

Хирургическое и послеоперационное лечение патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека

А.И.Давыдов, М.Н.Шахламова, В.А.Лебедев

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель. Изучить отдаленные результаты комплексного лечения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN), ассоциированной с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), используя в качестве противовирусной и иммуностимулирующей терапии инозин пранобекс (Гроприносин).

Пациенты и методы. Проведено комплексное обследование и лечение 112 пациенток в возрасте от 22 до 43 лет. Скрининг вируса папилломы человека (ВПЧ) проводили путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени. Для цитологического исследования соскобов шейки матки и цервикального канала использовали метод жидкостной цитологии BD SurePath FocalPoint с окраской по Папаниколау. Для деструкции пораженного эпителия шейки матки использовали только дистанционные методы высокоинтенсивной хирургии – углекислотный (CO₂) лазер и аргоновую плазму (PlasmaJet). При выявлении CIN II осуществляли конусовидную электроэксизию. После хирургического вмешательства назначали инозин пранобекс (Гроприносин) по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней с пролонгацией курсов лечения (2 или 3 в зависимости от концентрации ВПЧ и тяжести CIN) с интервалом в 10–14 дней.

Результаты. Спустя 60 дней после завершения комплексного лечения полная элиминация вируса отмечена в 93,7% наблюдениях. Через 90 дней частота рецидива ВПЧ у пациенток с полной элиминацией вируса составила 2,1%. Спустя 24 мес только у 2 из 34 (5,9%) пациенток с предшествующей полной элиминацией ВПЧ он был обнаружен (не исключается вероятность повторного инфицирования).

Заключение. Лечение пациенток с CIN, ассоциированной с ПВИ, обязательно должно быть комплексным: комбинация хирургического вмешательства (1-й этап) и медикаментозной терапии (2-й этап). В качестве последней целесообразно использовать инозин пранобекс (Гроприносин), что способствует полной элиминации ВПЧ и профилактике рецидивов ПВИ. Достаточно применения монотерапии Гроприносином.

Ключевые слова: диагностика, интерфероны, инозин пранобекс, лечение, онкопротеины E5, E6 и E7, патогенез, CIN

Для цитирования: Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Лебедев В.А. Хирургическое и послеоперационное лечение патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(1): ??? DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-

Surgical and post-operative treatment of cervical pathology associated with human papillomavirus

A.I.Davydov, M.N.Shakhlamova, V.A.Lebedev

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

The objective – to study long-term outcomes of complex treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with papillomavirus infection (PVI), using inosine pranobex (Groprinosin) as antiviral and immunostimulating therapy.

Patients and methods. A complex examination and treatment of 112 patients aged 22 to 43 years was conducted. Screening for human papillomavirus (HPV) was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR). The method of liquid based cytology BD SurePath FocalPoint with Papanicolaou staining was used for cytological examination of smears from the cervix and cervical canal. For destruction of the affected cervical epithelium only non-contact methods were used – carbon dioxide (CO₂) laser and argon plasma (PlasmaJet) coagulation. When CIN II was found, electrosurgical conization was performed. After surgical treatment, inosine pranobex (Groprinosin) 2 tablets 3 times daily was administered for 10 days with prolongation of treatment courses (2 or 3 depending on HPV concentrations and the severity of CIN) with a 10–14-day interval.

Для корреспонденции:

Давыдов Александр Ильгизирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Телефон: (499) 782-3341

E-mail: davydov.ai@1msmu.ru

Статья поступила ..., принята к печати

For correspondence:

Aleksandr I. Davydov, MD, PhD, DSc, professor of medicine at the chair of obstetrics, gynaecology and perinatology I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Phone: (499) 782-3341

E-mail: davydov.ai@1msmu.ru

The article was received ..., accepted for publication

Results. 60 days after the termination of complex treatment complete elimination of virus was noted in 93.7% of cases. After 90 days the HPV recurrence rate in patients with complete elimination of virus was 2.1%. After 24 months, it was found only in 2 of 34 (5.9%) patients with previously completely eliminated HPV (the possibility of reinfection cannot be ruled out).

Conclusion. Treatment of patients with HPV-associated CIN should be complex: combined surgical intervention (1st stage) and drug therapy (2nd stage). It is expedient that the latter use inosine pranobex (Groprinosin), which promotes complete elimination of HPV and prevents PVI recurrence. It would be sufficient to administer Groprinosin monotherapy.

Key words: diagnosis, interferons, inosine pranobex, treatment, oncoproteins E5, E6 and E7, pathogenesis, CIN

For citation: Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Lebedev V.A. Surgical and post-operative treatment of cervical pathology associated with human papillomavirus. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019; 18(1): ??? DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-

В 2018 г. (18 июня, Женева, Швейцария) Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) представила обновленную международную классификацию болезней 11 пересмотра (International Classification of Diseases) – МКБ-11 (ICD-11), в которой переклассифицированы многие нозологии, в том числе касающиеся патологии шейки матки. Термин цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) не претерпел изменений, однако теперь он классифицируется в разных рубриках в зависимости от степени тяжести. Так, CIN I (2F31.00) включена в раздел «2F31.0 Немезенхимальное доброкачественное новообразование матки, тела матки», CIN II и CIN III – в раздел «2E66 Карцинома in situ шейки матки». CIN II (2E66.0) описывается как «состояние шейки матки, вызванное хронической инфекцией, ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ)»; характеризуется предраковыми изменениями и умеренной дисплазией шейки матки (2/3 площади плоского эпителия); включена умеренная дисплазия шейки матки. CIN III (2E66.1) также ассоциируется с ВПЧ и характеризуется тяжелой дисплазией шейки матки (более 2/3 площади плоского эпителия); включены: тяжелая дисплазия шейки матки и карцинома *in situ*.

