

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА НЕОВИР

Е. В. Бахидзе, д.м.н., в.н.с.

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

В исследовании, включившем 20 женщин, проведена оценка эффективности применения иммуномодулирующего противовирусного препарата Неовир (оксодигидроакридинилацетат натрия) в комплексном лечении дисплазии и преинвазивной карциномы шейки матки. Было показано, что у указанной категории больных Неовир вызывает усиление эффекторной функции Т-клеточного иммунного ответа, выраженную местную реакцию в виде миграции лимфоцитов в очаг дисплазии и приводит к регрессу неопластических изменений эпителия. Обнаруженная эффективность препарата Неовир определяет целесообразность дальнейших его исследований больных с ранними неопластическими изменениями шейки матки.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, преинвазивная карцинома шейки матки, оксодигидроакридинилацетат натрия, Неовир

The study including 20 women has evaluated the efficacy of immunomodulating antiviral drug Neovir (sodium oxodihydroacridinilacetate) in the treatment of cervical dysplasia and pre-invasive cervical carcinoma. It was shown that Neovir causes the increase of effector function of T cell immune response, pronounced local reaction expressed by the migration of lymphocytes into the dysplasia focus, and leads to regression of neoplastic changes in the epithelium in this category of patients. The observed efficacy of Neovir determines further evaluation of its use in patients with early neoplastic cervical changes.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, pre-invasive cervical carcinoma, sodium oxodihydroacridinilacetate, Neovir

Введение

В настоящее время считается доказанным, что основным этиологическим фактором злокачественной трансформации эпителия шейки матки (ШМ), которая проходит определенные этапы своего развития – от дисплазии и преинвазивного рака к инвазивному раку, является папилломавирусная инфекция [1–3]. Идентифицировано более 150 типов вируса папилломы человека (ВПЧ), однако только 60 из них тропны к эпителию ШМ [4]. При этом 15 генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) сопряжены с высоким риском развития рака ШМ, 3 (26, 53, 66) – с промежуточным и 12 типов классифицируют как ВПЧ низкого риска (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 108) [4]. ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 45) обнаруживается в образцах первичных опухолей ШМ с частотой от 60 до 99 % [2, 5–8].

Применение существующих в настоящее время противовирусных вакцин Гардасил и Церварикс позволяет обеспечивать т. н. первичную профилактику рака ШМ, направленную на создание специфического противовирусного иммунитета у привитых детей и молодых женщин, не имевших ранее контакта с ВПЧ. Однако снижение заболеваемости от применения этих вакцин ожидается

лишь в будущем, а в настоящее время оно обеспечивается только вторичной профилактикой, заключающейся в выявлении и лечении ранних неопластических изменений – дисплазии и преинвазивной карциномы (ПИК) ШМ.

Статистические данные свидетельствуют, что с конца 1980-х гг. в экономически развитых странах на фоне общего снижения заболеваемости раком ШМ наблюдается ее увеличение среди женщин 20–34 лет [9–11]. Даже в США, несмотря на достижения цитологического скрининга, смертность от рака ШМ выше среди женщин репродуктивного возраста и входит в число основных причин смерти женщин этой возрастной группы [11]. Рост заболеваемости раком ШМ связывают с увеличением частоты дисплазии и ПИК ШМ в молодом возрасте в связи с акселерацией, более ранним половым созреванием и началом половой жизни.

Стандартом лечения дисплазии и ПИК ШМ является хирургическое удаление трансформированного участка ШМ (конизация или эксцизия). Однако такая процедура не всегда приводит к элиминации вируса, поэтому оправданно стремление к разработке комплексного лечения, которое сочетало бы системное и местное воздействия.

С другой стороны, основные факторы, влияющие на процесс злока-

чественной трансформации эпителия ШМ, связаны с нарушениями со стороны иммунной системы [12–15]. Большинство ВПЧ-инфекций действительно преходящи, регрессируют спонтанно в течение нескольких месяцев, и только не более чем у 1 % инфицированных процесс может прогрессировать до инвазивного рака ШМ [16–19]. Данные исследований свидетельствуют, что в элиминации вируса из организма большую роль играет клеточный иммунитет [20–23]. При прогрессировании ВПЧ-инфекции наблюдается снижение содержания в крови лимфоцитов, уменьшение иммунорегуляторного индекса, подавление способности лейкоцитов продуцировать лейкоцитарный и иммунный интерфероны, происходят изменения в гуморальных факторах местной защиты [22, 23]. Обсуждается роль субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+) в прогрессировании и регрессе цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). Показано, что в регресс дисплазии вовлечены Т-хелперы (CD4+-клетки) [24, 25].

