



Т.Н. Бебнева

Ключевой игрок

Использование иммунотерапии в акушерстве и гинекологии:
примеры из клинической практики

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

Приложение к журналу



2019

StatusPraesens
profmedia

Т.Н. Бебнева

Ключевой игрок

Использование иммунотерапии в акушерстве
и гинекологии: примеры из клинической практики

Информационный бюллетень
Под редакцией В.Е. Радзинского

Москва

StatusPraesens
— profmedia —

2019

УДК 618
ББК 57.1
Б35

Автор:

Бибнева Тамара Николаевна, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО Медицинского института РУДН (Москва).

Б35 Ключевой игрок. Использование иммунотерапии в акушерстве и гинекологии: примеры из клинической практики. Информационный бюллетень / Т.Н. Бибнева; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2019. — 16 с.

ISBN 978-5-6042694-8-0

Рак шейки матки — ассоциированное с вирусом папилломы человека онкологическое заболевание, которое ежегодно уносит жизни огромного количества женщин, несмотря на то что методы его профилактики разработаны и апробированы во многих странах. Чего же не хватает для успеха в борьбе с цервикальными неоплазиями? Каковы основные этапы диагностики и лечения этих состояний? Способна ли грамотно подобранная иммунотерапия снизить онкориски? Ответы на эти и множество других вопросов — на страницах информационного бюллетеня.

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

ББК 57.1

ISBN 978-5-6042694-8-0

© Бибнева Т.Н., 2019

© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2019

Ассоциация носительства вируса папилломы человека (ВПЧ) и заболеваемости раком шейки матки (РШМ) предоставляет медицинскому сообществу возможность **элиминировать это онкозаболевание**, снизив распространённость ВПЧ в популяции. Участники XXII Всемирного конгресса Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO), состоявшегося в октябре 2018 года в Рио-де-Жанейро, предложили внедрить и расширить вакцинацию против ВПЧ у девочек в возрасте до 15 лет и скрининг на носительство опасного вируса у женщин 30 лет и старше.

Более 80 стран уже организовали национальные **программы вакцинации** против ВПЧ. Тем не менее результатов профилактики можно ожидать лишь через десятки лет, в то время как каждый год более 500 тыс. женщин заболевают РШМ. Поэтому так важно обеспечить **точную диагностику и патогенетически обоснованное ведение** доброкачественных заболеваний шейки.

Рассмотрим препятствия, которые нужно преодолеть акушерам-гинекологам для победы над цервикальным раком.

Одна из «интернет-страшилок», о которых женщины рассказывают друг другу на форумах, — **прививка «от рака» способствует бесплодию** и её использование грозит вымиранием человечества. Речь, конечно, идёт о вакцине против ВПЧ. Современному врачу приходится работать в непростых условиях, преодолевая стереотипы и навязчивые страхи пациенток, поясняя им медицинские аспекты проблемы, опираясь не на эмоции, а на доказательную базу.

Как победить «мнение масс»?

В известном британском медицинском журнале The Lancet в 2019 году были опубликованы результаты систематического обзора, в который были включены **1702 работы** о распространённости папилломавирусной инфекции (ПВИ) и ассоциированных с ней заболеваний — аногенитальных бородавок и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) — до и после внедрения вакцинации в 14 странах¹. Какие выводы смогли сделать эпидемиологи?²

- Распространённость ВПЧ 16-го и 18-го типов у пациенток возрастной группы 13–19 лет снизилась на 83% (OR=0,17; 95% ДИ 0,11–0,25), у женщин 20–24 лет — на 60% (OR=0,34; 95% ДИ 0,23–0,49).

[Вакцинация — важнейший метод предупреждения ВПЧ-инфекции, но её недостаточно для предотвращения цервикальных неоплазий и других ассоциированных с ПВИ поражений. Если пациентка уже заражена ВПЧ, на первый план выходит цервикальный скрининг.]

Рекомендации по цервикальному скринингу ACOG*, ASCCP**, USPSTF***

Метод исследования	ACOG ²	ASCCP ³	USPSTF ⁴
ПАП-тест	Каждые 3 года	Каждые 3 года	Каждые 3 года
ПАП- и ВПЧ-тест	Каждые 5 лет, возраст 30–65 лет	Каждые 5 лет, возраст 30–65 лет	Каждые 5 лет, возраст 30–65 лет
ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска	Каждые 3 года, возраст 25 лет и старше	Каждые 3 года, возраст 25 лет и старше	Каждые 5 лет, возраст 30–65 лет

* ACOG — American college of obstetricians and gynecologists (Американская коллегия акушеров-гинекологов).

