

В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, Т.Н. Бебнева

# Борьба с ВПЧ: многие грани единой задачи

Комплексная терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний

Информационный бюллетень

**2018**

**StatusPraesens**  
Profmedia

УДК 618.2  
ББК 57.16  
Р15

**Авторы:**

*Виктор Евсеевич Радзинский*, засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (Москва);

*Ирина Михайловна Ордиянц*, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (Москва);

*Тамара Николаевна Бебнева*, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГПК МР Медицинского института РУДН (Москва).

Р15 **Борьба с ВПЧ: многие грани единой задачи. Комплексная терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний** : информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, Т.Н. Бебнева. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2018. — 12 с.

ISBN 978-5-9500381-5-0

Достоверно известно, что папилломавирусы способны индуцировать опухоли у человека. Так, в 93% случаев плоскоклеточного рака шейки матки можно обнаружить ДНК ВПЧ.

В настоящее время этиотропной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями не существует. Базовым принципом считают комплексный подход к лечению, включающий использование различных методов удаления неопластических образований и патогенетически оправданное применение иммуномодуляторов.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов и руководителей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 618.2  
ББК 57.16

ISBN 978-5-9500381-5-0

© Радзинский В.Е., Ордиянц И.М.,  
Бебнева Т.Н., 2018

© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2018

Папилломавирусы — семейство вирусов, способных индуцировать опухолевые процессы. Не исключено даже, что без этих патогенов злокачественные новообразования некоторых локализаций не развиваются вовсе: при изучении биоптатов было подтверждено, что минимум 93% образцов с плоскоклеточным **раком шейки матки** содержат ДНК ВПЧ. Можно предположить, что и остальные 7% пациенток были инфицированы — просто методы диагностики этих типов ВПЧ пока не разработаны<sup>1,2</sup>.

Одна из важнейших проблем связана со **своевременной и достоверной постановкой диагноза** — уничтожить поражённые ткани, не проведя гистологического исследования, недостаточно. Однако, к сожалению, специалисты не всегда задумываются о вероятности рецидива и озлокачествления. Ставшая притчей во языцех **онконастороженность** должна быть неотъемлемой частью работы каждого врача.

**П**о оценкам исследователей, до 82% пациенток с ВПЧ оказываются заражёнными всего через 2 года после начала половой жизни. При этом у большинства вирус со временем элиминируется и остаётся в организме 10% инфицированных, что, учитывая связанные с ним риски, всё равно немало. В то же время методов этиотропной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний пока не разработано. Базовым принципом считают **комплексный подход** к лечению, включающий удаление неопластических образований (с их обязательным гистологическим исследованием)<sup>4,5</sup> и применение иммуномодулирующих препаратов<sup>6</sup>.

Важно понимать, что часто после хирургического вмешательства **может** сохраняться носительство вируса из-за неполного удаления поражённой ткани. Это в свою очередь означает **повышенный риск** рака шейки матки. Что мы можем противопоставить невидимому, но крайне опасному противнику?

## ВПЧ: биология инфекта

Как правило, заражение происходит **в возрасте 15–25 лет** и связано с сексуальным дебютом: «входными воротами» для возбудителя становятся микротравмы вульвы, влагалища, шейки матки, мочеиспускательного канала или перианальной зоны. Возможны два варианта развития событий: у молодых и относительно здоровых пациенток чаще наблюдают транзиторную инфекцию, а при наличии кофакторов (курение, ИППП, хронические заболевания) формируется вирусоносительство.

[ Через год после инфицирования самопроизвольная элиминация вируса происходит у семи из 10 женщин, а через 2 года ДНК-тест на ВПЧ отрицателен у 90%. Однако остальные пациентки входят в группу риска развития рака шейки матки: вирус встраивается в геном. ]

Через год после инфицирования **самопроизвольная элиминация** вируса происходит у семи из каждых 10 женщин, а через 2 года ДНК-тест на ВПЧ отрицателен у 90%. Однако остальные пациентки входят в группу риска развития рака шейки матки (РШМ): вирус, попав внутрь клетки слизистой оболочки, **встраивается в геном**, провоцируя патологическую трансформацию (неоплазию) эпителия в зоне поражения<sup>7</sup>.

Известно, что ВПЧ обладает высокой тропностью к пролиферирующим клеткам, инфицирует эпителиальные клетки базального слоя эпителия, эпидермис. Поскольку инвазия вируса происходит через микротравмы, то, например, при эктопии цилиндрического эпителия в зоне трансформации риск заражения выше. Это подтверждают и данные исследований: распространённость ВПЧ у женщин с диагностированной **эктопией цилиндрического эпителия** составила 73,7%, тогда как в группе контроля — вдвое меньше, 32,3%<sup>8</sup>.