Обнаруженные изменения иммунитета у женщин с дисплазиями и ПИК ШМ подтверждают необходимость применения всего спектра иммуномодуляторов на ранних этапах неопластической трансформации эпителия ШМ. С этой

точки зрения представляется целесообразным изучение эффективности применения противовирусного иммуномодулирующего препарата Неовир (оксидигидроакридинилацетат натрия) в комплексном лечении больных дисплазией и ПИК ШМ.

Неовир оказывает противовирусное действие, в т. ч. в отношении ДНК-геномных вирусов, к которым относится ВПЧ. Препарат активирует стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты и макрофаги. Воздействуя на лимфоциты, он активирует киллерные клетки, стимулирует выработку лимфоцитами интерферонов α и γ , увеличивает цитотоксическую активность моноцитов, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток.

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффективности применения препарата Неовир в комплексном лечении больных дисплазией и ПИК ШМ.

Материал и методы

В исследование были включены 20 больных CIN и ПИК (*carcinoma in situ*)

Таблица Характеристика включенных в исследование больных

Параметр	Группа 1 (n = 10)	Группа 2 (n = 10)
Средний возраст, годы	37,1 ± 9,67	35,2 ± 8,11
CIN 1, n	2	1
CIN 2, n	2	3
CIN 3, n	3	2
ПИК, n	3	4

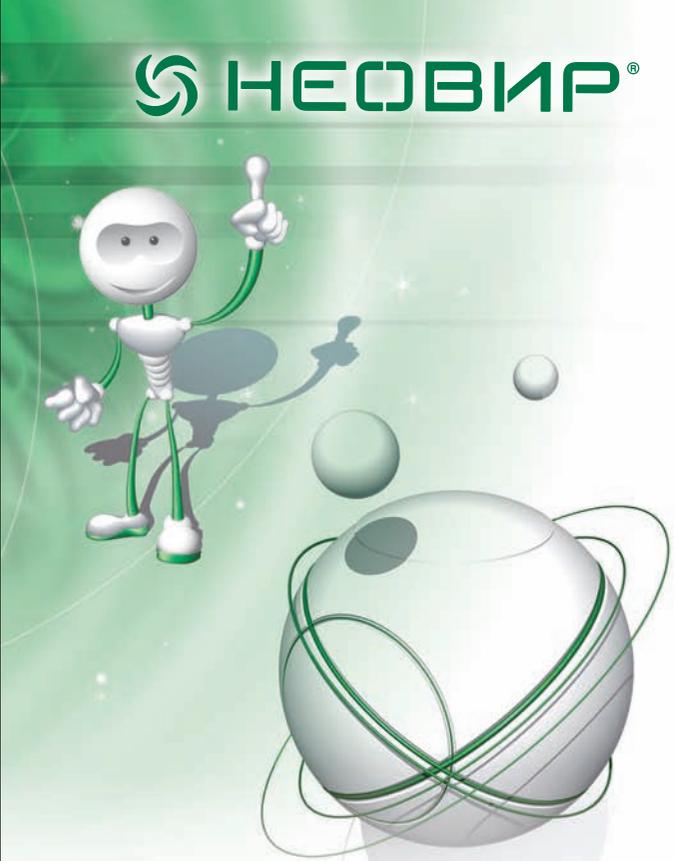
ШМ, наблюдавшихся в ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России в 2012 г., которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 10 пациенток, подвергшихся комплексному лечению – высокочастотной конизации ШМ с применением иммуномодулирующего противовирусного препарата Неовир, во вторую (контрольную) группу – 10 пациенток, которым выполнялось только аналогичное хирургическое вмешательство.

Препарат Неовир вводился по 250 мг внутримышечно каждые 48 часов в течение 10 дней. После медикаментозной терапии всем больным исследуемой группы, а больным контрольной группы сразу после окончания клинического обследования выполнялась высокочастотная конизация ШМ с последующим гистологическим исследованием

удаленного конуса. После конизации все больные исследуемой группы продолжали медикаментозное лечение еще 5 дней.

Обе группы больных были сопоставимыми по возрасту и диагнозу. Характеристика пациенток представлена в *таблице*. Всем больным до и после лечения было выполнено тестирование на ВПЧ. Для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска – 16-го, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типов – использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с типоспецифическими праймерами.

