

УДК 618.16-002.181-085.849.19

Бычкова О.С.^{1,2}, [Картелишев А.В.]¹, Коколина В.Ф.², Демина О.М.²

Эффективность этапного комбинированного фармаколазерного лечения и профилактики кондилом аногенитальной области у детей и подростков

Bichkova O.S., [Kartelishv A.V.], Kokolina V.F., Demina O.M.

Effectiveness of staged combined pharmacolaser therapy and condyloma prevention

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

² ФДПО ФГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Цель: оценка терапевтической противорецидивной эффективности этапной комбинированной лазерной технологии и сочетанного противовирусного воздействия в комплексном лечении аногенитальных кондилом (АГК) у детей и подростков. **Материалы и методы.** Проведен клинико-лабораторный анализ результатов новой технологии лечения АГК у 135 детей и подростков в возрасте от трех месяцев до 18 лет с давностью заболевания до 4 лет, ранее безуспешно лечившихся традиционными методами. Пациенты были распределены в 3 группы: I группа – 30 пациентов, которым проведена лазерная деструкция (ЛД); II группа – 30 пациентов, которым проведена ЛД с последующей низкоинтенсивной лазерной терапией (НИЛТ); III группа – 75 пациентов, которым была применена комбинация ЛД + НИЛТ + противовирусные препараты. Контролем служили 30 здоровых детей. Дизайн исследования включал в себя: период обследования – 1 неделя; лечебный период – 4–6 недель (с 1-й по 4–6-ю неделю); период наблюдения и оценки отдаленных результатов через 27 и 54 недели. **Результаты.** Высокая эффективность новой комбинированной терапии, примененной у пациентов III группы, доказана резким снижением после ее проведения частоты рецидивов АГК. Так, по сравнению с результатами традиционного метода лечения в I группе наблюдения удалось снизить рецидивы болезни лишь до 49%, во II – только до 25,8%, а в III – до 11,4% пролеченных детей. При этом эти рецидивы АГК именно в III группе были существенно менее выраженными как по клиническим проявлениям, так и по данным оценки иммунного статуса больных. **Выводы:** наиболее существенными преимуществами перед традиционным лечением девочек с АГК обладает инновационный вариант, примененный в III группе пациентов в виде курсовой комбинированной фармаколазерной терапии, включающей применение противовирусных препаратов, что обусловлено большей полнотой коррекции свойственных АГК иммунодефицитарных сдвигов и делает этот вариант технологии целевым методом выбора. Способ отличается медицинской безопасностью, оперативностью получения результата в реабилитации больных, стабильностью, отсутствием побочных эффектов, пролонгацией достигнутого эффекта и резкого сокращения рецидивов заболевания. Это делает целесообразным широкое внедрение новой технологии в гинекологическую и педиатрическую практику. **Ключевые слова:** кондиломы аногенитальной области, низкоинтенсивная лазерная терапия, противовирусное лечение.

Purpose: To assess therapeutic antirecurrent effects of a staged combined laser technique as well as a combined antiviral therapy in the comprehensive treatment of anogenital condylomas (AGC) in children and teenagers. **Materials and methods.** Clinical and laboratory findings were used for analyzing results of a new laser technology applied in 135 children and adolescents aged from 3 months till 18 years with AGC which lasted up to 4 years and, the previous treatment with traditional therapy was ineffective. Patients were divided into 3 groups: group I (30 patients) who had laser destruction (LD); group II (30 patients) – LD with low-level laser therapy (LLLT) to follow; group III (75 patients) – combined therapy with LD + LLLT + antiviral drugs. In the control group, there were 30 healthy children. The study design included: examination – for one week; therapy – for 4–6 weeks (from 1 to 4–6 weeks); follow-up period and evaluation of long-term outcomes in 27 and 54 weeks. **Results.** A sharp decrease of AGC recurrences in patients from group III has proved a high efficiency of the new combined therapy. Thus, if to compare with patients treated with traditional therapy, in group I the recurrence rate decreased only up to 49%; in group II – up to 25.8% while in group III – up to 11.4%. Moreover, AGC recurrences in group III were much less pronounced both clinically and immunologically. **Conclusion:** An innovative approach applied in group III in the form of a combined pharmacolaser therapy course which included antiviral preparations has shown much better results in treating girls with AGC as compared to traditional treatment. It may be explained by more complete correction of immunodeficiency shifts typical for AGC. So, the discussed technique may be a targeted method of choice. The proposed technique is medically safe, stable, with good rehabilitation results; it has no side effects too. Besides, the obtained effect lasts for a long time. One can also see a sharp reduction in the recurrence incidence. All the mentioned advantages allow to implement the discussed new technique widely in gynecological and pediatric practices. **Keywords:** anogenital warts, low-level laser therapy, antiviral treatment.

Введение

Большое внимание исследователей разных специальностей (педиатров, акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, хирургов) к вопросам эффективного лечения заболеваний, обусловленных или ассоциированных с вирусами папилломы человека (ВПЧ), в частности аногенитальных кондилом (АГК), объясняется неуклонным ростом их распространенности, высокой контагиозностью, доказанностью онкогенности, упорным, склонным к рецидивированию течением, и к сожалению,

неудовлетворительными результатами терапии общепринятыми средствами [1, 3, 5, 8, 15]. В последние годы регистрируют существенное нарастание частоты АГК, рассматриваемое, в частности, как результат ВПЧ-инфицирования ребенка больными родителями, в том числе при беременности, и именно поэтому проблема особенно актуальна в детском и подростковом возрасте, и в первую очередь у девочек и девушек [3, 11, 12, 14, 16].

Существующие методы лечения АГК у детей и подростков являются недостаточно эффективными, облада-

ют множеством побочных эффектов, дают только кратковременный терапевтический эффект, а некоторые из них недопустимы к применению у детей [2–4, 6, 7, 10, 13, 15]. Одним из традиционных методов терапии на сегодняшний день является сочетание лазерной деструкции с назначением одного из препаратов иммунокоррекции как менее безопасный и лишенный ряда побочных эффектов способ, с возможностью использования у детей, однако и на его фоне наблюдаются нередкие рецидивы и осложнения ВПЧ-инфекции [3, 9].