## Мастер маскировки

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) часто ассоциирована с другими **заболеваниями, передающимися половым путём** (в частности, немаловажную роль играет вирус герпеса), и **нарушением биоценоза влагалища**: в последние годы опубликованы доказательства того, что они способствуют персистенции ВПЧ. Так, воспалительный процесс, вызванный, например, *Ch. trachomatis*, повышает восприимчивость эпителия к вирусу и препятствует его элиминации<sup>9</sup>.

Специалисты из Финляндии задались целью выяснить, насколько часто «ходят рука об руку» ВПЧ с вагинитом, бактериальным вагинозом и кандидозом. В течение 72 мес было проведено наблюдение за 329 женщинами, не имевшими симптомов ПВИ и находившимися на момент окончания исследования в III триместре беременности. У 252 из них (76,6%) тест на ВПЧ был положительным по меньшей мере один раз; вагинит обнаружили у 189 участниц (57,4%), бактериальный вагиноз — у 40 (12,2%), а грибковые поражения — у 73 (22,9%). При этом вагинит и кандидоз были достоверно чаще связаны с ВПЧ ( $p=0,007$ ). Авторы предположили, что длительная персистенция вируса поддержана дисбиозом или воспалением влагалища, вследствие чего данные состояния у носительниц ВПЧ **надлежит лечить**<sup>10</sup>.

В своей повседневной практике акушер-гинеколог нередко видит такую клиническую форму ПВИ, как аногенитальные бородавки. Они могут иметь различную форму и размеры — от единичных остроконечных кондилом до гигантских разрастаний в виде «цветной капусты» или «петушиных гребней». Характерно, что довольно часто пациентки не предъявляют **никаких жалоб**, кроме эстетических, хотя иногда могут отмечать кровоточивость, зуд и болезненность в области кондилом, выделения из влагалища. При беременности такие новообразования нередко увеличиваются в размерах, а в послеродовом периоде могут регрессировать; малигнизируются они редко (за исключением гигантских кондилом Бушке—Левенштейна).

Хирургические методы позволяют удалить 90% кондилом, вызванных низкоонкогенными типами ВПЧ, однако это не означает полного освобождения от вируса — **аногенитальные бородавки могут рецидивировать** (что свидетельствует о снижении местного иммунитета). И хотя при наличии типичных кондилом необходимости проводить ДНК-типирование нет, следует исключить онкогенные типы

[ Хирургические методы позволяют удалить 90% кондилом, вызванных низкоонкогенными типами ВПЧ, но это не означает полного освобождения от вируса — аногенитальные бородавки могут рецидивировать. ]

ВПЧ (16, 18, 31, 33) — они присутствуют у 10–15% женщин. Именно поэтому выполнение **ПАП-теста** и **кольпоскопии** (для исключения сопутствующего поражения шейки матки) считают обязательным.

## Вмешательство по правилам

Предраковые и раковые заболевания женских репродуктивных органов — одна из серьёзных клинических проблем: на их долю приходится 40% всех онкологических заболеваний. Среди врачебных установок чрезвычайно значима онконастороженность, особенно когда речь идёт о диагностике ПВИ, факторе риска РШМ. **Своевременное и эффективное лечение** предраковых состояний — безальтернативный путь борьбы с цервикальным раком и увеличения продолжительности жизни.

Следует помнить, что правильная диагностика неоплазий эффективна только при получении материала, пригодного для дальнейшего исследования. Добиться этого несложно, если **чётко придерживаться** требований к процедуре удаления тканей при лечебных и диагностических манипуляциях<sup>6</sup>.

- Оборудование и инструментарий должны позволить выполнить полный объём хирургического вмешательства, необходимого в конкретной клинической ситуации. В ходе манипуляций возможно кровотечение, что требует обеспечения гемостаза.
- Выбор способа забора материала зависит от тяжести поражения, типа зоны трансформации и возраста пациентки. Как правило, наиболее приемлемые образцы получают при использовании петлевых электродов электрорадиохирургических и радиоволновых аппаратов.
- Забор биоптата проводят сначала из задней губы шейки матки, затем — из переходных зон; размер образца — не менее 3 мм; возможно выполнение эксцизионной биопсии.
- После процедуры следует создать условия для скорейшей эпителизации шейки матки (ШМ).

Клинические рекомендации по ведению пациенток с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки (2017 года) предлагают руководствоваться принципом **рационально подобранного инвазивного вмешательства**.

