

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, М.Г. ВЕНЕДИКТОВА<sup>1</sup>, д.м.н., А.Н. САРАНЦЕВ<sup>2</sup>, к.м.н., К.В. МОРОЗОВА<sup>1</sup>, к.м.н., А.Е. ЗЫКОВ<sup>2</sup>, к.м.н., А.Ш. ХАСАН<sup>2</sup>, к.м.н., Н.П. ПАНОВА<sup>2</sup>, к.м.н., Ю.А САВИНА<sup>2</sup>, В.А. СУВОРОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №40 Департамента здравоохранения г. Москвы

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АМИНОДИГИДРОФТАЛАЗИНДИОНА НАТРИЯ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ОСТРОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения является возрастающая заболеваемость злокачественными новообразованиями различной локализации, в частности раком шейки матки. Злокачественная опухоль данной локализации развивается на основе каскада предшествующих предраковых изменений эпителия шейки матки. Дисплазия шейки матки является мультифакторным заболеванием, однако одно из ведущих мест в механизме ее развития занимает фактор воспаления, особенно ассоциированный с наличием специфического патогенного возбудителя. Планируя комплексное лечение в условиях воспалительного процесса, большое значение имеет не только этиотропная терапия, направленная на элиминацию возбудителя, но и коррекция иммунного статуса, что в совокупности позволяет достичь стойкого лечебного эффекта, в том числе ускорить регресс диспластических изменений эпителия шейки матки. Результаты проведенного нами обследования и лечения 47 пациенток с дисплазией шейки матки на фоне кольпита специфической этиологии (*T. vaginalis*, *C. trachomatis*) доказывают преимущество комплексной терапии с применением препарата Галавит по сравнению со стандартным курсом антибактериальной и противовоспалительной терапии.

**Ключевые слова:** дисплазия шейки матки, острый кольпит, иммунотерапия, аминоксидидрофталазиндион натрия, Галавит.

Yu.E. DOBROKHOTOVA<sup>1</sup>, MD, Prof., M.G. VENEDIKTOVA<sup>1</sup>, MD, A.N. SARANTSEV<sup>2</sup>, PhD in medicine, K.V. MOROZOVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, A.E. ZYKOV<sup>2</sup>, PhD in medicine, A.SH. HASAN<sup>2</sup>, PhD in medicine, N.P. PANOVA<sup>2</sup>, PhD in medicine, Yu.A.SAVINA<sup>2</sup>, V.A. SUVOROVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No 40 of the Moscow Department of Health

EXPERIENCE IN USING SODIUM AMINODIHYDROPHTALAZINDIONE AS PART OF COMBINATION THERAPY OF DISPLASTIC CHANGES OF THE UTERINE CERVIX EPITHELIUM ASSOCIATED WITH ACUTE SPECIFIC INFLAMMATION

One of the most significant problems of modern health care is the increasing incidence of malignant neoplasms of different localization, in particular cervical cancer. Malignant tumor of this localization develops on the basis of a cascade of precancerous changes in the cervix epithelium. Cervical dysplasia is a multifactorial disease, but the inflammation factor, especially associated with the presence of a specific pathogenic agent plays a major role in the unrelenting growth of cancer cells. When planning combination therapy in the settings of the inflammatory process, not only etiotropic therapy aimed at eliminating the pathogen, but also the correction of the immune status is of great importance, which makes it possible to achieve a stable therapeutic effect, including accelerating the regress of dysplastic changes in the cervical epithelium. Our examination and treatment of 47 patients with cervical dysplasia associated with colpitis of specific etiology (*T. vaginalis*, *C. trachomatis*) proved the advantage of combination therapy with Galavit as compared with the standard course of antibacterial and anti-inflammatory therapy.

