

Ф. И. ЕРШОВ, П. И. КОВЧУР, И. Е. БАХЛАЕВ

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЛОКИНА-АЛЬФА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИКафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. Е. Г. Гуменюк) ГОУ ВПО
Петрозаводский государственный университет

Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что развитие рака шейки матки в 99,7% случаев связано с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ) и зависит от иммунного статуса больных, типа папилломавирусной инфекции, сопутствующей патологии и наличия дополнительного бактериального инфицирования [8, 10]. Обычно раку шейки матки предшествует цервикальная интраэпителиальная неоплазия [13].

Несмотря на достаточно обширный арсенал противовирусных препаратов, лечение папилломавирусной инфекции остается весьма сложной задачей [11].

Аллокин-альфа — первый представитель новой группы противовирусных препаратов природного происхождения на основе действующего вещества аллоферона. Первоначально это семейство биологически активных пептидов было выделено из клеток иммунной системы "хирургических личинок" — насекомых семейства Calliphoridae [7].

Терапевтическое действие аллоферона направлено на усиление распознавания вирусных антигенов иммунокомпетентными клетками и уничтожение очагов вирусной инфекции [2, 5, 7]. Препарат наряду с антивирусной активностью обладает противоопухолевым действием, что впервые обнаружено в опытах на животных [7].

Цель исследования — изучить клиническую эффективность препарата аллокин-альфа при лечении женщин с забо-

леваниями шейки матки, инфицированных ВПЧ.

Материал и методы исследования

Обследовано 1742 женщины с заболеваниями шейки матки. Проведены цитологическое, кольпоскопическое, гистологическое исследования, диагностика инфекций, передаваемых половым путем. Определение ВПЧ-инфекции осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), теста "ВПЧ высокого канцерогенного риска без определения типа (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59), количественное исследование".

Выявлено 654 (37,5%) пациентки с ВПЧ-инфекцией. Тип 16 обнаружен в 44,9%, тип 18 — в 13,3%, тип 33 — в 15,6%, тип 31 — в 11,8%, тип 31,33 — в 6,1%, смешанные сочетания — в 8,3% случаев. У 248 (37,9%) женщин выявлены аномальные кольпоскопические картины в виде шиповидных выростов эпителия, мозаики, йоднегативных зон, атипических сосудов и др. В этих зонах выполнена прицельная биопсия, выявлено 35 случаев дисплазий шейки матки различной степени и 32 случая рака *in situ*. Фоновые заболевания (остроконечные кондиломы, осложненные эктопии, лейкоплакия, эктропион) шейки матки диагностированы у 89,8% женщин с ВПЧ-инфекцией.

При выявлении ВПЧ типов 16, 18, 31, 33 в сочетании с субклиническими и клиническими проявлениями ВПЧ-инфек-

ции шейки матки проводили противовирусное лечение препаратом аллокин-альфа по 1 мг подкожно через день 3 инъекции.

Лечение проведено у 109 больных (всего 110 курсов). В одном случае у пациентки проведено 2 курса терапии, так как был отмечен рецидив генитального кондиломатоза и вновь выявлен ВПЧ (тип 11) через 1,5 мес после комплексного лечения. При дальнейшем наблюдении через 6 мес установлено отсутствие ВПЧ по данным ПЦР-контроля и клиническое излечение по данным кольпоскопического и цитологического исследований.

Клиническую эффективность аллокин-альфа как противовирусного препарата с помощью ПЦР-контроля оценивали через 1, 3, 6 мес после начала лечения.

Результаты исследования и обсуждение

Выделены следующие группы обследованных.

1-я группа — пациентки с осложненными эктопиями шейки матки, генитальным кондиломатозом, эктропионом шейки матки с аномальными кольпоскопическими образованиями ($n = 56$); 2-я группа — пациентки с лейкоплакией ($n = 16$); 3-я группа — пациентки с дисплазией шейки матки I—III степени и карциномой ($n = 27$); 4-я группа — пациентки с отсутствием эффекта от лечения препаратом панавир в анамнезе ($n = 10$).

В группе исследования ($n = 109$) ВПЧ, тип 16 выявлен у 71% женщин, тип 18 — у 6%, тип 33 — у 11%, тип 31 — у 9%, тип 74 — у 3%. Установлено, что частота возникновения рака шейки матки у женщин с ВПЧ-инфекцией "высокого риска" возрастает в среднем в 30 раз по сравнению с незараженной популяцией [6].