** ASCCP — American society for colposcopy and cervical pathology (Американское общество по кольпоскопии и заболеваниям шейки матки).

*** USPSTF — US preventive services task force (Рабочая группа по профилактическим мероприятиям (ША)).

- Распространённость ВПЧ 31, 33 и 45-го типов уменьшилась в группе 13–19-летних на 54% (ОР=0,46; 95% ДИ 0,33–0,66).
- Аногенитальные бородавки стали диагностировать реже на 67% в возрасте 15–19 лет (ОР=0,33; 95% ДИ 0,24–0,46), на 54% — у участниц 20–24 лет (ОР=0,46; 95% ДИ 0,36–0,60) и на 31% — у женщин 25–29 лет (ОР=0,69; 95% ДИ 0,53–0,89).
- Распространённость CIN II+ в группе обследованных пациенток 15–19 лет снизилась на 51% (ОР=0,49; 95% ДИ 0,42–0,58), а в возрасте 20–24 лет — на 31% (ОР=0,69; 95% ДИ 0,57–0,84).

Вакцинация — важнейший метод предупреждения ВПЧ-инфекции, но её одной недостаточно для надёжного предотвращения цервикальных неоплазий и других ассоциированных с ПВИ поражений. Если пациентка уже инфицирована ВПЧ, на первый план в системе профилактики онкогинекологических заболеваний выходит **цервикальный скрининг**.

Как организован **скрининг заболеваний шейки матки** за рубежом и в России? Можно отметить, что по состоянию на 2019 год медицинские научные общества США достигли завидного единообразия в предлагаемых схемах (табл.)⁵. Они основаны на сохраняющемся своём значении в течение многих десятилетий цитологическом исследовании по Папаниколау (ПАП-тест), комбинации ПАП-теста и анализа на ВПЧ и выявлении ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска, которые проводят с определённой периодичностью.

Российскому акушеру-гинекологу сложнее — регулирующие его работу нормативные документы предлагают разные подходы к раннему выявлению цервикальных неоплазий. Так, действующий Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» указывает на необходимость **цитологического исследования** на наличие атипических клеток шейки матки при ежегодном профилактическом осмотре, начиная с 18-летнего возраста⁵.

Принятые в 2017 году федеральные клинические рекомендации «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» предлагают назначать женщинам **21–29 лет** исследование мазка по Папа-

николау 1 раз в 3 года, а пациенткам 30–69 лет — комбинацию ПАП- и ВПЧ-тестирования **каждые 5 лет**⁶.

Новый Приказ Минздрава России от 13 марта 2019 года №124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определённых групп взрослого населения» также требует выполнять мазок по Папаниколау каждые **3 года**, но только в возрасте с 18 до 64 лет; а ВПЧ-тест в нём не упомянут⁷. В итоге **скрининговое обследование** с выявлением ДНК ВПЧ пациентка может пройти только за свой счёт, а врачу остаётся лишь искать убедительные аргументы, чтобы обосновать необходимость дополнительных методов диагностики.

Знать, чтобы не бояться

Под удар ВПЧ-инфекции рискует попасть каждый, и это уже неоспоримый факт. Более того, по мнению учёных, на протяжении жизни любой человек может быть инфицирован **как минимум одним из онкогенных** типов этого возбудителя (наиболее распространены 16, 18, 39, 52 и 53-й типы⁸). Справедливости ради стоит отметить, что в **90%** наблюдений организму удаётся справиться с вирусом самостоятельно. Тем не менее оставшиеся **10%** пациенток оказываются в «зоне риска» онкозаболеваний⁹.

Исследователи находят всё больше аргументов в пользу **иммунной теории** персистенции ВПЧ^{10,11}. Как правило, активной выработки интерферонов и провоспалительных цитокинов, привлечения к «цели» дендритных клеток, клеток Лангерганса и естественных киллеров (НК-лимфоцитов) достаточно для победы над вирусом¹². Тем не менее зачастую ВПЧ успешно **«обходит ловушки»**, расставленные иммунитетом¹³.

Комфорт поможет?

Что может отрицательно повлиять на результативность цервикального скрининга? Ответ до банальности прост: одна из важнейших причин, снижающих эффективность метода, — неявка пациенток на обследование в рамках профилактических программ. При этом многие женщины прямо говорят о **психологическом дискомфорте** от посещения акушера-гинеколога.