**Keywords:** dysplasia of the cervix, acute colpitis, immunotherapy, amino dihydrophthalazinedione sodium, Galavit.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день распространенность злокачественных новообразований женской половой сферы является одной из наиболее серьезных проблем современной онкологии, поскольку влияет не только на продолжительность жизни женского населения, но и на фертильность, что сказывается на ухудшении показателей естественного прироста населения. По данным Всемирной

организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. в России зарегистрировано 16 710 новых случаев заболевания раком шейки матки (РШМ). Стандартизированный показатель заболеваемости в 2015 г. составил 15,1 на 100 тыс. населения [1]. Учитывая тот факт, что развитию РШМ предшествует целый каскад звеньев трансформации эпителия – от фоновых доброкачественных процессов до тяжелых предраковых изменений, своевременная коррекция предрасполагающих факторов и диагностика

начальных диспластических процессов позволяет остановить процесс неоплазии и формирование клеток со свойствами злокачественности [2].

Понятие дисплазии шейки матки отражает цитологически и морфологически верифицированные неопластические изменения клеток эпителия шейки матки, характеризующиеся нарушением дифференцировки клеток в пределах базальной мембраны. Основными морфологическими чертами дисплазии являются неоднородность цитоплазматического созревания и аномалии клеточного ядра, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, преждевременная кератинизация отдельных клеток [3, 4].

Основным методом первичной диагностики и оценки эффективности проводимого лечения дисплазии шейки матки является цитологическое исследование (традиционный Pap-тест, или жидкостная цитология). Данный анализ является простым в применении, эффективным и экономически выгодным методом обследования шейки матки, за счет чего зарекомендовал себя как основной этап скрининга предрака и РШМ. Как известно, широкое применение на первом этапе обследования получил метод цитологического исследования Pap-тест, однако его чувствительность составляет менее 60%, а специфичность около 40%. Недавно внедренный в практику метод жидкостной цитологии обладает значительно большей информативностью, а именно чувствительность данного метода достигает 95% при 66% специфичности. Данная методика позволяет проводить иммуногистохимическое исследование материала на наличие экспрессии белка p16(INK4a), связанного с низкой, умеренной и тяжелой дисплазией, не встречающегося в плоском эпителии без признаков дисплазии [2, 5].

Для обозначения степени тяжести интраэпителиального поражения клеток шейки матки в 1968 г. RM Richart предложил термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (CIN), широко применяемый до недавнего времени. Однако в 2001 г. была предложена унифицированная Бетесдская система, четко регламентирующая рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению, исходя из результатов цитологического исследования. Бетесдская классификация основана на введении термина SIL (Squamous Intraepithelial Lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение [2].

**Согласно статистике, предраковые заболевания шейки матки наиболее распространены в возрастной группе женщин от 25 до 35 лет, средний возраст больных CIN – 34,5–34,7 года. По данным ВОЗ, в мире распространенность CIN I степени составляет 30 млн случаев, а CIN II–III степени – 10 млн**

Согласно статистике, предраковые заболевания шейки матки наиболее распространены в возрастной группе женщин от 25 до 35 лет, средний возраст больных CIN – 34,5–34,7 года. По данным ВОЗ, в мире распространен-

ность CIN I степени составляет 30 млн случаев, а CIN II–III степени – 10 млн [2].

По данным проведенных ранее исследований, CIN I регрессирует в 60% случаев и только в 10% прогрессирует в более тяжелые степени дисплазии, CIN II регрессирует до состояния нормального эпителия в 1/3 случаев. По данным проведенного метаанализа Melnikow и соавт., установлено, что ASC-US прогрессирует HSIL в 7,3% наблюдений, LSIL – в 21%. Прогрессия ASC-US в рак – 0,25%, HSIL – в 1,44% наблюдений, LSIL – в 0,15%. Вероятность регресса к нормальному эпителию распределилась следующим образом: ASC-US – 68%, HSIL – в 35%, LSIL – в 47% [4-6].

**Немаловажную роль в защите от патогенов играет pH цервикальной слизи, норма которого колеблется от 4,0 до 5,0. Изменения кислотности вагинального секрета в сочетании с нарушением микрофлоры способствуют выработке пропионата и бутирата, приводящих к повреждению эпителиоцитов**

Дисплазия шейки матки относится к мультифакторным заболеваниям и возникает в результате совокупности множества предрасполагающих факторов. Развитию предраковых процессов в эпителии шейки матки предшествует формирование доброкачественных изменений (эктопии, метаплазии). Эктопия эпителия шейки матки формируется путем образования на поверхности шейки матки из резервных клеток не многослойного плоского, а цилиндрического эпителия или замещения эрозии плоского эпителия на фоне повреждения или воспаления однослойным цилиндрическим эпителием цервикального типа. Наиболее уязвимым для воздействия канцерогена является момент трансформации цилиндрического эпителия шейки матки в метапластический, а затем в многослойный плоский эпителий, что обуславливает большую вероятность возникновения дисплазии шейки матки в репродуктивном возрасте, когда процессы метаплазии протекают наиболее активно [2, 3].