Слизистая оболочка шейки матки играет роль иммунного фильтра, в котором выделяют гуморальные (лизоцим, иммуноглобулины, интерлейкины, интерфероны) и клеточные компоненты (Т-, В-

лимфоциты, макрофаги), способствующие спонтанному выздоровлению 80—90% первично ВПЧ-инфицированных больных. У 10—20% женщин развивается персистирующая инфекция, запускающая механизм атипической трансформации эпителиальных клеток [3, 9, 14].

Средний возраст больных составил $23,4 \pm 4,1$ года. Известно, что инфицированность ВПЧ-инфекцией превалирует у молодых женщин (15—25 лет), уменьшаясь с возрастом. Отмечено, что у них происходит более быстрое самопроизвольное излечение и регрессия имеющейся патологии, чем у женщин старшего возраста, и в то же время в возрасте 14—19 лет биологически незрелый эпителий шейки матки более подвержен действию канцерогенных агентов [1, 11]. Средний возраст начала половой жизни у женщин в группе исследования составил $17,8 \pm 2,1$ года.

Известно, что фоновые и предраковые процессы шейки матки у женщин не имеют четкой клинической симптоматики [4]. Основными были жалобы на зуд (31,5%), жжение в области наружных половых органов (21,8%), умеренные выделения из влагалища (66,4%). Жалобы отсутствовали у 11,6% женщин.

Все больные были обследованы на инфекцию, передаваемую половым путем, и неспецифические заболевания половой системы. Кандидоз выявлен у 15,6% больных, уреоплазмоз — у 25,7%, микоплазмоз — у 7,3%, хламидиоз — у 9,2%, бактериальный вагиноз — у 19,3%, генитальный герпес — у 7,3%, трихомониаз — у 4,6%, гонорея — у 1,8% женщин. Всем больным с учетом данных обследования проведена соответствующая противовоспалительная терапия.

На фоне проведения системной противовирусной терапии препаратом аллокин-альфа в 87,2% случаях выполнялась деструкция патологических очагов шейки матки. В случае выявления дисплазии

тяжелой степени, рака *in situ* производили ее диатермоконизацию.

У 12,8% больных проведено только противовирусное лечение с последующим кольпоскопическим, цитологическим исследованиями и контролем ДНК ВПЧ в динамике на протяжении 1, 3, 6 мес.

Применяли следующие схемы комплексного лечения заболеваний шейки матки в сочетании с папилломавирусной инфекцией:

схема 1 (аллокин-альфа + диатермоэксцизия шейки матки);

схема 2 (аллокин-альфа + криодеструкция шейки матки);

схема 3 (аллокин-альфа + обработка солковагином);

схема 4 (аллокин-альфа + обработка солковагином + солкодермом);

схема 5 (аллокин-альфа + лазеровапоризация);

схема 6 (аллокин-альфа без местного лечения шейки матки).

Были получены следующие результаты.

В 1-й группе у 85,7% больных отмечено отсутствие ВПЧ и клиническое излечение. Результат в данной группе достигнут применением схемы 1 ($n = 19$), схемы 2 ($n = 11$), схемы 3 ($n = 9$), схемы 4 ($n = 7$), схемы 6 ($n = 10$).

У 14,3% женщин через 3 мес после лечения выявлена ВПЧ-инфекция на фоне клинического излечения. В 5 случаях отмечена ВПЧ-инфекция в клинически малозначимых концентрациях вируса (менее 3 Ig на 10^5 клеток), что характеризовалось минимальным риском развития дисплазии. В остальных 3 случаях при ПЦР-контроле через 6 мес ВПЧ-инфекция выявлена не была.

Таким образом, в этой группе через 6 мес отсутствие ВПЧ-инфекции и клиническое излечение имело место у 91,1% больных.

Во 2-й группе отсутствие ВПЧ и клиническое излечение зарегистрировано у

93,7% женщин. В 6,3% случаев отмечена ВПЧ-инфекция в клинически малозначимых концентрациях вируса (менее 3 Ig на 10^5 клеток). Результат получен с помощью схемы 1 ($n = 8$), схемы 2 ($n = 6$), схемы 4 ($n = 1$), схемы 6 ($n = 1$).

В 3-й группе отсутствие ВПЧ и клиническое излечение отмечено в 100% случаев. Результат достигнут применением схемы 1 ($n = 15$), схемы 2 ($n = 6$), схемы 5 ($n = 4$), схемы 6 ($n = 2$).

В 4-й группе отсутствие ВПЧ и клиническое излечение отмечены у 80% больных. У остальных женщин отмечена ВПЧ-инфекция в клинически малозначимых концентрациях вируса (менее 3 Ig на 10^5 клеток). Результат в данной группе пациенток достигнут применением схемы 1 ($n = 2$), схемы 2 ($n = 6$), схемы 5 ($n = 1$), схемы 6 ($n = 1$). Всем партнерам в этой группе проведено параллельно противовирусное лечение аллокином-альфа через день подкожно (всего 3 инъекции). При наблюдении за больными, получавшими аллокин-альфа в течение 1, 3 мес, установлено, что у 98 (89,9%) из них имела место ремиссия заболевания.

