



ISSN (E): 2181-4570

ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ. МНЕНИЕ ИММУНОЛОГА И АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГА

Алланазаров Бобур Бобоназарович

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии

Ключевые слова: вирус папилломы человека, иммунитет, неопластические процессы шейки матки, кандидозная инфекция, Иммуномакс, Гепон

Аннотация: Высокая частота поражений слизистых оболочек мочеполовой системы грибами рода *Candida*, наличие вирусно-микотических ассоциаций и их роль в развитии хронического воспаления, оксидативного стресса, нарушении функционально-метаболического потенциала клеток, реализующих иммунобиологический надзор, обосновывают необходимость применения иммуномодулирующих препаратов системного и локального действия для нормализации иммунного потенциала организма.

Цель: проанализировать необходимость применения иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии заболеваний, вызванных вирусными, бактериальными и грибковыми агентами, обосновать выбор препаратов, восстанавливающих активность факторов колонизационной резистентности репродуктивного тракта.

Key words: human papillomavirus, immunity, neoplastic processes of the cervix, candida infection, Immunomax, Gepon

Annotation: The high frequency of lesions of the mucous membranes of the genitourinary system by fungi of the genus *Candida*, the presence of viral-mycotic associations and their role in the development of chronic inflammation, oxidative stress, impaired functional and metabolic potential of cells that implement immunobiological surveillance substantiate the need for the use of immunomodulatory drugs of systemic and local action to normalize the immune potential.

Имеющаяся на сегодняшний день информация об эпидемиологических особенностях и хроническом клиническом течении заболеваний, вызванных патогенами, передающимися половым путем, служит поводом для поиска препаратов и методов, повышающих эффективность их терапии [1]. Очень серьезную проблему для клиницистов представляют полирезистентность





возбудителей к противовирусным, антимикробным и противогрибковым препаратам, высокая частота инфицированности различных групп населения герпес-вирусами, вирусами папилломы человека, их негативное влияние на иммунную систему и факторы колонизационной резистентности репродуктивного тракта [2].

Один из главных вопросов, который беспокоит практикующих специалистов – акушеров-гинекологов, перинатологов, иммунологов, – отсутствие существенных успехов в лечении заболеваний, вызванных вирусами папилломы человека (ВПЧ) и грибами рода *Candida*, несмотря на разнообразие применяемых препаратов и методов воздействия на инфекционный агент [3]. Например, в 2008 г. рак шейки матки был третьим по распространенности раком у женщин во всем мире, а в 2022 г. он занял уже четвертое место по заболеваемости и смертности среди женщин [4].

Такая негативная динамика, безусловно, вызывает тревогу специалистов. В этой связи актуален поиск новых формул, препаратов, способных влиять на состояние факторов, обеспечивающих адекватный ответ на высокие концентрации грибов рода *Candida* и вирусные агенты на поверхности слизистых оболочек. Сложные, до конца не изученные механизмы регуляции иммунного ответа при действии агентов вирусной, бактериальной и грибковой природы определяют многогранность проблемы иммуномодуляции, хотя именно использование иммуномодулирующей терапии увеличивает возможности врача в плане оказания медицинской помощи пациентам, инфицированным ВПЧ и имеющим хронические воспалительные заболевания, вызванные грибами рода *Candida*.

Вирусы папилломы человека: особенности строения и патогенетическая роль в развитии пролиферативных заболеваний у человека

В развитии пролиферативных заболеваний доказана роль ВПЧ высокого канцерогенного риска (типы 16, 18, 30, 31, 33, 39, 40, 42, 43, 51, 52, 55, 57–59, 61, 62, 64, 67–70) [1]. ВПЧ поражает базальные и незрелые метапластические клетки многослойного плоского эпителия. Отмечена высокая частота персистенции ВПЧ филогенетической группы А9, в частности 16, 33, 39, 52 и 58-го типов. Репликация ДНК вируса и синтез капсидных белков изменяют клеточный цикл и приводят к атипии клеточных элементов и клеток в целом. Встраиваясь в геном