Одним из основных факторов развития дисплазии шейки матки на сегодняшний день признано носительство вируса папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенных типов, однако в случае выявления неоплазии эпителия шейки матки в условиях отсутствия инфицирования ВПЧ встает вопрос о роли других инфекционных агентов, участвующих в трансформации клеток эпителия шейки матки [2, 6].

Женский уrogenитальный тракт обладает несколькими ступенями первоначальной защиты от проникновения инфекционного агента. В первую очередь роль механической защиты играет эпителий клеток, слизь и реснички. На поверхности эпителия происходит экспрессия бактерицидных белков и антимикробных пептидов, а также запуск специфического иммунного ответа посредством синтеза цитокинов. В последующих звеньях защиты играет роль клеточный иммунитет путем

активности фагоцитарных клеток и лимфоцитов. От непосредственного контакта с патогеном защищает слой цервикальной слизи, состоящий из гликозилированных белков, иммуноглобулины и антимикробные агенты, препятствующие инфицированию слизистой влагалища и шейки матки [2, 7].

**Инфекции, передаваемые половым путем, развитие бактериального вагиноза могут повлечь за собой трансформацию клеток эпителия вплоть до HSIL, что в случае несвоевременного лечения может способствовать формированию злокачественной опухоли**

Немаловажную роль в защите от патогенов играет pH цервикальной слизи, норма которого колеблется от 4,0 до 5,0. Изменения кислотности вагинального секрета в сочетании с нарушением микрофлоры способствуют выработке пропионата и бутирата, приводящих к повреждению эпителиоцитов. В случае присоединения анаэробной флоры происходит образование нитрозаминов, известных своими канцерогенными свойствами, что может приводить к трансформации клеток эпителия шейки матки. По данным проведенных ранее исследований, повышенная концентрация провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ -10) на фоне нарушения pH цервикальной слизи приводит к диспластическим изменениям цервикального эпителия [8].

Воспалительные заболевания провоцируют некробиоз многослойного плоского эпителия шейки матки с развитием десквамации, переходящей в эрозивные участки, заживление которых происходит за счет замещения многослойного плоского эпителия цилиндрическим с образованием псевдоэрозий. В случае несостоятельности механизмов защиты местного иммунитета и разрешения острого воспаления процесс приобретает хронический персистирующий характер течения с возникновением дистрофических изменений в многослойном плоском эпителии, инфильтрации стромы лимфоцитами и лейкоцитами, что в итоге сопровождается нарушениями дифференцировки клеток эпителия шейки матки. Таким образом, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), развитие бактериального вагиноза могут повлечь за собой трансформацию клеток эпителия вплоть до HSIL, что в случае несвоевременного лечения может способствовать формированию злокачественной опухоли.

По данным ВОЗ (2001), ежедневно в мире около 1 млн людей становятся носителями или заболевают ИППП, что постепенно приобретает масштаб эпидемии. Наиболее часто ассоциированными с дисплазией шейки матки возбудителями ИППП являются: *Trichomonas vaginalis* (трихомонадная инфекция), *Chlamydiales Trachomatis* (хламидии) и др. [7].

*Chlamydiales Trachomatis* (хламидии) является внутриклеточным паразитом и входит в группу наиболее распространенных заболеваний, передающихся половым

путем. По данным статистики, хламидиозом в мире ежегодно инфицируется около 100 млн человек. По разным данным, от 5 до 15% молодых сексуально активных людей поражены хламидийной инфекцией. Широкое распространение хламидийной инфекции связано прежде всего с бессимптомным течением заболевания. По рекомендации ВОЗ от 2010 г. (European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections), препаратом выбора для лечения являются антибиотики группы макролидов (азитромицин, доксициклин) [9].

