

ИММУНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ФОНОВОЙ И ПРЕДРАКОВОЙ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Леваков С.А., Кедрова А.Г., Ванке Н.С., Саркисова А.А., Кожурина К. А.

Кафедра акушерства и гинекологии ИПК ФМБА России
Клиническая больница № 83 ФМБА России

Понятие «предраковые заболевания шейки матки» появилось в 1947г. Оно объединило ряд патологических процессов, характеризующихся наличием структурных и клеточных изменений многослойного плоского эпителия шейки матки (ШМ) с нарушением слоистости и повышенной митотической активностью, но без вовлечения в процесс базальной мембраны. Подобные изменения, без лечения, наиболее часто приводили к развитию рака [1,2]. Такая трансформация не является стремительным процессом, а занимает от 3 до 8 лет [2]. На сегодняшний день, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении предраковой патологии ШМ, статистические данные остаются неутешительными, констатируя по РФ около 13 тысяч новых случаев инвазивного рака ШМ в год [3]. При этом частота фоновой и предраковой патологии, в том числе, таких опасных форм, как внутриэпителиальная цервикальная неоплазия и лейкоплакия с вирусными поражениями, неуклонно возрастает. Печален и тот факт, что большое число современных женщин и не подозревает о наличии разнообразной и не безопасной патологии ШМ, часто протекающей скрыто, без клинических проявлений. Реальной профилактической мерой для предупреждения рака ШМ является своевременное выявление и лечение фоновых и предраковых состояний, которые составляют от 30 до 45% от всех обращений на амбулаторном приеме врача гинеколога в женской консультации. Неутешительные данные статистики по увеличению числа таких больных на 1,5-2,5% в год в репродуктивно активной возрастной группе от 20 до 40 лет делают необходимым поиск оптимальных схем лечения, что имеет большое социальное значение. Основопологающий вклад в решение проблемы РШМ внесли труды Х. Цур Хаузена и его коллег, в 1974, 1983, 1996 годах, открывших вирусы папиллом человека (HPV) и

доказавших их онкогенный риск. Так, их разновидности HPV 16/18 являются основным этиологическим фактором развития диспластических процессов (CIN I-III, cervical intraepithelial neoplasia) и РШМ. Такая папилломовирусная инфекция передается половым путем, отличается высокой контагиозностью и быстрым распространением, но при нормальной местной иммунной и гормональной реакции имеет тенденцию к самоизлечению у 80-85% женщин в течение 8-14 месяцев [4]. При более длительной персистенции вируса в базальном слое эпителия возникают изменения, требующие врачебного контроля и лечения, так как могут переходить в рак. Дело в том, что длительная активация экспрессии вирусных онкогенов инициирует многостадийный процесс генетических и эпигенетических нарушений, способствующих опухолевой прогрессии. Эти нарушения затрагивают гены, контролирующие иммунный ответ, регуляцию клеточного цикла и апоптоз. Уже при легкой степени дисплазии (CIN I), у больных с выявленной вирусной инфекцией — HPV/16(+), частота аллельных делеций в области участка 6 хромосомы (6p21.3) достигает 42%. Данные нарушения изменяют главный комплекс гистосовместимости (HLA класса III), а также снижают функциональную активность провоспалительных цитокинов TIF и IL-6, что приводит к неполноценности иммунного ответа [5]. Дополнительно несостоятельность местного иммунитета, при персистенции HPV16, проявляется в снижении уровня иммуноглобулинов IgA/IgG в цервикальной слизи [6]. Также роль иммунодефицита, как фактора, влияющего на частоту заболеваний ШМ была доказана у ВИЧ — инфицированных больных [7]. По мнению В.Н. Прилепской нарушения системы местного иммунитета объясняют высокую частоту рецидивов папилломовирусных поражений ШМ после любого проведенного стандартного лечения (таблица 1) [8].

Таблица 1. Эффективность основных методов лечения предраковой патологии ШМ.