Дисплазия шейки матки (GA15.7) отнесена в раздел «GA15 Приобретенные аномалии шейки матки». В описании дисплазии указывается, что это состояние шейки матки, вызванное хронической инфекцией, которое характеризуется предраковой трансформацией, патологическим клеточным ростом и изменениями в структуре многослойного плоского эпителия.

Если обратиться к МКБ-10, то в ней термин «дисплазия шейки матки» (N87) подразумевал следующие нозологии.

N87.0 Слабовыраженная дисплазия шейки матки (CIN I).

N87.1 Умеренная дисплазия шейки матки (CIN II).

N87.2 Резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицированная в других рубриках (исключена CIN III).

CIN III была включена в раздел D06 Карцинома in situ шейки матки.

Таким образом, в классификаторах МКБ-10 и МКБ-11 в отношении CIN принципиальные отличия заключаются только в том, что CIN I не ассоциирована с дисплазией шейки матки и отнесена к доброкачественным немезенхимальным процессам, в то время как уже CIN II позиционируется как предраковое состояние в рубрике «2E66 Карцинома in situ шейки матки». Также в новом классификаторе подчеркнуто, что главной причиной развития CIN II и CIN III является папилломавирусная инфекция (ПВИ) [1].

ПВИ – собирательный термин, объединяющий все заболевания, ассоциированные с ВПЧ. Уже давно доказано, что ПВИ является предиктором рака шейки матки (РШМ). Особая актуальность ПВИ обусловлена возрастанием ее частоты у молодых женщин, что увеличивает онкологическую настороженность в репродуктивном периоде.

ВПЧ относится к высококонтагиозным вирусам: инфицирование при однократном половом контакте наблюдается почти у 60% женщин (половой путь заражения ПВИ является не единственным, но основным). При этом ВПЧ поражает эпителиальные клетки преимущественно на стыке многослойного плоского и цилиндрического эпителиев – зоне, наиболее восприимчивой к инфицированию. Более того, переходная зона цервикального канала – место синтеза резервных клеток, характеризующихся бипотентным действием. Вполне логично предположить, что внедрение ВПЧ в зону стыка способствует стимуляции их патологического эффекта [2–4].

К настоящему моменту существует свыше 200 генотипов ВПЧ, однако только 45 из них способны инфицировать урогенитальный тракт. Выделяют так называемые «генитальные» генотипы ВПЧ, которые различаются по риску онкологической заболеваемости. К вирусам высокого онкогенного риска относят 15 генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), среди которых 5 типов (16, 18, 31, 33, 45) наиболее часто (свыше 80% наблюдений) ассоциируются с РШМ [2–4].

Носительство ВПЧ не пожизненное. Вирус может подвергаться самостоятельной элиминации у 50–60% пациенток. Факторами, благоприятствующими автономному регрессу ВПЧ, являются:

- 1) повреждения плоского эпителия шейки матки низкой степени (CIN I);
- 2) состояние иммунной системы пациентки;
- 3) уровень вирусной нагрузки;
- 4) возраст; предполагается, что элиминация вируса происходит быстрее у молодых женщин [3–5].

Клиническая картина. Различают клиническую, субклиническую и латентную формы ПВИ. Клиническая форма проявляется остроконечными, плоскими или эндофитными кондиломами генитальной и экстрагенитальной локализации. Субклиническая форма не сопровождается визуальными симптомами, выявляется при кольпоскопическом, цитологическом исследованиях, а также гистологическом исследовании биоптатов ткани. Латентная форма определяется только с помощью молекулярно-биологических методов исследова-

ния (полимеразная цепная реакция (ПЦР) с типоспецифическими праймерами) [2–6].

Также выделяют два варианта течения ПВИ: 1) транзитное (выявление ВПЧ в течение непродолжительного периода, в среднем 3–6 мес, с последующей элиминацией вируса и отрицательными результатами ПЦР); 2) персистирующее (трехкратное и более определение ВПЧ в течение свыше 18 мес при заборе материала с интервалом 3–6 мес независимо от смены полового партнера) [2–4].

Факторами риска персистенции ВПЧ являются нарушения клеточного иммунитета, интерферонового и цитокинового статуса, сопутствующие урогенитальные инфекции [5, 6].

Диагностика основывается на применении комплекса мер:

- объективного (визуального) исследования;
- расширенной кольпоскопии;
- цитологического исследования;
- лабораторной диагностики (ПЦР, тест Digene Capture);
- гистологического исследования.

Не существует кольпоскопических маркеров ВПЧ-инфекции, CIN. Тем не менее ряд признаков является «подозрительным» на неоплазию плоского эпителия, так как их появление обусловлено увеличением концентрации ДНК в клетках плоского эпителия (белый эпителий) или формированием атипичной васкуляризации (пунктация, мозаика, атипичные сосуды).

«Атипичные» маркеры кольпоскопической картины, потенциально характерные для CIN, условно объединены в несколько групп:

- 1) белый (ацетобелый) эпителий (тонкий, плотный);
- 2) йодонегативный эпителий;
- 3) зоны патологической васкуляризации: пунктация, мозаика, атипичные сосуды;
- 4) кольпоскопическая картина, подозрительная на инвазивную карциному [3–5].

