

# Иммунокорректирующие препараты в комплексном лечении дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне ВПЧ

М.Г. Венедиктова, Ю.Э. Доброхотова

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

*Целью исследования стала оценка эффективности комбинации иммунокорректирующих препаратов в лечении дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования ВПЧ 16-го и 18-го типов перед хирургическим этапом и после него. Как показал анализ изменений Т-клеточного звена, проведенный по завершении терапии, комбинация указанных препаратов характеризуется выраженным иммунокорректирующим действием.*

**Ключевые слова:** дисплазия эпителия шейки матки, вирус папилломы человека, рак шейки матки

## Введение

Рак шейки матки является одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем женского репродуктивного здоровья [1]. Заболеваемость раком шейки матки за последние десять лет увеличилась на 150%. В настоящее время у пациенток в возрасте 15–39 лет рак шейки матки занимает первое место среди всех злокачественных опухолей. По прогнозам экспер-

тов Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer), к 2020 г. число впервые выявленных случаев рака шейки матки в мире возрастет на 40%.

Рак шейки матки – одна из немногих злокачественных опухолей, полностью удовлетворяющая рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для проведения популяционного скрининга:

- ✓ заболевание широко распространено;
- ✓ является важной проблемой здравоохранения;
- ✓ имеет хорошо распознаваемую преклиническую фазу;
- ✓ характеризуется длительным периодом развития.

Кроме того, имеются возможности для верификации диагноза, эффективные методы лечения и доступный скрининг-тест.

С учетом экономической доступности, технической простоты выполнения и удовлетворительной информативности в качестве скрининг-теста при раке шейки матки выбрано цитологическое исследование мазков, получаемых с влажной порции шейки матки и цервикального канала. Основываясь на этиопатогенетических и эпидемиологических характеристиках рака шейки матки, ВОЗ рекомендует проведение скрининга у женщин в возрасте 25–65 лет с интервалом один год в течение первых двух лет, далее



при отрицательных результатах – один раз в три года.

Прекращение скрининга возможно у женщин в возрасте 70 лет и старше с интактной шейкой матки. При условии, что таким пациенткам в течение последних десяти лет было проведено три и более зарегистрированных последовательных цитологических исследования, давших отрицательный результат.

Не подлежат скринингу женщины любого возраста, у которых отсутствовала половая жизнь, а также те, кто перенесли экстирпацию матки.

Несмотря на рекомендации ВОЗ, в большинстве стран программы, направленные на профилактику рака шейки матки, до настоящего времени не реализованы. Это связано прежде всего с социально-экономическими проблемами и значительными финансовыми затратами на организацию полноценного скрининга и вакцинации женского населения.

На сегодняшний день имеющиеся эпидемиологические данные позволяют утверждать, что дисплазия и рак шейки матки относятся к заболеваниям, обусловленным вирусной инфекцией [2, 3]. Главным звеном патогенеза считается инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). ДНК ВПЧ высокой степени онкогенного риска (преимущественно 16-го и 18-го типов) обнаруживаются в 50–80% образцов умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки. Носительство ВПЧ не является пожизненным и свидетельствует не о злокачественном процессе как таковом, а о многократно повышенном риске последнего.

Абсолютное большинство женского населения на протяжении жизни инфицируется ВПЧ. Так, до 82% женщин заражаются уже через два года после сексуального дебюта, около 20% даже при одном половом партнере.

В Европе ВПЧ выявляется у 60–80% сексуально активных молодых женщин в возрасте до 30 лет. Инфицированность попу-

ляции увеличивается с возрастом, достигая пика в 20–29 лет (40%) и постепенно снижаясь к 50 годам, после чего уже не превышает 5% [4].

Основной путь передачи генитальной ВПЧ-инфекции – половой контакт. Попадая в организм, ВПЧ локализуется в базальном клеточном слое эпителия, который представляет собой популяцию делящихся клеток. По мере эпителиальной дифференциации геном папилломавируса проходит все стадии продуктивной инфекции. Процесс завершается в зрелых кератиноцитах. Такая форма инфекции приводит к цитопатическим эффектам, проявляющимся в форме койлоцитоза, остроконечных кондилом и т.д.

Как показывают результаты многочисленных эпидемиологических исследований, в большинстве случаев имеет место длительная персистенция ДНК ВПЧ в клетках базального слоя эпителия. Дальнейшая динамика ВПЧ-инфекции заключается либо в ее регрессии, то есть элиминации вирусного пула клеток, либо, наоборот, в прогрессии, сопровождающейся включением ДНК ВПЧ в клеточный геном и проявлением характерных для злокачественной трансформации морфологических изменений эпителия [5–9].

Эффективных препаратов, избирательно воздействующих на ВПЧ, не существует. Лечебные мероприятия направлены главным образом на ликвидацию доброкачественных и предраковых образований, вызванных ВПЧ. Наряду с деструктивными методами лечения для элиминации вируса и снижения количества рецидивов дисплазии эпителия шейки матки на фоне поражения ВПЧ все чаще назначают противовирусные и иммунокорректирующие препараты.

