенетически обоснованная терапия, способная нормализовать иммунный ответ. Именно этим требованиям сегодня отвечает цитокинотерапия [2].

Цель исследования — оценка эффективности локальной цитокинотерапии при лечении женщин раннего репродуктивного возраста с цервицитами.

## Материал и методы

Группу обследования составили 70 молодых нерожавших женщин от 19 до 25 лет, средний возраст 22±3 лет. Пациентки были отобраны методом случайной выборки, по факту обращения на прием к гинекологу в двух клини-

ческих центрах. На основании проведенного клинического, лабораторного и кольпоскопического обследования был установлен диагноз цервицит. Цитологическое исследование соскоба с эндоцервикса и экзоцервикса проводили до лечения и после него через 1 и 3 мес. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) все пациентки были обследованы на наличие инфекций, передающихся половым путем (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы) и вирусные поражения гениталий (ВПГ, ВПЧ).

Из исследования были исключены пациентки с наличием специфических инфекций, передаваемых половым путем (гонорея, хламидиоз, трихомониаз, сифилис), с тяжелой экстрагенитальной патологией (сахарный диабет, нарушение функции щитовидной железы), принимавшие противовирусные или иммуномодулирующие препараты в течение последних 6 мес, а также беременные. На протяжении всего исследования с целью контрацепции женщины использовали барьерные методы (презерватив).

Пациентки, включенные в исследование, были разделены методом случайной выборки на две группы: в 1-ю группу вошли 32 женщины, получавшие только базовую комплексную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями (местные комплексные антибактериальные свечи, системную антибактериальную терапию в соответствии с выделенным возбудителем и чувствительностью к антибактериальным препаратам, фунгостатические средства и препараты, направленные на восстановление микробиоценоза влагалища) [6]. Пациентки 2-й группы (n=38), кроме аналогичной базовой комплексной терапии, использовали отечественный иммуотропный препарат Суперлимф, в состав которого входит стандартизированный комплекс цитокинов. Препарат назначали сразу после антибактериальной терапии по 1 свече вагинально, продолжительность курса локальной цитокинотерапии составляла 10 дней. Обе группы были сопоставимы по возрасту, акушерско-гинекологическому анамнезу, экстрагенитальной патологии и характеру воспалительного процесса.

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась на основании клинических, лабораторных и кольпоскопических данных через 1 нед, 1 и 3 мес после проведенного лечения.

Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики с использованием прикладных программ Microsoft Office Excel 2010. Вычисляли среднее значение (*M*), среднеквадратическое отклонение (*σ*),

Таблица 3. Клиническая эффективность терапии цервицита в сравниваемых группах (M±m, %).

Симптом	1-я группа (n=32)				2-я группа (n=38)			
	до лечения	через 1 нед после лечения	через 1 мес после лечения	через 3 мес после лечения	до лечения	через 1 нед после лечения	через 1 мес после лечения	через 3 мес после лечения
Патологические бели	84,4±6,4	18,8±6,9	15,6±6,4	31,3±8,2	78,9±6,6	13,2±5,5	7,9±4,4	5,3±3,6
Диспареуния	31,3±8,2	18,8±6,9	15,6±6,4	6,3±4,3	34,2±7,7	15,8±5,9	2,6±2,6	2,6±2,6
Зуд, жжение	25,0±7,7	9,4±5,2	6,3±4,3	12,5±5,8	23,7±6,9	5,3±3,6	2,6±2,6	2,6±2,6
Увеличение количества лейкоцитов в мазке	84,4±6,4	9,4±5,2	6,3±4,3	15,6±6,4	78,9±6,6	5,3±3,6	2,6±2,6	2,6±2,6
Обнаружение вирусов методом ПЦР	21,9±7,3	18,8±6,9	18,8±6,9	18,8±6,9	13,2±5,5	10,5±5,0	5,3±3,6	2,6±2,6
Цитологическое исследование экцервика — цервицит	100,0±0,0	18,8±6,9	18,8±6,9	18,8±6,9	100,0±0,0	13,2±5,5	7,9±4,4	2,6±2,6
Цитологическое исследование эндоцервикса — цервицит	12,5±5,8	9,4±5,2	9,4±5,2	9,4±5,2	13,2±5,5	5,3±3,6	2,6±2,6	2,6±2,6
Кольпоскопическая картина цервицита	100,0±0,0	15,6±6,4	15,6±6,4	18,8±6,9	100,0±0,0	7,9±4,4	2,6±2,6	2,6±2,6
Эктопия шейки/LSIL	25,0±7,7	25,0±7,7	18,8±6,9	18,8±6,9	26,3±7,1	26,3±7,1	10,5±5,0	2,6±2,6

ошибку средней арифметической ( $m$ ). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали простой критерий Стьюдента ( $t$ ). Уровень достоверности  $p < 0,05$  был принят как статистически значимый.

