

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 (аминодигидрофалазиндион 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 противовирусных 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 влагиалищного

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 ⁹ /л	%	× 10 ⁹ /л	%	× 10 ⁹ /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 NK-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