

## Оптимизация диагностики и терапии вульварной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени у больных репродуктивного возраста

Д.м.н., доц. Л.В. ПОКУЛЬ<sup>1,2</sup>, д.м.н., доц. М.Р. ОРАЗОВ<sup>2</sup>, к.м.н., доц. М.Г. ЛЕБЕДЕВА<sup>2</sup>,  
к.м.н., доц. Т.Н. БЕБНЕВА<sup>2</sup>, врач-радиол. И.Л. ПЕНЖОЯН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «Современные диагностические технологии», Краснодар, Россия; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия, 117198

**Цель исследования** — изучение изменений местного влагалищного иммунитета и уровня экспрессии вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска у больных VIN II—III стадии на фоне комбинированного лечения инозином пранобексом и широкополосной малоинвазивной радиохирουργии.

**Материал и методы.** Основная группа (1-я группа) ( $n=37$ ) — больные VIN II—III степени, которым с целью лечения произведено широкополосное радиоволновое хирургическое иссечение вульвы в сопровождении противовирусной терапии, группа клинического сравнения (2-я) ( $n=21$ ) — больные VIN II—III степени, у которых лечение VIN II—III стадии реализовано только радиохирургическим методом. Определение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в вагинальном содержимом проводилось в лунках микропланшета, покрытых моноклональными антителами, к определяемым провоспалительным, обеспечивающим мобилизацию воспалительного ответа цитокинам — интерлейкинам (IL-1 $\beta$ ), IL-2 и противовоспалительному цитокину, ограничивающему развитие воспаления, — IL-4. Детекция вируса и количественный подсчет выполнены по методике амплификации маркерного возбудителя.

**Результаты и выводы.** У больных репродуктивного возраста,отягощенных VIN, имеется высокая вирусная нагрузка: в 1-й группе  $M_{cp}=5,1\pm 0,09$  ( $\sigma=0,6$ ); во 2-й группе больных  $M_{cp}=5,2\pm 0,2$  ( $\sigma=0,6$ ). VIN сочетается с выраженным угнетением Th2 содержимого влагалищного биотопа женщины: IL-4 в 1-й группе  $Me$  4,8 (3,8—6,0); во 2-й группе  $Me$  4,4 (3,8—6,0) и активизацией Th1 составляющей местного иммунитета: IL- $\beta$  в 1-й группе  $Me$  44 (39—54); во 2-й группе  $Me$  49 (43—54). Проведение широкополосного радиоволнового иссечения пораженных участков вульвы на аппарате Сургитрон приводит к благоприятному исходу в виде раннего первичного заживления послеоперационной раны, отсутствия рубцовых изменений в месте оперативного вмешательства. Сочетание широкополосной радиоволновой хирургии и противовирусного иммуномодулирующего препарата Гроприносин (инозин пранобекс) снижает вирусную нагрузку в 6,4 раза; выраженно сдвигает иммунный статус влагалищного биотопа в сторону Th2 среды ( $p<0,001$ ): IL-4 в 1-й группе  $Me$  9 (7,5—10,2); во 2-й группе —  $Me$  4 (3,3—5,0). Для достижения положительного эффекта лечения VIN инозин пранобекс предпочтительно применять на до- и послеоперационном этапах в сочетании с широкополосным радиоволновым хирургическим иссечением пораженных участков вульвы.

**Ключевые слова:** интраэпителиальная вульварная неоплазия, инозин пронабекс (гроприносин), широкополосная радиоволновая хирургия, цитокины.

## Optimizing diagnosis and therapy of high-grade vulvar intraepithelial neoplasia in patients of reproductive age

L.V. POKUL<sup>1,2</sup>, M.R. ORAZOV<sup>2</sup>, M.G. LEBEDEVA<sup>2</sup>, T.N. BEBNEVA<sup>2</sup>, I.L. PENZHAYAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «Modern Diagnostic Technologies», Krasnodar, Russia; <sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, 117198

**Keywords:** vulvar intraepithelial neoplasia, inosine pranobex (Gropriносin), broadband radiosurgery, cytokines

Vulvar intraepithelial neoplasia in women of reproductive age is associated with human papillomavirus of high carcinogenic risk. In this context, it is relevant to study the frequency of viral load reduction and restore local vaginal immunity in VIN patients receiving antiviral therapy.