Несмотря на многолетнюю историю, цитологическое исследование цервикальных мазков по Папаниколу (Papancolaou) – ПАП-тест (PAP-stain test) остается основным методом скрининга предраковых процессов многослойного плоского эпителия. Современный ПАП-тест – это так называемая жидкостная цитология, или ПАП-тест в растворе. При выполнении ПАП-теста в растворе мазки забираются с помощью щеточек и сразу же помещаются в особый раствор в пробирке, которую отправляют в лабораторию, где и происходит приготовление мазка-микрпрепарата. С помощью специального оборудования из жидкой суспензии клеток шейки матки готовится окрашенный равномерный тонкий слой клеток без разрушения необходимых для диагностики клеточных скоплений. При этом устраняются «помехи», препятствующие точной диагностике, – воздушные пузырьки, перекрытия клеток, инородные тела, избыточное количество лейкоцитов. Для повышения точности цитологической диагностики готовый микрпрепарат подвергается компьютерному анализу на роботизированной станции: компьютер в автоматическом режиме выявляет участки с атипичными клетками и запоминает их расположение на стекле. То есть система обеспечивает концентрацию внимания врача-цитолога на участках с атипией.

Традиционно для оценки результатов ПАП-теста используется классификация Бетезда, названная по одноименному городу в США (Bethesda), – The Bethesda System (TBS) [7]. Основными категориями TBS являются:

- *отрицательные* (негативные) результаты на онкологию или интраэпителиальные поражения;
- *атипии плоских клеток (ACS, atypical squamous cells):* ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения), L-SIL (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести), H-SIL (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести);
- *атипии железистых клеток (AGS, atypical glandular cells)* [5–7].

Сегодня считается, что ПАП-тест в растворе с компьютерным рескринингом по чувствительности немногим отличается от решающего метода диагностики патологии шейки матки – гистологического исследования.

Изменения на клеточном уровне не являются специфичными для ВПЧ-инфекции. ПВИ требует верификации с помощью ПЦР с типоспецифическими и видоспецифическими праймерами. Наибольшей диагностической ценностью обладает метод количественной оценки риска малигнизации (ПЦР в реальном времени) – тест Digene Capture. Digene Hybrid Capture II (метод «двойной генной ловушки») позволяет определить ту критическую концентрацию вируса (вирусную нагрузку), которая напрямую связана с риском малигнизации.

В настоящее время внедряется в практику метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). С помощью серологического метода диагностики выявляются антитела против вирусоспецифических протеинов E2, E6 и E7, наличие которых является маркером текущей инфекции. Для этого используется ELISA – тест с высокоочищенными рекомбинантными протеинами E6 и E7. Снижение концентрации этих антител является показателем успешно проводимой терапии ПВИ и цервикальных неоплазий [6].

Лечение больных с CIN, ассоциированной с ПВИ, хорошо известно и включает два компонента: (1) хирургическое вмешательство и (2) медикаментозную терапию – применение противовирусных и иммуностимулирующих средств. Следует отметить, что комплексное лечение оправдано только у тех пациенток, которым выполняются органосберегающие операции. Естественно, что после гистерэктомии или высокой ампутации шейки матки проблема патологии шейки матки решается радикально.

Поэтому тактика лечения пациенток с CIN, ассоциированной с ПВИ, определяется совокупностью факторов, а именно:

- 1) возрастом пациентки, состоянием ее репродуктивной функции и/или желанием пациентки сохранить орган;
- 2) результатами кольпоскопии, цитологического исследования, ПЦР-диагностики, МАНК;
- 3) тяжестью морфологических изменений;
- 4) локализацией диспластического процесса;
- 5) нозологией сопутствующих генитальных заболеваний.

При CIN I целесообразно использовать методы деструктивного воздействия на измененный эпителий – высокоинтенсивный CO₂ лазер, плазменную хирургию (PlasmaJet),

радиоволновую хирургию, криодеструкцию и др. Методом выбора лечения пациенток с CIN II считается конусовидная электроэксцизия. Схематично тактику хирургического лечения пациенток с CIN, ассоциированной с ПВИ, можно представить следующим образом (рис. 1).

Результаты проведенных ранее исследований [4, 8], посвященных сравнительному изучению эффективности различных методов деструктивного воздействия на эпителий шейки матки, обнаружили ряд закономерностей:

1) углекислотный лазер и плазменная хирургия – сопоставимые энергии, которые следует рассматривать в качестве оптимальных методов лечения пациенток с CIN I репродуктивного возраста; эти методы имеют общие характеристики – минимальную зону некроза, отсутствие карбонизации и струпообразования при соблюдении режима мощности и дистанции; характеризуются дистанционным (бесконтактным) воздействием, обеспечивающим минимальный повреждающий эффект; более того, деструктивное действие этих методов основано на выпаривании каркаса ткани (вапоризация), а не разрушении самой ткани (наименьшая травматизация);

2) в отличие от всех других методов плазменная хирургия обладает уникальными способностями, которые подчеркивают приоритет данной энергии:

- многофакторностью влияния (одновременным действием теплового потока плазмы, газодинамического напора и потока излучения, выходящего из плазмы);
- генерацией универсального регулятора репаративных процессов – монооксида азота (сопутствующая NO-терапия);
- наличием эффекта высушивания операционного поля, необходимого для образования тонкого разрушительного слоя на поверхности эпителия;
- позиционирующим потоком плазмы (световое пятно), обеспечивающим мощный дополнительный источник освещения;

3) для радиоволновой хирургии присущи недостатки контактного метода, а именно – малая площадь воздействия, карбонизация тканей, образование струпа (соответственно, риск кровотечения после отторжения струпа, а также невозможность работы в «жидкой» среде (кровь и др.)); последнее обусловлено физическими свойствами радиоволновой энергии;

4) по-видимому, криодеструкцию следует исключить из методов лечения патологической трансформации шейки матки по ряду причин; во-первых, криодеструкция не обеспечивает полное промерзание тканей и, следовательно, гибели всех патологически измененных клеток, что обуславливает сравнительно высокую частоту рецидива патологического процесса – 42%; во-вторых, для этого метода характерны длительные сроки регенерации плоского эпителия; наконец, после криовоздействия наблюдается продолжительная экссудация тканей [8].

