

Возможности иммуномодулирующей терапии в комплексной и монотерапии патологии шейки матки у пациенток с ВПЧ-инфекцией

Е.А.Чулкова[✉], О.В.Чулкова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье приведен обзор данных научных исследований об эффективности применения препарата Полиоксидоний® в гинекологической практике. Приведены особенности влияния препарата на местный и системный иммунитет и эффективность в комплексной терапии воспалительных заболеваний женских половых органов. Проведен сравнительный анализ результатов комплексной терапии у 15 пациенток с цервикальными неоплазиями (CIN I–II), ассоциированными с вирусом папилломы человека. Установлено, что использование иммуномодулирующей терапии в составе комплексной противовоспалительной терапии улучшает состояние параметров местного иммунитета, повышает эффективность проводимой терапии, способствует уменьшению рецидивирования процесса.

Ключевые слова: вагинит, воспалительные заболевания, иммуномодуляторы, цервикальные неоплазии, Полиоксидоний.

[✉]e.tchoulkova@gmail.com

Для цитирования: Чулкова Е.А., Чулкова О.В. Возможности иммуномодулирующей терапии в комплексной и монотерапии патологии шейки матки у пациенток с ВПЧ-инфекцией. Гинекология. 2015; 17 (2): 14–16.

Therapeutic possibilities in treatment of cervical pathology in patients with HPV-infection

E.A.Chulkova[✉], O.V.Chulkova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The article provides an overview of the scientific data on the effectiveness of Polyoxidonium® in gynecological practice with the influence of the drug on the local and systemic immunity and effectiveness in the treatment of inflammatory diseases of the female genital organs being the focus. A comparative analysis of the results of complex therapy in 15 patients with cervical neoplasia (CIN I–II), associated with human papilloma virus was made. It was found that the use of immunomodulatory therapy in the complex anti-inflammatory therapy improves the parameters of local immunity, increases the effectiveness of the therapy, and helps to reduce the recurrence of the process.

Key words: vaginitis, inflammatory diseases, immune modulators, cervical neoplasia, Polyoxidonium.

[✉]e.tchoulkova@gmail.com

For citation: Chulkova E.A., Chulkova O.V. Therapeutic possibilities in treatment of cervical pathology in patients with HPV-infection. Gynecology. 2015; 17 (2): 14–16.

Рост предраковых заболеваний и рака шейки матки (РШМ) среди женщин репродуктивного возраста не позволяет ни гинекологам, ни онкогинекологам прекратить работу по поиску новых методов обследования и лечения пациенток с фоновыми изменениями шейки матки, особенно ассоциированными с вирусом папилломы человека (ВПЧ) – инфекцией высокого онкогенного риска. При этом ежегодно частота РШМ увеличивается на 2,1% [1–6]. РШМ занимает первое место среди всех онкогинекологических заболеваний у женщин в возрасте до 30 лет (27,9%) и уверенно держит второе место в структуре онкологической смертности у женщин молодого возраста [7].

Это свидетельствует о большой частоте инфицирования женщин ВПЧ в относительно раннем возрасте и дальнейшей персистенции вируса [7–9]. Так, например, до 82% женщин считаются инфицированными уже через 2 года после сексуального дебюта, при этом около 20% женщин заражены даже при одном половом партнере. Инфицированность популяции увеличивается с возрастом, достигая пика в 20–29 лет (40%), и постепенно снижается к 50 годам, после чего она не превышает 5% [4, 6, 7]. Попадая в организм, ВПЧ атакует в первую очередь парабазальный и базальные слои эпителия шейки матки, которые представляют собой популяцию делящихся клеток. По мере эпителиальной дифференциации геном ВПЧ проходит все стадии продуктивной инфекции. Этот процесс завершается в зрелых кератиноцитах. Такая форма инфекции приводит к цитопатическим эффектам, проявляющимся в форме койлоцитоза, остроконечных кондилом и т.д. Как показывают многочисленные эпидемиологические исследования, в большинстве случаев наблюдается достаточно длительное персистирование ДНК ВПЧ в клетках базального слоя эпи-

телиа. Дальнейшая динамика ВПЧ-инфекции может заключаться либо в ее регрессировании, т.е. элиминации вирусного пула клеток, либо, наоборот, в прогрессировании, сопровождающемся включением ДНК ВПЧ в клеточный геном и проявлениями характерных для злокачественной трансформации морфологических изменений эпителия шейки матки [7, 10, 11].