Группа исследователей из Манчестера (Великобритания) предложила интересное и весьма практичное решение: использовать для выявления ВПЧ-инфекции анализ мочи. Учёные сравнили его информативность с результатами цервикальных и вагинальных мазков¹⁴. Оказалось, что **чувствительность «мочевых тестов» (83%)** лишь немногим уступала таковой для мазков из влагалища и шейки матки (89%), традиционно применяемых в рамках скрининга. При этом опрос женщин показал, что сдать анализ мочи им было психологически комфортнее. Конечно, полноценного обследования таким образом не заменить, однако **повысить compliance пациенток к скринингу** в целом можно.

Практически все ВПЧ-ассоциированные процессы включают две основные стадии. Первоначально инфицированные клетки содержат вирусную ДНК в свободном состоянии, активно создавая новые частицы ВПЧ, покидающие организм вместе со слущенными эпителиоцитами. На этом этапе возможна элиминация вируса, в то же время нередко происходит заражение полового партнёра.

Если же ДНК ВПЧ начинает **встраиваться в геном** эпителиальных клеток, это грозит опухолевым перерождением последних. Основа инициации канцерогенеза при ВПЧ-инфекции — синтез вирусных онкобелков E6 и E7, инактивирующих два белка-онкосупрессора — p53 и pRB. Инфицированная клетка получает **возможность неконтрольного деления**, что сопряжено с реальной опасностью неопластических изменений¹².

Важно также понимать, что инфицированные клетки базального слоя эпителия способны сохранять вирус неопределённо долго. Всякий раз при повреждении тканей и/или иммуносупрессии патоген будет вновь проявлять способность **иницировать изменения тканей**. В зависимости от типа вируса и локализации поражения у пациентов возникают аногенитальные бородавки, остроконечные кондиломы или интраэпителиальные поражения, которые впоследствии могут положить начало раку *in situ* и инвазивным злокачественным процессам.

Следует подчеркнуть, что клиницисты не должны оставлять без внимания такую проблему, как **аногенитальные бородавки**. В России они подлежат регистрации как ИППП с 1993 года¹⁵, но проблема учёта этих заболеваний не решена, что косвенно отражается на своевременности лечения. Так, в нашей стране с населением в 143 млн человек насчитывают всего 49 тыс. мужчин и женщин, заболевших за год аногенитальными бородавками, тогда как в Великобритании — 79 тыс. (при населении в 62 млн), в США — 316 тыс. (на 313 млн жителей)¹⁶. Расчётное же число случаев этого состояния в РФ составляет около 1,5 млн в год.

Не только ВПЧ

Любопытно, что в известном руководстве по онкогинекологии проф. Я.В. Бохмана (1989) отдельная глава была посвящена **онкорискам вируса простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2)**¹⁷. И хотя сейчас ВПЧ сменил ВПГ-2 в качестве ведущего фактора цервикального канцерогенеза, тем не менее носительство ВПГ-2, по данным различных исследований, повышает вероятность РШМ в 2–9 раз (влияние инфицирования ВПГ-1 тоже не исключено)¹⁸.

Несомненно, значимость ВПГ — самого распространённого из поражающих организм человека инфектов — для акушеров-гинекологов по-прежнему огромна. Эксперты ВОЗ в информационном бюллетене 2017 года¹⁹ проанализировали **эпидемиологическую ситуацию**: по их подсчётам, ВПГ-1 инфицированы около 3,7 млрд человек (около 67% населения планеты), ВПГ-2 — приблизительно 417 млн (11%). Наиболее серьёзную проблему представляет не столько распространённость вируса, сколько факт его пожизненного персистирования — это своеобразная «бомба замедленного действия». Учёные предполагают, что обострение ВПГ-инфекции облегчает доступ ВПЧ к клеткам базального слоя эпителия шейки матки. Возможно, что репликация ВПГ в цервикальной ткани прямо или косвенно способствует персистированию и онкогенной активности ВПЧ¹⁸.

Что противопоставить?

Основы лечебной стратегии при ВПГ и ВПЧ-ассоциированных заболеваниях отражены в отечественных профильных клинических рекомендациях^{20,21}. Исходя из особенностей возбудителей, понятно, что **идеальной схемы терапии, как и универсального лечебного средства, нет**. Однако это не означает, что современная медицина пасует перед вирусами.

