

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Хангелді Акмарал Ескелдіқызы на тему:
«Изменение иммунного статуса при фотодинамической терапии ВПЧ-ассоциированных предопухолевых заболеваний шейки матки у женщин детородного возраста казахской популяции», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – «Медицина»

Актуальность исследования.

Рак шейки матки (РШМ) является третьим наиболее диагностируемым типом рака и четвертой причиной смерти от рака у женщин по всему миру. В 2020 году Международным агентством по изучению рака было зафиксировано 603 863 новых случаев РШМ, с летальным исходом у 341 680 пациенток. В Казахстане РШМ является наиболее распространенным типом рака у женщин в возрасте от 15 до 44 лет. Согласно данным, составленным Международным агентством по изучению рака и информационному центру ICO/IARC, каждый год более 1777 женщин получают диагноз РШМ, и 834 из них умирают от этого заболевания. РШМ составляет 7,7% от всех случаев онкологической смертности среди женщин. Национальный регистр онкологических заболеваний Республики Казахстан представляет наиболее полные сведения о динамике заболеваемости. По статистике за 2023 год было зарегистрировано 1921 новых случая РШМ, что составляет 7,2% от всех случаев женской онкологической патологии. Средний возраст заболевших варьирует в пределах 45–49 лет, что свидетельствует о поражении наиболее социально активной части женского населения. Особую обеспокоенность вызывает тот факт, что большинство случаев диагностируется на развитых стадиях заболевания, когда эффективность лечения существенно снижается, а прогноз ухудшается.

Для повышения эффективности лечения пациентов с ВПЧ ассоциированными заболеваниями шейки матки предложено комбинированное лечение с применением лазерных технологий, которое заключается в использовании локальной фотодинамической терапии (ФДТ) [6] в комплексе с системным фотодинамическим внутривенным лазерным облучением крови (СФВЛОК). ФДТ – это неинвазивный метод лечения дисплазии шейки матки, сочетающий в себе фоточувствительный препарат (ФЧП), который наносится на поврежденные ткани, и специальный источник света, который активирует ФЧП и вызывает разрушение аномальных клеток.

Цель исследования: Оценить особенности иммунного статуса у женщин с ВПЧ-ассоциированной дисплазией шейки матки при фотодинамической терапии

Задачи исследования:

1 Определить и сравнить экспрессию мРНК TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8 в мазке-соскобе с экзоцервикса у больных ПВИ шейки матки с разной степенью плоскоклеточных интраэпителиальных поражений.

2 Оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) у больных ПВИ по вирусологическим и цитологическим критериям в зависимости от исходной степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки.

3 Определить динамику экспрессии мРНК TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8 в мазке-соскобе с экзоцервикса после ФДТ.

Объект и предмет исследования

Было проведено рандомизированное контролируемое исследование. В исследование включены 170 женщин репродуктивного возраста казахской популяции с ВПЧ-ассоциированными предопухолевыми заболеваниями шейки матки. Основную группу составили 120 пациенток с морфологически подтверждённой дисплазией шейки матки: LSIL — 54, HSIL — 66, контрольную группу - 50 женщин без патологии шейки матки. Исследование проводилось на клинической базе в период с 2023 по 2024 годы на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 НАО «Медицинский Университет Астана», больницы Управления Делами Президента. Пациенткам основной группы проводилась фотодинамическая терапия (ФДТ) в соответствии с утверждённым клиническим протоколом. Перед началом исследования от всех женщин было получено письменное информированное согласие на участие

Методы исследования

- 1) Клинический (сбор клинико-anamnestических данных)
- 2) Молекулярно-генетический метод (оценка экспрессии мРНК TLR2, TLR3, TLR4, TLR8 методом ПЦР)
- 3) Вмешательство (Фотодинамическая терапия: внутривенное введение ФОТОРАН за 180–200 мин, флуоресцентная диагностика шейки матки, лазерное облучение шейки матки)
- 3) Инструментальный (расширенная кольпоскопия, биопсия шейки матки с морфологическим исследованием)
- 4) Лабораторный (определение типа и нагрузки ВПЧ методом ПЦР, цитологическое исследование, определение цитокинов, общий анализ крови)
- 5) Статистический (статистическая обработка полученных данных)