### Цель

Нами оценивалась эффективность комбинации иммунокорректирующих препаратов Галавит и Аллокин-альфа в лечении дисплазии эпителия шейки матки

умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования ВПЧ 16-го и 18-го типов перед конизацией шейки матки.

Отечественный препарат Галавит (аминодигидрофталазиндион натрия) – синтетическое иммуномодулирующее лекарственное средство. Основным механизмом его действия заключается в регуляции активности макрофагов и синтеза ими цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа), повышении при недостаточности уровня иммуноглобулинов (Ig) классов М и А, а также нормализации аффинности Ig. Препарат регулирует пролиферативную активность субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперы, Т-киллеры), цитотоксическую активность НК-клеток, синтез интерферонов (ИФН) альфа и гамма, репарацию поврежденных тканей. Препарат оказывает стимулирующее действие на фагоцитарную активность нейтрофилов при ее исходном дефиците, обладает антиоксидантным эффектом. Как показали результаты предыдущих исследований, Галавит:

- ✓ нормализует презентативные функции макрофагов;
- ✓ регулирует продукцию антител (нормализуя их), продукцию цитокинов;
- ✓ усиливает продукцию ИЛ-2 Т-лимфоцитами и наработку лимфокинактивированных киллеров;
- ✓ повышает цитотоксическую активность НК-клеток через аденозиновые рецепторы;
- ✓ ингибирует адгезивность опухолевых клеток, повышает биодоступность опухоли для противоопухолевых препаратов.

Отечественный препарат Аллокин-альфа – синтетическое иммуномодулирующее лекарственное средство – представляет собой олигопептид, по характеру фармакологического действия наиболее сходен с ИФН-альфа. Это одна из групп антивирусных препаратов природного происхождения. Препарат является эффективным индуктором синтеза эндогенных

ИФН и активатором системы естественных киллеров, способен стимулировать распознавание и лизис дефектных клеток цитотоксическими лимфоцитами.

### Материал и методы

Обследовано 17 пациенток с дисплазией эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени и ВПЧ 16-го и 18-го типов, находившихся под наблюдением и на лечении в ГКБ № 1 и онкологическом диспансере № 5 в 2010–2013 гг. Средний возраст участниц исследования – 27,3 ± 3,6 года.

Первичный диагноз основывался на данных исследования, проведенного методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), и цитологического обследования шейки матки. Кроме того, выполнено кольпоскопическое обследование и исследование влагилицного

мазка на флору. Всем пациенткам с целью морфологического подтверждения диагноза выполнены диагностическое выскабливание стенок цервикального канала, биопсия шейки матки, пайпель-биопсия эндометрия.

Пациентки с гистологическим подтверждением диагноза получали комбинированное лечение: перед хирургическим этапом им назначали Галавит 100 мг в виде ректальных свечей ежедневно в течение пяти дней, далее проводилась конизация шейки матки. В послеоперационном периоде больные продолжали получать ректально Галавит 100 мг один раз в три дня. Курс составил 30 дней. Кроме того, больные принимали препарат Аллокин-альфа 1 мг через день. Курс – шесть инъекций. Эффективность лечения определяли по результатам ПЦР-

диагностики, бактериологического и цитологического исследования мазка, кольпоскопического контроля до начала лечения, через три, шесть, девять и 12 месяцев после лечения, клинического анализа крови (оценивали уровень лейкоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов), исследования иммунологических показателей (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD20, CD16, ИФН-гамма, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО-альфа, IgG, IgA, IgM). В настоящее время доказано, что имеющиеся вирусные инфекции приводят к существенным нарушениям иммунной системы.

### Результаты

Как видно из табл. 1, у пациенток снижены уровни лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов. Для большинства вирусных

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови

Показатель	Норма		До лечения		Через три месяца после лечения	
	× 10 <sup>9</sup> /л	%	× 10 <sup>9</sup> /л	%	× 10 <sup>9</sup> /л	%
Лейкоциты	4,0–9,0	–	3,5 ± 1,4	–	5,6 ± 1,3	–
Лимфоциты	–	11–49	–	25,6 ± 4,3	–	38,7 ± 3,2
Моноциты	–	0–9	–	2,9 ± 0,7	–	5,8 ± 1,5
Гранулоциты	–	42–85	–	40,9 ± 2,4	–	54,6 ± 4,2

Таблица 2. Иммунологические показатели у пациенток с дисплазией эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне ВПЧ 16-го и 18-го типов до и после комбинированного лечения