Данные литературы свидетельствуют, что высокоэффективных, в том числе противорецидивных, средств и методов этиотропного лечебного воздействия при папилломавирусных поражениях в области гениталий до настоящего времени не существует.

Цель: оценка терапевтической противорецидивной эффективности этапной комбинированной лазерной технологии и сочетанного противовирусного воздействия в комплексном лечении АГК у детей и подростков.

Материалы и методы исследования

Для достижения намеченной цели выполнен отбор, динамическое наблюдение и клиничко-лабораторное обследование 165 детей и подростков в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, из них 135 (15 мальчиков и 120 девочек) с АГК. Контрольную группу составили 30 здоровых детей.

Исследования проводились в отделениях лазерной хирургии и гинекологии ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (главный врач – д. м. н. профессор Н.Н. Ваганов) и на кафедре акушерства и гинекологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (зав. кафедрой – академик РАН, профессор Г.М. Савельева).

Все пациенты с подтвержденной АГК были разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения.

I группу наблюдения составили 30 детей и подростков с АГК, получивших лечение по поводу кондилом с помощью лазерной деструкции Nd:YAG-лазером с длиной волны излучения 1064 мкм.

II группа была представлена 30 больными, пролеченными с помощью такой же лазерной деструкции и последующей низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ) He-Ne-лазером с длиной волны излучения 632 мкм, а в послеоперационном периоде – дополнительным курсом НИЛТ.

III группа – 75 пациентов, получивших комбинированное лечение, состоящее из трех этапов: первый этап – **подготовительный** – представлял собой предоперационную неспецифическую противовирусную терапию препаратами интерферона альфа 2b (ИФН- α 2b) в виде свечей Генферон Лайт 10-дневным курсом в возрастной дозировке (у детей до 7 лет Генферон Лайт в свечах в дозе 125 тыс. МЕ., старше 7 лет – в дозе 250 тыс. МЕ – по 1 свече утром и вечером с 12-часовым перерывом). Местно на патологические очаги назначался препарат глицирризиновой кислоты (в виде Эпиген-интим спрея) до 6 раз в день в течение 4–6 недель до предполагаемой лазерной деструкции. Второй этап – **лечебный** (4–6-я неделя) – представлял собой комбинированную лазерную

терапию, заключающуюся в лазерной деструкции кондилом Nd:YAG-лазером и лазерной терапии He-Ne-лазером в послеоперационном периоде на фоне второго 10-дневного курса интерферонотерапии по вышеуказанной схеме. Третий этап – **профилактический** – 10-дневный курс интерферонотерапии проводился через 20 дней после окончания второго этапа.

Оперативное лечение с помощью хирургического лазера проводилось в основном под общим наркозом, и только в ряде случаев (при единичных мелких кондиломах) у детей старше 12 лет применялась местная анестезия. Для лазерной деструкции нами использовалась мощная малогабаритная импульсная медицинская Nd:YAG-лазерная установка широкого применения «МИЛАЗ-80». Возможности данного лазера: точное контактное рассечение тканей кварцевым световодом, поверхностная и глубокая бесконтактная коагуляция, объемная коагуляция полипов и мелких опухолей. Лазерная деструкция проводилась в импульсном режиме от 3 до 100 Гц, при мощности излучения 10–15 Вт, диаметре луча от 1,5 до 3,0 мм и глубине деструкции от 1 до 3 мм.

НИЛТ в послеоперационном периоде проводилась во II и III группах пациентов с целью получения противовоспалительного, противоотечного, обезболивающего, иммунокорректирующего, десенсибилизирующего, бактерицидного, регенераторного и компенсаторного клинического эффекта. Использовался лазерный терапевтический аппарат «АЛОК-1» мощностью 2 мВт в виде курсов из 6–10 сеансов продолжительностью 15–30 мин в зависимости от тяжести АГК.

В послеоперационном периоде у всех пациентов применялась стандартная схема ухода за раневой поверхностью после лазеродеструкции: раствор бриллиантового зеленого – 2 раза в день в течение 7–10 дней; при обильной экссудации раневой поверхности – припудривание присыпкой «Банеоцин» 2 раза в день, 7 дней.

Критерием включения в исследование служило наличие у пациентов клинических проявлений ВПЧ-инфекции в виде экзофитных кондилом наружных половых органов: генитальной, перианальной области и ануса с распространением на переходную зону прямой кишки. **Критериями исключения** из исследования являлись: гиперчувствительность к препаратам интерферона или другим компонентам препарата Генферон Лайт, которая устанавливалась по данным анамнеза или в момент первого введения препарата; гиперчувствительность к препаратам глицирризиновой кислоты – в нашем случае Эпиген-интим спрей; ВПЧ-отрицательные результаты ПЦР-анализа; ВИЧ-инфекция; алкоголизм и/или наркомания; прием противовирусных или иммуномодулирующих препаратов в течение 3 предшествующих месяцев (для 3-й группы исследования); терапия препаратами цитокинов (интерлейкинами ИЛ-1, ИЛ-2, эритропоэтином, интерферонами и индукторами цитокинов) в течение 3 предшествующих месяцев; субклинические и латентные формы ВПЧ-инфекции анально-генитальной области (АГО).

Обследование, лечение и сбор фотоматериалов пациентов проводили на основании информированного

согласия родителей и в их присутствии, с соблюдением правил асептики и антисептики, с учетом психологических особенностей пола и возраста детей, этических норм и с выяснением факторов риска.

Дизайн исследования включал в себя: период обследования – 1 неделя; лечебный период – 4–6 недель (с 1-й по 4–6-ю неделю); период наблюдения и оценки отдаленных результатов через 27 и 54 недели.

Комплексное обследование наблюдаемых больных в отделении включало изучение общеклинических данных, а также результатов эндовагиноскопии, бактериоскопии и ПЦР-диагностики влажной среды отделяемого, рН-метрии вагинальной среды, цитологического, гистологического и иммунологического обследования.