Деструктивные методы		Цитотоксические препараты
Физические: Эффект 60-95%, рецидивы от 10 до 25%	Хирургическое иссечение	Подofilлин Подofilлотоксин (кондилин) 5-фторурацил Проспидин Этопозидовая мазь Эффективность 20-75%, рецидивы 20%. Есть токсичность!!!
	Электрохирургические методы	
	Криодеструкция	
	Лазероапоризация	
Химические, эффект 40-70%, рецидивы от 15 до 40%	Азотная кислота	
	Трихлоруксусная кислота	
	Солковагин (уксусная+щавелевая+молочная+азотная кислоты+ионы металлов)	
	Ферезол	

Неспецифическая противовирусная и общеукрепляющая терапия (витамины В6, С, Е), десенсибилизирующие средства, транквилизаторы, препараты интерферонов и их индукторы, озонотерапия, адаптогены (настойка элеутерококка, китайского лимонника), синтетические иммуномодуляторы (пентоксил, метилурацил, ликопид, неовир, пановир, изопринозин, полиоксидоний и др.) часто назначаются дополнительно. Такая терапия достаточно дорогостоящая и, иногда, малоэффективна, так как на сегодняшний день нет препаратов, избирательно воздействующих на вирус папилломы человека, а назначение иммуностропных препаратов требует знаний механизма их действия на иммунную систему. Таким образом, представляется целесообразным определить роль иммуностропной терапии в комплексном лечении предраковой патологии ШМ. При этом необходимо основываться на факте, что наиболее часто применяемые препараты не являются специфичными, а их длительное и бесконтрольное применение зачастую не приводит к излечению от HPV, а усугубляет иммуносупрессию. По данным литературы, эффективность терапии напрямую зависит от: уровня синтеза онкобелка E7, степени потери гетерозиготности в локусе D6S291 и от числа копий ДНК вируса (метод Hybrid Capture II) [9]. Препарат для иммунокоррекции должен обладать следующими характеристиками: наличие иммуномодулирующих и иммуностимулирующих свойств; клинически доказанная эффективность; хорошая биодоступность; безопасность и минимальные побочные проявления; высокая совместимость с другими препаратами; наличие предсказуемых и хорошо изученных схем метаболизма. Основываясь на данных опроса врачей женских консультаций наиболее часто применялись иммуномодуляторы (табл.2). Их эффективность, оцененная по элиминации HPV16/18 составила 45-55% в монорежиме, и 75- 95% при комплексном лечении, после деструкции ШМ (Таблица 2).

Таблица 2. Сводные данные эффективности иммуностропной терапии в комплексном лечении интраэпителиальных неоплазий ШМ (CIN).

Препараты	Эффективность после одного — двух курсов терапии	Автор, год
Панавир	55 %-90,5% в зависимости от степени CIN	Иванян А.М., Мелихова Н.Ю. 2004 [10]
Изопринозин	76-95,3%	Григорьева Е.Е., Линаск Л.И., 2008 [11]
Ликопид	92-95%	Агикова Л. А., 1996 [12]
Неовир	55-75%	Сафронникова Н.Р., 2002 [13]
Индукторы интерферонов (Виферон, Циклоферон)	45-82%, комплексное воздействие	Почтаренко ОВ., Галустян С. 2007 [14]
Имунофан	75-85%, в зависимости от степени CIN	Подистов Ю.И., 2005 [15]

Активность таких препаратов связана с их способностью индуцировать образование высоких титров эндогенных интерферонов в организме. Например, внутримышечное введение 250 мг Неовира, по выявляемым сывороточным титрам, эквивалентно введению 6-9 миллионов МЕ рекомбинантного альфа-интерферона [13]. Также указанные препараты активизирует звенья неспецифического иммунитета, стимулируя стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты и макрофаги, усиливая синтез цитокинов (ИЛ-1, ИЛ -2, ИЛ-6, ФНО-а) и нормализуя баланс между субпопуляциями Т- хелперных и Т-супрессорных клеток. Неспецифический иммунитет изменяется за счет усиления фагоцитарной активности нейтрофилов, активации НК-клеток и повышенного синтеза иммуноглобулинов. Некоторые из иммуномодулирующих препаратов, например Галавит, обладают