**The objective** was to assess the alterations in local vaginal immunity and the expression level of human papillomavirus of high carcinogenic risk in patients with VIN II—III receiving a combination of inosine pranobex therapy and minimally invasive broadband radiosurgery.

**Material and methods.** The study group ( $n=37$ ) consisted of patients with Grade II—III VIN subjected to broadband radiosurgical vulvectomy accompanied by antiviral therapy; the clinical comparison group ( $n=21$ ) consisted of patients with II—III Grade VIN who received radiosurgical management only. Concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines in the vaginal contents were measured in microplate wells coated with monoclonal antibodies against pro-inflammatory cytokines, which ensure mobilization of inflammatory response to cytokines IL-1 $\beta$ ; IL-2 (interleukins-1 $\beta$ , -II) and against anti-inflammatory cytokine limiting the spread of inflammation (interleukin-4 (IL-4)). Detection and quantification of the virus were carried out using amplification of the marker agent.

**Results and discussion.** VIN patients of reproductive age have a high viral load:  $M_{av}=5.1\pm 0.09$  ( $\sigma=0.6$ ) and  $M_{av}=5.2\pm 0.2$  ( $\sigma=0.6$ ) in groups I and II, respectively; VIN is accompanied by pronounced suppression of Th2 component in vaginal biotope of women (the median IL4 levels in groups I and II being 4.8 (3.8—6) and 4.4 (3.8—6), respectively) and activation of the Th1 component of local

immunity (the median IL- $\beta$  level in groups I and II being 44 (39—54) and 49 (43—54), respectively); — broadband radiosurgical vulvectomy of the affected vulvar regions using a Surgitron apparatus results in favorable outcome (early primary healing of the postoperative wound and absence of cicatrization at the surgical site); — a combination of broadband radiosurgery and antiviral immunomodulatory therapy with Groprinosin (inosine pranobex) reduces the viral load 6.4-fold; significantly shifts the immunological status of the vaginal biotope towards the Th2 environment ( $p < 0.001$ ): the median IL-4 level is 9 (7.5—10.2) and 4 (3.3—5) in groups I and II, respectively; — for positive effect of anti-VIN therapy to be achieved, inosine pranobex should be preferentially used at the pre- and post-operative stages, in combination with broadband radiosurgical vulvectomy of the affected vulvar regions.

*Keywords: vulvar intraepithelial neoplasia, inosine pranobex (Groprinosin), broadband radiosurgery, cytokines.*

Вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN) представляет собой поражение многослойного плоского эпителия без разрушения базальной мембраны, характеризующееся расстройством созревания клеток, потерей ими полярности ядер, наличием на различных уровнях патологических митозов. Главным индуктором процесса являются вирус герпеса и вирус папилломы человека. Согласно сводным данным, связь инвазивного плоскоклеточного рака вульвы и cancer *in situ* в 20—30% случаев «обязана» вирусной составляющей [1]. Результаты популяционных исследований, посвященных влиянию вирусной инфекции на заболеваемость VIN (согласно Международной классификации болезней (N90.2) тяжелой степени и инвазивного рака вульвы, позволили уточнить возможность раннего выявления патологии и адекватной коррекции на доклинической манифестации болезни. С этих позиций представляется актуальным изучение частоты снижения вирусной нагрузки и восстановления местного влагалищного иммунитета у больных VIN на фоне противовирусной терапии.

Цель исследования — изучение изменений местного влагалищного иммунитета и экспрессии вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска у больных VIN II—III на фоне комбинированного лечения инозином пранобексом и широкополосной малоинвазивной радиохирургии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе Краснодарского центра ООО «Современные диагностические технологии» (Краснодар) в период 2016—2017 гг.