Больным, получавшим иммуномодулирующий противовирусный препарат Неовир, выполнено исследование иммунного статуса до и после лечения. Субпопуляционный состав



- Индуцирует быстрое образование в организме высоких титров эндогенного интерферона и других цитокинов в необходимых терапевтических дозах.
- Оказывает выраженный иммуностимулирующий эффект за счет активации эффекторных звеньев Т-клеточного иммунитета и макрофагов.
- Значительно повышает эффективность лечения венерических инфекций и снижает риск побочных эффектов в индивидуально подобранной терапии.
- НЕОВИР® безопасен и хорошо переносится, а также сочетается с другими лекарственными препаратами.
- Эффективное и безопасное лечение инфекций, передающихся половым путем, в том числе в стадиях вторичного инфицирования.
- Быстрое восстановление иммунной системы пациента.

ФАРМСИНТЕЗ
ПРОИЗВОДСТВО АОС И ОРИГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
 тел. (812) 329 80 80, факс (812) 329 80 89
 телефон горячей линии: 8 800 200 9911
 (время по России без выходных)
 www.pharmsynthez.com

РЕКЛАМА

иммунокомпетентных клеток периферической крови определен методом проточной цитометрии на приборе FACS Calibag в лаборатории отделения химиотерапии и инновационных технологий НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.

После лечения больные подвергались мониторингу с применением цитологического исследования и теста на ВПЧ.

Результаты и обсуждение

Применение ВПЧ-теста показало, что преобладающим генотипом ВПЧ среди исследованных больных CIN и преинвазивной карциномой ШМ оказался генотип 16, обнаруженный у 15 из 20 пациенток (в 75 % случаев). При этом у 3 пациенток генотип 16 сочетался с генотипом 18, у 1 – с генотипом 31, у 1 – с генотипом 58 и еще у 1 – с неонкогенным генотипом 11. Среди остальных 4 пациенток были обнаружены: у 2 – только генотип 31, у 1 – только генотип 33 и еще у одной – только генотип 56. На втором месте по частоте встречаемости (по 4 случая) оказались генотипы 18 и 31. При этом ни у одной больной генотип 18 не встречался самостоятельно – только в сочетании: у 1 больной – с генотипами 31 и 59, а у остальных 3 – с генотипом 16. Обнаруженное распределение генотипов ВПЧ между больными CIN и ПИК ШМ совпадает с современными представлениями о распределении генотипов ВПЧ в Северо-Западном регионе России [6].

Исследование иммунного статуса до применения Неовира обнаружило уменьшение иммунорегуляторного индекса за счет снижения абсолютного и относительного содержания CD3+CD4+-Т-хелперов у 2 из 10 больных первой группы (при CIN 3 и ПИК). Иммунограмма периферической крови остальных восьми женщин была в пределах референсных значений.

Применение Неовира приводило к выраженным изменениям в иммунном статусе, проявившимся усилением Т-клеточного иммунитета у всех больных. При этом у 8 больных наблюдалось увеличение количества лимфоцитов, абсолютного числа CD3+CD4+-Т-хелперов и цитотоксических CD3+CD8+-Т-лимфоцитов, у двух – увеличение абсолютного содержания CD3+CD19-Т-лимфоцитов за счет увеличения абсолютного числа цитотоксических CD3+CD8+-Т-лимфоцитов, что свидетельствует об увеличении эффекторной функции Т-клеточного иммунного ответа.

Гистологическое исследование удаленного конуса ШМ у всех больных, получавших терапию Неовиром, обнаружило выраженную местную реакцию в виде скопления лимфоцитов. При этом у двух больных с CIN 1 и CIN 2, получавших Неовир, при гистологическом исследовании был обнаружен полный регресс ранее выявленной дисплазии; проведенный в дальнейшем ВПЧ-тест не обнаружил ДНК ВПЧ.

Мониторинг больных с применением цитологического исследования и ВПЧ-теста после лечения обнаружил рецидив карциномы *in situ* у одной больной из второй группы, не получавшей Неовир. ВПЧ-тест этой пациентки после конизации был положительным. ВПЧ-тест после конизации 9 больных первой группы был отрицательным. У одной пациентки, получавшей Неовир, при мониторинге после лечения также был обнаружен положительный ВПЧ-тест, однако рецидива заболевания за период наблюдения у нее выявлено не было.

Таким образом, применение Неовира приводило к регрессу диспластических изменений эпителия ШМ и предупреждению рецидивов ПИК.