Другим широко распространенным возбудителем воспалительных заболеваний женского полового тракта является одноклеточный микроорганизм *Trichomonas vaginalis* (трихомонадная инфекция). Частота инфицирования трихомонадозом клинически здоровых женщин в развитых странах составляет 2–10% и в развивающихся – 15–40%. Каждый год во всем мире регистрируется приблизительно 170 млн случаев этого заболевания, в России количество случаев заражения колеблется в пределах 200 человек на 100 000 населения. Препаратом выбора в лечении трихомониаза является противопротозойный, противомикробный препарат метронидазол [7, 10].

Учитывая многоуровневые иммунологические перестройки, приводящие к развитию воспаления на фоне инфицирования специфическим возбудителем, комплексная терапия, направленная на элиминацию инфекционного агента, обязательно требует проведения иммунокорректирующей терапии, что особенно актуально в случае развития неопластической трансформации эпителия шейки матки. Проведение адекватной консервативной терапии позволяет в большом проценте наблюдений добиться стойкой элиминации возбудителя и способствует регрессу возникшей на фоне воспаления дисплазии эпителия шейки матки.

**Проведенные ранее клинические исследования доказывают высокую эффективность препарата Галавит в лечении нарушений клеточного звена иммунитета, в том числе и в онкологической практике**

Одним из наиболее эффективных иммуномодулирующих препаратов нового поколения является препарат Галавит, представляющий собой низкомолекулярное синтетическое вещество – 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофалазин-1,4-диона натриевую соль. Галавит имеет комбинированный механизм действия: иммуномодулирующий, антиоксидантный и регенеративный. Иммуномодулирующий механизм действия препарата Галавит связан со способностью регулировать функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов), которые играют ключевую роль в патогенезе воспалительной реакции. Кроме того, Галавит нормализует антителообразование, повышает функциональную активность антител, опосредованно стимулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН-α, ИФН-γ) клетками-продуцентами. Усили-

вая фагоцитарную, бактерицидную и цитотоксическую активность клеток иммунной системы при ее исходном дефиците, препарат повышает неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям различной этиологии, способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма, сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций [11]. Противовоспалительное действие препарата обусловлено обратимым ингибированием на 6–8 часов избыточного синтеза гиперактивированными макрофагами/моноцитами фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность. Антиоксидантная активность Галавита проявляется как за счет прямого подавления некоторых гиперреактивных соединений (гипохлорит ион, перекисный радикал), модуляции активности антиоксидантных ферментов, так и за счет снижения выработки гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, что в итоге способствует защите тканей и органов от разрушительного воздействия радикалов, снижению уровня оксидантного стресса и выраженности интоксикации организма [11, 12].

Проведенные ранее клинические исследования доказывают высокую эффективность препарата Галавит в лечении нарушений клеточного звена иммунитета, в том числе и в онкологической практике. Целью настоящего исследования было изучение эффективности комплексной терапии с включением иммуномодулятора Галавит в лечение дисплазии шейки матки на фоне острого специфического воспаления.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе проведенного исследования было обследовано 47 пациенток с дисплазией шейки матки различных степеней тяжести в условиях острого трихомонадного или хламидийного кольпита. Критерием включения пациенток в исследование являлось наличие дисплазии шейки матки различной степени тяжести по данным жидкостной цитологии в условиях острого трихомонадного или хламидийного кольпита. Средний возраст обследованных женщин составил  $32,4 \pm 5,2$  года.

Спектр выполненных обследований включал в себя цитологическое обследование шейки матки, исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление возбудителей ИППП, кольпоскопическое обследование, также исследовалась степень чистоты влагалища. Для оценки эффективности проведенного лечения использовали ПЦР-диагностику, бактериологическое и жидкостное цитологическое исследования мазка шейки матки через 1 и 6 месяца после лечения, клинического анализа крови (оценивались показатели лейкоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов), исследования иммунологических показателей (CD3, CD4, CD8, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ , титр антител IgG, IgA, IgM к *Chlamydiales Trachomatis* определялся методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы pELISA).