Из наиболее частых жалоб были: постоянный, порою мучительный зуд и боли в регионе поражения (37%); дискомфорт в области наружных половых органов (29%); выделения с неприятным запахом из половых путей (21%); болезненность при мочеиспускании и/или дефекации. Локализация АГК была различной, но чаще кондиломы поражали не один регион и обнаруживались в областях малых половых губ, клитора, задней стенки *humer*, ануса, нижнего отдела прямой кишки и прилегающих кожных покровов (места возможной мацерации). При этом у 59,6% пациентов имелись остроконечные кондиломы в генитальной и анальной областях, у 31% – только в анальной и у 9,4% – в генитальной. АГК представляли собой фиброэпителиальные образования на поверхности кожи и слизистых в виде одиночных узелков или множественных выростов, имеющих тонкую ножку или широкое основание. Собственный опыт указывает на обязательность обследования всех профильных больных также и *per rectum*, ибо у 27% наблюдаемых девочек нами были обнаружены кондиломы в ампуле прямой кишки (на расстоянии до 2,5 см от анального жома).

При лабораторных анализах практически у всех пациентов имелись те или иные сдвиги в иммунном статусе.

Всем наблюдаемым больным девочкам и девушкам перед лазерной вапоризацией проводилась антигистаминная терапия (по известной методике) в течение 5–7 дней и обязательное лечение вульвовагинита (также по общепринятому методу).

В методическом аспекте необходимо указать и на то, что при невозможности одномоментного удаления всех кондилом следует провести повторное вмешательство через 8–10 дней. Регионы лазерной вапоризации обрабатывались спиртовым раствором бриллиантовой зелени в течение 7–10–12 дней по индивидуальным показаниям хода заживления раневой поверхности. В первые 5 дней после удаления кондилом у всех больных применялись фармакопейные ректальные метилурациловые свечи. С 6-го дня больным III группы проводилась терапия Вифероном в возрастной дозировке курсами по 10 дней в течение 3 мес.

По окончании курса комбинированной лазерной терапии поствапоризационные регионы обрабатывались с помощью мазей или кремов: в младшей и средней возрастной группах – Виферон + Ацикловир, а в старшей – Виферон + Фапрматекс в течение 2–3 мес.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамический анализ показал, что у пациентов III группы, получивших терапию по описанной выше новой фармаколазерной технологии, уже после первого сеанса исчезал болевой синдром. При этом не наблюдались признаки отечности и гиперемии тканей, обычные для других методов деструкции кондилом, а сроки заживления постдеструкционной раневой поверхности сократились в зависимости от объема вмешательства до 5–7, 10–12 дней, что в 1,6–2 раза короче общепринятого. С учетом мягкого рубцевания поврежденных тканей можно говорить о значительности выявленной разницы в эффектах традиционной и новой технологии лечения АГК. В дополнение к этому следует подчеркнуть, что параллельное проведение противовирусной иммуномодулирующей терапии сделало возможными значительную коррекцию и повышение защитного потенциала большого организма, доказанное соответствующей кинетикой у наблюдаемых больных показателей иммунного статуса. Необходимо отметить и то, что курсовое лечение с использованием высокоэнергетической лазерной установки является безопасным, атравматичным по сравнению с деструкциями кондилом путем действия электрокоагуляции или жидкого азота, бескровно, с достаточно быстрым заживлением, с образованием очень нежного рубца и затем практически не оставляет следов вмешательства. При этом одновременно оно через цитотоксический эффект способствует определенной профилактике рецидива вирусной инфекции.

При гистологическом исследовании прицельно забранного из кондилом биоптата в 65,92% случаев наблюдалась гистологическая картина остроконечной кондиломы, в 34,08% случаев имела место гистологическая картина плоскоклеточной папилломы.

Особого внимания заслуживают результаты иммунологического исследования крови обследованных пациентов с АГК. Выявлены существенные нарушения как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, укладывающиеся в понятие «хроническое иммунодефицитное состояние» (табл. 1, рис. 1).

Как видно из табл. 1, наиболее существенными и достоверными были: значительное снижение абсолютного количества лимфоцитов ($p \leq 0,001$), Т-лимфоцитов ($p \leq 0,01$), Т-хелперов ($p \leq 0,01$) и В-лимфоцитов ($p \leq 0,01$); выраженное повышение числа клеток, синтезирующих ИЛ-2 ($p \leq 0,001$), и параллельное увеличение числа Т-цитотоксических ($p \leq 0,01$) и натуральных киллерных (НК) клеток ($p \leq 0,001$); увеличение более чем в 2 раза концентрации сывороточных IgA при наличии физиологических уровней IgG и IgM в периферической венозной крови; достоверный ($p \leq 0,05$), почти 40%, дефицит ИФа в сравнении со средним физиологическим значением и недостоверное снижение уровня ИФу в сыворотке крови. Ниже порога физиологических колебаний находилось общее абсолютное количество лимфоцитов в 66,7%, Т-лимфоцитов (CD3) – в 74,1%, Т-хелперов (CD4) – в 70,4%, В-лимфоцитов – в 77,8% случаев на фоне двукратного снижения индекса иммунной регуляции (ИРИ) по соотношению CD4/CD8 в абсолютных значениях практически у всех больных. Наблюдалось также пре-

Таблица 1

Показатели состояния иммунитета у детей с АГК в сравнении с контрольной группой здоровых детей

