

Современный подход к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне вируса папилломы человека с применением противовирусной терапии

Ю.Э. Доброхотова¹, М.Г. Венедиктова¹,
А.Н. Саранцев², К.В. Морозова¹, В.А. Суворова¹

¹ Кафедра акушерства и гинекологии Лечебного факультета
ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва
² ГБУЗ “Городская клиническая больница № 40”
Департамента здравоохранения города Москвы

Статья посвящена проблемам эпидемиологии, классификации, патогенеза и диагностики рака шейки матки. Обсуждается роль вируса папилломы человека в патогенезе дисплазии шейки матки, возможности лекарственной терапии в сочетании с хирургическими вмешательствами, в частности применения препарата Галавит – иммуномодулятора с противовирусной и антибактериальной активностью. Подробно изложены результаты исследования эффективности комплексного лечения умеренной и тяжелой дисплазии шейки матки на фоне инфицирования вирусом папилломы человека 16-го и 18-го типов с использованием противовирусной терапии препаратом Галавит и ножевой конизации шейки матки. Показано, что комплексный подход к лечению позволяет не только добиться хорошего терапевтического эффекта, но и свести к минимуму риск рецидива заболевания, что особенно актуально у пациенток репродуктивного возраста.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, противовирусная терапия, иммуномодуляторы, Галавит.

На протяжении последних 10 лет проблема распространенности рака шейки матки является одной из наиболее актуальных для здравоохранения в большинстве стран мира. Несмотря на всё возрастающее количество скрининговых программ, рак шейки матки по-прежнему остается одной из наиболее распространенных локализаций злокачественных новообразований женской репродуктивной системы и является одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем жен-

ского репродуктивного здоровья. В мире ежегодно регистрируется 528 тыс. новых больных раком шейки матки и 266 тыс. смертей от этого заболевания. По данным статистики, в 2014 г. в России было впервые выявлено 16 130 случаев заболевания раком шейки матки; от рака шейки матки умерла 6391 женщина [1–3]. Динамика прироста заболеваемости за последние 10 лет составила 24%. Средний возраст женщин, умерших от рака шейки матки в 2014 г., составил 58 лет. По предположительным подсчетам, к 2020 г. ожидаемый прирост заболеваемости раком шейки матки составит более 40%.

Контактная информация: Морозова Ксения Владимировна, morozovadk@mail.ru

Благодаря пристальному вниманию Всемирной организации здравоохранения к проблеме распространенности рака шейки матки в настоящее время широко внедрены скрининговые программы, направленные на раннее выявление предраковых заболеваний и преклинических форм рака шейки матки [4, 5].

В качестве скрининг-теста применяется цитологическое исследование мазков с влажной порции шейки матки и из цервикального канала. Благодаря технической простоте и экономической доступности этот вид исследования широко используется в практике врачей амбулаторного звена [2, 4].

Исходя из общепринятых стандартов проведение скринингового исследования показано всем женщинам в возрасте 25–65 лет с интервалом 1 год в первые 2 года, далее при отрицательных результатах — 1 раз в 3 года. В группу риска не входят пациентки старше 70 лет при отсутствии патологии шейки матки в анамнезе с тремя и более отрицательными результатами цитологических мазков в течение 10 лет. Скрининг также не показан пациенткам, не живущим половой жизнью и с экстирпацией матки в анамнезе [6–8].

До недавнего времени для оценки результатов цитологического исследования в случае выявления атипических клеток использовалась классификация “цервикальная интраэпителиальная неоплазия” (**cervical intraepithelial neoplasia**, CIN). Однако недавно была разработана унифицированная Бетесдская система (Bethesda System), четко регламентирующая рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению исходя из результатов цитологического исследования. Основным термином взамен CIN стало понятие “плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени” (**low-grade and high grade squamous intraepithelial lesion**, LSIL, HSIL). Этот термин может использоваться для оценки изменений эпителия как

шейки матки, так и других участков нижнего отдела полового тракта [6, 7].