Всем 47 пациенткам проводилась этиотропная антибактериальная терапия с учетом характера возбудителя, санация влагалища, витаминотерапия. Для оценки роли иммунокоррекции в комплексе антибактериальной терапии, направленной на элиминацию возбудителя и регресса дисплазии шейки матки, в основной группе проводилась иммунотерапия препаратом Галавит, в то время как группа сравнения получала комплексное лечение без иммуномодуляторов.

***В результате проведенного лечения у пациенток основной группы, получавшей комплексную антибактериальную терапию в сочетании с препаратом Галавит, по данным иммунограммы наблюдалось достоверное увеличение уровня CD3+ и CD4+-лимфоцитов, ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2, тогда как в группе сравнения отмечено снижение показателей иммунной защиты организма***

До начала лечения в основной группе, состоящей из 25 пациенток, у 21 пациентки по результатам ПЦР-исследования выявлено инфицирование хламидиями и у 4 пациенток – трихомониаз, в группе сравнения, включавшей 22 пациентки, по результатам обследования хламидиоз установлен в 19 случаях, в 3 – выявлены трихомонады. В основной группе по результатам жидкостной цитологии LSIL диагностирован у 16 пациенток, у 9 обследованных выявлены признаки HSIL, в группе контроля LSIL выявлен в 17 случаях и в 5 случаях HSIL. Пациенткам обеих групп с верифицированной методом ПЦР хламидийной инфекцией был назначен курс антибактериальной терапии препаратом группы макролидов (джозамицин – 1 г разово, затем 0,5 г 2 р/сут 10 дней), пациенткам с трихомонадным кольпитом был назначен метронидазол по схеме 250 мг 2 р/сут 10 дней перорально в сочетании с влагалищной формой в виде суппозитория 1 р/сут 10 дней. Санация влагалища производилась с применением антисептических суппозитория на основе хлоргексидина № 10. Пациенткам основной группы была назначена иммунотерапия препаратом Галавит по схеме 100 мг 1 раз в 3 дня (ректальные свечи), продолжительность курса составила 30 дней.

Оценка эффективности лечения производилась через 1 и 6 месяцев после окончания терапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из *таблицы 1*, у пациенток обеих групп до начала лечения наблюдались изменения, характерные для острого воспалительного процесса, которые в результате проведенной этиотропной терапии и иммунотерапии достигали нормальных значений в большей степени у пациенток основной группы.

Пациенткам обеих групп было выполнено клинико-лабораторное обследование состояния иммунной системы, а также состояния специфического иммунного ответа на возбудителя ИППП.

**Таблица 1. Показатели клинического анализа крови**

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты $\times 10^3$	10,2 $\pm$ 1,5	5,4 $\pm$ 0,8*	11,5 $\pm$ 0,7	4,9 $\pm$ 0,8*
Лимфоциты, %	29,3 $\pm$ 0,5	34,5 $\pm$ 1,4	28,5 $\pm$ 1,2	31,3 $\pm$ 0,8
Моноциты, %	2,7 $\pm$ 1,2	3,5 $\pm$ 1,5	2,8 $\pm$ 0,5	2,6 $\pm$ 0,7
Гранулоциты, %	55,4 $\pm$ 1,4	49,4 $\pm$ 1,2	57,2 $\pm$ 0,9	54,4 $\pm$ 0,7
СОЭ, мм/ч	35 $\pm$ 0,5	6,8 $\pm$ 0,4*	29 $\pm$ 0,7	10,6 $\pm$ 0,4*

\* различия достоверны,  $p < 0,05$  по отношению к соответствующим показателям до лечения**Таблица 2. Иммунологические показатели у больных с дисплазией эпителия шейки матки (до и после комплексного лечения)**