В основе терапии **ВПГ-инфекции** лежит применение препаратов из группы синтетических ациклических нуклеозидов: хотя этот вирус и нельзя элиминировать, этиотропные средства позволяют подавить обострение заболевания. ВПЧ, напротив, можно удалить из организма, активировав неспецифические механизмы **врождённого иммунитета**, а вот препаратов, способных воздействовать на сам вирус, нет. Поэтому акушеру-гинекологу, диагностировавшему ПВИ, необходимо проявлять осторожность для своевременного выявления и лечения **ВПЧ-ассоциированных состояний**.

Далеко не все заболевания шейки матки сопряжены с риском РШМ, однако всегда следует уделять большое внимание диагностике CIN. Так, при **неосложнённом эктропионе или эктопии цилиндрического эпителия** крайне важно не применять деструктивные методы, поскольку столь агрессивная тактика делает практически невозможной гистологическую верификацию диагноза.

У пациенток молодого возраста с цитологическим диагнозом «интраэпителиальные поражения плоского эпителия низкой степени» (low-grade squamous intraepithelial lesion, **LSIL**) с признаками ВПЧ-инфекции, койлоцитозом, CIN I или CIN II при отрицательном результате теста на онкобелок p16 допустима выжидательная тактика с повторением цитологического исследования через 6, 12 и 24 мес. При интраэпителиальных поражениях плоского эпителия высокой степени (high-grade squamous intraepithelial lesion, **HSIL**), обычно соответствующих CIN II с положительным тестом на онкобелок p16 или CIN III, лечение начинают сразу, используя преимущественно петлевую эксцизию.

Под грифом «Несекретно»

Важным дополнением к хирургическим методам лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний (а в ряде случаев — и самостоятельным этапом) служит **иммунотерапия**, эффективность которой подтверждена в критериях доказательной медицины. Иммуномодулирующие средства назначают и в комбинации с этиотропными препаратами при купировании обострений ВПГ-инфекции.

Поражения половых органов, ассоциированные с ПВИ (CIN, остроконечные кондиломы), рецидивирующий генитальный герпес и хронические инфекционно-

[**специфических препаратов, способных воздействовать непосредственно на ВПЧ, не разработано, поэтому акушеру-гинекологу, столкнувшемуся с ПВИ, первостепенное значение необходимо придавать своевременному выявлению и лечению ассоциированных с ней состояний.**]

воспалительные заболевания половых органов — основные показания для назначения иммуномодуляторов в акушерстве и гинекологии²². В каждой из перечисленных клинических ситуаций, как правило, **можно наблюдать (собой)** в работе иммунной системы в ответ на проникновение патогена или при реактивации возбудителя, уже находившегося в организме.

С учётом вышесказанного иммунотерапия гинекологических заболеваний открывает достаточно широкие перспективы. Конечно, использовать следует лишь средства с доказанной эффективностью и безопасностью. В августе 2019 года группа чешских исследователей опубликовала аналитический обзор, рассматривающий один из иммуномодулирующих препаратов в качестве «ключевого игрока в игре против широкого спектра вирусных инфекций и неинфекционных заболеваний»²³. Рассмотрим его применение в практической медицине **на примере клинических случаев**.

Клиническое наблюдение №1. СП I на фоне ВПЧ-инфекции

Пациентка 22 лет обратилась с жалобами на умеренные выделения из половых путей, зуд.

Анамнез заболевания. Несколько лет назад была выявлена хламидийная инфекция, о методах и результатах терапии женщина не сообщила. Цитологический скрининг проходила нерегулярно. Ранее был выявлен ВПЧ, типирование не выполняли.

Анамнез жизни. Наличие соматических заболеваний, аллергических реакций не отмечает. Не замужем, имеет несколько половых партнёров.

Гинекологический анамнез. Менархе в 12 лет. Менструальный цикл установился сразу, регулярный, по 28—30 дней. Менструации по 4—5 дней, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 17 лет. В качестве контрацепции использует барьерные методы, прерванный половой акт. Беременность одна, завершилась медикаментозным абортom.

Визуальный осмотр. Наружные половые органы развиты правильно. Слизистая оболочка вульвы обычной окраски, введение зеркал болезненное. Стенки влагалища — складчатость сохранена, выделения умеренные. Шейка матки цилиндрической формы, гиперемирована.

Результаты обследования.

- Цитологическое исследование: признаки ВПЧ-инфекции, койлоциты. LSIL.
- ПЦР: ИППП не выявлено.
- Бактериоскопия мазка: лейкоциты 30—40 в поле зрения, палочковая микрофлора.
- Бактериологическое исследование: условно-патогенные микроорганизмы не выявлены.