Показатель	Ед. изм.	Контрольная группа (n = 30)					Основная группа (n = 35)				
		Медиана	Минимум	Максимум	Нижняя квартиль (25%)	Верхняя квартиль (75%)	Медиана	Минимум	Максимум	Нижняя квартиль (25%)	Верхняя квартиль (75%)
Лимфоциты	%	46	38	62	40	55	43	22	58,8	30	50***
	кл/мл	3940	3630	4010	3900	3990	2200	1210	2900	1766,5	2759**
Т-лимф. (CD3)	%	60	53	72	57	66	58	50	70	56	65
	кл/мл	2300	1534	2650	2140	2450	1214	762	1682	1047	1430**
Т-хелперы (CD4)	%	45	35,5	72	41	56	37,5	18	60	29	46*
	кл/мл	995	634,5	1210	787,2		603,2	471	1102	567	797**
Тцитотокс. (CD8)	%	15	8	18	13	16	29	20	51	26	36***
	кл/мл	340	292	557	303	388	598	290	831	472	669**
В-лимф. (3F3)	%	16	10	27	14	19	12	5	29	7	23
	кл/мл	650	550	800	620	682	200	81	803	103,5	300**
ИРИ CD4/CD8	усл. ед.	2,4	2,1	2,6	2,3	2,5	1,2	0,6	1,96	0,88	1,575***
НК-кл (CD16)	%	12	5	27	11	14	12,5	6	33	10	26,5*
	кл/мл	300	190,0	700	210	505	222,5	182	696	193,2	495,8
ИЛ-2 кл. (CD25)	%	2,5	0	7,5	0	2	4	0	21	0	8,5***
	кл/мл	50	0	72,5	33	63	87	0	609	33	205***
IgG	мг/100 мл	1150	680	1550	976	1250	1138	605	1600	937	1256
IgM	мг/100 мл	110	63	155	82,5	140	103,55	57,5	208	87,6	133
IgA	мг/100 мл	105	68	160	73	135	159	121	966	138,5	219,5***
Ифа	пкг/мл	155	98	232	120	192	93	64	223	82	105*
Ифу	пкг/мл	40	19	104	33	51	38	16	99	32	43
Сыв.	пкг/мл	5	3	8	4	6	4	2	8	3	5

Примечание. Достоверность различий в сравнении с нормативами: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$.

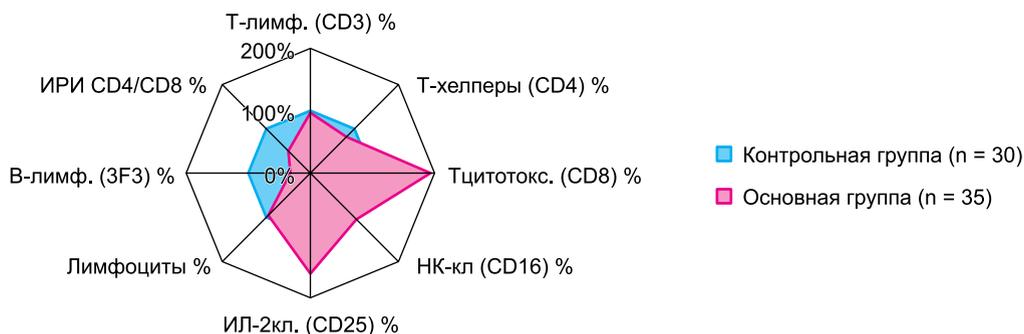


Рис. 1. График состояния иммунитета у детей с ПВИ АГО в сравнении с нормативами

вышение верхнего порога возрастных колебаний абсолютного количества Т-цитотоксических лимфоцитов в 59,3% случаев и натуральных киллерных (НК) клеток – у 22,2% детей при превышении нормативных значений ИЛ-2 в 37% наблюдений.

В сравнении с контрольной группой (n = 30) у обследованных больных папилломавирусной инфекцией (ПВИ) АГО наблюдается иммунная недостаточность, обусловленная несостоятельностью: антигенпрезентирующей функции, Th1/Th2 иммунной регуляции, выработки специфических интерферонов, комплементарной (опсонизирующей) активности ($p \leq 0,01$), приводящих в целом к дисрегуляции иммунных реакций.

Установленные закономерности служат объективной научной базой для включения в комбинированный курс лечения больных ПВИ АГО в качестве его обязательно компонента и профилактики рецидивов заболевания противовирусных средств (препаратов ИФ- $\alpha 2\beta$), начиная с предварительного этапа.

Анализ состояния специфических факторов резистентности в сравнении с контрольной группой выявил наличие у детей с АГК разнонаправленные нарушения функционально-метаболической активности фагоцитирующих клеток на фоне дефицита общего количества лейкоцитов ($p \leq 0,05$) в периферической крови (табл. 2, рис. 2). Очевидно, основным фактором иммунной недостаточности у данного контингента больных явилась высокая степень генетической идентичности присутствующих типов вирусов и эпителиоцитов.

При среднестатистическом анализе данных практически у 100% больных наблюдалось достоверное и существенное (в 2,7 раза) повышение внутриклеточной кислородозависимой микробицидности (тест НСТ) фагоцитирующих клеток в спонтанных ($p \leq 0,01$) и стимулированных ($p \leq 0,05$) реакциях, что свидетельствует о высокой степени сенсibilизации этих клеток. Наряду с этим качественный показатель данного теста ЦПА (цитохимический показатель активности) свидетельствовал

Таблица 2

Состояние специфических факторов иммунитета у детей с кондиломами АГО в сравнении с контрольной группой

Показатель	Ед. изм.	Контрольная группа (n = 30)					Основная группа (n = 35)				
		Медиана	Минимум	Максимум	Нижняя квартиль (25%)	Верхняя квартиль (75%)	Медиана	Минимум	Максимум	Нижняя квартиль (25%)	Верхняя квартиль (75%)
Лейкоциты	кл/мкл	6500	6100	7650	6340	6660	5050	3290	7450	4400	6500*
Фагоцитарная активность	%	62	44,5	95	51,5	73	51,5	25	93	27,5	65*
Фагоцитарное число	%	7	4	10,7	5	8	9,7	4	93,1	6,5	10,5**
Комплемент С3		130	122,5	147	132,5	140	132,5	120	145	130	138,5
Комплемент С4		24	28	29	20	27	24	20	28	22	25
НСТ-тест спонт.	%	8	3	10	4	12	18	13	84	14	19**
НСТ-тест стим.	%	14	8	22	9	17	44	12	55	36,5	45,5***
ЦПА спонт.	усл. ед.	0,24	0,03	0,8	0,2	0,28	0,31	0,03	0,7	0,11	0,34*
ЦПА стим.	усл. ед.	0,63	0,03	1,0	0,40	0,86	0,88	0,065	1,2	0,425	1,05*

Примечание. Достоверность различий в сравнении с нормативами: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$.

