

# Комплексный подход к лечению вирусиндуцированного истинного предрака шейки матки

Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, М.Г. Венедиктова<sup>1</sup>, И.И. Гришин<sup>1</sup>,  
А.Н. Саранцев<sup>2</sup>, А.Е. Зыков<sup>2</sup>, А.Ш. Хасан<sup>2</sup>, Н.П. Панова<sup>2</sup>,  
Ю.А. Савина<sup>2</sup>, К.В. Морозова<sup>1</sup>, В.А. Суворова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Юлия Эдуардовна Доброхотова, pr.dobrohotova@mail.ru

*Как показали результаты исследования, лечение истинного предрака шейки матки предполагает не только хирургическое вмешательство, но и коррекцию иммунного статуса. На фоне применения Полиоксидония, выбранного в качестве иммуномодулирующей терапии у пациенток с реализованной репродуктивной функцией и дисплазией эпителия шейки матки тяжелой степени на фоне носительства вируса папилломы человека (ВПЧ) 16-го и 18-го типов, наблюдалось полное восстановление основных показателей клинического анализа крови. Это свидетельствовало об эффективном угнетении воздействия ВПЧ-инфекции на организм на фоне проведенной терапии.*

**Ключевые слова:** предрак шейки матки, дисплазия, вирус папилломы человека, иммуномодулирующая терапия, Полиоксидоний

Онкологические заболевания женской половой сферы остаются одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Постоянное увеличение количества заболевших репродуктивного возраста требует усовершенствования диагностических и лечебных методик. Наиболее распространенной формой рака гинекологической локализации и одной из основных причин смертности женщин в возрасте 35–40 лет считается

рак шейки матки. Последние десять лет заболеваемость им возросла более чем в 1,5 раза. Так, в 2014 г. выявлено 16 130 новых случаев. Средний возраст больных составил 52,2 года [1]. По данным Международного агентства по изучению рака, к 2020 г. число впервые выявленных случаев рака шейки матки в мире возрастет приблизительно на 40% [1–3]. В связи с этим крайне актуально своевременное выявление фоновых, особенно предраковых поражений шейки матки.

Дисплазия шейки матки (изменение нормального клеточного состава эпителия) подразделяется на легкую, умеренную и тяжелую. Последняя классифицируется как истинный предрак шейки матки [2, 3].

В качестве скрининга предраковых заболеваний и рака шейки матки используется цитологическое исследование мазков с влажной порции шейки матки и цервикального канала, признанное экономически доступным и информативным методом обследования женщин разных возрастных групп. Чувствительность метода достигает 80%, специфичность – 86–100%, что доказывает его эффективность при диагностике заболеваний шейки матки [4, 5].

В настоящее время для классификации цитологических изменений мазков шейки матки используется Бетесдская система (см. врезку NB) [6].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, скрининговое обследование пациенток на выявление предраковых заболеваний и рака шейки матки следует проводить в возрасте 25–65 лет с интервалом один год в течение двух лет, далее при отрицатель-



ных результатах один раз в три года [2, 3].

Прекращение скрининга возможно у женщин 70 лет и старше с интактной шейкой матки, которым проведено три и более зарегистрированных последовательных отрицательных цитологических исследования на протяжении последних десяти лет. В программу скрининга не включаются пациентки, не живущие половой жизнью и перенесшие в анамнезе тотальную гистерэктомию. Однако ни в одной стране мира на текущий момент в полном объеме не реализованы программы скрининга заболеваний шейки матки по ряду экономических и социальных причин [2].

Накопленные данные об эпидемиологии дисплазии и рака шейки матки позволяют утверждать, что эти заболевания напрямую связаны с воздействием на эпителий шейки матки вирусной инфекции [5, 7]. В структуре патогенеза дисплазии эпителия одним из основных факторов является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска (16-й и 18-й типы). ДНК данного вируса выявляется в 50–80% гистологических образцов умеренной и тяжелой дисплазии шейки матки. В течение жизни большинство женщин инфицируются ВПЧ. Между тем носительство не является пожизненным: в 30% случаев происходит естественная элиминация ВПЧ из организма [8]. В Европе ВПЧ выявляется у 60–80% сексуально активных молодых женщин до 30 лет. Инфицированность популяции увеличивается с возрастом: пик приходится на 20–29 лет (40%). К 50 годам инфицированность снижается и впоследствии не превышает 5% [9].