## Арсенал методов

Для решения о целесообразности хирургического вмешательства на ШМ врачу следует оценить общий анализ крови пациентки, результаты бактериоскопии содержимого влагалища и цервикального канала, ПЦР-диагностики на ИППП и ВПЧ. Прицельная биопсия не рекомендована, поскольку в 25% даёт ложно-

[ При длительном существовании повреждений, соответствующих CIN I, показано деструктивное либо эксцизионное лечение в зависимости от типа зоны трансформации. Деструкция возможна у женщин в возрасте до 35 лет при CIN I, если удаётся осмотреть всю зону трансформации. ]

отрицательный результат. Основные методы лечения предраковых поражений при ПВИ — петлевая электрохирургическая микроэксцизия или эксцизия в пределах здоровых тканей (LEEP) и конизация.

При длительном (в течение 18—24 мес и более) существовании повреждений, соответствующих CIN I, показано деструктивное либо эксцизионное лечение в зависимости от типа зоны трансформации. Деструкция возможна только у женщин в возрасте до 35 лет при CIN I, если удаётся осмотреть всю зону трансформации, не обнаружено аномалий в мазках из цервикального канала. В остальных ситуациях (при CIN II—III) показана эксцизия. У пациенток моложе 24 лет тактика ведения та же, но после экспертного патоморфологического подтверждения предыдущего результата исследования (УД II)<sup>6</sup>.

Женщинам старше 40 лет при длительной персистенции ВПЧ из-за высокого риска тяжёлых интрацервикальных повреждений показана петлевая эксцизия зоны трансформации (даже при CIN I)<sup>6</sup>. При HSIL (CIN II—III) показано хирургическое лечение — петлевая эксцизия шейки матки или конизация (в зависимости от типа зоны трансформации)<sup>6</sup>.

В последнее время стала наиболее распространённой радиоволновая хирургия — это уже не экзотика, а новый стандарт диагностики и лечения, позволяющий выполнить вмешательство с минимальным повреждением здоровых тканей ШМ и сохраняющий возможность гистологического исследования всего удалённого массива.

## Конизация шейки матки

В настоящее время адекватным лечением пациенток с CIN III признана конизация шейки матки с последующим выскабливанием цервикального канала. При выполнении процедуры иссекают всю зону трансформации (ЗТ) с переходной зоной и частью вышележащих эндоцервикальных крипт. При ЗТ I типа (полностью располагающейся в области экзоцервикса) независимо от её размера глубина иссечения должна быть не менее 7 мм, II типа — до 10 мм, III типа — 15 мм.

Существует несколько способов конизации: скальпелем («холодный нож»), углекислотным лазером или с помощью высокочастотных радиоволн. Вмешательство выполняют амбулаторно, желательна под кольпоскопическим контролем, продолжительность процедуры — до 30 мин.

Во время процедуры пациентки могут жаловаться на дискомфорт и тянущую боль внизу живота, вызванную сокращениями матки; наиболее распространённое осложнение конизации — кровотечение во время или после операции; кроме того, возможны аллергические реакции на анестетики. После манипуляции возможны умеренные кровянистые выделения на 6—7-е сутки. На протяжении 3 нед жен-

phine рекомендовано избегать половых контактов, физических нагрузок и использования гигиенических тампонов. Как правило, зона конизации полностью заживает в течение 4–6 нед.

## «Традиционное» хирургическое вмешательство

При кажущейся простоте технология «холодного ножа» имеет ряд недостатков, таких как риск **значительной кровоточивости** во время выполнения манипуляции. При этом даже небольшое кровотечение крайне неудобно для хирурга, поскольку затрудняет обзор оперируемой области, требует дополнительного промывания или смены инструмента. Как правило, необходимы госпитализация пациентки, применение внутривенных анестетиков, тщательный послеоперационный контроль. Наконец, вмешательство довольно **травматично** и **крайне нежелательно для нерожавших женщин**.

## Физиохирургические методы лечения

Иногда в наши дни для лечения некоторых заболеваний ШМ всё ещё используют лазерную, электро-, радио- и криодеструкцию. Однако все они исключают гистологическое исследование, поскольку при выполнении манипуляции **разрушают поражённый участок эпителия ШМ**<sup>6</sup>. Условия проведения абляции:

- отсутствие тяжёлых поражений (CIN III/CIS и подозрения на злокачественный процесс);
- полная визуализация ЭТ (I тип), когда поражения ограничены эктоцервиксом и полностью видны при осмотре;
- отсутствие признаков железистого поражения (при кольпоскопии нет признаков погружения в железы ацетобелого эпителия);
- отсутствие данных о вовлечении в патологический процесс эндоцервикса;
- отсутствие расхождений между данными цитологического, гистологического и кольпоскопического исследований.