Согласно Бетесдской классификации 2001 г., понятие “отсутствие интраэпителиального поражения и признаков злокачественности” (**negative for intraepithelial lesion or malignancy**, NILM) характеризует клиническую норму, т.е. отсутствие патологии или наличие доброкачественных изменений, обусловленных репаративными и реактивными изменениями, подлежащими обратному развитию. Следующие две группы — ASC (atypical squamous cells — атипические клетки плоского эпителия) и ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance — атипические клетки плоского эпителия неопределенного значения) — характеризуются наличием атипических клеток неизвестного генеза. Обнаружение атипических клеток служит показанием для проведения ДНК-теста на **вирус папилломы человека (ВПЧ)**, а также для выполнения кольпоскопии.

Группа LSIL характеризуется наличием атипических клеток, вероятнее всего не принадлежащих к злокачественным, однако такой результат требует дообследования в объеме кольпоскопии с последующим решением вопроса о гистологической верификации. При выявлении раковых клеток шейки матки в мазках результат трактуется как HSIL. При выявлении ASC-H (atypical squamous cells, can not exclude HSIL — атипические клетки, вероятнее всего принадлежащие к HSIL) и AGC (atypical glandular cells — атипические клетки цилиндрического эпителия) показано дообследование в объеме кольпоскопии с последующим решением вопроса о прицельной биопсии шейки матки и выскабливании стенок цервикального канала. Заключение AIS (adenocarcinoma in situ) свидетельствует о наличии карциномы in situ шейки матки.

Согласно представлениям современной науки, развитие дисплазии шейки матки как первой ступени формирования злокачественной опухоли имеет вирусную природу. Основным вирусом в патогенезе

дисплазии является ВПЧ высокой степени онкогенного риска (в большинстве случаев 16-го и 18-го типов). При проведении генетических проб в 50–80% образцов шейки матки с наличием изменений, характерных для умеренной и тяжелой дисплазии (HSIL), выявляется ДНК ВПЧ высокоонкогенного риска [9, 10].

Вирус папилломы человека воздействует на уровне базального слоя эпителия, в котором наиболее активно происходит деление клеток. В клетках ВПЧ проходит все этапы продуктивной инфекции, вызывая специфические цитоплазматические изменения, выражающиеся в койлоцитозе. В дальнейшем под действием иммунной системы может происходить полная элиминация вируса из организма. В случае длительной персистенции ДНК вируса встраивается в клеточный геном с последующей поэтапной трансформацией эпителия вплоть до формирования раковых клеток [3, 11–13].

Носительство ВПЧ свидетельствует о повышенном риске развития диспластических процессов эпителия шейки матки, а не о самом злокачественном процессе и не является пожизненным. Основной путь передачи генитального вируса – половой контакт. По данным статистики, в Европе сексуально активные женщины до 30 лет в 60–80% случаев являются носителями ВПЧ, однако к 50 годам происходит спад инфицированности, частота которой достигает в дальнейшем не более 5%, что свидетельствует о большом количестве случаев элиминации вируса из организма благодаря проводимой терапии или деятельности естественной иммунной системы [4, 5].

В арсенале современной медицины не существует патогенетической терапии, направленной исключительно на элиминацию ВПЧ. Лечебная тактика сводится к борьбе с последствиями персистенции вируса, такими как диспластические изменения эпителия шейки матки. В составе комплексного лечения высокой эффективностью обладают системные противовирусные препараты, позволяющие повысить

частоту элиминации вируса из организма и снизить количество рецидивов дисплазии шейки матки на фоне носительства ВПЧ. Таким образом, применение лекарственной иммунокорректирующей терапии в сочетании с хирургическими вмешательствами позволяет добиться стойкого терапевтического эффекта в борьбе с предраковыми поражениями шейки матки на фоне инфицирования ВПЧ высокоонкогенных типов [3].

Одним из широко применяемых иммуномодуляторов с противовирусной и антибактериальной активностью является отечественный препарат Галавит. Этот препарат представляет собой 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевую соль. Механизм действия препарата связан с его способностью регулировать функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов). Галавит стимулирует фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность НК-клеток при ее исходном дефиците. Усиливая фагоцитарную и цитотоксическую активность клеток иммунной системы, препарат повышает неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям. Кроме того, Галавит нормализует антителообразование, повышает функциональную активность (аффинитет) антител, опосредованно стимулирует выработку эндогенных **интерферонов (ИФН)** (ИФН- α и ИФН- γ) клетками-продуцентами.