Показатель	Норма	До лечения	Через три месяца после лечения
CD3+-лимфоциты, %	60–75	54,8 ± 1,1	61,9 ± 1,2*
CD4+-лимфоциты, %	31–46	34,6 ± 3,5,1	42,5 ± 2,2
CD8+-лимфоциты, %	23–40	22,5 ± 1,9	30,4 ± 2,7
CD16+-лимфоциты, %	9–19	19,2 ± 3,5	15,4 ± 3,6
CD20+-лимфоциты, %	5–15	7,2 ± 2,8	11,3 ± 2,1
Индекс CD4+/CD8+	1,0–2,4	1,2 ± 0,6	1,6 ± 0,4
ИФН-гамма, %	0–50	26,2 ± 2,3	32,1 ± 3,5
ИЛ-2	0–5,0	4,1 ± 0,7	2,5 ± 0,4
ИЛ-4	0–50	37,1 ± 2,4	32,1 ± 4,3
ФНО-альфа	0–8,21	6,8 ± 1,3	5,3 ± 1,1
IgG, г/л	8–18	8,4 ± 2,1	9,2 ± 3,8
IgM, г/л	0,6–2,5	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,3
IgA, г/л	1,0–2,3	1,6 ± 0,7	1,7 ± 0,5

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



инфекций, по данным литературы, наиболее характерны:

- ✓ лимфоцитоз или лимфопения;
- ✓ повышение (в начальном периоде инфекции) или снижение (при частых рецидивах) абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов (CD3+);
- ✓ уменьшение абсолютного и относительного числа CD4+-лимфоцитов, особенно при частых рецидивах;
- ✓ повышение при острых и хронических инфекциях абсолютного и относительного числа киллерных клеток: цитотоксических (CD3+CD8+) и НК-клеток (CD16+/56+);
- ✓ развитие Th1-ответа (повышенная продукция ИФН-гамма, ИЛ-2).

Нами проанализированы показатели, демонстрирующие отклонения в иммунном статусе паци-

енток. Мы оценили уровни CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD20, CD16, ИФН-гамма, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО-альфа, IgG, IgM, IgA. Следует отметить, что пациентки перенесли назначенное лечение без осложнений.

Как видно из табл. 2, до начала лечения у пациенток снижены уровни CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, ИФН-гамма, CD20, CD16 и повышены уровни ИЛ-2, ИЛ-4 в сыворотке крови. По окончании лечения анализ изменений Т-клеточного звена показал выраженное иммунокорригирующее действие комбинации препаратов Галавит и Аллокин-альфа. Отмечалось достоверное увеличение показателей CD3, CD4, CD8, CD20 по сравнению с исходными. При анализе сывороточных IgG, IgA, IgM каких-либо достоверных изменений не выявлено.

Следует отметить, что ни у одной из 17 пациенток в течение контрольного периода не выявлен положительный ВПЧ. У двух больных через три месяца цитологически подтвердилась дисплазия легкой степени на фоне воспаления. Это потребовало дополнительного противовоспалительного лечения. При последующих цитологических контролях мазков дисплазия не обнаружена.

### Заключение

Данные проведенного исследования подтверждают необходимость комплексного лечения эпителиальной дисплазии шейки матки умеренной и тяжелой степени. Своевременно проведенное патогномичное лечение служит профилактикой развития злокачественных процессов шейки матки. ❀

### Литература

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд Групп, 2007.
2. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые знания – новые возможности. М., 2012.
3. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н., Брюзгин В.В. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
4. De Vuyst H., Clifford G., Li N., Franceschi S. HPV infection in Europe // Eur. J. Cancer. 2009. Vol. 45. № 15. P. 2632–2639.
5. Кротин П.Н., Павленко Е.О., Ландина О.Ю., Меркулова Л.В. Опыт лечения дисплазии шейки матки у женщин с ВПЧ препаратом «Галавит» // Лечащий врач. 2003. № 8. С. 75.
6. Черныш С.И., Сафронникова Н.Р., Серебряная Н.Б. Новое в лечении герпесвирусных и папилломавирусных инфекций: терапевтические свойства Алломедина // Terra Medica Nova. 2005. № 4. С. 27–30.
7. Auburn K.J., Woodworth C., DiPaolo J.A., Bradlow H.L. The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis // Int. J. Cancer. 1991. Vol. 49. № 6. P. 867–869.
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. He H.J., Pan L.Y., Huang H.F., Lang J.H. Clinical analysis of the effect of cervical conization on fertility and pregnancy outcome // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2007. Vol. 42. № 8. P. 515–517.

### Immunocorrecting Drugs in a Combination Therapy of Moderate and Severe Cervical Epithelial Dysplasia Associated with HPV Infection

M.G. Venediktova, Yu.E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University

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

The goal of the study was to assess efficacy of using a combination of immunocorrecting drugs in treatment of moderate and severe cervical epithelial dysplasia associated with type 16 and 18 HPV infection before and after surgery. By analyzing changes in T-cells evaluated after completing therapy, it was found that combination of the applied drugs was characterized by a marked immunocorrecting activity.

**Key words:** cervical epithelial dysplasia, human papillomavirus, cervical cancer

гинекология