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3+-лимфоциты, %	56,4 $\pm$ 1,2	63,2 $\pm$ 3,5*	55,4 $\pm$ 0,5	51,2 $\pm$ 1,5
CD4+-лимфоциты, %	39,5 $\pm$ 3,7	46,6 $\pm$ 1,2*	38,8 $\pm$ 1,9	40,4 $\pm$ 1,2
CD8+-лимфоциты, %	21,8 $\pm$ 1,2	25,2 $\pm$ 0,6	22,6 $\pm$ 1,9	23,4 $\pm$ 0,5
ИНФ- $\gamma$ , %	26,9 $\pm$ 1,5	38,2 $\pm$ 1,3*	25,1 $\pm$ 1,7	28,1 $\pm$ 1,2
ИЛ-2	3,2 $\pm$ 0,5	5,4 $\pm$ 0,7*	4,3 $\pm$ 0,9	4,4 $\pm$ 1,5
ИЛ-4	36,2 $\pm$ 1,7	34,2 $\pm$ 1,4	37,5 $\pm$ 1,3	35,4 $\pm$ 1,2

\* различия достоверны,  $p < 0,05$  по отношению к соответствующим показателям до лечения

Как видно из *таблицы 2*, у пациенток до начала лечения наблюдалось статистически достоверное снижение уровня CD3+- и CD4+-лимфоцитов, ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-2. В результате проведенного лечения у пациенток основной группы, получавшей комплексную антибактериальную терапию в сочетании с препаратом Галавит, по данным иммунограммы наблюдалось достоверное увеличение уровня CD3+- и CD4+-лимфоцитов, ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-2, тогда как в группе сравнения отмечено снижение показателей иммунной защиты организма.

**По результатам контрольного цитологического исследования, проведенного через 1 месяц после лечения, у пациенток основной группы в большем проценте случаев зарегистрирован регресс дисплазии шейки матки по сравнению с группой сравнения**

В *таблице 3* приведены данные динамики специфических иммуноглобулинов, уровень которых отражает эффективность иммунного ответа против специфического возбудителя. Как видно из *таблицы 3*, у пациенток

основной группы на фоне комплексной терапии с препаратом Галавит отмечается достоверно более выраженная динамика снижения уровня IgG и IgM к *Chlamydiales Trachomatis* по сравнению с группой контроля без иммунотерапии. Уровень IgA в обеих группах достоверно не различался, его снижение соответствовало периоду реконвалесценции.

**Иммуномодулирующая и противовоспалительная активность препарата Галавит в составе комплексного лечения острого трихомонадного и хламидийного кольпита способствует нормализации функциональной активности иммунитета на местном и системном уровне**

По результатам контрольного цитологического исследования, проведенного через 1 месяц после лечения, у пациенток основной группы в большем проценте случаев зарегистрирован регресс дисплазии шейки матки по сравнению с группой сравнения. В основной группе через 1 месяц после окончания терапии у 21 пациентки (84%) из группы с диагностированным ранее LSIL и HSIL наблюдалась регрессия дисплазии, у 4 (16%) пациенток, по данным контрольной жидкостной цитологии, LSIL сохранялся. В группе сравнения без иммунотерапии после проведенной антибактериальной терапии полный регресс дисплазии установлен у 9 пациенток (41%), у 12 (55%) LSIL сохранялся и у пациенток с ранее выявленным HSIL в 1 (4%) случае наблюдался регресс в LSIL.

По данным ПЦР и бактериоскопического исследования, через 1 и 6 месяцев после лечения признаков возбудителя выявлено не было, пациенткам были назначены оральные контрацептивы, и через 6 месяцев при контрольной жидкостной цитологии признаков дисплазии не было выявлено ни у одной пациентки обеих групп.

Иммуномодулирующая и противовоспалительная активность препарата Галавит в составе комплексного лечения острого трихомонадного и хламидийного кольпита способствует нормализации функциональной активности иммунитета на местном и системном уровне, что в

**Таблица 3. Сравнение иммунологических показателей у пациенток обеих групп на фоне инфицирования *Chlamydiales Trachomatis* (до и через 1 месяц после окончания комплексного лечения)**

Показатель титра антител	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgG	1530 $\pm$ 35	125 $\pm$ 13*	1745 $\pm$ 28	215 $\pm$ 18
IgM	1765 $\pm$ 48	12 $\pm$ 2,4*	1829 $\pm$ 35	39 $\pm$ 3,5
IgA	246 $\pm$ 24	15 $\pm$ 0,7	364 $\pm$ 15	10 $\pm$ 0,5

\* различия достоверны,  $p < 0,05$  по отношению к соответствующим показателям у пациенток в группе сравнения

итоге позволяет достичь стойкой элиминации возбудителя и повысить эффективность лечения, ускорить регресс возникшей на фоне воспаления дисплазии эпителия шейки матки.