противовоспалительным действием, что снижает степень интоксикации, и выраженность воспалительного процесса [16]. Несмотря на то, что эффект интерферона является ранним, короткосрочным и неспецифичным, они тормозят «горизонтальное» распространение вирусов, повышая вирусоустойчивость неинфицированных эпителиальных клеток. Каждый препарат имеет свой механизм противовирусного действия, но все они задерживают или блокируют его репликацию, нарушая способность к самовоспроизведению. Иммунный ответ под воздействием иммуностропных препаратов можно представить в несколько этапов: стимуляция биохимических процессов в макрофагах и увеличение продукции цитокинов (интерлейкинов и интерферонов); усиление пролиферации Т-лимфоцитов, Т-хелперов и естественных клеток-киллеров. При этом происходит активация хемотаксической и фагоцитарной активности моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток, в частности, за счет увеличения ЦГМФ. Основным фактором, препятствующим активной репликации вируса, являются NK клетки и зрелые цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+), очевидным свойством которых является их направленность действия на клетку-мишень с вирусными частицам, а также стимуляция выработки интерферонов. Роль и механизм направленного действия иммуностропных препаратов при патологии шейки матки, в основном, изучался в нерандомизированных исследованиях у больных с выявленным HPV 16/18. Так, данные полученные при применении препарата Изопринозин показали элиминацию вируса при проведении монотерапии в 66% наблюдениях, а при комплексном воздействии эффективность достигала 98%. За двух летний период наблюдения препарат уменьшал число рецидивов болезни в 7 раз в группе из 126 больных с CIN II [17]. Наш опыт включает применение: изопринозина, панавира, аллокин-альфа в комплексном лечении больных с фоновыми и предраковыми со-

стояниями ШМ, инфицированных вирусом папилломы человека (HPV).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование являлось проспективным, открытым и несравнительным. Обследовано 84 больных с псевдоэрозиями, лейкоплакиями, дисплазиями ШМ (CIN I-III степени). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 60 (71,4%) пациенток был выявлен вирус папилломы тип 16. Из них лечение изопринозином получили 35 (58,3%) пациенток, панавиром — 14 (23,3%) больных и аллокином-альфа – 11 (18,3%). Все больные разделены на три подгруппы в зависимости от диагноза, который устанавливался на основании цитологического и/или гистологического исследований: группа I - псевдоэрозии и лейкоплакии – 12 (20%) женщин; группа

II: CIN I- 29(48,3%), и группа III – CIN II - III -19 (31,7%). Возраст пациенток составил от 21 до 42 лет, общее состояние по шкале активности ВОЗ 0-1. В исследование не включались больные, подвергнутые ранее любому виду противовирусной терапии и пациентки, имеющие серьезные сопутствующие заболевания. Каждая пациентка проходила обследование и оценивалась в соответствии с тяжестью патологии. Из особенностей менструальной и репродуктивной функции следует отметить, что у 26 (43,3%) больных ранее производилось искусственное прерывание беременности, а у 34 (56,6%) выявлялась урогенитальная инфекция. С целью изучения влияния иммуномодуляторов на иммунологические показатели в процессе терапии нами были исследованы иммунограммы до начала терапии и через 1 месяц по ее окончании.

Изопринозин назначали по 1000 мг (2 таблетки) x 3 раза в день в течение 10 дней. Панавир 0,04% раствор в/в, струйно, по 5мл через день, курс 5 инъекций. Аллокин – альфа (аллоферон) вводился путем 3-х кратной подкожной инъекции по 1мг 1,3,5 дни лечения. У 34 (56,7%) женщин иммунотерапия назначалась совместно с антибиотиками в зависимости от бактериальной чувствительности. Стандартная схема включала: левофлоксацин (элефокс, флорацид, таваник) 500мг x один раз в день – 14 дней и метронидазол (трихопол) 500мг x 2 раза в день – 14 дней с оценкой эффекта через 4-6 недель. Деструктивное, местное лечение проводилось препаратом «солковагин» – 8 (13,3%) больных, лазервапоризация – 19(31,7%), криодеструкция – 21 (35%), электроконизация ШМ – 12 (20%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование исходного иммунного статуса не показало серьезных изменений ни в одной из групп пациенток. Практически все средние значения находились в пределах диапазона физиологической нормы. Однако относительное содержание лимфоцитов CD8+ у 17(60,7%) больных CIN II и III было чуть ниже нижней границы и составляло $23,45 \pm 2,1\%$. Проведенное лечение приводило к увеличению числа Т-лимфоцитов, причем как CD16+ клеток, так и CD8+, хотя последнее могло происходить за счет части клеток CD4+, при этом также увеличилось число В-лимфоцитов (рис. 1).