[Поражения половых органов, ассоциированные с ПВИ (СП, остроконечные кондиломы), рецидивирующий генитальный герпес и хронические воспалительные заболевания половых органов — основные точки приложения иммуномодуляторов в акушерстве и гинекологии.]

Кольпоскопическое исследование (рис. 1–3). Кольпоскопическая картина адекватная. Сквамозно-цилиндрический стык визуализируется полностью. Зона трансформации I типа. Многослойный плоский эпителий (МПЭ) зрелый. Тонкий ацетобелый эпителий (АБЭ) на передней губе. Незначительная гиперемия.

Кольпоскопическое заключение. Аномальная картина I степени.

Предварительный клинический диагноз. N87.0 CIN I (?) Цервицит. ПВИ.

Рекомендации. Принимая во внимание результаты обследования, продемонстрировавшие наличие признаков воспаления, пациентке рекомендована противовоспалительная терапия. В дальнейшем показана биопсия шейки матки.

Гистологическое заключение. CIN I.

Клинический диагноз. N87.0 CIN I. Цервицит. ПВИ.

Рекомендации. Пациентке рекомендована иммунотерапия — инозин пранобекс («Гроприносин») в дозе 1000 мг (2 таблетки) три раза в день (три курса по 28 дней с перерывами в 1 мес) с повторением цитологического исследования через 6 мес.

Цитологический контроль через 6 мес. Патологических изменений выявлено не было.

Женщина начала программу прегравидарной подготовки.

Комментарий. При ВПЧ-инфекции у молодых женщин с LSIL и такими признаками, как койлоцитоз и CIN I, с полной визуализацией зоны трансформации при кольпоскопии предпочтительна выжидательная тактика с повторением цитологического исследования через 6, 12 и 24 мес⁶. Учитывая высокую вероятность элиминации ВПЧ из организма, в данной клинической ситуации вполне оправдано применение неспецифических противовирусных средств и иммуностимуляторов^{24,25}.



Рис. 1. Кольпоскопическое исследование шейки матки, $\times 15$.



Рис. 2. Та же шейка матки. Осмотр после пробы с уксусной кислотой, $\times 15$.



Рис. 3. Та же шейка матки. Проба Шиллера (окрашивание раствором Люголя), $\times 15$.

В качестве иммуностимулирующей терапии был выбран инозин пранобекс («Гроприносин»). В настоящее время это один из наиболее изученных представителей **группы системных иммуномодуляторов**. Он включён в Европейское руководство по лечению дерматологических болезней²⁶ и отечественный клинический протокол по ведению пациенток с ПВИ²⁷.

Клиническое наблюдение №2. Экзофитные кондиломы шейки матки на фоне инфицирования вирусом папилломы человека

Женщина 23 лет обратилась для планового обследования. Жалоб не предъявляет.

Анамнез заболевания. У пациентки 3 мес назад произошла смена партнёра, с которым были половые контакты без презерватива; на половом органе партнёра женщина обнаружила бородавки (мужчина не обследован). Последний визит к акушеру-гинекологу был 2 года назад. Со слов пациентки, анализы на ИППП и онкоцитологию отклонений от нормы не выявили (медицинская документация не предоставлена).

Анамнез жизни. Женщина состоит под наблюдением эндокринолога по поводу аутоиммунного тиреоидита. Не курит. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез без особенностей. Практикует вегетарианство.

Гинекологический анамнез. Менархе в 13 лет. Менструальный цикл нерегулярный, задержки до 60 дней. Менструации по 4–6 дней, умеренные, болезненные. Половая жизнь с 16 лет. В качестве мер контрацепции применяет комбинированные оральные контрацептивы.

Визуальный осмотр. Наружные половые органы развиты правильно, слизистая оболочка вульвы обычной окраски, на коже больших половых губ и слизистой оболочке преддверия влагалища мелкие кондиломы (рис. 4). Влагалище свободное, складчатость стенок сохранена, выделения умеренные, шейка матки цилиндрической формы, в области наружного зева папилломатозное образование. Отделяемое шейки матки и влагалища отправлено на цитологическое и бактериологическое исследования, ВПЧ-тест, ПЦР-диагностику на ИППП.

Результаты обследования.