Как указывалось выше, в МКБ-11 CIN II и CIN III занесены в раздел «2E66 Карцинома in situ шейки матки». Казалось бы, и лечение этих состояний должно проводиться одинаково. Однако у пациенток с CIN II, находящихся в репродуктивном периоде, по-прежнему предпочтительным остается использование конусовидной электроэксцизии – метода, обеспечивающего удаление тканей шейки матки на глубину не менее 6 мм. При CIN III органосберегающее лечение (широкая электроэксцизия шейки матки) требует неукоснительного соблюдения ряда условий:

- отсутствие гистологических признаков инвазии;
- отсутствие диспластических компонентов в дистальных участках биоптата;
- возможность динамического клинического, цитологического и кольпоскопического контроля.

При сочетании CIN I–II с нарушениями анатомии шейки матки (эктропион, рубцовая деформация) выполняют пластические операции с широким иссечением пораженной ткани – операция Эммета, лоскутные методы Брауде, Ельцова-Стрелкова.

Сегодня необходимость комплексного лечения пациенток с CIN, ассоциированной с ПВИ, считается доказанной и не является поводом для дискуссий. Первый (хирургический) этап такого лечения обеспечивает удаление (иссечение, эксцизию, деструкцию, вапоризацию) патологической ткани, что, с одной стороны, «подготавливает почву» для физиологической эпителизации шейки матки, с другой – подавляет активность вируса на локальном уровне [2–6].

Однако деактивация ВПЧ на локальном уровне – это лишь малая толика решения проблемы ПВИ в целом. Важно подавить активность вируса на системном уровне

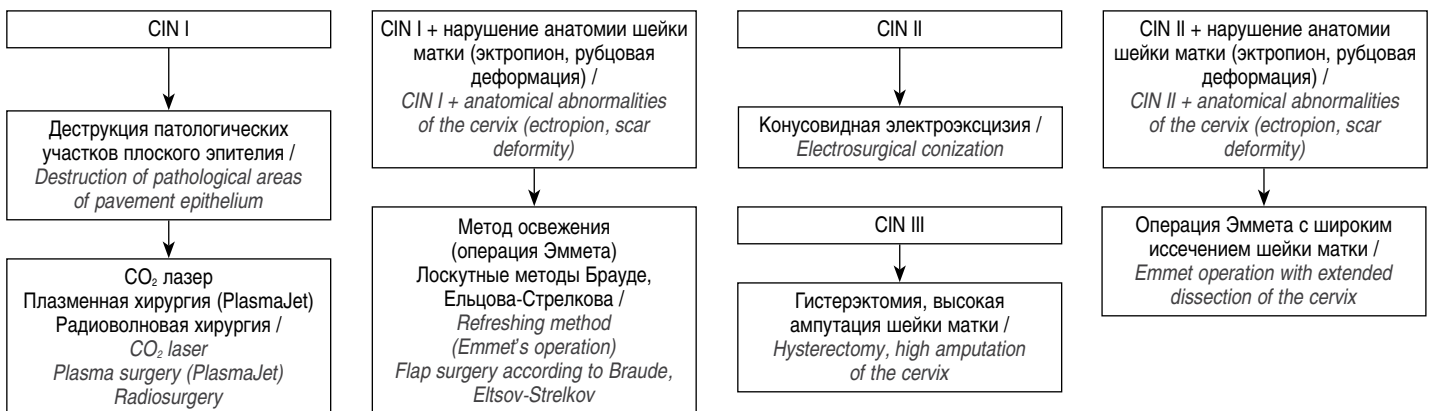


Рис. 1. Методы хирургического лечения пациенток с CIN, ассоциированной с ПВИ.

Fig. 1. Methods of surgical treatment of patients with PVI-associated CIN.

для предупреждения рецидивов. Хорошо известны случаи «быстрого» рецидива CIN-ПВИ после изолированного оперативного лечения. Поэтому неотъемлемым этапом комплексной терапии таких пациенток является применение противовирусных и иммуностимулирующих средств в послеоперационном периоде. В реестре многих клинических рекомендаций по данной проблеме упоминается инозин пранобекс [9].

Инозин пранобекс (Гроприносин®, «Гедеон Рихтер») представляет собой комплекс, содержащий инозин и соль пара-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом в молярном соотношении 1 : 3. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов. Гроприносин® блокирует размножение вирусных частиц путем повреждения генетического аппарата, стимулирует активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов и образование цитокинов. Второй компонент повышает доступность препарата Гроприносин® для лимфоцитов. Помимо иммуностимулирующего действия, инозин пранобекс (ИП) обладает прямым противовирусным действием, угнетая синтез вирусов путем встраивания инозин-оротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и нарушая присоединение адениловой кислоты к вирусной РНК [10].