## Результаты и обсуждение

Основным клиническим проявлением в обследуемых группах были патологические бели, частота которых на момент обращения к гинекологу достигала в 1-й и 2-й группах соответственно 84,4±6,4 и 78,9±6,6%. На втором месте по распространенности у пациенток с цервицитом была диспареуния, которую отмечала каждая третья пациентка (31,3±8,2 и 34,2±7,7%). На зуд и жжение в области половых органов жаловались соответственно 25,6±7,7 и 23,7±6,9% пациенток.

Верифицированные возбудители воспалительного процесса шейки матки у обследованных пациенток были представлены следующим образом (табл. 1): смешанные аэробно-анаэробные ассоциации микроорганизмов диагностированы соответственно в 1-й и во 2-й группах в 31,3±8,2 и 34,2±7,7%; цервициты, ассоциированные с вирусами (ВПЧ, ВПГ, ЦМВ) имели место у 21,9±7,3 и 13,2±5,5% пациенток; тогда как сочетанный бактериально-вирусный этиологический фактор встречался наиболее часто — у 46,9±8,8 и 52,6±8,1%. В целом, достоверно чаще, а именно у каждой второй пациентки с цервицитом имел место сочетанный бактериально-вирусный этиологический фактор, у каждой третьей (32,9±5,6%) — смешанные аэробно-анаэробные ассоциации микроорганизмов, и в 17,1±4,5% — цервициты, ассоциированные с вирусами (ВПЧ, ВПГ, ЦМВ). Это согласуется с современными представлениями о роли сочетанных возбудителей в возникновении цервицитов [3, 7, 8].

Анатомические особенности, а именно близость расположения и аналогичный спектр возбудителей, способствуют тому, что экзоцервицит может сочетаться с неспецифическим вагинитом [9]. По нашим данным, число случаев экзоцервицита в сочетании с вагинитом достигало 61,4±5,8%, тогда как экзоцервицит в сочетании с эндоцервицитом встречался гораздо реже — в 14,3±4,2%. Экзоцервицит в сочетании с эктопией цилиндрического эпителия на экзоцервиксе был диагностирован у 26,4±5,9% обследованных пациенток. Известно, что цервицит предрасполагает к персистенции эктопии цилиндрического эпителия на шейке матки, что может способствовать реализации дисплазии эпителия. Как показано в табл. 2, сочетание эктопии с цитологическими и кольпоскопическими признаками LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени выраженности), наблюдалось у 8 и 10 пациенток соответственно.

Динамика клинической эффективности терапии цервицита в сравниваемых группах представлена в табл. 3. По данным как субъективного, так и объективного анализа, эффективность проводимой терапии была более высокой во 2-й группе, где пациентки вместе с базовой комплексной терапией применяли иммуностропный препарат — суперлимф.

В целом, после окончания лечения отмечено достоверное ( $p < 0,01$ — $p < 0,001$ ) улучшение практически всех оцениваемых клинико-лабораторных параметров в обеих группах (патологические бели, количество лейкоцитов в

мазке, наличие цервицита на экзоцервиксе по результатам цитологического исследования, кольпоскопическая картина цервицита). Достоверных различий в основном не наблюдалось сразу после проведенной терапии при сравнении субъективных жалоб (диспареуния, зуд и жжение в области половых органов), а также тех параметров, которые требуют более длительного восстановительного периода (элиминация вирусов, эпителизация эктопии шейки матки).

Так, через 1 нед и 1 мес после проведенного лечения доля женщин с патологическими белыми снизилась по сравнению с исходными данными в 1-й группе соответственно в 4,5 и 5,4 раза, а во 2-й группе — в 6 и 10 раз. Тем не менее в 1-й группе через 3 мес после лечения имел место рецидив симптомов и у каждой третьей пациентки (31,3±8,2%), вновь диагностированы патологические выделения из половых путей, тогда как во 2-й группе наличие белей было отмечено только у 5,3±3,6% ( $p_{1-2}<0,01$ ).

Важно отметить, что использование локальной цитотерапии в составе комплексного лечения при цервицитах способствовало полной элиминации вирусов во 2-й группе у 4 из 5 пациенток. Через 3 мес после проведенной терапии во 2-й группе число пациенток с верифицированной методом ПЦР вирусной инфекцией было достоверно меньше (18,8±6,9% против 2,6±2,6%;  $p_{1-2}<0,05$ ).