Носительство ВПЧ не является обязательным условием злокачественного процесса, но риск диспластической трансформации эпителия шейки матки возрастает в несколько раз. Воздействии ВПЧ на базальный клеточный эпителий заключается во встраивании ДНК вируса в геном кле-

ток, в результате чего формируются койлоциты, остроконечные кондиломы. В дальнейшем может наблюдаться длительная персистенция ВПЧ-ДНК в клетках с регрессией или развитием злокачественной трансформации элементов эпителия [1, 2, 5].

В арсенале современного врача отсутствуют лекарственные препараты, избирательно воздействующие на ВПЧ-инфекцию [7]. Лечение направлено на устранение последствий носительства ВПЧ – удаление фоновых и предраковых новообразований шейки матки. Применение противовирусной и иммунокорригирующей терапии позволяет снизить риск рецидива диспластических процессов после оперативного лечения, поскольку вероятность элиминации вируса ВПЧ из организма увеличивается [7].

Одним из широко применяемых иммуномодуляторов признан препарат Полиоксидоний®. Благодаря прямому воздействию на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, активации лимфоидных клеток, находящихся в регионарных лимфатических узлах, а именно В-клеток, продуцирующих секреторный иммуноглобулин (Ig) А, Полиоксидоний® повышает резистентность организма к локальной и генерализованной инфекции. Кроме иммуномодулирующего воздействия Полиоксидоний® характеризуется выраженной детоксикационной и антиоксидантной активностью.

Таким образом, важны раннее выявление дисплазии шейки матки, выбор адекватного лечения, проведение противореци-

# NB

## **Бетесдская система: систематизация результатов и унификация рекомендаций по ведению пациенток с диспластическими изменениями шейки матки**

Согласно данной системе, ранее применяемый термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) заменен термином «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени» (squamous intraepithelial lesions low and highgrade – LSIL и HSIL).

Данная классификация выделяет две группы атипичных клеток:

- 1) ASC (atypical squamous cells) – атипичные плоские клетки неопределенного значения;
- 2) ASC-H – атипичные плоские клетки, не исключают HSIL. LSIL – в мазке выявлены атипичные клетки, не имеющие отношения к раку, однако в данном случае показано выполнение кольпоскопии с целью дообследования и решения вопроса о необходимости выполнения биопсии шейки матки. HSIL – в мазке выявлены атипичные клетки, относящиеся к предраку шейки матки. AGC (atypical glandular cells) – в мазке на онкоцитологию выявлены атипичные клетки цилиндрического эпителия. Три перечисленные группы указывают на необходимость дообследования, выполнения кольпоскопии и биопсии шейки матки. AIS (adenocarcinoma *in situ*) обозначают карциному *in situ* шейки матки

гинекология

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови

Показатель	Основная группа				Контрольная группа	
	до начала лечения		через шесть месяцев после окончания лечения		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Лейкоциты, $\times 10^3$	3,2 $\pm$ 0,7		6,3 $\pm$ 1,2*		7,1 $\pm$ 1,6	
Лимфоциты		27,1 $\pm$ 1,4		39,0 $\pm$ 0,7*		41,5 $\pm$ 2,6
Моноциты		2,5 $\pm$ 0,5		5,5 $\pm$ 0,6*		6,1 $\pm$ 1,3

\* Различия достоверны,  $p < 0,05$  по отношению к соответствующим показателям до лечения.

Таблица 2. Показатели иммунной системы у пациенток до и после комбинированного лечения

Показатель	Основная группа		Контрольная группа
	до начала лечения	через шесть месяцев после окончания лечения	
CD3+-лимфоциты, %	49,4 $\pm$ 1,2	66,5 $\pm$ 1,5*	67,5 $\pm$ 1,2
CD4+-лимфоциты, %	31,6 $\pm$ 1,5	47,3 $\pm$ 0,6*	45,5 $\pm$ 1,6
CD8+-лимфоциты, %	18,1 $\pm$ 1,2	32,1 $\pm$ 1,7*	36,1 $\pm$ 0,8
Индекс CD4+/CD8+	2,1 $\pm$ 0,6	1,3 $\pm$ 0,7*	1,2 $\pm$ 0,1
ИФН-гамма, %	29,3 $\pm$ 0,7	35,1 $\pm$ 1,2*	41,1 $\pm$ 1,5
ИЛ-2	3,1 $\pm$ 0,6	3,5 $\pm$ 0,6*	5,0 $\pm$ 0,4
ИЛ-4	26,2 $\pm$ 1,2	33,7 $\pm$ 1,3*	33,7 $\pm$ 1,2
ФНО-гамма	7,4 $\pm$ 1,3	6,4 $\pm$ 1,4*	6,2 $\pm$ 1,6
IgG, г/л	7,8 $\pm$ 1,6	10,0 $\pm$ 1,3*	12,5 $\pm$ 1,3
IgM, г/л	1,2 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 0,6*	2,1 $\pm$ 0,7