Итак, главным фактором канцерогенеза считается инфицирование ВПЧ. ДНК ВПЧ высокой степени онкогенного риска (преимущественно 16 и 18-го типа) обнаруживаются в 5–80% образцов умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки [1–3], однако еще в 1989 г. И.И.Хаузен предложил концепцию иницирующего фактора, согласно которой вирус папилломы сам по себе не вызывает злокачественной трансформации, но способствует развитию предракового состояния. Действие же иницирующих факторов приводит к злокачественной трансформации. К иницирующим факторам, а также ко-факторам можно отнести нарушения клеточного и гуморального иммунитета эпителия, которые впоследствии приводят к изменению баланса микрофлоры и возникновению бактериального вагиноза и воспалительных заболеваний. ВПЧ обладают тропностью к эпителиальным тканям [3, 5], а экспрессируемый высокоонкогенными типами ВПЧ онкобелок E7 вызывает иммуносупрессию на местном уровне при переходе вируса в стадию интегративной инфекции и создает благоприятные условия для размножения условно-патогенной и патогенной микрофлоры, присоединения воспалительного компонента [2, 12]. В промежуточном слое многослойного плоского эпителия шейки матки ВПЧ способен персистировать достаточно долго даже после деструктивного лечения, что способствует ре-

цидивированию процесса в 35% случаев, возникновению осложнений – в 22–38% [6, 11].

Рост заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), наблюдаемый синергизм разных вирусов в инициации неопластических изменений в эпителии шейки матки: вируса простого герпеса, цитомегаловируса и ВПЧ; значительная роль кофакторов: наличие бактериального вагиноза, кольпитов разной этиологии; большое количество рецидивов после применения деструктивных методов лечения – все это определило необходимость разработки комплексной терапии, которая будет наряду с деструктивными методами лечения включать в себя применение противовоспалительной терапии и иммунокоррекцию [3, 10 13].

Для инфекционных заболеваний женских половых органов характерны смешанная этиология, стертая или бессимптомная клиническая картина, высокая частота микстинфекций, склонность к рецидивированию, что во многом обусловлено нарушениями тех или иных звеньев иммунной системы. В исследовании В.А.Лебедева, В.М.Пашкова (2011 г.) изучалась эффективность иммуномодулирующей терапии (препарат Полиоксидоний®) в комплексном лечении воспалительных заболеваний шейки матки. Полиоксидоний® – препарат, стимулирующий или оказывающий ко-стимулирующий эффект на продукцию клетками интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО) и интерферона (ИФН). Помимо иммуномодулирующего эффекта Полиоксидоний® характеризует наличие детоксицирующей, антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности. Это сделало его незаменимым препаратом в комплексном лечении острых и хронических инфекций любой этиологии. Было проведено обследование и лечение 74 больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий (от 21 до 45 лет). У большинства пациенток (43 женщины – 58,1%) заболевание имело стертую клиническую симптоматику, а у 27 (35,1%) было рецидивирующим. Первую (основную) группу составили 42 пациентки, которым в составе комплексной терапии помимо антибактериальных средств назначали и Полиоксидоний®, во 2-й (контрольной) группе (32 женщины) была использована стандартная терапия без применения иммуномодуляторов.

У большинства пациенток 1-й группы (40 человек – 95,2%) после проведенной комплексной антибактериальной и иммунокорректирующей терапии установлено значительное улучшение самочувствия, выражавшееся в исчезновении первичных жалоб (зуд, жжение, дискомфорт в области половых органов, патологические выделения из влагалища). Важно отметить, что положительная динамика исчезновения клинических жалоб была отмечена уже на 1 и 2-е сутки от начала проводимой терапии. В результате курса комплексной терапии с включением препарата Полиоксидоний® у пациенток основной группы имела место нормализация состава биотопы влагалища, что указывает на восстановление колонизационной резистентности слизистой оболочки влагалища и свидетельствует о стимулирующем влиянии препарата на местный иммунитет. У больных контрольной группы, получавших стандартную терапию, динамика купирования клинической симптоматики была значительно медленнее и существенное улучшение самочувствия и исчезновение симптомов отмечены только через 5–7 дней. Проведенные исследования, как указывают авторы, показывают высокую эффективность при-

менения иммуномодулятора Полиоксидоний® в комплексной терапии больных с воспалительными процессами нижних отделов женской половой системы, что обусловлено иммунологическим воздействием данного препарата: повышение функциональной активности макрофагов влагалища (местный иммунитет) и увеличение в крови CD4+ Т-хелперов (повышение активности общего иммунитета) [5].