## Лазерная деструкция

Метод используют для удаления образований как на открытых участках кожи, так и на половых органах; он основан на **нагревании поражённых тканей** (до коагуляции белков). Процедура менее продолжительна, чем традиционные вмешательства, термическое «заваривание» мелких кровеносных сосудов уменьшает вероятность кровотечения («бескровная хирургия»), снижает выраженность отёка, болезненности и продолжительность восстановительного периода.

Лазерная деструкция на шейке матки может быть выполнена амбулаторно и занимает около 30 мин. Подготовка к процедуре обычно включает в себя опрос пациентки (жалобы, анамнез, принимаемые лекарственные препараты), физикальный и кольпоскопический осмотр, оценку результатов ПАП-теста. По своей эффек-

тивности лазерная терапия не имеет преимуществ перед прицельной электрокоагуляцией. Существенный недостаток метода — невозможность получения образцов ткани для гистологического исследования.

Стоит обратить внимание на риски, связанные с несоблюдением техники безопасности — так, диспергирование ВПЧ-содержащего аэрозоля может спровоцировать развитие папилломатоза гортани у оперирующего хирурга<sup>11</sup>. Поэтому обязательно необходимо наличие дымоотсоса (для отведения дыма).

## Криодеструкция

Процедуру обычно выполняют в амбулаторных условиях. Метод состоит в кратковременном локальном воздействии низких температур на изменённую ткань на шейке матки (с помощью криозонда, содержащего жидкий азот). Для минимизации повреждений здоровых тканей используют насадку в форме конуса.

К недостаткам криодеструкции относят невозможность получения биоптата для гистологического исследования (метод используют только при наличии ЗТ I или

### Световой меч хирурга

Лазер, или оптический квантовый генератор, — устройство, преобразующее световую, электрическую, тепловую, химическую и другую энергию в когерентный, монохроматический, поляризованный и узконаправленный поток излучения с очень малым углом расхождения.

В медицине актуальны три типа лазера: углекислотный лазер (на диоксиде углерода), иттрий-алюминиевый гранат (YAG) и импульсный лазер на красителе. Для удаления предраковых и раковых структур на шейке матки чаще всего применяют углекислотный лазер.

**Углекислотный лазер** — газовый, один из первых изобретённых типов (был разработан ещё в 1964 году). По сей день это один из самых мощных лазеров с непрерывным излучением. Его активной средой выступает газообразная смесь углекислого газа, азота и гелия, иногда с добавлением водорода или ксенона.

**Лазер YAG** — твердотельный, матрицей в нём служит оптический материал — иттрий-алюминиевый гранат ( $Y_3Al_5O_{12}$ ), а активатором — ионы неодима ( $Nd^{3+}$ ). YAG обладает высокими показателями прочности, порога разрушения, показателя преломления и теплопроводности. Может быть использован при высоких температурах и в высокомоощных лазерах.

**Импульсный лазер** на красителе, в отличие от лазеров с непрерывным потоком, генерирует излучение прерывисто, сверхкороткими импульсами. Эту разработку считают революционным новшеством в лазерной спектроскопии. В качестве активной среды применяют органические красители, обычно в форме раствора. В медицине такие лазеры используют как «сосудистые»: они вызывают фототермолиз и, как результат, микроваскулярный тромбоз.



II типа, когда визуализируется вся зона трансформации), а также неизвестную глубину холодового поражения. ВОЗ рекомендует это вмешательство **только для стран с низким уровнем социально-экономического развития**. После процедуры часто наблюдаются **обильные выделения** из половых путей (в течение месяца). Пациентке рекомендуют воздержание от сексуальных контактов и использования гигиенических тампонов в течение 3 нед. Также следует избегать чрезмерных физических нагрузок. Врачу необходимо предупредить пациентку о возможности незначительно выраженных спастических сокращений матки в течение 2–3 дней, водянистых или кровянистых выделений из половых путей в течение 12–16 дней после процедуры.

## Петлевая электрохирургическая эксцизия (LEEP)

Петлевая эксцизия шейки матки, LEEP (loop electrosurgical excision procedure, петлевая электрохирургическая эксцизия) или LETZ (large loop electrosurgical excision of the transformation zone, электрохирургическая петлевая эксцизия зоны трансформации), — **иссечение аномальной ткани** шейки матки тонкими проволочными петлями различных размеров с захватом части цервикального канала на разную глубину<sup>6</sup>.

Показания к LEEP:

- верифицированный HSIL (CIN II–III);
- несоответствие цитологического, кольпоскопического и гистологического заключений;
- подозрение на микроинвазивный рак.