Дизайн исследования построен по принципу клинического исследования в параллельных группах: 1-я группа — основная ( $n=37$ ) — больные VIN II—III степени (верифицированной на основании морфологического исследования), которым с целью лечения произведено широкополосное радиоволновое хирургическое иссечение вульвы в сопровождении противовирусной терапии; 2-я группа клинического сравнения ( $n=21$ ) — больные VIN II—III степени, у которых лечение VIN II—III реализовано только радиохирургическим методом. Обследование па-

циенток соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1975, 1983, 1989, 2000, 2008); основам законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правила проведения клинической практики в РФ» (приказ СЗ РФ №266 от 19.07.03; приказ Росздравнадзора №2325-Пр/06 от 17.10.06). Все женщины подписали письменное информированное согласие. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ №572н от 01.11.12 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», с изменениями и дополнениями от 17.01.14, 11.06.15, 12.01.16, обследование пациенток проведено по плану, включавшему сбор клинико-anamnestических данных, отделяемого секрета из влагалища. Полученные результаты прошли математико-статистическую обработку.

Критерии включения: репродуктивный возраст, наличие вульварной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени без малигнизации (VIN II—III), вирусоносительство, отсутствие микстинфекции.

Критерии исключения: атрофические процессы вульвы, рак вульвы, участие пациентки в другом исследовании, отказ от исследования, аллергические реакции на инозин пранобекс, прием интерферонов местного и системного характера, наличие у пациенток кардиостимулятора (противопоказание к радиохирургии).

Определение концентрации цитокинов в вагинальном содержимом проводилось с использованием диагностических наборов производства фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Исследуемые образцы инкубировали в лунках микропланшета, покрытых моноклональными антителами к определяемому провоспалительным, обеспечивающим мобилизацию воспалительного ответа цитокинам: интерлейкинам (IL-1 $\beta$ , -2 и противовоспалительному цитокину, ограничивающему развитие воспаления IL-4. Детекция проводилась на многоканальном фотометре Labsystems, при длине волны 405 и 450 нм. Чувствительность тест-системы составила 10 пг/мл для IL-1 $\beta$ , 5 пг/мл для IL-2, 15 пг/мл для IL-4.

Полученные результаты преобразовывались в гистограмму.

Детекция вируса и количественный подсчет выполнены на аппарате Applied-Biosystems (Сингапур) с одноименными тест-системами по методике амплификации маркерного возбудителя.

Противовирусная терапия проводилась препаратом инозин пранобекс (Гроприносин), с химической формулой: инозина (1,9-дигидро-9- $\beta$ -рибофуранозило-6Н-пурин-6-ОН) и соли 4-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом в молярном соотношении 1:3. Лечение начиналось за 1 неделю (7 дней) до предполагаемого малоинвазивного лечения вульвы и продолжалось в послеоперационном периоде еще 3 нед (21 день) перорально по 500 мг 3 раза в сутки. Препарат имеет широкий спектр действия, подавляет репликацию ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, а также блокирует их репродукцию путем повреждения генетического аппарата. Иммуномодулирующее действие выражается в стимуляции функции Т-лимфоцитов (в частности Т-хелперов), естественных клеток-киллеров. Препарат увеличивает продукцию интерлейкинов, стимулирует фагоцитоз и синтез антител. Таким образом, препарат обладает бифункциональными свойствами: доказанной противовирусной и иммуномодулирующей активностью [2].

Широкополосное радиоволновое хирургическое иссечение вульвы проведено на аппарате Сургитрон, с генерирующей радиоволной в диапазоне 3,8–4,0 МГц. Работа выполнялась в режиме полностью выпрямленной волны — одновременно разрез и коагуляция (50 и 50% соответственно).

Частота посещений больными в течение исследования составила 4 раза за весь период наблюдения: подпись информационного согласия и включение в исследование; забор материала (лабораторный этап); широкополосное радиохрургическое иссечение пораженных участков (хирургический этап); контроль лабораторных исследований (лабораторный этап).

Математическую обработку проводили с использованием математического пакета Statistica 6.0 и медико-биологической программы BioStat Professional. Для параметров, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ), а для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения, — медиана ( $Me$ ) и ошибка средней ( $m$ ); в скобках указаны значения процентилей Q1 — 25%, Q2 — 75%. Для каждого наблюдаемого параметра условно выделены два интервала — широкий ( $M \pm 2SD$ , 10–90%) и узкий ( $M \pm SD$ , 25–75%). Для параметров, имеющих нормальное распределение, используются  $M \pm 2SD$  и  $M \pm 1SD$  интервалы, а для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения, — интервалы 10–90% и 25–75%. Статистическая достовер-

ность полученных данных после проверки на нормальность определялась с применением параметрического  $t$ -критерия Стьюдента. Оценка нормальности распределения полученных результатов по каждой величине осуществлялась с помощью критерия Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса, критерия Шапиро—Вилка ( $W$ ), вычисления эксцесса и асимметрии. При распределении признаков, не соответствующих нормальному, использованы непараметрические критерии:  $U$ -критерий Манна—Уитни ( $Z$ -критерий стандартизованный). Критическое значение уровня значимости принимается равным 5% ( $p < 0,05$ ). При значениях  $p < 0,00099$  использовалось обозначение  $p < 0,001$ .