Не менее интересны данные, которые получены в исследовании И.Н.Кононовой и Т.А.Обоскаловой (2014 г.) по применению иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных неоплазий шейки матки. Было проведено обследование и лечение 60 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с установленным гистологическим диагнозом цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) I степени на фоне ВПЧ-инфекции высокого онкогенного риска 16 и 18-го типа. При проведении исследования подробно изучали изменения параметров местного иммунитета, которые характеризовались значительным увеличением показателей провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и ФНО, что характерно для активации условно-патогенной микрофлоры и макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета. При этом показатели неспецифической противинфекционной защиты, представленные секреторным иммуноглобулином А, значительно снижались, также снижался показатель противовоспалительных цитокинов

(ИЛ-10) и интерферонового статуса (ИФН- α и ИФН- γ), поскольку белок Е7, выделяемый ВПЧ, оказывает иммуносупрессивное действие на интерфероновый статус на местном уровне. Деструктивное лечение и иммунокорректирующая терапия препаратом Полиоксидоний® в суппозиториях по стандартной схеме (по 1 суппозиторию 12 мг 1 раз в сутки ежедневно в течение 3 дней, затем через день курсом 10–20 суппозиторияев) проводились 30 пациенткам 1-й группы, 2-ю группу составили здоровые женщины. Как указывают авторы, изучаемые параметры локального иммунитета у пациенток 1-й группы после проведенной терапии характеризовались нормализацией показателей, при этом повышенные показатели провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО снизились в 7,25 и 1,54 раза соответственно и их значения после проведения терапии не отличались от аналогичных значений в группе контроля. Сниженные параметры противовоспалительного цитокина ИЛ-10, интерфероновый статус повысились, а их значения после лечения были сопоставимы с показателями группы контроля. Исследователи делают вывод, что применение иммуномодулирующего препарата Полиоксидоний® в виде суппозиторияев в 85% случаев способствует нормализации местного иммунитета, снижению рецидивирования и ускорению эпителизации после деструкции, элиминации ВПЧ, для лечения цервикальных неоплазий, ассоциированных с ПВИ. Целесообразно включение препарата Полиоксидоний® в комплексную терапию CIN I степени перед проведением деструктивных методов лечения [7].

Собственное исследование

Нами было проведено собственное исследование, в котором изучалась эффективность деструктивного лечения в сочетании с иммуномодулирующей терапией препаратом Полиоксидоний® у пациенток с CIN.

В основную группу были включены 15 пациенток с CIN I–II на фоне ВПЧ-инфекции высокого онкогенного риска (16 и 18-го типа), которым проводилось деструктивное лечение и иммуномодулирующая терапия препаратом Полиоксидоний®, как при подготовке к радиоволновой деструкции, так и в последующей комплексной противовоспалительной терапии. Средний возраст обследованных женщин составил 32,5 года.

В группу контроля вошли 10 женщин, не получавших иммуномодулирующей терапии перед деструкцией, их средний возраст составил 34,2 года. Всем пациенткам выполнялось стандартное обследование, включающее: цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, расширенную кольпоскопию, гистологическое исследование биоптатов шейки матки и соскобов из цервикального канала, обследование содержимого влагалища и цервикального канала на вирусные, бактериальные, протозойные агенты методом полимеразной цепной реакции.

Пациентки из основной группы с гистологически подтвержденным диагнозом получали комбинированное лечение: перед хирургическим этапом назначался курс иммуномодулирующей терапии препаратом Полиоксидоний® по следующей схеме: по 1 свече 12 мг 1 раз в сутки интравагинально в течение 10 дней. Для деструкции применялись методы радиоволновой конизации и эксцизии. После хирургического этапа проводили курс иммунокорректирующей терапии по аналогичной схеме. Период эпителизации у пациенток, получавших иммунокорректирующую терапию, проходил без осложнений, полная эпителизация наблюдалась через 3 нед после лечения.

В контрольной группе у 4 пациенток после проведенного деструктивного лечения элиминация ВПЧ не наблюдалась. Только у 1 пациентки из контрольной группы даже на фоне комплексной терапии после радиоволновой эксцизии наблюдалось осложнение в виде развившегося воспалительного процесса. Через 6 мес после комплексной терапии была отмечена элиминация ВПЧ у 12 (80,0%) пациенток 1-й группы и 6 (60%) – 2-й группы ($p < 0,05$). При цитологиче-

ском исследовании, проведенном через 6 мес, ни у одной из пациенток атипических клеток в мазках не обнаружено.

Результаты проведенного исследования еще раз доказывают необходимость комплексного лечения интраэпителиальных дисплазий слабой и умеренной степени. Также следует отметить, что применение иммуномодулирующего препарата Полиоксидоний® в форме суппозиторияев при подготовке к основному методу лечения и в составе комплексной терапии после проведенной деструкции позволило добиться полной и стойкой элиминации ВПЧ высокого онкогенного риска в 80% случаев, привело к снижению рецидивирования и ускорению эпителизации после проведенной деструкции. Таким образом, в лечении цервикальных неоплазий, ассоциированных с ПВИ, и при подготовке к деструктивным воздействиям на шейке матки целесообразен комплексный подход к терапии с обязательным включением средств иммунной коррекции, в частности препарата Полиоксидоний®.