Метод применяют с **целью** диагностики и лечения эпителиальных поражений. Материал, полученный в результате манипуляции, отправляется для дальнейшего гистологического исследования, что крайне важно для диагностики раковых и предраковых заболеваний.

Процедуру выполняют **амбулаторно**, всегда — под кольпоскопическим контролем для улучшения визуализации, продолжительность вмешательства — не более 30 мин. В течение 3 нед после процедуры пациентке показан половой покой и нежелательно применение гигиенических тампонов.

## Химическая деструкция

Иногда при небольших кондиломах новообразование подвергают разрушающему действию химических препаратов, наносимых непосредственно на поражённый участок. Чаще всего подобная процедура **не имеет смысла**, поскольку применяемые вещества не проникают на всю глубину изменённой ткани, и высока вероятность рецидивов. Кроме того, манипуляция требует неоднократного посещения врача. К недостаткам относят также **возможность химического ожога** прилегающих здоровых тканей. Исключение составляет бихлоруксусная кислота — кератолитическое и прижигающее средство, разрешённое к применению на слизистых оболочках. Однако и она не обеспечивает должной эффективности процедуры.

## Плюсы и минусы

Несомненно, **каждый** из описанных методов имеет определённые преимущества и недостатки. Удаление скальпелем обеспечивает чистые края образцов для дальнейшего гистологического исследования, однако требует общей анестезии и обычно связано с более высоким риском кровотечений, чем при лазерной конизации или ЛЕЕР.

Лазерные процедуры длительны и (особенно при использовании лазера низкой мощности), повреждают образец, не позволяя выполнить гистологическое исследование. Электрокоагуляция, криодеструкция также не дают возможности получить ткани для последующего гистологического исследования. **Петлевая эксцизия** имеет ряд преимуществ: быстрота проведения манипуляции, возможность амбулаторного выполнения.

В развитых странах мира в основном выполняют электрохирургическую эксцизию в режиме радиоволны. Повторный осмотр показан через месяц, а наблюдение для своевременной диагностики возможных рецидивов — **в течение 2 лет** с периодическим выполнением ПАП-теста, ВПЧ-теста и кольпоскопии.

## Возвращение на исходные позиции

К сожалению, ни один способ удаления поражённого участка ткани **не гарантирует полной элиминации ВПЧ**, результата удаётся достичь у 30–90% пациенток. Подобный разброс показателей можно объяснить неодинаковой реакцией иммунитета пациенток на персистенцию вируса, частотой прохождения ими обследований, комплаентностью по отношению к врачебным рекомендациям, сопутствующими диагнозами и т. д.

Характерная особенность ВПЧ-инфекции — **латентность**. Вирусные геномы могут быть обнаружены спустя много месяцев и лет после клинического разрешения ПВИ (например, после регресса бородавок)<sup>12</sup>. Клинические проявления ПВИ зависят от **активности иммунной системы** пациентки — так, у женщин, получающих иммунодепрессанты после трансплантации органов, повышен риск заболеваний, связанных с ВПЧ, в том числе цервикальной неоплазии.

Влияние иммуносупрессии на персистенцию вируса исследовали у пациенток, перенёвших трансплантацию почек или костного мозга и принимавших иммунодепрессанты. Оказалось, что на фоне снижения иммунитета заражение различными типами ВПЧ, в том числе онкогенными, происходило достоверно чаще, чем у здоровых участниц. Эта работа косвенно подтверждает наблюдения о том, что **возможность рецидива ВПЧ** после иссечения аномальных тканей зависит от иммунного статуса<sup>13</sup>.

[ Характерная особенность ВПЧ-инфекции — латентность. Вирусные геномы могут быть обнаружены спустя много месяцев и лет после клинического разрешения ПВИ (например, после регресса бородавок). Проявления ПВИ зависят от активности иммунной системы пациентки. ]

# ВСЕХ ВЫЛЕЧАТ!

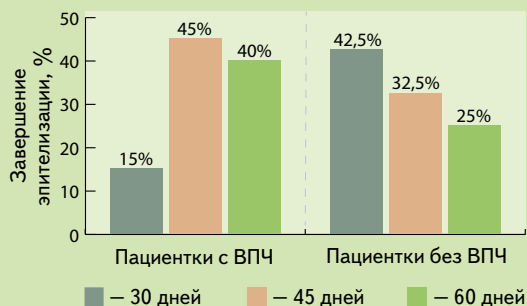


## КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЛОФЕРОНА: ОЦЕНИВАЕМ РЕЗУЛЬТАТЫ

50 пациенток 19—47 лет с пролиферативными заболеваниями цервикального канала (гиперплазией эндоцервикса, микрополипозом эндоцервикса) и ВПЧ\*.