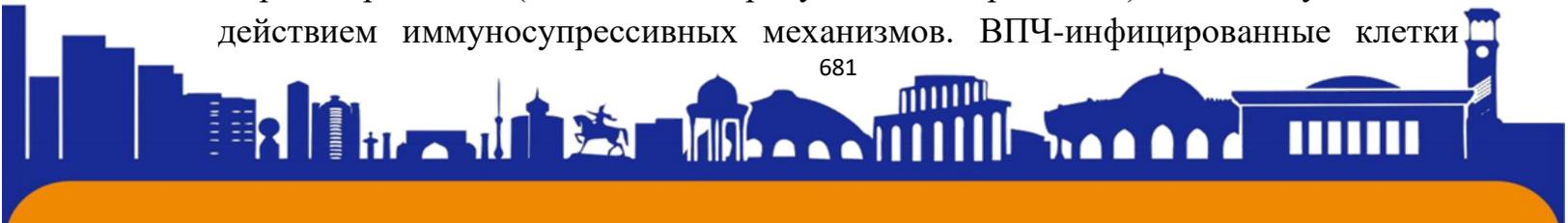
клетки, вирус трансформирует нормальные клетки эпителия до CIN II–III / CIS. Встраивание нуклеиновой кислоты ВПЧ в геном эпителиальных клеток является главным шагом к их опухолевой трансформации.

Детекция ВПЧ в биопсии эндометрия в три раза выше при раке эндометрия (47,2%), чем в здоровом эндометрии (13,8%). ВПЧ индуцирует патологические изменения экспрессии генов Toll-подобных рецепторов (TLRs) на поверхности эпителиоцитов, прежде всего TLR9, TLR2. Агонисты TLR4 участвуют в активации врожденных иммунных реакций и модуляции специфического адаптивного иммунитета к ВПЧ, выработке интерферона, что имеет решающее значение для купирования эпизода или рецидива заболевания. TLRs участвуют в первичном распознавании вирусной ДНК и активируют продукцию провоспалительных цитокинов. Следствием снижения экспрессии распознающих рецепторов является установление иммуносупрессивного статуса с ингибированием интерферонов I типа [6].

Поскольку зараженные вирусом клетки – таргетная мишень при папилломавирусной инфекции (ПВИ), усиление распознавательных способностей иммунных клеток позволит повысить эффективность терапии. Активация способности к распознаванию вирусного агента TLR (рецепторами врожденного иммунитета) – важный этап лечебных мероприятий, распознать ВПЧ-пораженные клетки и способствовать их элиминации [5]. Факторами вирусной агрессии также являются белки E6 и E7, активность которых способствует:

- изменениям в генах, регулирующих клеточный цикл (например, pRb и p53), что приводит к пролиферации опухолевых клеток;
- инактивации генов, подавляющих канцерогенез;
- ингибированию апоптоза измененных вирусом клеток;
- накоплению генетических изменений в эпителиоцитах.

Персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ на протяжении двух лет и более является опасным фактором прогрессии предрака шейки матки [6]. В большинстве случаев ВПЧ элиминирует спонтанно, а сбалансированная работа клеточных и гуморальных компонентов врожденного и адаптивного иммунитета может способствовать удалению инфицированных ВПЧ клеток. Персистирование (длительное присутствие в организме) ВПЧ обусловлено действием иммуносупрессивных механизмов. ВПЧ-инфицированные клетки





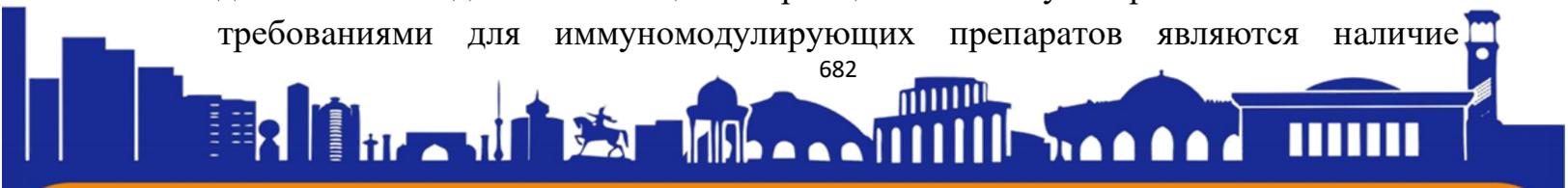
перестают секретировать спектр провоспалительных Th1-цитокинов, характерный для нормальных эпителиоцитов. Более того, в эпителиоцитах наблюдается повышенная регуляция молекул-ингибиторов CTLA-4 и PD-1 при снижении количества и активности интерферонов I типа [7].

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия. LSIL (CIN I). Тактика ведения, профилактика рецидивов

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) характеризуется созреванием и дифференцировкой многослойного плоского эпителия шейки матки [8]. Триггерным фактором CIN является персистирующая инфекция, вызванная ВПЧ. 90% случаев цервикальной интраэпителиальной неоплазии и более чем 90% случаев рака шейки матки возникают у пациенток с верифицированной ВПЧ-инфекцией [9]. При морфологически подтвержденном диагнозе LSIL (признаки ВПЧ-инфекции, койлоцитоз, CIN I) применяется выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18–24 месяцев в виде цитологического контроля один раз в 6 месяцев и ВПЧ-тестирования один раз в 12 месяцев. Наблюдательная тактика становится неэффективной, поскольку женщина может не прийти на прием к врачу, что приведет к высокому риску пропустить CIN.