Для сравнения качественных признаков применен критерий линейной корреляции Пирсона ( $r$ ). Для всех результатов исследований различия считались достоверными при уровне значимости 95,0% ( $p < 0,05$ ), при значении рассчитываемого критерия в диапазоне 94,0–90,0% проявление исследуемого признака рассматривалось как тенденция.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больные, включенные в исследования, были сопоставимы по соматическому и гинекологическому статусу. Средний возраст пациентов составил  $M_{cp} = 33,91 \pm 0,8$  года (медиана 6,1 года).

У всех обследуемых больных титр ВПЧ находился до начала лечения на уровне клинически значимых значений и в целом составил в 1-й группе больных  $M_{cp} = 5,1 \pm 0,09$  ( $\sigma = 0,6$ ); во 2-й группе больных  $M_{cp} = 5,2 \pm 0,2$  ( $\sigma = 0,6$ ).

Следует отметить, что лабораторная диагностика VIN достаточно затруднена. В нашем исследовании произведена детекция ВПЧ реакцией амплификации возбудителя (полимеразная цепная реакция — ПЦР), и на основании определения уровня цитокинов в вагинальном содержимом давалась оценка местному иммунитету [3].

Цитокины — небольшие пептидные информационные молекулы. Они регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз, а также обеспечивают согласованность органов и систем организма как в нормальных условиях, так и в ответ на патологические воздействия. Количественная оценка IL-1 при первичном обследовании позволила определить особенности его секреции в исследуемых группах. Наблюдался высокий уровень не связанного с мембраной одного из основных регуляторных молекул IL-1 $\beta$  (преобладающей формой IL-1 является IL-1 $\beta$ ) в обеих группах (без достоверных различий между группами) как результат локального иммунного ответа влажной биотопы на внедрение ВПЧ (табл. 1).

Таблица 1. Содержание цитокинов (в кг/мл) во влагалищном секрете до лечения и после лечения, Ме (Q1—Q2)

Группа	Цитокиновый профиль, пг/мл					
	до лечения			после лечения		
	IL-β	IL-2	IL-4	IL-β	IL-2	IL-4
1-я (n=37)	44 (39—54)*	44 (43—53)	4,8 (3,8—6)•	7,9 (5,9—9,3)*	24 (17—30)	9 (7,5—10,2)•
2-я (n=21)	49 (43—54)*	49 (45—50)	4,4 (3,8—6)•	33 (29—35)*	27 (31—40)	4 (3,3—5)•

Примечание. \* Достоверность различий *U*-критерий Манна—Уитни.

Таблица 2. Корреляционная матрица взаимосвязи уровня IL-β и титра ВПЧ у больных в обследуемых группах

Группа	<i>r</i> -критерий	<i>p</i>
1-я (n=37)	0,53	<0,01
2-я (n=21)	0,47	<0,01

Биологические свойства IL-1 ярко демонстрируют его полифункциональность. IL-1 играет одну из центральных ролей в воспалительной реакции, а также в регуляции функций практически всех типов клеток и продукции ростовых факторов и других цитокинов, вовлеченных в воспалительный процесс, что подтвердилось и в нашем исследовании [4].

Проявившийся высокий уровень IL-2 в вагинальном секрете объясняется (сравнение также не определило достоверных различий между группами) стимуляцией IL-1 продукции IL-2. Являясь одним из основных медиаторов воспалительных реакций, IL-1 стимулирует пролиферацию Т-клеток, увеличивает на Т-клетках экспрессию рецептора IL-2 и выработку ими IL-2. Продукентами IL-2 являются Th1-клетки. Известно, что здоровый женский тракт имеет Th-2-среду. В случае возникновения воспалительного процесса происходит сдвиг в сторону Th-1 составляющих местного иммунитета [5, 6].