Таким образом, на основании проведенного нами исследования очевидным является преимущество комплексного лечения дисплазии шейки матки на фоне специфического кольпита с применением иммунотерапии. Следует отметить, что в процессе лечения препаратом Галавит не было выявлено нежелательных реакций

или побочных явлений у пациенток основной группы, удобная для применения форма препарата позволяла проводить лечение без отрицательного влияния на качество жизни и активность пациенток, что немаловажно для контингента молодых пациенток. Применение препарата Галавит позволило за короткий курс лечения провести эффективную иммунокоррекцию и добиться не только стойкого иммунного ответа в отношении специфического воспалительного процесса, но и регресса диспластических изменений эпителия шейки матки.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (Заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2017. 250 с.
2. Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Онкогинекология в практике гинеколога. М.: «ГЭОТАР - Медиа», 2015. с. 288.
3. He HJ, Pan LY et al. Clinical analysis of the effect of cervical conization in fertility and pregnancy outcome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2007, 42(8): 515-517.
4. Disaia PJ, Creasman WT. Клиническая онкогинекология. Пер. с англ.; под ред. Е.Г. Новиковой. М.: ООО «Рид Элисерв», 2011. Т. 1.
5. Голованова В.А., Евстигнеева Л.А. Некоторые особенности клинического течения рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, 2008. 87 с.
6. Wentzensen N, Litwin T. Accuracy of visual cervical screening: Verification bias revisited. *BJOG*. 2017 Jun 24. doi: 10.1111/1471-0528.14797. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2012, 16(3).
7. Мавров И. Половые болезни. АСТ ПРЕСС КНИГА. 2002. 752 с.
8. Goldman L., Schafer A.I. Goldman's Cecil Medicine. Elsevier Saunders, 24-th Edition. 2011: 2672.
9. Кудрявцева Л.В., Мисюрина О.Ю., Генерозов Э.В., Говорун В.М., Бурова А.А., Маликов В.Е., Липова Е.В., Баткаев Э.А. Клиника, диагностика и лечение хламидийной инфекции. М., 2004. 29 с.
10. Kaur S, Khurana S, Bagga R, Wanchu A, Malla N. Antitrichomonas IgG, IgM, IgA, and IgG subclass responses in human intravaginal trichomoniasis. *Parasitology Research*, 2008, 103(2): 305-12.
11. Добрица В.П., Ботерашили Н.М., Добрица Е.В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения. Руководство для врачей. СПб.: Политехника, 2001: 164-165.
12. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Пескова Е.О., Никогосян С.Д. Опыт применения препарата «Галавит» у гинекологических больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Медицинский альманах*, 2012, 5: 78-81.

# ГАЛАВИТ®

ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

## ПОМОЖЕТ ЗАКОНЧИТЬ ИСТОРИЮ БОЛЕЗНИ



НОРМАЛИЗУЕТ МЕСТНЫЙ И СИСТЕМНЫЙ ИММУНИТЕТ

ПОЗВОЛЯЕТ УСКОРИТЬ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ И УВЕЛИЧИВАЕТ ПЕРИОД РЕМИССИИ<sup>1</sup>

СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОВТОРНЫХ ОБОСТРЕНИЙ<sup>2</sup>

ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ<sup>1</sup>

входит в **ТОП-3 НАЗНАЧАЕМЫХ** препаратов ГИНЕКОЛОГАМИ<sup>3</sup>

P N000088/02; P N000088/03. ООО «Сэлвим». Информация предназначена для медицинских работников. Реклама

1. Усовещий И.А. Применение нового отечественного иммуномодулятора Галавит в лечении урогенитальных инфекций. // Terra Medica. - 2004. - №2. 2. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Каграманова Ж.А. Патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии больных острым воспалением придатков матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - Т.4, №2. - С. 20-23. 3. В группе иммуностимуляторы L03A. По данным ООО «Синовейт Комкон», весна 2015 г.



**СЭЛВИМ**  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