\* Различия достоверны,  $p < 0,05$  по отношению к соответствующим показателям до лечения.

дивной терапии и дальнейшее наблюдение с целью минимизации риска трансформации в рак шейки матки.

## Цель

В ходе исследования оценивали эффективность препарата Полиоксидоний при тяжелой дисплазии эпителия шейки матки на фоне инфицирования ВПЧ 16-го и 18-го типов в сочетании с конизацией шейки матки.

## Материал и методы

Основную группу составили 24 пациентки с реализованной репродуктивной функцией и дисплазией эпителия шейки матки тяжелой степени на фоне носительства ВПЧ 16-го и 18-го типов, прошедших лече-

ние в ГКБ № 40 г. Москвы в 2014 г. Средний возраст – 29,6  $\pm$  5,2 года. В контрольную группу вошли 15 гинекологически и соматически здоровых женщин (средний возраст – 31,6  $\pm$  3,1 года), прошедших скрининг на заболевания шейки матки.

У пациенток обеих групп методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли носительство ВПЧ 16-го и 18-го типов. Кроме того, обследование включало анализ мазка с влажной порции шейки матки и цервикального канала на онкоцитологию, а также проведение кольпоскопии.

Для верификации диагноза пациенткам основной группы были выполнены конизация шейки матки с выскабливанием сли-

зистой оболочки цервикального канала с последующим гистологическим исследованием полученного материала. После морфологического подтверждения диагноза тяжелой дисплазии шейки матки пациентки получали иммуномодулирующую терапию. В послеоперационном периоде в качестве иммуномодулирующей терапии им назначали препарат Полиоксидоний® 12 мг в свечах ректально ежедневно в течение пяти дней, далее – через день. Общий курс – 15 свечей.

Эффективность лечения оценивали на основании результатов ПЦР-диагностики на выявление ДНК вируса ВПЧ 16-го и 18-го типов, бактериологического и цитологического исследования мазка, кольпоскопического контроля до начала лечения, через три, шесть, девять и 12 месяцев после его завершения. Для оценки состояния иммунной системы всем пациенткам выполняли клинический анализ крови (оценивали показатели лейкоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов), а также иммунограмму (CD3, CD4, CD8, интерферон (ИФН) гамма, интерлейкины (ИЛ) 2 и 4, фактор некроза опухоли (ФНО) гамма, IgG, IgM).

## Результаты

Персистенция в организме вирусной инфекции приводит к изменениям в иммунной системе. Подтверждение тому – показатели клинического анализа крови у пациенток основной группы.

Как видно из табл. 1, в группе пациенток с ВПЧ-носительством достоверно чаще наблюдались такие изменения клинического анализа крови, как лейкопения, моноцитопения, лимфопения, характерные для иммунного ответа на воздействие вирусной инфекции.

Через шесть месяцев после лечения в объеме хирургического вмешательства с последующим курсом препарата Полиоксидоний® наблюдалось полное восстановление основных показателей клинического анализа крови, что

# Полиоксидоний®

Азоксимера бромид



## ЗАВЕДИ ИММУНИТЕТ

При хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях без активации иммунной защиты невозможно добиться удовлетворительных результатов лечения.