Таким образом, после применения иммуномодуляторов происходила активация NK- клеток и

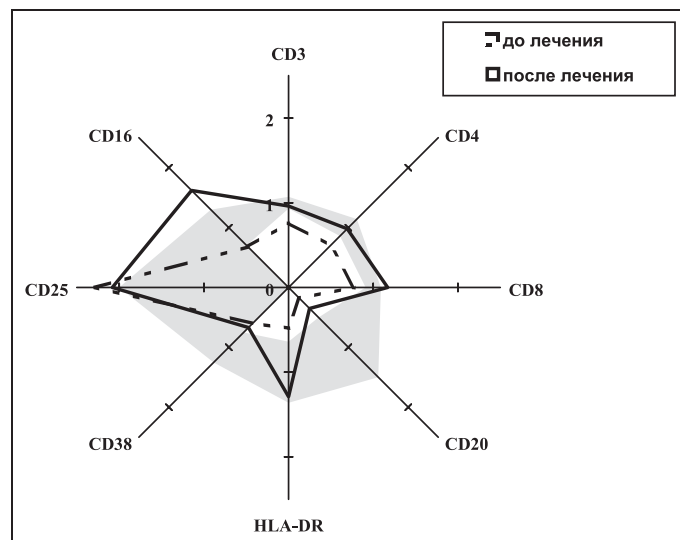


Рисунок 1. Иммунный статус больных с фоновыми и предраковыми состояниями ШМ.

зрелых цитотоксических Т-лимфоцитов(CD8+). При фоновых заболеваниях и начальных вариантах CIN вирус находится в эписомальном состоянии, поэтому для его элиминации, на этом этапе, подходит активация любого звена иммунитета как клеточного, так и гуморального. Именно поэтому при начальном уровне патологии может наступить самоизлечение. Противовирусный механизм иммуномодулирующих препаратов также проявляется при эписомальном состоянии вируса. Например, Изопринозин меняет сферическую структуру рибосом. Интеграции вируса в геном клетки приводит к более грубым нарушениям эпителия и возникает CIN II–III, что сопровождается делецией гена E2, влияющего на синтез двух важных белков онкогенеза E6 и E7. Их повышенный уровень изменяет синтез белков апоптоза: p53 (E6) и Rb (E7), что преждевременно активирует переход клетки в S-фазу цикла [18]. На этом этапе притивовирусное воздействие возможно только при повреждении клетки-мишени с помощью NK- клеток, зрелых цитотоксических Т-лимфоцитов(CD8+) и макрофагов, что является ключевым препятствием для активной репликации вируса. Поэтому на стадии умеренной и тяжелой дисплазии одни противовирусные препараты бессильны остановить процесс опухолевой трансформации и эти клетки должны быть удалены любым из известных методов: электрокоагуляция, криодеструкция, лазеровапоризация, электроконизация ШМ. Применение иммуностропных препаратов после деструктивных методов улучшает неспецифический иммунитет, способствует лучшему заживлению и, как следствие, уменьшает риск развития рецидива заболевания (таблица 3) [18].

На первом этапе лечения иммунокорелирующие препараты могут быть применены при фоновых процессах ШМ и при начальных формах дисплазии (CIN I), что сопровождается значительным снижением активности вируса HPV16 и 18 типов, определяемых при ПЦР — диагностике. При этом уже после первого курса лечения тест на HPV – инфекцию становится отрицательным у 36 (87,8%) больных. В других случаях одни противовирусные препараты не могут остановить процесс опухолевой трансформации, так как инфицированные клетки не содержат вирус в традиционном понимании и больные с CINII-III должны подвергаться деструктивным методам лечения: электрокоагуляции, криодеструкции, лазеровапоризации, электроконизации ШМ. Противовирусное же лечение должно проводиться на втором этапе с целью нормализации местного иммунитета и профилактики рецидива заболевания. Необходимо помнить, что иммуностропные препараты могут назначаться в комплексном лечении и в острый период заболевания вместе с базисной антибиотикотерапией, либо сразу после ее окончания. С профилактической целью препараты могут использоваться в виде монотерапии. Длительное назначение и высокие дозы иммуномодуляторов могут привести к иммунодепрессивному эффекту. Выполнение основных принципов назначения иммуностропных препаратов сокращает возможность развития побочных эффектов. Иммуностропные препараты не являются панацеей в лечении умеренной и тяжелой форм дисплазий ШМ, они только усиливают действие базисной деструктивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев В.И, Ашрафян Л.А, Бударина С.О. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: ге-

Таблица 3. Результаты лечения больных фоновой и предраковой патологией ШМ.