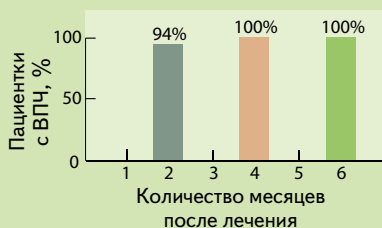
Все участницы до радиоволнового вмешательства получали противовирусный препарат аллоферона в дозе 1 мг через день (курс — шесть инъекций подкожно). Результаты лечения оценивали через 30, 45 и 60 дней после операции по следующим критериям: жалобы, характер выделений, сроки отторжения струпа и полной эпителизации, а также результаты ВПЧ-теста.

### Завершение эпителизации



Через 30 дней после вмешательства полная эпителизация шейки матки отмечена лишь **у каждой шестой** пациентки с ВПЧ, через 45 дней — почти **у каждой второй**, к 60-м суткам — у всех женщин.

### Отрицательные показатели ВПЧ-теста после лечения



Через 2 мес после лечения ВПЧ не был обнаружен у 94% пациенток. Остальным 6% женщин был назначен **второй курс** противовирусной терапии. Спустя ещё 2 мес результат ВПЧ-теста у них был отрицательным.

**Вывод:** Предложенная схема комбинированной терапии позволила получить весьма убедительный результат: через 6 мес после лечения **ни у кого** из пациенток **рецидивов** заболевания шейки матки **не выявили**, произошла элиминация ВПЧ.

\* Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Буянова Н.В., Зыков Е.В. Индукторы интерферонов в комплексной терапии заболеваний шейки матки при персистирующей папилломавирусной инфекции // Акушерство и гинекология. 2011. № 1. С. 121—126.

[ Терапию рецидивирующих ВПЧ-ассоциированных заболеваний осложняют неполное понимание механизмов, поддерживающих персистенцию вируса, и ограниченность эффекта большинства противовирусных препаратов. ]

С другой стороны, малая травма шейки матки, возникающая при локальном повреждении, **стимулирует местный иммунитет**, что способствует элиминации ВПЧ. Результаты сравнительного исследования, проведённого в Таиланде, показывают, что у женщин с LSIL, перенёсших криодеструкцию, в течение 6 мес достоверно выше локальная (в эпителии шейки матки) концентрация интерферона- $\gamma$  и иммуноглобулинов А против ВПЧ 16-го типа<sup>14</sup>. Несомненно, нужны дополнительные исследования, проясняющие перспективы терапевтического модулирования иммунного ответа в такой клинической ситуации.

## Укрепление протективного потенциала

Терапию рецидивирующих ВПЧ-ассоциированных заболеваний осложняют неполное понимание механизмов, поддерживающих персистенцию вируса, и ограниченность эффекта большинства противовирусных препаратов. Тем не менее диагностируемый у таких больных вторичный иммунодефицит требует назначения **иммуномодулирующих лекарственных средств** разных групп (химиопрепаратов, интерферонов, индукторов интерферонов). Такая тактика способствует элиминации ВПЧ и существенно снижает частоту рецидивов<sup>15</sup>.

ВПЧ имеет несколько механизмов «блокировки» реакции иммунной системы: он снижает экспрессию интерферонов, усиливает активность интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), тем самым локально формируя иммуносупрессивную среду<sup>16</sup>. Логично, что одним из вариантов противодействия вирусу считают **повышение уровня интерферона**.

В комплексной терапии заболеваний шейки матки после деструктивных методов лечения пациентке назначают препараты интерферона, например «Аллокин-альфа». Вещество обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием, **усиливает распознавание вирусных антигенов** и инфицированных клеток натуральными киллерами, нейтрофилами и другими системами естественного иммунитета, а также стимулирует **выработку** эндогенного интерферона, тем самым подавляя репликацию вируса. Препарат хорошо переносится, не оказывает токсического действия на органы кроветворения и не угнетает иммунитет.

## Проверено на практике

Эффективность «Аллокина-альфа» при болезнях шейки матки, связанных с персистирующей ВПЧ-инфекцией, была изучена в исследовании с участием **50 пациенток в возрасте 19–47 лет**<sup>3</sup>. Диагностику основывали на комплексном обследовании женщин (сбор анамнеза, ПАП-тест, ВПЧ-тестирование, кольпоскопия,

радиохирургическая конизация шейки матки с последующим морфологическим исследованием).

Вирусы высокого онкогенного риска (ВПЧ 16, 18, 31 и 33-го типов) были выявлены у 35 (70%) женщин. Было также установлено, что 46 (92%) участниц имели концентрацию ВПЧ, **превышающую минимальный порог** клинической значимости, то есть более  $10^5$ . Из них у каждой третьей уровень ВПЧ составил  $10^6$ – $10^7$ , а у каждой четвертой —  $10^8$ .