Деструктивное лечение рекомендуется в случае отсутствия регрессии через 18–24 месяца. Частота рецидивов плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки после хирургического вмешательства составляет 20–30% [10]. В случае недостаточной эффективности хирургического лечения эффективна активация антибластомных иммунных факторов, так называемая технология канцеропревенции.

Канцеропревенция – комплекс мер, направленных на системное снижение риска и частоты возникновения злокачественных поражений. Канцеропревенция включает диагностические (лабораторная диагностика) и медикаментозные (иммуномодулирующие препараты) механизмы. Иммуномодулирующая терапия продуктивного компонента ВПЧ-инфекции патогенетически оправдана в дополнение к хирургическим методам [1], поскольку активация ВПЧ-инфекции и канцерогенез – это маркеры иммуносупрессии. По мнению В.Н. Серова и соавт., назначение лечения, направленного на иммунную систему, должно исходить из общих принципов иммунотерапии. Основными требованиями для иммуномодулирующих препаратов являются наличие





у данного препарата иммуномодулирующего или иммуностимулирующего свойства, клинически доказанная высокая эффективность, предпочтительнее естественное происхождение, безопасность, отсутствие привыкания, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов [11].

Выбор иммуномодулятора должен быть ответственным и научно обоснованным, поскольку иммунные клетки могут проявлять двойственную активность в отношении опухоли: макрофаги типа M1, дендритные клетки 1-го типа, нейтрофилы N1 оказывают противоопухолевое действие, а макрофаги M2, дендритные клетки 2-го типа, нейтрофилы N2 поддерживают канцерогенез [12], и активация иммунных клеток без коррекции их фенотипа при ВПЧ-инфекции – это еще не залог успеха применения иммуномодуляторов в терапии ПВИ. Более того, если не корректировать проонкогенный профиль клеток иммунной системы, соединительнотканной стромы, то иммунная активация не достигает основной цели – канцеропревенции.

Коррекция иммунных нарушений – направление повышения эффективности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний

Комплексный подход к лечению больных с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки, включающий деструктивное лечение поражений и применение препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием, можно рассматривать как наиболее эффективный. Перспективным классом препаратов для лечения ПВИ являются препараты, активирующие Toll-подобные рецепторы клеток врожденного иммунитета.

Препаратом выбора, активирующим факторы неспецифического иммунитета, что принципиально важно для коррекции иммунных нарушений при ПВИ, является Иммуномакс®. По химической природе это пептидогликан, который распознается Toll-подобными рецепторами клеток иммунной системы, что усиливает активность противовирусного и противоопухолевого иммунитета [12]. Иммуномакс® способствует активации иммунных клеток с антионкогенным профилем активности. Показано, что цитолитическая активность НК-клеток увеличивается в три раза через два-три часа после применения препарата *in vitro*. В исследованиях *in vitro* выявлена способность Иммуномакса влиять на перевод дендритной клетки («часового на страже» гомеостатических реакций) из состояния -M2, способствующего



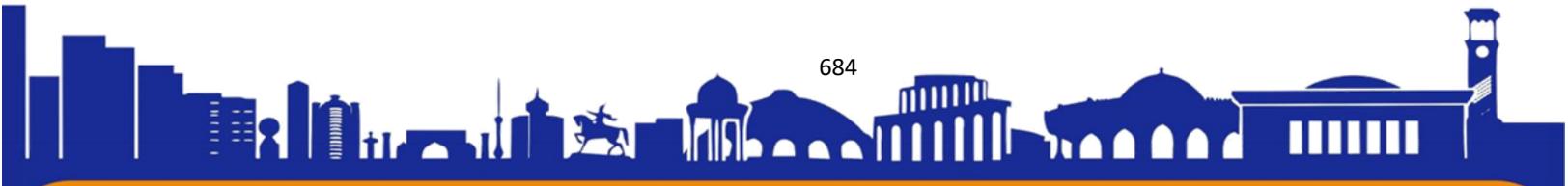


опухолевой прогрессии, в состоянии с супрессирующим действием -M1 в модели 4T1 рака молочной железы. Иммуномакс® способствовал снижению экспрессии миелоидного антигена CD38+, свойственного клеткам моноцитарного лейкоза. Выявлена позитивная регуляция транскрипции TLR/RLR-генов паттерн-распознающих рецепторов под действием препарата в опухолевых линиях клеток ТНР-1 и НСТ-116, что демонстрирует возможность коррекции сигнальных механизмов иммунного ответа в опухолевых клетках ТНР-1 и НСТ-116 [13, 14].