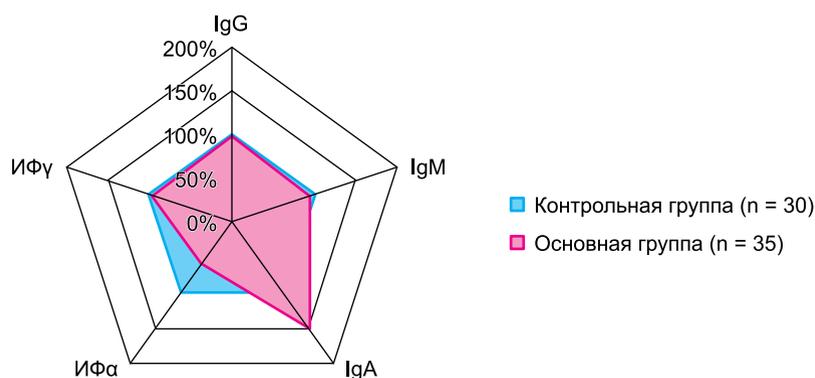


Рис. 2. График состояния иммунитета у детей с ПВИ АГО в сравнении с нормативами

у 70,4% детей об отсутствии реакции внутриклеточной микробицидной активности на стимуляцию. Это может быть связано с возрастной незрелостью или истощением функций фагоцитоза у больных. У всех обследуемых детей значения компонентов С3- и С4-комплементарной активности находились в пределах физиологических колебаний.

Следовательно, в целом между показателями клеточного и гуморального иммунитета у детей с АГК существует определенная взаимозависимость, которая носит общебиологический характер.

Следует отметить, что до обращения в клинику у 84 пациентов (62,2%) ранее проводилось бессистемное лечение различными методами.

Многим больным проводились неоднократные, в том числе и безрезультатные, сеансы различного вида деструктивного лечения, а также наблюдался беспорядочный прием системных иммуномодуляторов без предварительной оценки иммунного статуса, что, конечно же, недопустимо в педиатрической практике. В результате неоднократной электрокоагуляции кондилом у 12 детей (8,9%) образовались атрофические рубцы. У 32 детей (23,7%) после ранее проведенного лечения увеличилась распространенность и интенсивность поражения. Показательно при этом, что реактивация процесса АГК началась в среднем через 2–3 недели после различных методов лечения. Таким образом, большинство наблюдаемых больных имели негативный опыт лечения заболевания.

При клинко-лабораторном анализе результатов комплексного лечения, проведенного в исследуемых группах по названным выше вариантам, было вначале отмечено, что у пациентов III группы на фоне первого этапа комбинированной терапии улучшилось клиническое состояние. В связи с этим возникла необходимость проведения именно у них более детального сравнительного анализа до и после консервативной иммуностропной терапии (I этап).

Клиническое состояние этих наблюдаемых больных оценивалось по следующему комплексу жалоб и клинических симптомов: наличие разрастаний, зуд, выделения, дискомфорт при дефекации и/или мочеиспускании, контактная кровоточивость, распространенность, интенсивность патологического процесса и локализация кондилом. Динамика изменений клинического состояния представлена на рис 3.

Как видно из рис. 3, на патологические разрастания при первом посещении жаловались все пациенты. После же проведения I этапа комбинированной терапии у 11 (14,7%) пациентов отмечено полное исчезновение кондилом ($p < 0,001$). При первом посещении на зуд жаловались 21 пациент из 75, после прохождения курса иммунотерапии их число снизилось до 4 (односторонний критерий Фишера: $\phi = 0,93$; $p = 0,0002$). Неприятные ощущения при дефекации и/или мочеиспускании при первом посещении отмечали 16 детей, при повторном – только один ($\phi = 0,99$; $p = 0,0001$). Выделения белого

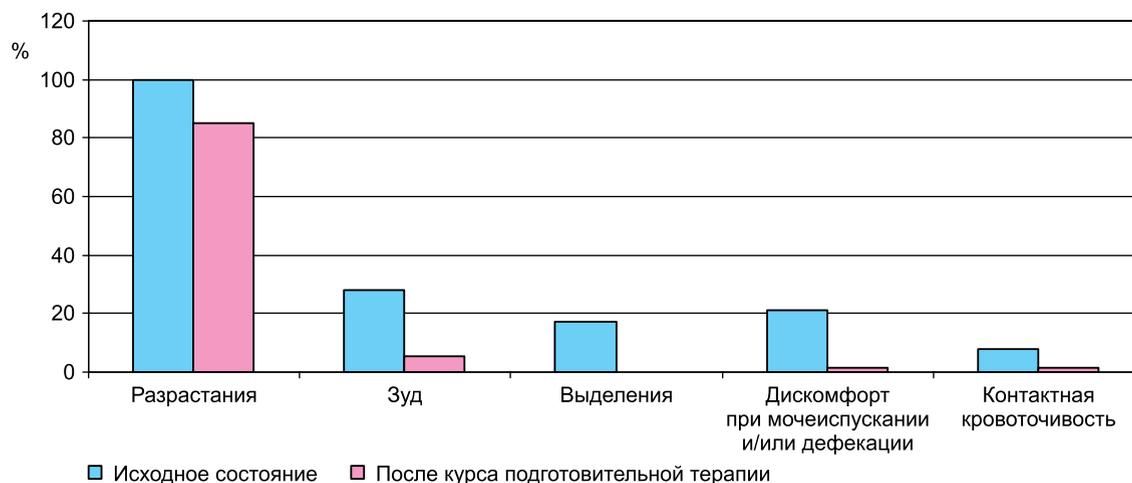


Рис. 3. Динамика клинического состояния пациентов III группы после первого этапа лечения

цвета, без запаха, в незначительном количестве были выявлены у 13 больных из 75, а после иммунотерапии выделения не зарегистрированы ни в одном случае ($\phi = 0,95$; $p = 0,0001$). При первичном осмотре контактная кровоточивость была выявлена у 6 пациентов из 75, тогда как после прохождения курса иммунотерапии – лишь у одного ($\phi = 0,24$; $p = 0,058$).