Анализ результатов ВПЧ-тестирования и ПАП-теста показал, что у 21 (42%) пациентки с вирусной нагрузкой  $10^5$ – $10^6$  и у 29 (58%) — с уровнем  $10^7$ – $10^8$  при цитологическом исследовании обнаружены признаки цервицита, пара- и гиперкератоза (10–48 и 17–59% соответственно), LSIL (8–38 и 12–41% соответственно), HSIL (11–52 и 19–66% соответственно). На фоне LSIL зона трансформации чаще была низкоатипической (n=20, 40%), тогда как при HSIL — высокоатипической (n=30, 60%).

Все участницы получали **противовирусную терапию** препаратом «Аллокин-альфа» в дозе 1 мг через день (курс — шесть инъекций подкожно). В послеоперационном периоде результаты лечения оценивали через 30, 45 и 60 дней после операции по следующим критериям: жалобы, характер выделений, сроки отторжения струпа и полной эпителизации.

Спустя 60 дней у всех пациенток отмечали **нормальную кольпоскопическую картину**, завершённую эпителизацию; по результатам ПАП-теста — NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy — интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют; бетесдинская классификация). Из 50 пациенток с ПВИ, подтверждённой в начале исследования, через 60 сут у 47 (94%) **ВПЧ не был обнаружен**; у трёх женщин (6%) до лечения титр ДНК ВПЧ составлял  $10^7$ , а после —  $10^5$ ; наблюдение за ними продолжили в течение 6 мес.

Таким образом, результаты кольпоскопического и цитологического обследований **подтвердили выздоровление** почти всех пациенток. С помощью иммуномодулирующей терапии, назначенной ещё до эксцизионных манипуляций, удалось **снизить вирусную нагрузку**. У 94% женщин после комбинированного лечения ВПЧ не был обнаружен. Через 6 мес после хирургического вмешательства ни у одной пациентки **не было зафиксировано рецидивов** заболевания. Можно сделать вывод о том, что при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки наряду с физиохирургическими методами (радиохирургическое лечение) целесообразна противовирусная терапия (например, «Аллокин-альфа»), способствующая элиминации вируса и снижению частоты рецидивов.



Поиск эффективных методов борьбы с персистирующей ВПЧ-инфекцией требует не только противодействия очевидным пролиферативным симптомам — гораздо более значима возможность **профилактики озлокачествления** и органосохраняющего лечения предраковых поражений. Согласно схеме, подтвердившей свою эффективность в описываемом клиническом исследовании, комплексную терапию следует **начинать до операции**, дополняя рационально подобранные инвазивные вмешательства назначением эффективных и безопасных иммуномодуляторов. **SP**

# Литература

1. Frati E.R., Fasoli E., Martinelli M. et al. Sexually transmitted infections: a novel screening strategy for improving women's health in vulnerable populations // *Int. J. Mol. Sci.* — 2017. — Vol. 18. — №6. [PMID: 28632191]
2. Pinidis P., Tsikouras P., Iatrakis G. et al. Human papilloma virus' life cycle and carcinogenesis // *Maedica (Buchar).* — 2016. — Vol. 11. — №1. — P. 48–54. [PMID: 28465751]
3. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Буянова Н.В., Зыков Е.В. Индукторы интерферонов в комплексной терапии заболеваний шейки матки при персистирующей папилломавирусной инфекции // *Акушерство и гинекология.* — 2018. — №1. — С. 121–126.
4. Короленкова Л.И. Правомочна ли иммуномодулирующая терапия при Сin? // *Российский биотерапевтический журнал.* — 2013. — Т. 12. — №2. — С. 45–45а.
5. Короленкова Л.И. Клинико-морфологическая концепция возникновения и течения тяжёлых Сin // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2014. — Т. 59. — №6. — С. 18–22.
6. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). — М., 2017. — 54 с. — URL: [https://amurzdprav.ru/ftp/deti/docs/2017.11.02\\_15\\_4\\_10\\_2\\_7676.pdf](https://amurzdprav.ru/ftp/deti/docs/2017.11.02_15_4_10_2_7676.pdf).
7. Woodman C.B., Collins S.I., Young L.S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues // *Nat. Rev. Cancer.* — 2007. — Vol. 7. — №1. — P. 11–22. [PMID: 17186016]
8. Monroy O.L., Aguilar C., Lizano M. et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes, and mucosal IgA anti-viral responses in women with cervical ectopy // *J. Clin. Virol.* — 2010. — Vol. 47. — №1. — P. 43–48. [PMID: 19906557]
9. Di Pietro M., Filardo S., Porpora M.G. et al. HPV/Chlamydia trachomatis co-infection: metagenomic analysis of cervical microbiota in asymptomatic women // *N. Microbiol.* — 2018. — Vol. 41. — №1. — P. 34–41. [PMID: 29313867]
10. Kero K., Rautava J., Syrjänen K. et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2017. — Vol. 36. — №11. — P. 2215–2219. [PMID: 28681204]
11. Hallmo P., Naess O. Laryngeal papillomatosis with human papillomavirus DNA contracted by a laser surgeon // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* — 1991. — Vol. 248. — №7. — P. 425–427. [PMID: 1660719]
12. Ma B., Maraj B., Tran N.P. et al. Emerging human papillomavirus vaccines // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* — 2012. — Vol. 17. — №4. — P. 469–492. [PMID: 23163511]
13. Roensbo M.T., Blaakaer J., Skov K., Hammer A. Cervical HPV prevalence and genotype distribution in immunosuppressed Danish women // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 2018. — Vol. 97. — №2. — P. 142–150. [PMID: 29156081]
14. Ekalaksananan T., Malat P., Pientong C. et al. Local cervical immunity in women with low-grade squamous intraepithelial lesions and immune responses after abrasion // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2014. — Vol. 15. — №10. — P. 4197–4201. [PMID: 24935370]
15. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. — М.: Status Praesens, 2014. — 832 с.
16. Torres-Poveda K., Bahena-Román M., Madrid-González C. et al. Role of IL-10 and TGF-β1 in local immunosuppression in HPV-associated cervical neoplasia // *World J. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 5. — №4. — P. 753–763. [PMCID: PMC4129538]