Научная новизна

- 1) Впервые изучена экспрессия мРНК TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8 в плоском эпителии шейки матки у больных ВПЧ-ассоциированными предопухолевым заболеванием шейки матки до и после ФДТ in vivo в казахской популяции;
- 2) Впервые разработан протокол ФДТ, направленный на эрадикацию ВПЧ и остановку злокачественной трансформации при дисплазии шейки матки;
- 3) Впервые показана зависимость эффективности ФДТ от исходного уровня экспрессии мРНК TLR и динамика её изменения после лечения.
- 4) Разработанная комплексная оценка иммунного статуса (включая динамику экспрессии мРНК TLR) при проведении фотодинамической терапии ВПЧ-ассоциированных предопухолевых заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста зарегистрирована в качестве объекта авторского права в Республике Казахстан — свидетельство № 67021 от 05.01.2026. Разработанные подходы фотодинамической терапии фоновых и предопухолевых заболеваний женских половых органов защищены патентом Российской Федерации на изобретение № 2840195 от 19.05.2025.

5) Практическая значимость

1. Разработанный и клинически апробированный протокол фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием фотосенсибилизатора «Фоторана» (хлорин Е6) и аппарата «Лахта-Милон» обеспечивает эрадикацию ВПЧ высокого онкогенного риска в 93,3 % случаев при LSIL и в 84,5 % случаев при HSIL через 3 месяца после лечения ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно), а

также регресс SIL по цитологическим критериям в 93,3–94,9 % случаев (n=120). Это делает ФДТ перспективным неинвазивным методом альтернативы хирургическому лечению (конизация, петлевая эксцизия) у пациенток репродуктивного возраста, у которых повторные хирургические вмешательства могут привести к укорочению шейки матки, истмико-цервикальной недостаточности и повышению риска преждевременных родов.

2. Установленные различия в экспрессии мРНК TLR2 и TLR4, а также в степени инфильтрации ИКК экзоцервикса (выраженная инфильтрация в 58,3 % случаев HSIL против 0 % в LSIL, $p=0,001$) и количестве лейкоцитов в цервикальном секрете ($Me=13$ в HSIL против $Me=5$ в LSIL, $p<0,001$) могут использоваться в клинической практике как дополнительные молекулярно-иммунологические критерии стратификации риска прогрессирования дисплазии и выбора тактики лечения (активное вмешательство при высоком уровне TLR2/TLR4 и выраженной инфильтрации ИКК).

3. Ранняя постпроцедурная динамика маркеров мукозального иммунитета (повышение концентрации IFN- γ в 1,5 раза через 2 часа после ФДТ, $p=0,047$; тренд снижения экспрессии мРНК TLR2 на 13 % и повышения TLR4 на 16,7 %) позволяет применять ФДТ как метод с предсказуемым иммуномодулирующим эффектом, что открывает перспективы для мониторинга ответа на терапию в ранние сроки и оптимизации наблюдения за пациентками.

4. Полученные данные о 12-месячной безрецидивной выживаемости (77,8 % по ВПЧ и 89,4 % по SIL в группе LSIL; 80,3 % по ВПЧ и 94,9 % по SIL в группе HSIL) обосновывают целесообразность рассмотрения ФДТ как дополнительного или альтернативного метода в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных предраковых состояний шейки матки, особенно у пациенток с высоким риском рецидива после хирургического лечения или с противопоказаниями к повторным инвазивным вмешательствам.

5. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Больницы медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан (акт внедрения прилагается). Получен патент на изобретение и свидетельство об авторском праве на метод использования ФДТ при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что при ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки степень выраженности мукозального иммунитета и экспрессия мРНК TLR2 и TLR4 значительно различаются в зависимости от степени дисплазии: в группе HSIL число лейкоцитов в цервикальном секрете составляет $Me=13$ (Q1–Q3: 7–18) против $Me=5$ (Q1–Q3: 2–12) в группе LSIL ($p<0,001$), экспрессия мРНК TLR2 — $Me=1,54$ (Q1–Q3: 1,04–2,18) против $Me=2,26$ в LSIL ($p=0,034$), TLR4 — $Me=1,36$ (Q1–Q3: 0,72–1,41) против $Me=2,14$ в LSIL ($p=0,049$), а выраженная инфильтрация ИКК экзоцервикса регистрируется в 58,3 % случаев HSIL против 0 % в LSIL ($p=0,001$), что свидетельствует о прогрессирующем угнетении локального иммунного ответа и необходимости ранней молекулярной диагностики для предотвращения перехода от лёгкой к тяжёлой степени поражения.

2. Разработанный протокол фотодинамической терапии (ФДТ) обеспечивает высокую эффективность эрадикации ВПЧ высокоонкогенного риска через 3 месяца после лечения у пациенток с дисплазией шейки матки: в

группе LSIL эрадикация достигнута в 93,3 % случаев (рецидив ВПЧ в 6,7 %), в группе HSIL — в 84,5 % случаев (рецидив ВПЧ в 15,5 %) ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно, критерий Уилкоксона). Противоопухолевый эффект (регресс SIL по цитологическим критериям) отмечен в 93,3 % случаев в LSIL и 94,9 % в HSIL ($n=120$), что подтверждает потенциал ФДТ как неинвазивного метода для лечения предраковых состояний с сохранением репродуктивной функции.

3. После проведения ФДТ наблюдается ранняя динамика маркеров мукозального иммунитета и длительный безрецидивный период: через 2 часа после процедуры концентрация IFN- γ в цервикальном секрете повышается в 1,5 раза ($p=0,047$), отмечается тренд снижения экспрессии мРНК TLR2 на 13 % и повышения TLR4 на 16,7 %, что сопровождается развитием локальной воспалительной реакции, отёка и некроза изменённого эпителия в зоне воздействия. 12-месячная безрецидивная выживаемость по ВПЧ составляет 77,8 % в группе LSIL (рецидив в 22,2 %) и 80,3 % в группе HSIL, а по SIL — 89,4 % в группе с LSIL и 94,9 % в группе с HSIL, что указывает на более выраженный и устойчивый эффект ФДТ у пациенток с тяжёлой степенью поражения и обосновывает её применение для предотвращения рецидивов.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы были представлены на нескольких научных мероприятиях с международным участием: на конференции «Мультидисциплинарный подход в оказании акушерско-гинекологической помощи» (г. Астана, 2023 г.), на Республиканской научно-практической конференции, посвящённой Всемирному дню контрацепции (г. Семей, 2024 г.), на XIII Международном конгрессе «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» (г. Москва, 2024 г.) и на XIV Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Душанбе, Таджикистан, 2024 г.).

Результаты исследования опубликованы в 6 работах, включая 2 тезиса и 4 научные статьи. Среди них: 2 публикации в журнале, индексируемом в Scopus с процентилем по CiteScore 88 % в категории Medicine (all) (CiteScore 5,8 за 2025 год, квартиль Q1), что соответствует требованиям к публикациям для защиты диссертации (процентиль ≥ 25 %); 2 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки РК.

По теме диссертации получен патент на изобретение № 2840195 от 04 сентября 2024 года (Приложение А).

По теме диссертации получено свидетельство, охраняемое авторским правом Республики Казахстан (Приложение Б)

Результаты работы внедрены в больницу медицинского центра управления делами Президента РК (Приложение В).