При оценке эффективности разных вариантов и режимов комплексной терапии наблюдаемых больных мы использовали анализ динамики ряда клинических симптомов. Например, такого важного, как распространенность процесса ПВИ АГО, который характеризует количество патологических элементов (кондилом) в АГО. Его динамика представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, после предварительной консервативной терапии в III группе пациентов было отмечено улучшение клинической симптоматики, выражающееся в уменьшении количества кондилом, а в 14,7% (11 пациентов) случаев отмечено даже полное клиническое выздоровление (критерий Вилкоксона: $T = 0,0$; $z = 5,9$; $p = 0,0000$).

Другим из проанализированных клинических параметров, также оцениваемых в баллах, является характеристика интенсивности патологического процесса, указывающая на площадь, которую занимает область поражения (основания кондилом) на момент исследования (рис. 4).

Как видно из этих данных, отмечается статистически достоверное (критерий Вилкоксона: $T = 21,5$; $z = 4,97$; $p = 0,000001$) уменьшение интенсивности патологического процесса после предварительной неспецифической противовирусной терапии этого симптома.

Важным клиническим параметром служит также и локализация очагов поражения. Эта характеристика также была оценена в баллах (рис. 5).

Как видно из этих наглядных данных, отмечается положительная (статистически достоверный по критерию Вилкоксона $T = 0,00$; $z = 5,23$; $p = 0,000000$) динамика и данного клинического признака – локализация патологического очага.

Таким образом, можно констатировать, что проведение предварительной консервативной терапии препара-

Таблица 3

Динамика распространенности кондилом у детей III группы ($n = 75$) с ПВИ АГО до и после первого этапа комбинированной терапии

	Отсутствие кондилом / 0 баллов	Единичные (до 3 элементов) / 3 балла	Среднее количество (3–5 элементов) / 5 баллов	Множественные (>10 элементов) / 9 баллов
Первое посещение	0 (0%)	3 (4%)	21 (28%)	51 (68%)
После предварительной терапии	11 (14,7%)	4 (5,3 %)	50 (66,7%)	10 (13,3%)

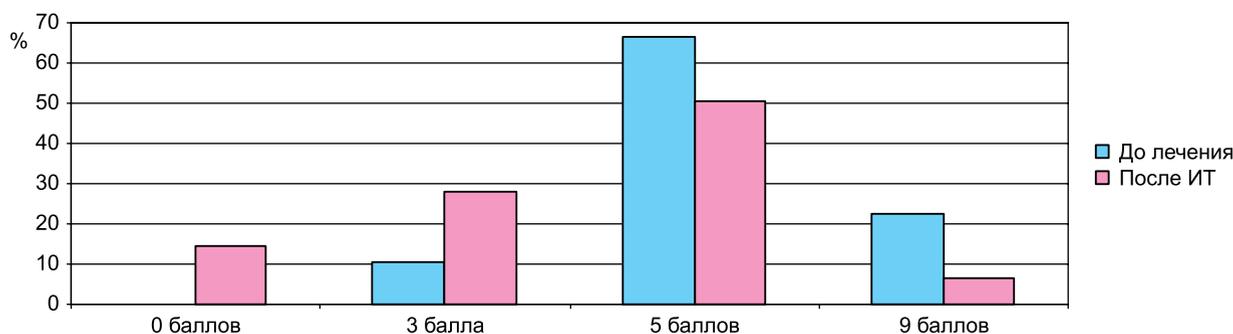


Рис. 4. Балльная оценка интенсивности патологического процесса до и после предварительной терапии у больных III группы

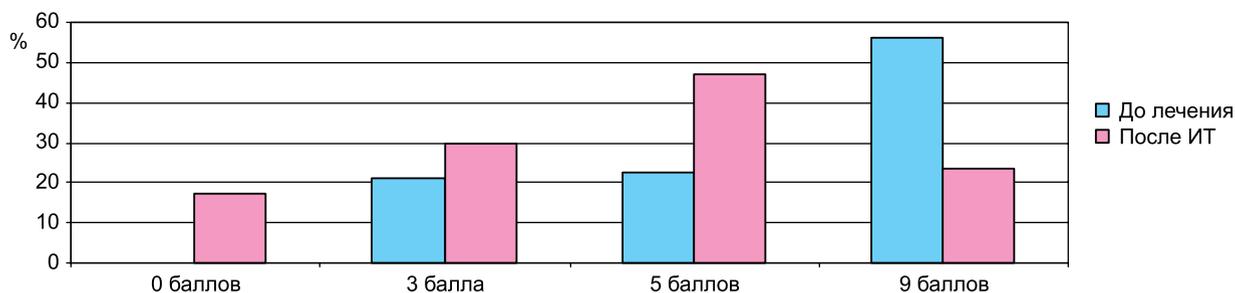


Рис. 5. Балльная оценка локализации очагов поражения до и после подготовительной терапии у больных III группы

том интерферона $\alpha 2b$ (Генферон Лайт) системно (в режиме 2 раза в день – курсами по 10 дней) и Эпиген-интим спреем местно (4–6 раз в сутки – в течение 4–6 недель) статистически значимо улучшает клиническое состояние больных по всем изученным синдромальным параметрам. Кроме того, в 14,7% случаев отмечено клиническое выздоровление больных III группы, а в 56% случаев – выраженные морфологические изменения патологических элементов в виде появления избыточного ороговения поверхности кондилом, уменьшения их размеров и количества, снижения тургора патологической ткани. Все вышеуказанные изменения свидетельствуют, скорее всего, о прекращении жизненного цикла ВПЧ и переходе его в неактивное состояние, благоприятное для последующего удаления инфицированного эпителия.