*Научно-практическое издание*

**Радзинский** Виктор Евсеевич, **Ордянец** Ирина Михайловна, **Бибнева** Тамара Николаевна

## **БОРЬБА С ВПЧ: МНОГИЕ ГРАНИ ЕДИНОЙ ЗАДАЧИ**

**Комплексная терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний**

Информационный бюллетень

*Медицинский директор:* Светлана Александровна Маклецова

*Креативный директор:* Виталий Кристал

*Редакционный директор:* Александр Васильевич Иванов

*Заместители редакционного директора:* Хильда Юрьевна Симоновская,

Ольга Александровна Быкова

*Аппарат ответственного секретаря редакции:* Мария Кириченко, Надежда Васильева

*Научный эксперт:* Игорь Александрович Алеев

*Арт-директор:* Лина Разгулина

*Копирайтер:* Елена Акулина

*Ответственные редакторы:* Мила Мартынова, Олег Лищук

*Литературный редактор:* Татьяна Рябинкина

*Препресс-директор:* Наталья Лёвкина

*Выпускающий редактор:* Анастасия Мухина

*Вёрстка:* Галина Калинина, Юлия Скучоткина

*Корректоры:* Лена Кулачикова, Елена Соседова

*Художник:* Елена Шибяева

Подписано в печать 16.05.2018. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Формат 60×90 1/16. Усл. печ. л. 0,75 п.л. Тираж 3000 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презенс».

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, подъезд 9.

Бизнес-центр «Платформа», 3-й этаж. Тел.: +7 (499) 346 3902.

E-mail: [info@praesens.ru](mailto:info@praesens.ru), сайт: [praesens.ru](http://praesens.ru).

Группа ВКонтакте: [vk.com/praesens](https://vk.com/praesens).

Группа в Фейсбуке: [facebook.com/stpraesens](https://facebook.com/stpraesens).

Профиль в Инстаграме: [instagram.com/statuspraesens](https://instagram.com/statuspraesens).

Отпечатано в типографии ООО «Типография МАКСПРИНТ»

105318, Москва, ул. Ибрагимова, д. 35, стр. 2, пом. I, оф. 14



9 785950 038150

# РЕКЛАМА

инновационный  
подход  
в лечении  
вирусных инфекций

# АЛЛОКИН-АЛЬФА

аллоферон –  
противовирусный препарат  
нового поколения



применяется при всех типах вируса папилломы человека, вируса герпеса и вирусных гепатитах В и С  
эффективен на всех стадиях заболевания  
удобная схема лечения  
при лечении не формируется резистентность



Эксклюзивный дистрибьютор в СНГ:



ООО «Бренд-фарм»  
109316, Россия, Москва, Остاپовский пр., 5, корп. 17  
тел./факс: (495) 120-09-68; e-mail: info@brand-pharm.ru

[www.allokin.ru](http://www.allokin.ru) (бесплатная доставка)