Патология	Число б-х	Метод лечения	HPV 16/18 "отр."
Группа I псевдоэрозии и лейкоплакия	12 (20%)	Иммунотерапия + "Солкодерм" -8 б-х или иммунотерапия + криодесрукция – 4 б-х	11 (91,7%)
Группа II CIN I	29 (48,3%)	Иммунотерапия+Лазаровапоризация - 12 б-х или иммунотерапия + криодеструкция – 17 б-х	25 (86,2%)
Группа III CIN II- III	19 (31,7%)	Электроконизация ШМ -12 б-х + иммунотерапия или лазаровапоризация – 7 б-х + иммунотерапия	16 (84,2%)
Всего:	60 (100%)		52(86,7%)

нетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. // Гинекология №4 том 6/2004 стр.174-179.

2. Киселев Ф.Л., Киселева Н.П., Кобзева В.К. Статус ДНК вируса папилломы человека в опухолях шейки матки. // Молекулярная биология. 2001 т.35 №3 стр. 470-476.

3. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 году/ Под редакцией акад. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. ФГУ МНИШЦИ им. Герцена. 2007, с.180

4. Boer M.A., Peters Lex A., Mohammed Farid Aziz., et.al. Human papillomavirus type 16 E6, E7 and L1 variants in cervical cancer in Indonesia, Suriname., and the Netherlands.// J. G.O. 94(2004) 488-494

5. Биджиева Б.А., Осташкин А.С., Мазуренко Н.Н.// Особенности полиморфизма генов цитокинов у больных раком шейки матки. Вопросы онкологии, 2007. 53(1),стр. 7-10

6. Benton E.C., Arends M.J.. //Human papillomavirus in the immunosuppressed. In: Lancet. Papillomavirus Reviews: Current Research on Papillomaviruses. Leeds: Leeds University Press, 271-297, 1996

7. Ebrahim SH, McKenna MT, Selik R, et.al. //AIDS-Associated Cervical Cancer in Europe and USA, 1994-2000. International Conference on AIDS. Int Conf AIDS. 2002 Jul 7-12; 14: abstract no. ThPeC7486

8. Кулаков В.И., Прилепская В.Н.//Профилактика рака шейки матки. Клинические рекомендации. Москва 2008г. стр. 67

9. Khleif S.N. Molecular mechanisms of human papillomavirus-induced carcinogenesis: insights on potential targets for prevention // Orlando, ASCO 2005, Educational book p. 407410

10. Иванян А. Н., Н. Ю. Мелихова, Е. В. Голицина// Оптимизация комплексной терапии патологии шейки матки, обу-

словленной вирусом папилломы человека. Гинекология 2004, Т6,№1, стр. 45

11. Григорьева Е.Е., Линаск Л.И. // РМЖ. 2008; 16: 19: 1221–1225.

12. Агикова Л.А. Рациональная иммунокорректирующая терапия гликопином больных с папилломавирусной инфекцией шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.

13. Сафронникова Н.Р. Мерабишвили В.М. //Профилактика вирусзависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции/пособие для врачей. Онкология.- 2002.- №3.- 166-172.

14. Почтаренко О.В., С.А.Галустян. Опыт применения виферона 1 млн ме и метода радиоволновой хирургии при лечении поражений аногенитальной области вирусом папилломы человека. // Журнал «Врач и аптека XXI века»№3/2007 г.Краснодар (стр.28-29)

15. Подистов Ю.И., Короткова О.В., Ротобельская Л.Е. Иммунологические подходы к использованию иммуномодуляторов при предраковых состояниях ШМ. //Медицинская иммунология. 2004, Т.6 №3-5 стр.45.

16. Кротин П.Н., Павленко Е.О., Ландина О.Ю., Меркулова Л.В. Опыт лечения дисплазии шейки матки у женщин с HPV препаратом Галавит//Лечащий врач, № 8, 2003 С. 75

17. Башмакова М.А., Савичева А.М. 2002г Изопринозин (терапевтическое применение, фармакокинетика).//М. : Мед. кн. ; Н. Новгород : Изд-во НГМА, 1999. - 15 с.

18. Swartz R.J., Cox D.D., Cantor S.B. A new methodology to compare clinical strategies with application in screening and diagnosis for caervical intraepithelial neoplasia (CIN). ASCO 2004., abs. 6105