При воспалительных заболеваниях препарат обратимо на 6–8 ч ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами **фактора некроза опухолей α** (ФНО- α), интерлейкина-1, интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, уровень которых определяет выраженность воспалительных реакций, их цикличность, выраженность интоксикации и уровень оксидантного стресса. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит

к восстановлению их антигенпредставляющей и регулирующей функции, снижению уровня аутоагрессии. Галавит стимулирует репаративные процессы в поврежденных тканях [8].

Цель исследования: оценить эффективность комплексного лечения, включающего противовирусную терапию препаратом Галавит и ножевую конизацию шейки матки, у пациенток с умеренной и тяжелой дисплазией шейки матки на фоне инфицирования ВПЧ 16-го и 18-го типов.

Материал и методы

В исследование было включено 60 пациенток с умеренной и тяжелой дисплазией шейки матки на фоне инфицирования ВПЧ 16-го и 18-го типов (средний возраст $31,5 \pm 6,7$ года). Контрольную группу составили 20 соматически и гинекологически здоровых женщин (средний возраст $28 \pm 3,2$ года). Все пациентки находились под наблюдением и на лечении в городской клинической больнице № 40 и онкологическом диспансере № 5 г. Москвы в 2013–2016 годах.

Критериями включения пациенток в основную группу являлось наличие признаков дисплазии шейки матки от умеренной до тяжелой степени по данным цитологического исследования, а также носительство ВПЧ 16-го и 18-го типов по результатам полимеразной цепной реакции. В комплексе дообследования было выполнено кольпоскопическое исследование, взяты мазки на степень чистоты влагалища и проведена пайпель-биопсия эндометрия. В дальнейшем для верификации диагноза производились выскабливание стенок цервикального канала и прицельная биопсия шейки матки. При морфологическом подтверждении наличия дисплазии шейки матки умеренной или тяжелой степени пациенткам на предоперационном этапе был назначен курс противовирусной терапии препаратом Галавит в дозе 100 мг 1 раз в день в форме ректальных суппозиторий продолжительностью 5 дней с последующим выполнени-

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови у больных с дисплазией эпителия шейки матки и в контрольной группе

Показатель	Основная группа		Контрольная группа
	до лечения	через 6 мес после лечения	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$2,8 \pm 1,9$	$6,1 \pm 1,7$	$7,1 \pm 1,6$
Лимфоциты, %	$27,7 \pm 1,8$	$40,8 \pm 0,8^*$	$37,7 \pm 2,1$
Моноциты, %	$3,1 \pm 1,5$	$6,2 \pm 1,8^*$	$4,2 \pm 1,5$
Гранулоциты, %	$38,6 \pm 2,1$	$55,8 \pm 2,1^*$	$50,6 \pm 2,1$

Здесь и в табл. 2: * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими показателями до лечения.

ем ножевой конизации шейки матки. Далее курс противовирусной терапии препаратом Галавит проводился в течение 30 дней с учетом применения ректальных суппозиторий по 100 мг 1 раз в 3 дня. Контроль эффективности комплексного лечения производился через каждые 3 мес, общая продолжительность наблюдения составила 12 мес. Каждые 3 мес пациенткам проводился курс обследования, включавший цитологические мазки с влажной порции шейки матки и из цервикального канала, кольпоскопическое исследование, клинические анализы крови и анализ крови на определение иммунологических показателей (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD20, CD16, ИФН- γ , ФНО- α , иммуноглобулины – IgG, IgA, IgM), а также общеклинический анализ крови.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, у пациенток основной группы до лечения имел место пониженный уровень лейкоцитов, однако через 6 мес после проведения противовирусной терапии наблюдалась нормализация показателей клинического анализа крови.