Нами накоплен определенный опыт комплексного лечения пациенток с CIN, ассоциированной с ПВИ, на основе применения иммуностимулятора ИП в качестве послеоперационной монотерапии [4, 5, 8, 11]. Сегодня важно оценить отдаленные результаты этого лечения.

Цель – изучить отдаленные результаты сочетанного лечения пациенток с CIN, ассоциированной с ПВИ, при выполнении органосберегающего хирургического вмешательства в комплексе с противовирусной и иммуностимулирующей терапией на основе ИП.

Пациенты и методы

Проведено комплексное обследование и лечение 112 пациенток с CIN, ассоциированной с ПВИ в возрасте от 22 до 43 лет (средний возраст – $31,2 \pm 2,2$ лет). Ведущими критериями включения в исследование являлись:

- 1) репродуктивный и поздний репродуктивный возраст;
- 2) отсутствие CIN III и/или других показаний к гистерэктомии, ампутации шейки матки;
- 3) отсутствие рецидивов ПВИ после проведенного ранее лечения.

Во всех наблюдениях получено информированное согласие женщин на участие в исследовании.

Комплекс методов диагностики включал клиническое обследование, кольпоскопию, бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища и шейечного канала, цитологическое исследование соскобов шейки матки и цервикального канала методом жидкостной цитологии BD SurePath FocalPoint с окраской по Папаниколау.

ВПЧ-скрининг проводили путем ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени, качественный и количественный мультиплексный анализ. При помощи комплекта реагентов HPV квант-21 выявляли, типировали и количе-

ственно определяли ДНК ВПЧ. Клинически значимая концентрация вируса составляла не менее 10^3 копий ДНК ВПЧ на образец.

Для деструкции пораженного эпителия шейки матки использовали только дистанционные методы высокоинтенсивной хирургии – углекислотный (CO_2) лазер и аргонную плазму (PlasmaJet). Эти энергии имеют приблизительно одинаковые физико-химические характеристики в отношении влияния на эпителизацию шейки матки, что крайне важно для оценки эффективности лечения в сравниваемых группах пациенток [8]. При выявлении CIN II осуществляли конусовидную электроэксцизию.

После завершения хирургического этапа всем пациенткам был назначен Гроприносин® по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней с пролонгацией курсов лечения (2 или 3 в зависимости от концентрации ВПЧ и тяжести CIN) с интервалом в 10–14 дней.

Результаты исследования обработаны с применением программ статистического анализа Microsoft Excel 2007 и пакета программ Statistica 6.0. Анализ корреляционных связей переменных проводили по методу Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали меньше или равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Задачей настоящего исследования была оценка результатов только комплексного лечения пациенток с CIN, ассоциированной с ПВИ без выполнения сравнительного анализа, так как подобные исследования нами проведены ранее. Традиционно эффективность такого лечения оценивали по результатам кольпоскопии и ПЦР-диагностики ВПЧ через 40–60–90 дней от момента окончания терапии. При анализе результатов кольпоскопии обнаружили определенную закономерность: средние сроки эпителизации шейки матки после деструктивного воздействия принципиально не отличались от типа применяемой энергии. Тем не менее лучшие результаты были получены в группе пациенток, у которых использована плазменная хирургия: к 30-м суткам в 74% наблюдений полная эпителизация шейки матки отмечена после применения системы PlasmaJet, в 70% – CO_2 ; к 45-м суткам после вмешательства это соотношение составило 98 и 96% соответственно ($p > 0,05$) (рис. 2, 3).

Безусловно, главным показателем эффективности комплексного лечения этих пациенток была оценка частоты персистенции ВПЧ по данным ПЦР-диагностики. Спустя 60 дней после окончания терапии полная элиминация вируса отмечена в 105 из 112 наблюдений (93,7%). Через 90 дней частота рецидива ПВИ из числа пациенток с полной элиминацией вируса составила 2,1% (22 из 105 наблюдений) (рис. 4).

Спустя 24 мес нами выделена группа из 34 человек, которым была завершена комплексная терапия CIN, ассоциированной с ПВИ, а при контрольном обследовании через 90 дней рецидива инфекционного процесса не выявлено. Только у 2 (5,9%) пациенток данной группы при ПЦР-диагностике выделен ВПЧ. Однако утверждать, что это рецидив, – сложно, так как не исключается вероятность повторного инфицирования.



Рис. 2. Состояние эпителия шейки матки после вапоризации плазменной энергией.

Fig. 2. The state of cervical epithelium after plasma vaporisation.

Итак, нами были получены вполне впечатляющие результаты эффективности комплексного лечения пациенток с CIN, ассоциированной с ПВИ, медикаментозную основу которого составил Гроприносин® (инозин пранобекс). Выбор именно этого лекарственного средства был обоснован патогенезом ПВИ и, в частности, механизмом элиминации ВПЧ. Ранее эти вопросы детально освещены [4]. Кратко суть этих механизмов заключается в следующем. После инфицирования клеток ВПЧ активируется врожденный иммунный ответ. Однако ВПЧ его модулирует таким образом, чтобы создать

условия для персистенции инфекции. Опосредованная ВПЧ дисрегуляция иммунного ответа в период персистенции вируса способствует подавлению иммунитета и сегодня рассматривается в качестве фактора, необходимого для прогрессирования CIN, ассоциированной с ПВИ. Одним из механизмов уклонения ВПЧ от врожденного иммунного контроля является ингибирующее воздействие онкобелков E6 и E7 ВПЧ на сенсоры вирусной ДНК. Одновременно E6 и E7 ВПЧ высокого онкогенного риска, взаимодействуя с ключевыми белками сигнального пути интерферона (ИФН), подавляют его выработку. Таким образом, формируется резистентность ВПЧ-инфицированных клеток к ИФН. Эта резистентность напрямую связана с уровнем синтеза онкобелков E7 и E6, нейтрализующих противовирусную активность эндогенного и экзогенного ИФН путем избирательного блокирования генов, индуцируемых ИФН. Именно поэтому препараты чистых ИФН и их индукторов не всегда эффективны для лечения ПВИ [12–14].