Исследование иммунного статуса больных до и после применения Неовира позволило заключить, что обнаруженный эффект препарата связан с выраженным иммуностимулирующим действием, проявившимся усилением эффекторной функции Т-клеточного иммунного ответа. Это в свою очередь способствует миграции иммунокомпетентных клеток к очагу воспаления, вызываемого инфекционным процессом, и усилению способности цитотоксических клеток распознавать и лизировать аномальные клетки. Воздействуя на лимфоциты, Неовир также стимулирует выработку лимфоцитами интерферонов α и γ , что обеспечивает возможность блокады вирусной инфекции в очаге поражения.

Обнаруженное влияние препарата Неовир на иммунный статус и морфологию неоплазий позволяет предполагать возможность стабилизации при его использовании неопластической трансформации, происходящей под влиянием персистирующей ВПЧ-инфекции.

Выводы

1. Применение больными дисплазией и ПИК ШМ иммуномодулирующего противовирусного препарата Неовир вызывает усиление эффекторной функции Т-клеточного иммунного ответа.
2. Применение больными дисплазией и ПИК ШМ препарата Неовир вызывает выраженную местную реакцию в виде миграции лимфоцитов в очаг дисплазии.
3. Применение частью больных дисплазией препарата Неовир приводит к регрессу неопластических изменений эпителия.
4. Обнаруженная эффективность препарата Неовир определяет целесообразность дальнейших его исследований на больных с ранними неопластическими изменениями ШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosch X, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244–65.
2. Walboomers J. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9.
3. zur Hausen H. Papillomavirus infections - a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996;1288(2):55–78.
4. Chen Z, Schiffman M, Herrero R, et al. Evolution and Taxonomic Classification of Human Papillomavirus 16 (HPV16)-Related Variant Genomes: HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58 and HPV67. *PLoS One* 2011;6(5):e20183.
5. Munoz N, Bosch FX, de Sanjos S, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518–27.
6. Евстигнеева Л.А., Бахидзе Е.В., Семиглазов В.В. и др. Роль вирусологических факторов

- в развитии рака шейки матки у молодых женщин // Журнал акушерства и женских болезней 2007. Т. 57. С. 153–54.
7. Роговская С.И., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н. и др. Эпидемиология ВПЧ-инфекции в России. В кн.: Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей / Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М., 2012. С. 30–8.
 8. Zuna RE, Allen RA, Moore WE, et al. Distribution of HPV genotypes in 282 women with cervical lesions: evidence for three categories of intraepithelial lesions based on morphology and HPV type. *Modern Pathology* 2007;20:67–174.
 9. Zhao EF, Bao L, Li C, Song L, Li YL. Changes in epidemiology and clinical characteristics of cervical cancer over the past 50 years. *J First Med Univ* 2005;25(6):605–09.
 10. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2002, Featuring Population-Based Trends in Cancer Treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1407–27.
 11. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90.
 12. Jain R, Gupta MM, Parashari A, et al. Peripheral blood lymphocyte subpopulations in Indian women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer an immunocytochemical study using monoclonal antibodies. *Cancer Lett* 1990;54(1–2):17–20.
 13. Das S, Karim S, Datta Ray C, et al. Peripheral blood lymphocyte subpopulations in patients with cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;98(2):143–46.
 14. Gemignani M, Maiman M, Fruchter RG, et al. CD4 lymphocytes in women with invasive and preinvasive cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 1995;59(3):364–69.
 15. Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, et al. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(8):597–604.
 16. Ho GYF, Burk RD, Klein S, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *Int. J Cancer* 1995;87:1365–71.
 17. Trottier H, Mahmud S, Costa MC, et al. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(7):1274–80.
 18. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180:1415–23.
 19. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. Natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998;132(2):277–84.
 20. Ahdieh L, Munoz A, Vlahov D, et al. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. *Am J Epidemiol* 2000;151:1148–57.
 21. Scott M, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:209–20.
 22. Kadish AS, Timmins P, Wang Y, et al. Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Loss of Human Papillomavirus (HPV) Infection Is Associated with Cell-mediated Immune Responses to an HPV Type 16 E7 Peptide. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2002;11:483–88.
 23. Farhat S, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-mediated immune responses to human papillomavirus 16 E6 and E7 antigens as measured by IFN gamma ELISpot in women with cleared or persistent HPV infection. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(4):508–12.
 24. Gemignani M, Maiman M, Fruchter RG, et al. CD4 lymphocytes in women with invasive and preinvasive cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 1995;59(3):364–69.
 25. Steele JC, Mann CH, Rookes S, et al. T-cell responses to human papillomavirus type 16 among women with different grades of cervical neoplasia. *Br J Cancer* 2005;93:248–59.