Иммуномакс® ингибирует иммуносупрессивный потенциал рЕ6 и рЕ7 ВПЧ, что позволяет реализовать собственные возможности иммунной системы. Препарат Иммуномакс® 200 ЕД вводят внутримышечно, перед введением растворяют в 1 мл воды для инъекций. Курс лечения – шесть инъекций в 1, 2, 3, 8, 9, 10-й дни лечения.

Крайне неблагоприятна сочетанная персистенция ВПЧ с вирусом простого герпеса 2-го типа, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр, хламидиями и микоплазмами, условно-патогенными грибами рода *C. albicans*. Наличие кандидозного вульвовагинита препятствует самоэлиминации ВПЧ [15].

Заключение: Лечение заболеваний, вызванных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, такими как ВПЧ и грибы рода *C. albicans* или *non-albicans*, в современной гинекологии, дерматовенерологии, клинической иммунологии является одним из ведущих направлений. Сложность их терапии связана с иммунопатогенетическими нарушениями, следствием которых становится длительная персистенция патогена, приводящая к нарушению иммунного надзора и пролиферации [2]. При ВПЧ-обусловленной инфекции на активность CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов влияют снижение презентации антигена (МНС-I/HLA-A) и нарушение экспрессии TLR и распознающего белка CCR7 на поверхности мембраны инфицированных клеток, поэтому модуляция TLR-подобных рецепторов препаратом Иммуномакс® – агонистом TLR – восстанавливает баланс иммунных механизмов, что способствует активации противоопухолевого иммунитета в отношении инфицированных ВПЧ клеток. Вирусно-микотические ассоциации регистрируются значительно чаще, чем моноинфекция, поэтому нормализация





факторов локальной антимикробной защиты – необходимый этап терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.

Литература:

1. Хрянин А.А., Тапильская Н.И., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о папилломавирусной инфекции: эпидемиология и тактика ведения пациентов с аногенитальными бородавками. Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19 (5): 719–728.
2. Magalhães G.M., Vieira É.C., Garcia L.C. et al. Update on human papilloma virus: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. An. Bras. Dermatol. 2021; 96 (1): 1–16.
3. Rosales R., Rosales C. Immune therapy for human papillomaviruses-related cancers. World J. Clin. Oncol. 2014; 5 (5): 1002–1019.
4. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. C.A. Cancer J. Clin. 2021; 71 (3): 209–249.
5. Abu-Lubad M.A., Jarajreh D.A., Helaly G.F. et al. Human papillomavirus as an independent risk factor of invasive cervical and endometrial carcinomas in Jordan. J. Infect. Public Health. 2020; 13 (4): 613–618.
6. Boda D., Docea A.O., Calina D. et al. Human papilloma virus: apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues (review). Int. J. Oncol. 2018; 52 (3): 637–655.
7. Yang X., Lu L. Expression of HPV-16 E6 protein and p53 inactivation increases the uterine cervical cancer invasion. Drug. Res. (Stuttg.). 2015; 65: 70–73.
8. Amador-Molina A., Hernández-Valencia J.F., Lamoyi E. et al. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. Viruses. 2013; 5 (11): 2624–2642.
9. Перламутров Ю.Н., Соловьев А.М., Атауллаханов Р.Р. и др. Применение активатора противовирусного иммунитета в комплексной терапии больных с рецидивирующими остроконечными кондиломами. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005; 4 (3): 65–68
10. Barros M.R. Jr., de Melo C.M.L., Barros M.L.C.M.G.R. et al. Activities of stromal and immune cells in HPV-related cancers. J. Exp. Clin. Cancer Res. 2018; 37 (1): 137.





ISSN (E): 2181-4570

11. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. Русский медицинский журнал. 2011; 19 (1): 46–50.

12. Гизингер О.А., Радзинский В.Е. Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений. Доктор. Ру. 2021; 20 (6): 80–86.

13. Ghochikyan A. Targeting TLR-4 with a novel pharmaceutical grade plant derived agonist, Immunomax®, as a therapeutic strategy for metastatic breast cancer. J. Transl. Med. 2014; 12: 322.

14. Пичугин А.В. Иммуномодулятор Иммуномакс активирует дендритные клетки. Иммунология. 2015; 36 (4): 200–205.

15. Донников А.Е., Маркелов М.И., Пестрикова Т.Ю. Анализ распространенности и вирусной нагрузки различных типов вируса папилломы человека в регионах Российской Федерации. Акушерство и гинекология. 2019; 4: 39–47.