У пациенток основной группы до лечения было выявлено снижение большей части иммунологических показателей. По результатам иммунологических исследова-

Таблица 2. Иммунологические показатели у больных с дисплазией эпителия шейки матки и в контрольной группе

Показатель	Основная группа		Контрольная группа
	до лечения	через 6 мес после лечения	
CD3 ⁺ -лимфоциты, %	49,8 ± 1,6	66,1 ± 1,5*	64,1 ± 1,5
CD4 ⁺ -лимфоциты, %	31,1 ± 1,7	39,2 ± 1,5*	46,3 ± 1,7
CD8 ⁺ -лимфоциты, %	18,5 ± 1,5	24,6 ± 1,2*	29,8 ± 1,7
CD16 ⁺ -лимфоциты, %	10,2 ± 1,5	15,4 ± 1,2	16,3 ± 1,8
CD20 ⁺ -лимфоциты, %	7,6 ± 1,8	12,3 ± 1,5	11,3 ± 0,7
Индекс CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,7 ± 0,6	1,9 ± 0,3	1,5 ± 0,5
ИФН-γ, %	23,4 ± 1,3	33,7 ± 1,5*	37,2 ± 1,2
ФНО-α, пг/мл	7,3 ± 1,5	6,8 ± 1,4	6,1 ± 1,6
IgG, МЕ/мл	169,0 ± 11,0	165,0 ± 16,0	135,0 ± 12,0
IgM, МЕ/мл	205,0 ± 16,0	158,0 ± 19,0*	154,0 ± 15,0
IgA, МЕ/мл	223,0 ± 17,0	156,0 ± 9,0*	110,0 ± 5,0

ний через 6 мес после проведенной противовирусной терапии отмечалась статистически значимая нормализация большинства показателей (табл. 2).

По данным полимеразной цепной реакции у пролеченных пациенток наблюдалась стойкая ремиссия при полном отсутствии определения ДНК ВПЧ. Кроме того, по результатам ежеквартальных цитологических исследований ни у одной пациентки не было выявлено рецидива дисплазии шейки матки. На фоне использования препарата Галавит не было случаев нежелательных явлений. Переносимость терапии была отличной в 95% случаев, хорошей – в 5%.

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования можно сделать вывод, что комплексный подход к лечению диспластических изменений шейки матки умеренной и тяжелой степе-

ни позволяет не только добиться хорошего терапевтического эффекта, но и свести к минимуму риск рецидива заболевания, что особенно актуально у пациенток репродуктивного возраста. Простота применения и доступность противовирусной терапии препаратом Галавит позволяют повысить вероятность элиминации вируса из организма, что предотвращает прогрессирование изменения эпителия и развитие онкологического заболевания шейки матки. Данный комплексный подход к лечению дисплазии шейки матки, ассоциированной с носительством ВПЧ 16-го и 18-го типов, оправдан в интересах длительного терапевтического эффекта.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Antiviral Therapy for Moderate and Severe Cervical Dysplasia Caused by Human Papillomavirus

Yu.E. Dobrokhotova, M.G. Venediktova, A.N. Sarantsev, K.V. Morozova, and V.A. Suvorova

The article deals with epidemiology, classification, pathogenesis, and diagnosis of cervical cancer. The authors discuss the role of human papillomavirus in pathogenesis of cervical dysplasia and treatment options using pharmacotherapy, including immunomodulator Galavit, and surgery. The study showed that moderate and severe cervical dysplasia caused by human papillomavirus types 16 and 18 was successfully treated with Galavit and cervical conization. Complex therapy not only gives good results, but also minimizes the risk of relapse, that is very important for patients of reproductive age.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, antiviral therapy, immunomodulators, Galavit.

ГАЛАВИТ®

GALAVIT.RU

ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

НОРМАЛИЗУЕТ МЕСТНЫЙ
И СИСТЕМНЫЙ ИММУНИТЕТ

ПОЗВОЛЯЕТ УСКОРИТЬ
ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ И УВЕЛИЧИВАЕТ
ПЕРИОД РЕМИССИИ¹

СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ
ПОВТОРНЫХ ОБОСТРЕНИЙ²

ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ¹



Реклама

ВХОДИТ В ТОП-3 НАЗНАЧАЕМЫХ
препаратов ГИНЕКОЛОГАМИ³



РУ N°P N000088/02, P N000088/03. ООО «Сэлвим»

¹ Усовецкий И.А. Применение нового отечественного иммуномодулятора Галавит в лечении урогенитальных инфекций // Terra Medica Nova. 2004. № 2. С. 21–22. ² Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Каграманова Ж.А. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии больных острым воспалением придатков матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. Т. 4. № 2. С. 34–37. ³ В группе иммуностимуляторы L03A. По данным ООО «Синовейт Комкон», весна 2015 г.