В группе пациенток ($n = 11$), у которых лечение ВПЧ-инфекции оказалось неэффективным, дальнейшее лечение и наблюдение проводили следующим образом:

Женщинам, у которых наступила беременность ($n = 2$), дополнительно проведен курс препаратом виферон-3. Роды закончились рождением здоровых детей.

У остальных пациенток данной группы ($n = 9$) при ПЦР-контроле через 6 мес после начала лечения в 2 случаях ВПЧ-инфекция выявлена не была, в 7 случаях она определялась в клинически малозначимых концентрациях вируса.

Таким образом, эффективность комплексного лечения ВПЧ-инфекции в сочетании с различными заболеваниями шейки матки составила 93,6%. Следовательно, противовирусное лечение должно проводиться обязательно, так как пер-

систенция ВПЧ-инфекции является ключевым фактором для возникновения рака шейки матки [3]. В то же время применение только противовирусных препаратов не может остановить процесс опухолевой трансформации, так как инфицированные клетки могут содержать "видоизмененный" вирус. Поэтому эти клетки должны быть удалены методом электрокоагуляции, криодеструкции, лазеро-вапоризации или электроконизации шейки матки [3, 12, 13]. При наблюдении за женщинами, перенесшими подобное вмешательство, целесообразно проводить обследование на ВПЧ, и при персистенции вируса проводить противовирусную терапию [11, 12].

У всех 109 больных была отмечена хорошая переносимость препарата. Побочных эффектов, индивидуальной непереносимости у пациенток, получавших препарат, зафиксировано не было. Следует обратить внимание на необходимость динамического наблюдения через 3, 6 мес, 1 год с проведением ВПЧ-тестирования с определением серотипа вируса и теста на вирусную нагрузку "ВПЧ высокого канцерогенного риска без определения типа, количественное исследование". Тест дает возможность прогнозировать и проводить мониторинг течения вирусной инфекции:

— выявлять клинически малозначимую концентрацию вируса (менее 3 lg на 10^5 клеток), что характеризуется минимальным риском развития дисплазии;

— выявлять клинически значимую концентрацию вируса (более 3 lg на 10^5 клеток), что может расцениваться как наличие хронической инфекции с высоким риском развития дисплазии и рака шейки матки.

Таким образом, системное противовирусное лечение женщин с ВПЧ-инфек-

цией и заболеваниями шейки матки (эктопии, эктропион, лейкоплакия, дисплазия) препаратом аллокин-альфа сопровождается высокой эффективностью (93,6%). Вместе с тем важен дифференцированный подход к местному лечению (диатермохирургическое, криодеструкция, лазеротерапия). В случае выявления дисплазии III степени и рака *in situ* необходима диатермоконизация шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голованова В. А., Новик В. И., Гуркин Ю. А. // *Вопр. онкол.* — 1999. — Т. 45, № 6. — С. 623—626.
2. Еришов Ф. И., Кубанова А. А., Пинегин Б. В. и др. // *Materia Medica.* — 2003. — Т. 40, № 4. — С. 103—111.
3. Киселев В. И., Ашрафян Л. А., Бударина С. О. // *Гинекология.* — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 174—179.
4. Прилепская В. Н., Кондриков Н. И., Бебнева Т. Н. // *Гинекология.* — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 80—82.
5. Серебряная Н. Б. // *Мед. иммунол.* — 2005. — Т. 7, № 2—3. — С. 321—322.
6. Bosch F. X., Manos M. M., Munoz N. // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1995. — Vol. 87. — P. 796—802.
7. Chernysh S. I., Kim S. I., Bekker G. et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol. 9, N 20. — P. 12628—12632.
8. Einstein M. H., Goldberg G. L. // *Cancer Invest.* — 2002. — Vol. 20. — P. 1080—1085.
9. Frazer H. // *Nat. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 4, N 1. — P. 46—54.
10. Kucera E., Sluitz G., Czervenska K. // *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2001. — Vol. 100, N 1. — P. 72—76.
11. Muderspach L., Wilczynski S., Roman L. // *Clin. Cancer Res.* — 2000. — Vol. 6. — P. 3406—3416.
12. Nagai Y., Maehama T., Asato T. et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 79, N 2. — P. 294—299.
13. Woodman C. B., Collins S., Winter H. // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 1831—1836.
14. Zelinski G. D., Rozendaal L., Voorhorst F. J. et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 67—73.

Поступила 22.10.08