Литература/References

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. *Отухолы репродуктивных органов (этиология и патогенез)*. М., 2007. / Ashrafjan L.A., Kiselev V.I. *Opukhvoli reproduktivnykh organov (etiologiya i patogenez)*. М., 2007. [in Russian]
2. Гордеевская С.Б., Свешников П.Г., Бударина С.О. и др. *Значение исследования уровня экспрессии онкобелка Е7 ВПЧ 16-го и 18-го типов в цервикальном материале в диагностике неопластических образований шейки матки*. Молекулярная медицина. 2010. / Gorodetskaya S.B., Sveshnikov P.G., Budarina S.O. et al. *Znachenie issledovaniia urovnia ekspressii onkobelka E7 VPCb 16-go i 18-go tipov v tservikal'nom materiale v diagnostike neoplasticheskikh obrazovanii sbeiki matki*. Molekuliarnaia meditsina. 2010 [in Russian]
3. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г. *Эффективность комплексного подхода к лечению дисплазий эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования вирусом папилломы человека*. Фарматека. 2015; 3. / Dobrokhotova Yu.E., Venediktova M.G. *Effektivnost' kompleksnogo podkhoda k lecheniiu displazii epiteliia sbeiki matki umerennoi i tiazbeloi stepeni na fone infitsirovaniia virusom papillomy cheloveka*. Farmateka. 2015; 3. [in Russian]
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные образования в России в 2012 году*. М., 2014. / Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye obrazovaniia v Rossii v 2012 godu*. М., 2014. [in Russian]
5. Лебедев В.А., Пауков В.М. *Современные принципы терапии кольпитов*. М., 2011. / Lebedev V.A., Pasbkov V.M. *Sovremennye printsipy terapii kolpitov*. М., 2011. [in Russian]
6. Chung SH, Wiedmeyer K, Shai A et al. *Requirement for estrogen receptor in a mouse model for human papillomavirus-associated cervical cancer*. Cancer Res 2008; 68 (23): 9928–34.
7. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А. и др. *Значение иммуномодулирующей терапии (применение вагинальных суппозиторияев) в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных неоплазий*. Гинекология. 2014; 16 (5): 40–3. / Kononova I.N., Oboskalova T.A. et al. *The value of immunomodulatory therapy (use of vaginal suppositories) in treatment of HPV-associated neoplasia*. Gynecology. 2014; 16 (5): 40–3.
8. Кондриков Н.И. *Патология шейки матки: морфология, физиология, диагностика, основы терапии*. М.: Практическая медицина, 2008. / Kondrikov N.I. *Patologiya sbeiki matki: morfologiya, fiziologiya, diagnostika, osnovy terapii*. М.: Prakticheskaya meditsina, 2008. [in Russian]
9. He HJ, Pan LY, Huang HF, Lang JH. *Clinical analysis of the effect of cervical conization in fertility and pregnancy outcome*. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2007; 42 (8): 515–17.
10. Прилепская В.Н. *Патология шейки матки и генитальные инфекции*. М.: МЕДпресс-информ, 2008; с. 385. / Prilepskaia V.N. *Patologiya sbeiki matki i genital'nye infektsii*. М.: MEDpress-inform, 2008; s. 385. [in Russian]
11. Stern PL. *Immune control of human papilloma virus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination*. J Clin Virology 2005; 32 (Suppl. 1): 72–81.
12. Минкина Г.Н. *Мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий*. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕДпресс-информ, 2008; с. 8–15. / Minkina G.N. *Monitoring tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplazii*. Patologiya sbeiki matki i genital'nye infektsii. М.: MEDpress-inform, 2008; с. 8–15. [in Russian]
13. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. *Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые знания – новые возможности*. М., 2012. / Kiselev V.I., Muizhnek E.L. *Molekuliarnye mekhanizmy razvitiia displazii sbeiki matki: novye znaniia – novye vozmozhnosti*. М., 2012. [in Russian]
14. Роговская С.И. *Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практическому врачу*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 192. / Rogovskaia S.I. *Papillomavirusnaia infektsiia u zhenzbchin i patologiya sbeiki matki: v pomoshch' prakticheskomu vrachu*. М.: GEOTAR-Media, 2008; s. 192. [in Russian]

Сведения об авторах

Чулкова Елена Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: e.tchoukova@gmail.com

Чулкова Ольга Владимировна – д-р. мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова