

Б. В. Пинегин, Г. Н. Минкина, Л. А. Азикова,
О. Г. Харлова, Л. В. Бугаез, Т. В. Андропова.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРА ГМДП ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Московский медицинский стоматологический институт
им. Н. А. Семашко

В последнее время основной концепцией рака шейки матки является вирусная гипотеза этиологии и патогенеза предраковых состояний, центральное место в которой занимает вирус папилломы человека (ВПЧ) [4, 8, 9]. Особую актуальность... проблеме придает широкое распространение папилломавирусной инфекции (ВПЧ-инфекции) шейки матки среди женщин фертильного возраста, сопровождающееся ростом воспалительных заболеваний верхнего генитального тракта, бесплодия, невынашивания и внутриутробного инфицирования плода [7].

Традиционно используемые при этом заболевании методы радикальной терапии (крио- и лазеродеструкция) недостаточно эффективны — процент рецидивов колеблется, по сводным данным литературы, от 15 до 50 [5, 10].

В последнее время была убедительно показана роль иммунных механизмов в возникновении и развитии ВПЧ-инфекции. Установлено, что ВПЧ-

Результаты лечения больных через 58 дней после начала приема препаратов

Эффективность	Больные, получавшие ГМДП	Больные, получавшие плацебо
Нет эффекта	4	7
Незначительный эффект	4	7
Неполное выздоровление	1	1
Полное выздоровление	6	

инфекция сопровождается глубокой супрессией местного иммунитета, играющего главную роль в защите организма человека от этого заболевания [2, 6]. В связи с этим нами в качестве лекарственного препарата для лечения больных ВПЧ-инфекцией было предложено новое соединение, обладающее иммуномодулирующей активностью, — ГМДП (гликопин). Предварительные исследования показали высокую эффективность терапии ГМДП в комплексе с лазеродеструкцией при лечении ВПЧ-инфекции [1; 3]. В дальнейшем была разработана новая схема моноиммунотерапии (без лазеродеструкции) с ожидаемым стойким клиническим и иммунологическим эффектом.

Цель данной работы заключалась в оценке двойным слепым методом эффективности моноиммунотерапии гликопином больных ВПЧ-инфекцией шейки матки'.

Методика исследования. Исследование проводили двойным слепым методом. Использовали внешне неразличимые таблетки, содержащие 10 мг ГМДП или плацебо, приготовленные в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН.

В исследование были включены 30 женщин в возрасте от 20 до 30 лет с поражением шейки матки ВПЧ. У всех больных обнаружен койлоцитоз разной степени выраженности (важнейший морфологический признак ВПЧ-инфекции). у 3 больных — койлоцитоз в сочетании с дисплазией. У всех пациентов при кольпоскопии выявлен атипичный эпителий (укусно-белый эпителий, мозаика, пунктация, лейкоплакия и их сочетания). В исследование не были включены пациентки с нарушениями функций печени, почек, а также пациентки, получавшие иммунотерапию в течение предшествующих 6 мес.

Больные одной группы (15 женщин) получали ГМДП. Больные другой группы (15 женщин) — плацебо. Терапию проводили 3 курсами по 6 дней с 2-недельным интервалом между ними. Доза препарата составляла 10 мг в день. До приема препарата и по окончании курса терапии (56—58-й день) проводили клиническое обследование пациенток, включавшее в себя гинекологическое обследование, кольпоскопию, цито- и гистологическое исследование, прицельно взятых биоптатов шейки матки, клинический анализ крови, иммунологическое исследование крови (экспрессия различных антигенов на лимфоцитах, классы иммуноглобулинов), иммунологическое исследование слизи цервикального канала (общий белок, классы иммуноглобулинов, наличие антител к различным микроорганизмам).

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики, с вычислением коэффициента парных корреляций и коэффициента Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Сводные результаты лечения больных представлены в табл. 1. В группе больных, получавших ГМДП, у 6 (40%) пациенток наблюдалось полное выздоровление (исчезновение атипичного эпителия), у 5 (33, 3%) — положительная клиническая динамика в виде уменьшения площади поражения и степени выраженности рельефа патологического процесса, состояние остальных 4 (26,7%) больных осталось без изменения. По данным морфологического исследования, у 40% пациенток, получавших ГМДП, отмечена абсолютная эффективность лечения (исчезновение койлоцитоза), у 6,7% — регрессия койлоцитоза от выраженного до легкого, у 12, 3% — регрессия койлоцитоза от умеренного до легкого, у 13, 3% — регрессия от дисплазии до легкого койлоцитоза, у 26, 7% больных динамики не наблюдалось. Положительные клинические изменения у больных, получавших ГМДП, по сравнению с больными, получавшими плацебо, были достоверными (p = 0,015).

Никаких побочных эффектов действия препарата у больных не наблюдалось.

Необходимо отметить зависимость результатов лечения ГМДП от ряда факторов (табл. 2). При сравнении 2 групп больных с различным эффектом терапии гликопином — полностью выздоровевших и больных с неизменившимся состоянием — установлено, что терапия ГМДП оказалась абсолютно эффективной у больных с небольшой длительностью основного заболевания и практически не имеющих сопутствующих заболеваний, с впервые установленным диагнозом ВПЧ-инфекции, с незначительной площадью поражения шейки матки (до 25—30%), умеренно выраженной рельефно-

Класс иммуноглобулинов	Больные, получавшие плацебо		Больные, получившие ГМДП	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
A	20 150 ± 16 980	8587 ± 2835	2828 ± 1303	5979 ± 2334
slgA	128 ± 60,3	262 ± 106,7	53,5 ± 11,1	54,8 ± 74,6
M	528 ± 150,4	368 ± 83,8	169 ± 52,5	335 ± 106,5
G	383 ± 102,7	708 ± 586,7	107 ± 20,9	152 ± 23,0
D	28,6 ± 14,3	83,4 ± 44,0	6,20 ± 4,90	26,4 ± 16,4
E	14,1 ± 13,3	2,85 ± 0,74	3,54 ± 2,63	12,0 ± 11,1

Примечание. мг% — отношение количества иммуноглобулинов (в мкг) к количеству общего белка (в г) в цервикальной слизи.

стью, с морфологически легким койлоцитозом. Терапия ГМДП оказалась менее эффективной - у больных с различными сопутствующими заболеваниями, с длительностью заболевания более 1 года, с частыми рецидивами (ранее им проводилась крио- и лазеродеструкция). У этих больных площадь поражения шейки матки составляла более 25—30%, был койлоцитоз морфологически выраженным, в 1 случае — в сочетании с дисплазией.

■ Таким образом, моноиммунотерапия ГМДП была особенно эффективной на начальных стадиях клинического развития ВПЧ-инфекции.

Мы провели изучение иммунного статуса больных до и после лечения ГМДП и плацебо — оценивали субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4, CD5, CD8, CD16, CD25, HLA-DR, - иммунореактивный инсулин — ПРИ) и уровни IgA, slgA, IgM, IgD, IgE, IgG в слизи цервикального канала. У больных, получавших ГМДП, отмечено достоверное увеличение уровня С18-субпопуляции Т-лимфо-

тельное влияние ГМДП на местный иммунитет. Как видно из табл. 3, у пациенток, получавших ГМДП, отмечалось достоверное при 90% уровне значимости увеличение уровней IgM и IgG в цервикальной слизи.

Таким образом, с учетом полученных данных предлагается следующая схема лечения ГМДП в зависимости от тяжести состояния больных ВПЧ-инфекцией шейки матки:-

■ 1. Больные с площадью поражения до 25—30% и легким койлоцитозом: моноиммунотерапия гликопином — 3 цикла по 10 мг в день в течение 6 дней с 14-дневным интервалом.

■ 2. Больные с площадью поражения более 30% умеренным или выраженным койлоцитозом и дисплазией: в качестве I этапа — иммунотерапия по схеме, приведенной выше, затем через 6 мес — иммунотерапия в сочетании с лазеродеструкцией.

Выводы

Г. ГМДП проявил выраженную клиническую эффективность при лечении больных с ВПЧ-инфекцией. Исследование проведено двойным слепым методом, и в этих условиях, эффективность ГМДП статистически значимо отличалась от эффективности плацебо.

2. Положительный клинический эффект у больных, получавших ГМДП, сопровождался изменениями иммунного статуса — происходило достоверное увеличение уровня СЕ)8-субпопуляции Т-лимфоцитов, и уровней IgM и IgG в цервикальной слизи.