Полное восстановление многослойного плоского эпителия на шейке матки после курса проведенной терапии констатировано в 1-й группе — у 2 из 8 женщин, во 2-й группе при кольпоскопии эпителизация многослойным плоским эпителием диагностирована практически у всех пациенток — у 9 из 10. У тех пациенток, где не было полной эпителизации зоны эктопии, при онкоцитологическом исследовании выявлен цилиндрический и метapластический эпителий без признаков атипии. При динамическом обследовании через 3 мес после проведенного лечения эктопия цилиндрического эпителия или LSIL диагностированы достоверно реже в той группе, где применяли суперлимф (18,8±6,9 против 2,6±2,6%;  $p_{1-2}<0,05$ ).

Таким образом, в комплексной терапии цервицитов наряду с этиотропным лечением достойное место занимает локальная цитотерапия с помощью суперлимфа.

## Выводы

Препарат Суперлимф способствует устранению патологических нарушений локальных иммунорегуляторных механизмов и тем самым позволяет избежать затяжного течения и рецидивирования воспалительного процесса, снизить риск реализации дисплазии эпителия на фоне хронического цервицита.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Диагностика, профилактика и лечение папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. Учебное пособие.* Под ред. Сухих Г.Т., Аполихиной И.А., Лопатиной Т.В., Роговской С.И., Уваровой Е.В., Павлович С.В., Денисовой Е.Д. М. 2010;47. [Diagnostika, profilaktika i lechenie papillomavirusnoi infektsii genitalii u zhenshchin. *Uchebnoe posobie.* Eds. by Sukhikh GT, Apolikhina IA, Lopatina TV, Rogovskaya SI, Uvarova EV, Pavlovich SV, Denisova ED. *Uchebnoe posobie.* M. 2010;47. (In Russ.)].
2. Корева Н.В., Доброхотова Ю.Э. Применение локальной цитотерапии в акушерско-гинекологической практике. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013;5:13:99-104. [Koreeva NV, Dobrokhotova YuE. Use of local cytokine therapy in obstetric/gynecologic practice. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2013;5:13:99-104. (In Russ.)].
3. Роговская С.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения патологии шейки матки. *Медицинские аспекты здоровья женщины.* 2012;5:57:5-8. [Rogovskaya SI. Current problems in the diagnosis and treatment of cervical pathology. *Meditinskiiye aspekty zdorov'ya zhenshchiny.* 2012;5:57:5-8. (In Russ.)].
4. Яковлева С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В. *Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации.* Издательство Престо. 2014;121. [Yakovleva SV, Sidorenko SV, Rafal'skii VV, Spichak TV. *Strategiya i taktika ratsional'nogo primeneniya antimikrobykh sredstv v ambulatornoi praktike: Rossiiskie prakticheskie rekomendatsii.* [Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial drugs in outpatient practice: Russian practical recommendations]. Izdatel'stvo Presto. 2014;121. (In Russ.)].
5. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Иммунология генитальных инфекций и неоплазии. В кн.: *Шейка матки, влагалище, вульва: Руководство для практикующих врачей.* Под ред. Роговской С.И., Липовой Е.В. М.: Status praesens. 2016;460-515. [Shul'zhenko AE, Zuiikova IN. Immunology of genital infections and neoplasia. In book: *The cervix of the uterus, vagina, vulva: Manual for practitioners.* Eds. by Rogovskaya SI, Lipatova EV. Moscow: Status Praesens. 2016;460-515. (In Russ.)].
6. Valente AL, Schroeder B, Shriver CD, Henning JD, Ellsworth RE. Chronic Inflammation in Cancer: The Role of Human Viruses *Advances in Tumor Virology. Review.* 2015;5:1-11. doi: 10.4137/ATV.S19779
7. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии.* Под ред. Радзинского В.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015;1054. [Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. Ed. by Radzinskii VE. M.: GEOTAR-Media. 2015;1054. (In Russ.)].
8. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Доброкачественные заболевания шейки матки. В кн.: *Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для практикующих врачей.* Под ред. Роговской С.И., Липатовой Е.В. М.: Status praesens. 2016;460-515. [Rogovskaya SI, Bebneva TN. The good quality diseases of cervix of the uterus. In book: *The cervix of the uterus, vagina, vulva. Manual for practitioners.* Eds. by Rogovskaya SI, Lipatova EV. M.: Status Praesens. 2016;460-515. (In Russ.)].
9. Роговская С.И. Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология. *Consilium medicum.* 2014;16:6:51-55. [Rogovskaya SI. Vaginal and cervical microbiocenosis pathology. *Consilium medicum.* 2014;16:6:51-55. (In Russ.)].