Наличие достоверной положительной корреляционной взаимосвязи высокой силы между выраженностью вирусной нагрузки и секрецией IL-1β подтверждает снижение местного иммунного статуса влагалища женщин в обследуемых группах (во всех сравнениях  $p < 0,01$ ) (табл. 2).

Секреция IL-4 в обеих группах до начала лечения характеризовалась выраженным снижением уровня лимфокина (см. табл. 1). Сравнение медианных показателей не обнаружило достоверных различий в группах. IL-4 продуцируется преимущественно активированными Th2-лимфоцитами, а также моноцитами, макрофагами, В-лимфоцитами, НК-клетками, кератиноцитами, тучными клетками и др., под действием провоспалительных цитокинов [7]. Основная функция IL-4, как и других противовоспалительных цитокинов, состоит в изменении иммунного ответа с Th1 на Th2. IL-4 — мощный противовоспалительный и иммуносупрессивный фактор, ингибирующий избыточный синтез провоспалительных цитокинов, активированными макрофага-

ми и Th1-лимфоцитами, что приводит к ослаблению избыточного влияния медиаторов воспаления [8—12]. Выявленное снижение секреции IL-4 во влагалищном содержимом подтверждает явный сдвиг баланса Th1/Th2-лимфоцитов в сторону усиления активности Th1-лимфоцитов и активности моноцитов/макрофагов с высокой секрецией провоспалительных цитокинов, что также проявилось отрицательной корреляционной зависимостью средней силы между показателями секреции IL-β и IL-4 (табл. 3).

Оценка содержания интерлейкинов во влагалищном содержимом у больных обеих групп после проведенного широкополосного радиоволнового хирургического лечения с терапией противовирусным препаратом инозин пранобекс (гроприносин) — 1-я группа, а также только широкополосной радиоволновой хирургией — 2-я группа — представлена в табл. 1. Минимальный уровень провоспалительного цитокина IL-1β обнаружен у женщин 1-й группы, которым в до- и послеоперационном периоде проводили системную терапию Гроприносином. Сравнение показателей в 1-й группе до лечения и после сочетанного лечения VIN свидетельствовало об очевидном снижении провоспалительного спектра иммунологической составляющей влагалищного биотопа ( $U=7,4$ ;  $p < 0,001$ ). При этом достоверно снижался уровень IL-1β и у пациентов 2-й группы ( $U=4,9$ ;  $p < 0,01$ ), тогда как межгрупповой анализ медианных показателей позволил констатировать преобладание IL-β во 2-й группе по сравнению с 1-й группой ( $U=6,3$ ;  $p < 0,001$ ). Показатели секреции данного цитокина во 2-й группе значительно (в 4,2 раза) превышали аналогичные показатели в 1-й группе.

Представленные различия свидетельствовали о снижении воспалительных реакций у больных 1-й группы и, как итог, — демонстрировали более эффективную элиминацию вируса из полового тракта у женщин и лучший прогноз основного заболевания, в отличие от больных 2-й группы, которым проведено только радиохрургическое иссечение патологических тканей вульвы.

Различие подкреплялось показателями ПЦР. В частности, вирусная нагрузка у пациенток 1-й группы достоверно ( $p < 0,001$ ) снизилась до  $M_{cp} = 0,81 \pm 0,06$  ( $\sigma = 0,39$ ), тогда как во 2-й группе отмечено также достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение, но до клинически значимых показателей  $M_{cp} = 2,9 \pm 0,2$  ( $\sigma = 0,8$ ), и, как

**Таблица 3. Корреляционная матрица взаимосвязи уровня IL-β и IL-4 у больных в обследуемых группах**

Группа	r-критерий	p
1-я (n=37)	-0,36	<0,01
2-я (n=21)	-0,47	<0,01

итог, — сдвиг местного иммунитета в сторону Th2-среды.