3. В результате проведенного исследования предложены 2 схемы терапии ГМДП больных с разной степенью тяжести ВПЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Менухин И. Б., Минкина Г. Н., Сапрыкина О. А., Багирова М. ЛУ. // Актуальные вопросы клинической медицины. — М., 1993. - С. 42-47.
2. Медведев Б. И., Долгушина В. Ф. // ДАкуш. и гин. — 1993. - № 4. — С. 7—9.
3. Сапрыкина О. А. Состояние местного иммунитета и его коррекция с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки в сочетании с папилломавирусной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994.
4. Цукерман Б. Г., Горелов Г. В., Новикова Е. Г. // Сов. мед. - 1988. - № 8. - С. 33-37.
5. Шахматов М. П., Дмитриев Л. В., Герасимова А. Д. // Акуш. и гин. — 1989. — № 4. — С. 43—45.
6. Шеварова В. М. // Актуальные проблемы науч. и практ. дерматовен. — 1994. — № 5. — С. 38—40.
7. Human papillomavirus infection // Advanc. Pediatr, — 1992. - Vol. 39. - P. 257-281.
8. Sellers J. Ж., Lnr C. // Canad. Fam. Physician. — 1994 — Vol. 40. - P. 93-101.

Таблица 2
Сравнение групп больных с разными результатами лечения ГМДП

Характеристика больных	Результаты лечения	
	полное выздоровление	отсутствие эффекта
Общее число больных	6	4
Наличие сопутствующих заболеваний	1	4
Длительность заболевания:		
до 1 года	5	
от 1 года до 3 лет	1	4
Наличие рецидивов (число больных)	1	4
Площадь поражения шейки матки, %:		
до 25	6	
25-50		1
> 50		3
Степень выраженности койлоцитоза:		
легкая	6	
умеренная		
выраженная		3
Дисплазия		1

цитов (с 21, 7 ± 1,8 до 28,6 ± 1,7%), тогда как в группе пациентов, получавших плацебо, этот показатель не изменился. Как известно, CD8-субпопуляция Т-лимфоцитов играет важнейшую роль в защите организма от вирусных инфекций. Изменения содержания других популяций Т-лимфоцитов не наблюдалось. У больных, получавших плацебо, динамических изменений иммунологического статуса не выявлено.

При исследовании слизи цервикального канала у больных ВПЧ-инфекцией установлено положи-

9. *Shneider D.* // Genitourin. Med. — 1993. — Vol. 69. — P. 165-173.

TO. Strand A., Rylander E., Evander M. // Ibid. — P. 446—449.

Поступила 30.05.96

NEW IMMUNOMODULATOR GMDP IN THE TREATMENT OF HPV INFECTION OF THE UTERINE CERVIX - *B. V. Pinegin, G. N. Minkina, L. A. Agikova, O. G. Khariova, L. И Bugaev*

Summary. A double blind trial was made of a new immunomodulator GMDP (glycopin) versus placebo in patients infected with human papilloma virus (HPV). The above monoimmunotherapy was given to 15 patients with HPV infection of the uterine cervix placebo was given to 15 matched infected patients. GMDP was found effective against the infection (the difference between the groups was significant, $p=0.015$). GMDP-related positive clinical changes were associated with immunological changes: a significant increase of T-lymphocyte CD8 subpopulation and IgM, IgG levels in the cervical mucus. Two therapeutic schemes of GMDP treatment are proposed depending on the infection severity.

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1997

УДК 616.62-006.6-013.1-092.612.017.1].085.276.2]-07

О. А. Бочарова, К. М. Фигурин, Р. В. Серебрякова, Т. Г. Филиппова, А. Ю. Барышников

КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ RHODIOLAE ROSEA АДГЕЗИИ КЛЕТКИ УРОТЕЛИЯ И ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ПОВЕРХНОСТНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Онкологический научный центр РАМН, Москва

При изучении в эксперименте воздействия экстракта родиолы розовой (*Rhodiola rosea*) на частоту спонтанных опухолей печени у линейных мышей было показано, что данный препарат, усиливая тканевую интеграцию гепатоцитов и иммунокомпетентность Т-лимфоцитов, замедляет процесс опухолевого роста [2].