Основными критериями для сравнительного анализа эффективности разных вариантов проведенного лечения мы считали также и степень влияния каждого из них на основные показатели качества жизни пациентов, а именно: длительность болевых ощущений после лазерной деструкции кондилом (часы); длительность мокнутия раневой поверхности (дни); сроки появления сухой корочки (дни); сроки полной эпителизации (дни) на месте патологических элементов, то есть параметры, характеризующие скорость репаративных процессов. На эти параметры влияли такие факторы, как интенсивность патологического процесса и его распространенность, то есть условия, определяющие объем проведения оперативного вмешательства, а также способ ведения раны после лазерной деструкции.

Как было указано выше, в первой группе больных ($n = 30$) проводился стандартный уход (обработка 1% раствором бриллиантового зеленого – 2–3 раза в день в течение 7 дней); во второй группе больных ($n = 30$) в послеоперационном периоде с целью ускорения репаративных процессов проводился курс низкоинтенсивной

лазерной терапии (гелий-неоновым лазером – в каждомдневном режиме № 10); в третьей группе у 64 больных из 75 вместе с курсом лазерной терапии местно проводилась обработка спреем Эпиген-интим (3 раза в сутки), остальным 11 больным проводили только курс лазерной терапии.

Результаты сравнительной оценки одного из этих показателей, а именно динамики заживления деструктивных ран у 124 пациентов из 135 всех трех групп представлены в табл. 4.

Сроки репаративных процессов в трех исследуемых группах достоверно различаются. При сравнении средних величин становится очевидным, что во второй группе длительность и тяжесть послеоперационного периода репарации значительно меньше, чем в первой, а в третьей отмечены в целом более короткие сроки регенерации. Следовательно, можно констатировать гораздо более высокое качество жизни, оцениваемое по этим критериям, у больных, получивших третий вариант комплексной терапии, то есть этапный комбинированный способ лечения, который оказался самым эффективным.

Но вероятно, главным итоговим критерием эффективности комплексного лечения следует считать частоту рецидивов. Данный показатель находился в прямой зависимости от варианта проведенного лечения и потому оценивался нами в трех соответствующих группах пролеченных больных в фиксированных временных точках: через 2, 6 месяцев и через 1 год. Итоговые результаты этого анализа представлены в табл. 5.

Меньшая частота рецидивов отмечена в третьей группе больных, в которой и качество жизни после проведенного лечения оказалось значительно более высоким. Для сравнения разницы частот встречаемости данного параметра нами был использован непараметрический критерий χ^2 .

Таблица 4

Длительность репаративных процессов в исследуемых группах

Сравниваемые группы	Клиническая характеристика качества жизни			
	Мокнутие (дни)	Боль (часы)	Сроки появления корочек (дни)	Сроки полной эпителизации (дни)
I ($n = 30$)	$5,9 \pm 1,43^*$	$39,4 \pm 7,19^*$	$7,07 \pm 1,46^*$	$12,14 \pm 1,62^*$
II ($n = 30$)	$4,47 \pm 1,2^*$	$28,9 \pm 6^*$	$5,47 \pm 1,23^*$	$11,23 \pm 1,34^*$
III ($n = 64$)	$1,36 \pm 0,9^*$	$12,64 \pm 9,9^*$	$2,42 \pm 1^*$	$9,4 \pm 1,7^*$
Результаты парного сравнения групп (расчет p с поправкой Бонферрони)				
1 : 2	0,00033	0,000006	0,0025	0,036
2 : 3	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
1 : 3	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000

Примечание. * – $p = 0,00000$ (по результатам дискриминантного анализа по методу Краскела–Уолиса).

Таблица 5
Частота рецидивов в группах сравнения

Группа	Количество рецидивов		
	Через 2 месяца	Через 6 месяцев	Через 1 год
I	2 (6,7%)	9 (30%)	10 (33,3%)
II	1 (3,3%)	8 (26,7%)	10 (33,3%)
III	1 (1,33%)	2 (2,66%)	4 (5,33%)

Данные сравнения групп через фиксированные промежутки времени представлены в табл. 6–8.

Таблица 6
Попарное сопоставление групп сравнения
через 2 мес. после лечения

Сравниваемые группы	χ^2	p
1 : 2	0,35	0,55
2 : 3	0,46	0,49
1 : 3	2,2	0,14

Таблица 7
Попарное сопоставление групп сравнения
через 6 мес. после лечения

Сравниваемые группы	χ^2	p
1 : 2	0,8	1,0
2 : 3	14,3	0,0006
1 : 3	17,07	0,0000

Таблица 8
Попарное сопоставление групп сравнения
через 1 год после лечения

Сравниваемые группы	χ^2	p
1 : 2	0,0	1,0
2 : 3	14,5	0,00001
1 : 3	14,5	0,00001

Спустя 6 месяцев и через 1 год после проведенного лечения у наблюдаемых больных прослеживалась единая тенденция в виде достоверного и наиболее заметного снижения частоты рецидивов заболевания в третьей группе по сравнению с первой и второй группами.

В целом же динамический анализ данных собственных исследований позволяет констатировать, что наиболее существенными преимуществами перед традиционным лечением девочек с АГК обладает вариант курсовой комбинированной фармаколазерной терапии, примененный в III группе пациентов. При этом наиболее объективным показателем может служить частота рецидивов заболевания.

Следует полагать, что эти преимущества базируются на строго научной основе, ибо мы придерживаемся мнения о первичности в патогенетических механизмах АГК именно **иммунодефицитарных** сдвигов как общего, так и местного иммунитета. Об этом свидетельствуют известные специалистам, в том числе и собственные, анамнестические данные о наличии и частоте развития у профильных больных инфекционной патологии (бактериальной и вирусной этиологии, в частности особой частоты герпесвирусной инфекции), а также о высоком риске в контингенте предрасположенности к АГК ВПЧ-инфицирования плода и новорожденного, нередко вследствие инфицированности организма и генитального тракта их матерей в период беременности [1, 11,

12, 14, 16]. Можно считать, что на этом фоне именно отсутствие противовирусной терапии и неспособность ликвидации местной вирусной инфицированности только при проведении деструкции кондилом с помощью традиционного воздействия жидкого азота или электрокоагуляции является ведущей причиной хронизации патологического процесса и его рецидивирования при общепринятом методе лечения.