Иммуномодулятор Полиоксидоний® облегчает острую фазу инфекции, восстанавливает иммунитет и прерывает дальнейшую хронизацию инфекционного процесса.\*

ТЕЛЕФОН ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ: 8 (495) 410 6634

\*Луис Л.В. «Полиоксидоний» – современный препарат для эффективной иммунотропной терапии заболеваний, протекающих с дисфункциями иммунной системы». Эффективная фармакотерапия. 20/2015, инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний®

ООО «НПО Петровакс Фарм»  
Российская Федерация, 142143, Московская область,  
Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1  
Тел./факс: 8 (495) 329-17-18, 8 (495) 926-21-07, e-mail: info@petrovax.ru  
реклама



[polyoxidonium.ru](http://polyoxidonium.ru)



НПО  
**ПЕТРОВАКСФАРМ**

Препараты будущего – сегодня

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Нормализация иммунного ответа способствует снижению вероятности рецидива и злокачественной трансформации на фоне ВПЧ-носительства

свидетельствовало об эффективном угнетении воздействия ВПЧ-инфекции на организм на фоне проведенной терапии. Для более детальной оценки состояния иммунной системы в условиях ВПЧ-носительства и оценки эффективности проведенного лечения всем пациенткам основной группы была выполнена иммунограмма (CD3,

CD4, CD8, CD4/CD8, ИФН-гамма, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО-гамма, IgG, IgM). В таблице 2 приведены результаты иммунограммы до и через шесть месяцев после комплексного лечения тяжелой дисплазии шейки матки. До начала лечения наблюдалось статистически достоверное снижение уровней CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, IgG, IgM, ФНО-гамма. Через шесть месяцев после комплексного лечения зафиксирована нормализация показателей Т-клеточного иммунитета, что свидетельствовало о выраженном иммуномодулирующем эффекте препарата Полиоксидоний®. Всем пациенткам основной группы проводили контроль мазков на онкоцитологию с целью вы-

явления рецидива тяжелой дисплазии шейки матки через три и шесть месяцев после лечения. Не зарегистрировано ни одного случая рецидива.

### Заключение

Лечение истинного предрака шейки матки не только включает хирургическое вмешательство, но и требует коррекции иммунного статуса с целью повышения вероятности элиминации ВПЧ-инфекции из организма как одного из главных факторов диспластических процессов эпителия шейки матки. Нормализация иммунного ответа способствует снижению вероятности рецидива и злокачественной трансформации на фоне ВПЧ-носительства. 

### Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.
2. Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Онкогинекология в практике гинеколога. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
3. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России // Онкогинекология. 2015. № 1. С. 6–15.
4. Новикова Е.Г., Антипов В.А., Балахонцева О.С. Радикальная абдоминальная трахелэктомия. М.: Практическая медицина, 2012.
5. Городецкая С.Б., Свешников П.Г., Бударина С.О. и др. Значение исследования уровня онкобелка E7 вируса папилломы человека 16-го и 18-го типов в цервикальном материале в диагностике неопластических образований шейки матки // Молекулярная медицина. 2010. № 5. С. 9–12.
6. Дисаи Ф.Дж., Крисман У.Т. Клиническая онкогинекология. Т. 1 / под ред. Е.Г. Новиковой. М., 2012.
7. Золотов И.С., Остроменский В.В. Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов // Гинекология. 2011. Т. 13. № 3. С. 55–59.
8. Chung S.H., Wiedmeyer K., Shai A. et al. Requirement for estrogen receptor alpha in a mouse model for human papillomavirus-associated cervical cancer // Cancer Res. 2008. Vol. 68. № 23. P. 9928–9934.
9. Solomon D., Davey D., Kurman R. et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology // JAMA. 2002. Vol. 287. № 16. P. 2114–2119.

### A Combined Approach to Treatment of Virus-Induced True Cervical Precancer

Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, M.G. Venediktova<sup>1</sup>, I.I. Grishin<sup>1</sup>, A.N. Sarantsev<sup>2</sup>, A.Ye. Zykov<sup>2</sup>, A.Sh. Khasan<sup>2</sup>, N.P. Panova<sup>2</sup>, Yu.A. Savina<sup>2</sup>, K.V. Morozova<sup>1</sup>, V.A. Suvorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>2</sup> Municipal Clinical Hospital № 40, Moscow

Contact person: Yuliya Eduardovna Dobrokhotova, pr.dobrokhotova@mail.ru

*According to the study data it was demonstrated that treatment of true cervical precancer supposes to use not only surgical intervention, but correction of immune status as well. After applying Polyoxidonium chosen as an immunomodulatory therapy in female patients with fulfilled reproductive function and severe cervical epithelial dysplasia associated with carriage of HPV type 16 and 18, it was observed that the main parameters of clinical blood test were completely restored. It evidenced about successful suppression of HPV infection on the body after applying such therapy.*

**Key words:** cervical precancer, dysplasia, human papilloma virus, immunomodulatory therapy, Polyoxidonium