Уменьшение выработки IL-1 соответствовало активному снижению секреции IL-2 у больных в обеих группах. При этом имелся ряд принципиальных особенностей. Во-первых, секреция IL-2 в 1-й группе достоверно отличалась от исходных показателей ( $U=7,4$ ;  $p<0,001$ ). Во-вторых, уровень секреции лимфокина у пациенток 1-й группы (сочетанное применение радиоволновой хирургии и инозин пранобекса) был ниже такового у пациенток 2-й группы, которым было проведено только широкополосное иссечение ткани вульвы ( $U=4,98$ ;  $p<0,01$ ). Секреция IL-2 у больных 2-й группы тоже достоверно уменьшилась после лечения ( $U=4,98$ ;  $p<0,01$ ), однако статистически значимая динамика была менее активной, чем у пациенток 1-й группы.

Выраженное угнетение секреции IL-β отразилось в повышении секреции лимфокина IL-4 — в 1,9 раза от исходных показателей у больных 1-й группы ( $U=6,9$ ;  $p<0,001$ ). Тогда как медианные показатели IL-4 у больных 2-й группы характеризовались лишь тенденцией к повышению ( $U=1,5$ ), а уровень IL-4 в 1-й группе больных значительно превышал показатели у пациенток 2-й группы ( $U=6,9$ ;  $p<0,001$ ).

Обращал на себя внимание и факт благоприятного течения послеоперационного периода у всех больных, включенных в исследование. Полное заживление раневой поверхности наблюдалось к 7-м суткам послеоперационного периода и не требовалось применения местной аппликационной, ранозаживляющей терапии, что свидетельствовало о стерилизующем эффекте широкополосной электрической радиоволны. Примененное малоинвазивное иссечение вульвы на аппарате Сургитрон способствовало не только раннему заживлению раны, но и отсутствию послеоперационных рубцов, а полученные макропрепараты имели высокое качество, удовлетворяющее проведению адекватной морфологической оценки.

Полученные результаты исследования расширили понимание роли ВПЧ в формировании VIN, по-

казав принципиальное звено патогенеза заболевания — вирусную этиологию и нарушение местного иммунитета. Анализ иммунной системы на основании оценки интерлейкинов позволил выделить роль провоспалительных цитокинов в формировании VIN и показать угнетение Th2-среды у больных,отягощенных ВПЧ. Приведенные данные ясно показывают, что нельзя ограничить понятие защитных реакций только участием неспецифических механизмов резистентности и специфического иммунного ответа, необходимо учитывать все звенья иммунной системы [13, 14].

Выраженное снижение экспрессии ВПЧ и, как следствие, благоприятный исход заболевания у больных 1-й группы являются результатом влияния противовирусного препарата инозин пранобекс в комплексном лечении VIN. Достоверные различия между показателями больных 2-й группы, получивших только широкополосную радиохимию, по нашему мнению, связаны с отсутствием у данной группы пациенток в программе лечения препаратов направленной противовирусной и иммуномодулирующей активности.

## ВЫВОДЫ

У больных репродуктивного возраста, отягощенных VIN, имеется высокая вирусная нагрузка. VIN сочетается с выраженным угнетением Th2-содержимого влагалищного биотопа женщины. Проведение широкополосного радиоволнового иссечения пораженных участков вульвы на аппарате Сургитрон приводит к благоприятному исходу в виде раннего первичного заживления послеоперационной раны, отсутствия рубцовых изменений в месте оперативного вмешательства. Сочетание широкополосной радиоволновой хирургии и противовирусного, иммуномодулирующего препарата Гроприносин (инозин пранобекс) снижает вирусную нагрузку в 6,4 раза; отмечен выраженный сдвиг иммунного статуса влагалищного биотопа в сторону Th2-среды ( $p<0,001$ ). Для достижения положительного эффекта лечения VIN инозин пранобекс предпочтительно применять на до- и послеоперационном этапах в сочетании с широкополосным радиоволновым хирургическим иссечением пораженных участков вульвы.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. *Доброчастивенные заболевания вульвы и влагалища*. БИНОМ. 2009;544. [Kaufman R, Faro S, Braun D. *Dobrokhachestvennyye zabolevaniya vul'vy i vlagalishcha*. BINOM. 2009;544. (In Russ.)].
2. Milano S, Dieli M, Millott S, Miceli MD, Maltese E, Cillari E. Effect of isoprinosine on IL2, IFN-gamma and IL4 production in vivo and in vitro. *Int J Immunopharmacol*. 1991;13(7):1013-1018. [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(91\)90055-c](https://doi.org/10.1016/0192-0561(91)90055-c)

3. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017;1007. [*Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. М.: GEOTAR-Media. 2017;1007. (In Russ.)].
4. Варюшина Е.А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации: Дис. ...д-ра биол. наук. СПб. 2012;256. [Varyushina EA. *Provospalitel'nye tsitokiny v regulyatsii protsessov vospaleniya i reparatsii*: Dis. ... d-ra biol. nauk. SPb. 2012;256. (In Russ.)].
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант. 2008;552. [Ketlinskii SA, Simbirtsev AS. *Tsitokiny*. SPb.: Foliant. 2008;552. (In Russ.)].
6. Покуль Л.В., Евтушенко И.Д., Измайлова Н.В., Жабина Е.С., Казанцева М.В. Локальный иммунитет влагалища у женщин после противоопухолевого лечения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010;59:28-33. [Pokul LV, Evtushenko ID, Izmailova NV, Zabina ES, Kazanceva MV. Local immunodeficiency of a vagina at women after antitumoral therapy. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh boleznei*. 2010;59:28-33. (In Russ.)].
7. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы (серия учебных пособий). СПб.: Наука. 2000;231. [Totolyan AA, Freidlin IS. *Kletki immunnoi sistemy (seriya uchebnykh posobii)*. SPb.: Nauka. 2000;231 (In Russ.)].
8. Иванов Ю.В., Шипилов М.В., Иванов В.В. Некоторые изменения уровня противовоспалительных цитокинов при гриппе pH1N1. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2011;22(117):16:154-159. [Ivanov YuV, Shipilov MV, Ivanov VV. Some changes of anti-inflammatory cytokines in influenza pH1N1. *Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya*. 2011;22(117): 16:154-159. (In Russ.)].
9. Нагоев Б.С., Нагоева М.Х., Камбачокова Э.А. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях. Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28—30 марта 2011 г). *Инфекционные болезни*. 2011;9 (приложение 1). М. 2011;260. [Nagoev BS, Nagoeva MKh, Kambachokova EA. On the role of cytokines in the regulation of the immune system in infectious diseases. *Materialy III Ezhegodnogo Vserossiiskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam* (Moskva, 28—30 marta 2011 g). *Infektsionnye bolezni*. 2011;9 (prilozhenie 1). М. 2011;260. (In Russ.)].
10. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма. *Цитокины и воспаление*. 2002;1:9-17. [Simbirtsev AS. Cytokines as a new system, regulating body defense reactions. *Tsitokiny i vospalenie*. 2002;1:9-17. (In Russ.)].
11. Шипилов М.В., Волчкова Е.В., Кутарев Ф.Л. Цитокиновый профиль у больных гриппом pH1N1. Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. *Инфекционные болезни*. 2011;9 (приложение 1):410-411. [Shipilov MV, Volchkova EV, Kutarev FL. Cytokine profile in patients with influenza pH1N1. *Materialy III Ezhegodnogo Vserossiiskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam*. *Infektsionnye bolezni*. 2011;9 (prilozhenie 1):410-411. (In Russ.)].
12. Hagau N, Slavcovic A, Gongnanu DN, Oltean S, Dirzu DS, Brezozki ES, Maxim M, Ciuce C, Mlesnite M, Gavrus RL, Laslo C, Hagau R, Petrescu M, Studnicca DM. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. *Crit Care*. 2010;14:6:203. <https://doi.org/10.1186/cc9324>
13. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О., Киселев О.И., Пальцев М.А., Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. *Гинекология*. 2004;6(4): 154-180. [Kisilev VI, Ashrafyan LA, Budarina SO, Kisilev OI, Pal'stev MA, Kulakov VI, Prilepskaya VN. Aetiological role of human papilloma virus in cervical cancer development: genetic and pathogenesis aspects, the possibilities of therapy and prevention. *Ginekologiya*. 2004;6(4):154-180. (In Russ.)].
14. Cho Y-S, Kang J-W, Cho M, Cho C-W, Lee S, Choe Y-K, Kim Y, Choi I, Park S-N, Kim S, Dinarello CA, Yoon D-Y. Down modulation of EL-18 expression by human papillomavirus type 16 E6 oncogene via binding to IL-18. *FEBS Letters*. 2001;501:139-145.

Поступила 19.07.2017