Таким образом, приведенные результаты, объективизированные статистической обработкой полученных данных, свидетельствуют о наличии преимуществ этапного комбинированного способа лечения детей и подростков с различными типами АГК. Эти преимущества имеются по всем изученным аспектам клинко-синдромологической эффективности (оперативность достижения эффекта, процесс заживления ранок после оперативного вмешательства первичным натяжением, отсутствие присоединения какой-либо вторичной инфекции). Сам инновационный способ научно обоснован приведенными выше фактами и впервые применен нами в педиатрической и гинекологической практике. При этом накопленный опыт многолетнего клинического использования нового способа дает все основания рекомендовать его для широкого внедрения в профильные данному заболеванию подразделения, в том числе для амбулаторного лечения этой патологии, что существенно расширяет границы и объем его применения.

Выводы

1. Результаты, полученные с использованием инновационного способа терапии АГК, доказывают, что наиболее существенными преимуществами перед традиционным лечением детей и подростков с АГК обладает именно вариант этапной курсовой комбинированной (лазерная деструкция с последующим применением НИЛТ) фармаколазерной терапии, включающий применение противовирусных препаратов (рецидивы АГК только у 11,4% пациентов).
2. Процесс инновационного лечения детей и подростков, больных АГК, должен предусматривать три строго обязательных этапа:
 - первый – проведение стандартной неспецифической противовирусной терапии с помощью иммунотропных препаратов системного и местного действия в сроки, за 4–6 недель предшествующие следующему лечебному этапу (местное применение препарата Эпиген-интим в виде спрея 4–6 раз в день в течение 4–6 недель и свечей Генферон Лайт в младшей возрастной группе от 3 мес. до 7 лет 125 000 ЕД, дети 7 лет и старше – по 250 000 ЕД по 1 свече утром и вечером в течение 10 дней);
 - второй – проведение второго лечебного курса интерферонотерапии, на фоне которого делается лазерная хирургическая деструкция (вапоризация) всех патологических элементов (кондилом), а затем – низкоинтенсивная He-Ne-лазерная терапия с воздействием на

- область лазерной деструкции (курсом 10 сеансов в ежедневном режиме), осуществляемой в послеоперационном периоде;
- третий – реабилитационно-профилактический курс, проводится через 20 дней после окончания второго курса интерферонотерапии в виде 10-дневного цикла интерферонотерапии препаратом Генферон Лайт в дозировках, указанных выше.
3. Высокая терапевтическая эффективность инновационного способа обусловлена большей полнотой коррекции свойственных АГК иммунодефицитарных сдвигов и делает этот вариант технологии целевым методом выбора.
 4. Разработанный способ отличается медицинской безопасностью, оперативностью реабилитации больных, стабильностью, отсутствием побочных эффектов, пролонгацией достигнутого эффекта и резкого сокращения рецидивов заболевания, что делает целесообразным широкое внедрение новой технологии в гинекологическую и педиатрическую практику.

Литература

1. *Башмакова М.А., Савичева А.М.* Папилломавирусная инфекция: Пособие для врачей МЗ РФ. – М., 2003. – 26 с.
2. *Богатырева И.И.* Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции урогенитального тракта // *Лечащий врач.* – 2004. – № 3. – С. 35–37.
3. *Бычкова О.С.* Этапная комбинированная терапия детей и подростков с папилломавирусной инфекцией аногенитальной области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 27 с.
4. *Гришук А.Ю.* Комплексная оценка цитокиновой и функциональной активности фагоцитов у беременных с вирусной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 23 с.
5. *Киселев В.И., Киселев О.И.* Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы // *Цитокины и воспаление.* – 2003. – Т. 2. – № 4. – С. 31–38.
6. *Козырева О.В.* Комплексное лечение больных рецидивирующим генитальным герпесом на основании исследования цитокинов на системном и локальном уровнях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 22 с.
7. *Роговская С.И.* Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении // *Consilium medicum.* – 2003. – Т. 5. – № 5. – Р. 46–47.
8. *Хансон К.П., Имяитов Е.Н.* Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки // *Практическая онкология.* – 2002. – Т. 3. – № 3. – С. 145–155.
9. *Aldahan A.S., Mlacker S., Shah V.V., Kamath P., Alsaidan M., Samarkandy S., Nouri K.* Efficacy of intralesional immunotherapy for the treatment of warts: A review of the literature // *Dermatol. Ther.* – 2016 May. – 29 (3). – P. 197–207.
10. *Cogrel O.* Destructive procedures for genital warts // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2016 Nov. – 143 (11). – P. 793–795.
11. *Gibbs N.F.* Anogenital papillomavirus infections // *Curr. Opin. Pediatr.* – 1998 Aug. – 10 (4). – P. 393–397.
12. *Holly E.A.* Cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, and HPV // *Annual Review of Public Health.* – 1996. – 17. – P. 69–84.
13. *Lacey C.J., Woodhall S.C., Wikstrom A., Ross J.* 2012 European guideline for the management of anogenital warts // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2013. – 27. – P. e263–70.
14. *Riethmuller D., Schaal J.P., Mougin C.* Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2002 Feb. – 30 (2). – P. 139–46.
15. *Thurgar E., Barton S., Karner C., Edwards S.J.* Clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for the treatment of anogenital warts: systematic review and economic evaluation // *Health Technol Assess.* – 2016 Mar. – 20 (24). – v–vi, 1–486. doi: 10.3310/hta20240.
16. *Ylitalo N., Sorensen P., Josefsson A.M. et al.* Persistently high loads of human papillomavirus 16 over time were associated with an increased risk for cervical cancer // *Lancet.* – 2000. – 355. – P. 2194–2198.

Поступила в редакцию 19.10.17 г.

Для контактов: Демина Ольга Михайловна
E-mail: demina75@mail.ru; tvlasov@yandex.ru