Заключение

CIN, ассоциированная с ПВИ, является важной медико-социальной проблемой. Не случайно в новом классификаторе (МКБ-11) CIN II и CIN III отнесены к разделу «Карцинома in situ шейки матки». Это говорит о том, что указанные изменения покровного эпителия шейки матки напрямую связаны с ее злокачественной трансформацией. Следовательно, лечение CIN, ассоциированной с ПВИ, особенно у лиц репродуктивного возраста, – одна из первостепенных задач современной медицины.

Совершенно справедливо CIN I включена в раздел «Немезенхимальное доброкачественное новообразование матки, тела матки», ее нередко отождествляют с цервицитами невирусной природы, и после проведения противовоспалительной терапии цитологические критерии неоплазии низкой степени градации не обнаруживаются в соскобах из

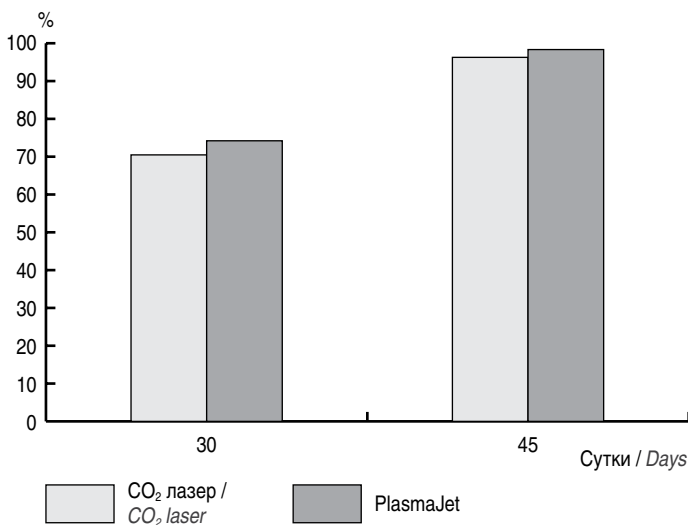


Рис. 3. Средние сроки эпителизации шейки матки после применения дистанционных методов высокоинтенсивной хирургии.

Fig. 3. Average terms of cervical epithelization after application of non-contact methods of highly intensive surgery.

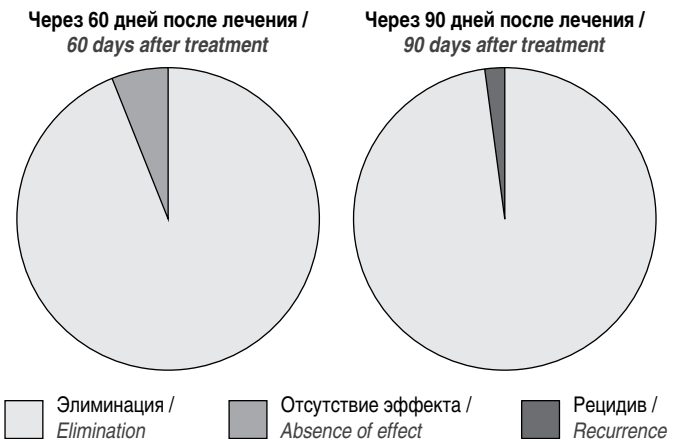


Рис. 4. Частота элиминации и рецидивов ВПЧ после комплексного лечения с использованием инозин пранобекса у пациенток с CIN, ассоциированной с ПВИ.