Апробация докторской диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры акушерства и гинекологии № 1 (протокол № 3 от 24.12.2025 г.).

Выводы

1. У пациенток репродуктивного возраста с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки уровень экспрессии мРНК TLR2, TLR4 и TLR8 в экзо- и эндоцервиксе максимальный в группе HSIL, с повышением экспрессии TLR2 ($Me=1,54$, Q1–Q3: 1,04–2,18 против $Me=2,26$ в LSIL, $p=0,034$), TLR4 ($Me=1,36$, Q1–Q3: 0,72–1,41 против $Me=2,14$ в LSIL, $p=0,049$) и TLR8 в маскесоскобе с экзоцервикса. Выраженная инфильтрация ИКК экзоцервикса регистрируется в 58,3 % случаев HSIL против 0 % в LSIL ($p=0,001$), а число

лейкоцитов в цервикальном секрете в HSIL выше ($Me=13$ против $Me=5$ в LSIL, $p<0,001$), что свидетельствует о прогрессирующем угнетении локального иммунного ответа при переходе от лёгкой к тяжёлой степени поражения.

2. Через 3 месяца после ФДТ отмечается значимое снижение доли ВПЧ-положительных пациенток, с эрадикацией ВПЧ высокого онкогенного риска в 93,3 % случаев в группе LSIL (рецидив ВПЧ в 6,7 %) и в 84,5 % случаев в группе HSIL (рецидив ВПЧ в 15,5 %) ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно, критерий Уилкоксона), а противоопухолевый эффект (регресс SIL) достигает 93,3 % в LSIL и 94,9 % в HSIL ($n=120$), что подтверждает более высокую эффективность ФДТ в группе HSIL по сравнению с LSIL.

3. Через 2 часа после ФДТ отмечается значимое повышение экспрессии мРНК TLR3 и TLR8 (с тенденцией к снижению TLR2 на 13 % и повышению TLR4 на 16,7 %), а концентрация IFN- γ в цервикальном секрете повышается в 1,5 раза ($p=0,047$), что сопровождается развитием локальной воспалительной реакции, отёка и некроза изменённого эпителия в зоне воздействия. 12-месячная безрецидивная выживаемость по ВПЧ составляет 77,8 % в LSIL (рецидив в 22,2 %) и 80,3 % в HSIL, по SIL — 89,4 % в LSIL и 94,9 % в HSIL, что подтверждает более выраженный и устойчивый иммуномодулирующий эффект ФДТ у пациенток с дисплазией тяжёлой степени.

4. Полученные результаты дополняют существующие представления о роли мРНК TLR в патогенезе ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки и обосновывают использование ФДТ как эффективного метода лечения с выраженным иммуномодулирующим эффектом (эрадикация ВПЧ 84,5–93,3 %, $p<0,001$; регресс дисплазии 93,3–94,9 %; динамика IFN- γ $\times 1,5$, $p=0,047$) у женщин репродуктивного возраста.

Практические рекомендации. Метод может быть рекомендован для оптимального неинвазивного лечения ВПЧ-ассоциированной дисплазии шейки матки. Доказанная эффективность фотодинамической терапии ВПЧ-ассоциированной дисплазии шейки матки у женщин детородного возраста, обуславливает целесообразность проведения дальнейших работ по изучению эффективности и безопасности фотодинамической терапии в комбинации с другими методами лечения ВПЧ-ассоциированного предопухолевого заболевания шейки матки. Внедрение алгоритма в гинекологические отделения и скрининговые программы РК позволит персонализировать подход, снизить частоту хирургических осложнений у женщин детородного возраста и улучшить исходы, с учетом необходимости дальнейших исследований для включения ФДТ в национальные протоколы МЗ РК.

Объем и структура диссертации. Диссертация занимает 126 страниц и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, заключение и выводы, список источников, практические рекомендации и приложения. Для наглядного представления использованы 8 таблиц и 32 рисунков, список литературы насчитывает 201 источников.