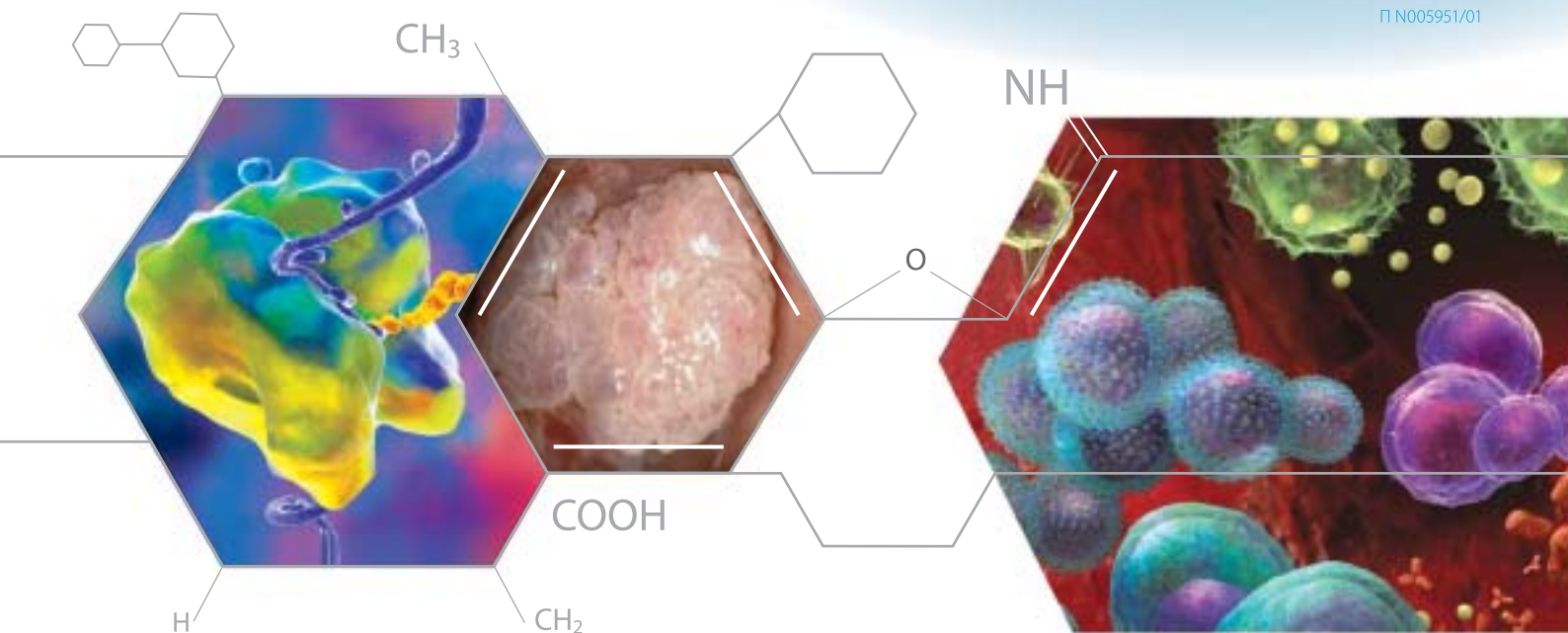
Fig. 4. The frequency of elimination and recurrence rates of HPV after complex treatment with the use of inosine pranobex in patients with PVI-associated CIN.

ГРОПРИНОСИН®

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 50



П N005951/01



Инозин пранобекс в комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний^{2,3}

- Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов¹
- Снижает вероятность персистенции вирусов и частоту рецидивов^{2,3}
- Спектр иммуномодулирующего действия соответствует специфике иммунных нарушений при ВПЧ^{2,3}

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин®.

2. ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ №2, 2013. С.И. Роговская, кафедра акушерства и гинекологии РМАПО, Москва.

3. ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний: информационный бюллетень / С.И. Роговская, А.В. Ледина, И.Д. Ипастова; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. – 16 с.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

шейки матки. Однако при сохранении признаков CIN I и/или аномальной кольпоскопической картины целесообразно произвести щадящую деструкцию (вапоризацию) патологических участков. Как показали наши исследования, для этих целей оптимальным является применение плазменной энергии, обладающей декарбонизирующим действием (толщина ожогового слоя в пределах 100 мкм) и способной генерировать монооксид азота – универсальный регулятор репаративных процессов в биотканях. При соблюдении режимов воздействия аргоновой плазмы на эпителий шейки матки не сопровождается какими-либо осложнениями и может быть рекомендовано пациенткам различных возрастных категорий и паритетов.

Медикаментозный (послеоперационный) этап является обязательным в комплексном лечении пациенток с CIN, ассоциированной с ПВИ, поскольку хирургический метод, даже обеспечивающий сопутствующую NO-терапию (PlasmaJet), позволяет подавить экспрессию ВПЧ только на локальном уровне, не обеспечивая деактивации вируса на системном уровне. Последнее крайне важно для профилактики рецидивов ПВИ. Нередко в повседневной практике имеет место так называемое «всестороннее» решение данной проблемы – назначение широкого спектра противовирусных средств. В действительности это не что иное, как необоснованная полипрагмазия. Собственные исследования и результаты многочисленных источников литературы убеждают в целесообразности монотерапии, основу которой составляет иммуностимулирующее и противовирусное средство инозин пранобекс [4, 5, 9, 10]. Не умаляя достоинства других соединений, применяемых при ПВИ, исходя из учения о механизмах элиминации ВПЧ, следует уточнить, что вирус опосредованно подавляет выработку ИФН. Такая особенность ВПЧ обуславливает недостаточный эффект ИФН и их индукторов для лечения ПВИ.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература

1. International Classification of Diseases 11th Revision. Available at: <https://icd.who.int>
2. Ключарева СВ, Сыдилов АА, Чупров ИН, Касаткин ЕВ, Гивировский СЕ, Эсавулова ЛТ и др. Папилломавирусная инфекция: современные представления о патогенезе и лечении. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(1):94-103. DOI: 10.17116/klinderma201817194-103
3. Хрянин АА. Как повысить эффективность терапии папилломавирусной инфекции гениталий? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;16(5):51-8. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-5-51-58
4. Давыдов АИ, Шахламова МН, Лебедев ВА. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией: патогенетическое обоснование лечения пациенток в репродуктивном периоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(3):66-72. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-66-72

нетическое обоснование лечения пациенток в репродуктивном периоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(3):66-72. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-66-72

5. Белоцерковцева ЛД, Давыдов АИ, Шахламова МН, Панкратов ВВ. Современные концепции лечения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(4):120-4.
6. Ge Y, Zhong S, Ren M, Ge Y, Mao Y, Cao P. Prevalence of human papillomavirus infection of 65,613 women in East China. BMC Public Health. 2019 Feb 11;19(1):178. DOI: 10.1186/s12889-019-6487-9
7. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. Acta Cytol. 2017;61(4-5):359-72. DOI: 10.1159/000477556
8. Давыдов АИ, Оруджова ЭА. Клиническая оценка деструктивных методов лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(6):65-9.
9. Beran J, Salapova E, Spajdel M; Isoprinosine Study (EWO ISO-2014/1) Team. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. BMC Infect Dis. 2016 Nov 7;16(1):648.
10. Lasek W, Janyst M, Wolny R, Zapala Ł, Bocian K, Drela N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. Acta Pharm. 2015 Jun; 65(2):171-80. DOI: 10.1515/acph-2015-0015
11. Давыдов АИ, Лебедев ВА, Оруджова ЭА. Комплексное решение снижения рецидивов заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15(2):74-8.
12. Richards KH, Wasson CW, Watherston O, Doble R, Blair GE, Wittmann M, Macdonald A. The human papillomavirus (HPV) E7 protein antagonises an Imiquimod-induced inflammatory pathway in primary human keratinocytes. Sci Rep. 2015 Aug 13;5:12922. DOI: 10.1038/srep12922
13. Reiser J, Hurst J, Voges M, Krauss P, Münch P, Iftner T, Stubenrauch F. High-risk human papillomaviruses repress constitutive kappa interferon transcription via E6 to prevent pathogen recognition receptor and antiviral-gene expression. J Virol. 2011 Nov;85(21):11372-80. DOI: 10.1128/JVI.05279-11
14. Tummers B, Goedemans R, Pelascini LP, Jordanova ES, van Esch EM, Meyers C et al. The interferon-related developmental regulator 1 is used by human papillomavirus to suppress NFκB activation. Nat Commun. 2015 Mar 13;6:6537. DOI: 10.1038/ncomms7537

References

1. International Classification of Diseases 11th Revision. Available at: <https://icd.who.int>
2. Klyuchareva SV, Sidikov AA, Chuprov IN, Kasatkin EV, Givirovsky SE, Esavulova LT, et al. Human papillomavirus infection: current understanding of the pathogenesis and treatment. Clinical Dermatology and Venereology. 2018;17(1):94-103. DOI: 10.17116/klinderma201817194-103 (In Russian).
3. Khryanin AA. How to enhance the effectiveness of therapy for genital papillomavirus infection? Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2017;16(5):51-8. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-5-51-58 (In Russian).
4. Davydov AI, Shakhlamova MN, Lebedev VA. Cervical intraepithelial neoplasia associated with papillomavirus infection: pathogenetic rationale of treating patients during the reproductive period. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2018;17(3):66-72. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-66-72 (In Russian).
5. Belotserkovtseva LD, Davydov AI, Shakhlamova MN, Pankratov VV. Modern conception of treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasia

- associated with papillomavirus infection. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2018;17(4):120-4. (In Russian).
6. Ge Y, Zhong S, Ren M, Ge Y, Mao Y, Cao P. Prevalence of human papillomavirus infection of 65,613 women in East China. *BMC Public Health*. 2019 Feb 11; 19(1):178. DOI: 10.1186/s12889-019-6487-9
7. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol*. 2017;61(4-5):359-72. DOI: 10.1159/000477556
8. Davydov AI, Orudzhova EA. Clinical assessment of destructive methods of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2014;13(6):65-9. (In Russian).
9. Beran J, Salapova E, Spajdel M; Isoprinostine Study (EWO ISO-2014/1) Team. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infect Dis*. 2016 Nov 7;16(1):648.
10. Lasek W, Janyst M, Wolny R, Zapala Ł, Bocian K, Drela N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm*. 2015 Jun; 65(2):171-80. DOI: 10.1515/acph-2015-0015
11. Davydov AI, Lebedev VA, Orudzhova EA. A complex solution for reducing relapses of cervical diseases associated with papillomavirus infection. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2016;15(2):74-8. (In Russian).
12. Richards KH, Wasson CW, Watherston O, Doble R, Blair GE, Wittmann M, Macdonald A. The human papillomavirus (HPV) E7 protein antagonises an Imiquimod-induced inflammatory pathway in primary human keratinocytes. *Sci Rep*. 2015 Aug 13;5:12922. DOI: 10.1038/srep12922
13. Reiser J, Hurst J, Voges M, Krauss P, Münch P, Iftner T, Stubenrauch F. High-risk human papillomaviruses repress constitutive kappa interferon transcription via E6 to prevent pathogen recognition receptor and antiviral-gene expression. *J Virol*. 2011 Nov;85(21):11372-80. DOI: 10.1128/JVI.05279-11
14. Tummers B, Goedemans R, Pelascini LP, Jordanova ES, van Esch EM, Meyers C et al. The interferon-related developmental regulator 1 is used by human papillomavirus to suppress NFκB activation. *Nat Commun*. 2015 Mar 13;6:6537. DOI: 10.1038/ncomms7537

Информация о соавторах:

Шахламова Марина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (499) 782-3341
E-mail: m-shahlamova@mail.ru

Лебедев Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (499) 782-3341
E-mail: vladimir365@rambler.ru

Information about co-authors:

Marina N. Shakhlamova, MD, PhD, DSc, professor at the chair of obstetrics, gynaecology and perinatology, faculty of medicine I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (499) 782-3341
E-mail: m-shahlamova@mail.ru

Vladimir A. Lebedev, MD, PhD, DSc, professor at the chair of obstetrics, gynaecology and perinatology, faculty of medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (499) 782-3341
E-mail: vladimir365@rambler.ru