- ВПЧ-тест: обнаружен 11-й тип вируса.
- Цитологическое исследование: признаки ВПЧ-инфекции, единичные койлоциты.
- ПЦР: обнаружена ДНК *Mycoplasma hominis*.
- Бактериоскопия мазка: лейкоциты 35–40 в поле зрения, единичная палочковая микрофлора.
- Бактериологическое исследование: условно-патогенные микроорганизмы не выявлены.



Рис. 4. Наружные половые органы. Мелкие кондиломы на коже больших половых губ и слизистой оболочке преддверия влагалища.

[Основы профилактики РШМ — вакцинация против ВПЧ и цервикальный скрининг, не менее важен и выбор правильной тактики ведения доброкачественных заболеваний.]

Кольпоскопическое исследование (рис. 5, 6). Кольпоскопическая картина адекватная. Сквамозно-цилиндрический стык визуализируется частично. Зона трансформации III типа. МПЭ зрелый. Метапластический эпителий, открытые железы. Тонкий АБЭ и нежная мозаика видны в зоне трансформации в двух квадрантах на 9–3 ч условного циферблата, примерно 20% площади цервикса. Кондилома.

Кольпоскопическое заключение. Аномальная кольпоскопическая картина I степени. Кондилома.

Предварительный клинический диагноз. N87.0 CIN I? Экзофитная кондилома шейки матки. ПВИ.

Рекомендации. Принимая во внимание цитологические и кольпоскопические изменения на фоне поражения ВПЧ, а также эндоцервикальный компонент предполагаемого поражения (зона трансформации III типа) и наличие экзофитного образования на шейке матки, пациентке была рекомендована экцизия радиоволновым методом с гистологическим исследованием материала и цитологическим контролем остатка цервикального канала во время процедуры.

Гистологическое заключение. CIN I, острокопечная кондилома. Края эксцизионного материала «отрицательные».

Цитологический контроль остатка цервикального канала. NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy, отсутствие интраэпителиальных поражений или злокачественной опухоли).

Клинический диагноз. N87.0 CIN I. Экзофитная кондилома шейки матки. ПВИ.

Рекомендации. Половой покой в течение 1 мес, ограничение физических нагрузок и тепловых процедур. Поскольку у пациентки при наличии рецидива кондилом выявлен ВПЧ 11-го типа, в качестве компонента комбинированной терапии ПВИ



Рис. 5. Кольпоскопическое исследование шейки матки. Папилломатозное образование в области наружного зева.



Рис. 6. Кольпоскопическое исследование шейки матки. Окраска раствором Люголя. Папилломатозное образование в области наружного зева.



Рис. 7. Кольпоскопическая картина через 3 мес после окончания терапии. Полная эпителизация шейки матки.



Рис. 8. Кольпоскопическая картина через 3 мес после окончания терапии. Проба Шиллера (окрашивание раствором Люголя).

ей назначен инозин пранобекс по 1000 мг (2 таблетки) 3 раза в день три курса (по 28 дней) с интервалом 1 мес.

Осмотр через 3 мес (рис. 7, 8).

- ВПЧ-тест отрицательный.
- Цитологическое исследование: NILM.

Рекомендации. Продолжить динамическое наблюдение с контрольным цитологическим, кольпоскопическим исследованием и ВПЧ-тестом через 3 мес.

Комментарий. Выбранная тактика лечения полностью соответствует российским клиническим рекомендациям 2017 года²⁸. Хирургическое вмешательство было выполнено с использованием радиоволновых методов. Назначение **инозина пранобекса** в комбинированной терапии патогенетически оправдано с позиций **доказательной медицины**. Инозин пранобекс ингибирует репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов, стимулирует клеточный иммунитет, усиливая противовирусный иммунный ответ, а также повышает продукцию интерлейкина-2, интерферона γ и фактора некроза опухолей α (ФНО- α). Именно поэтому в качестве показаний к применению этого препарата выделены инфекции, вызванные ВПГ, ВПЧ, вирусом ветряной оспы, ЦМВ и вирусом Эпштейна–Барр, подострый склерозирующий панэнцефалит, а также иммуносупрессивные состояния.

Адекватная иммунотерапия способствует более **полной элиминации возбудителей** и эпителизации шейки матки, что снижает частоту рецидивов и увеличивает эффективность терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Так, уже получены весомые доказательства, что комбинация инозина пранобекса и деструктивных способов лечения кондилом обеспечивает более высокий уровень излечения по сравнению с использованием только деструктивных методов²³. Кроме того, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрирована значительная фармакологическая **активность препарата при субклинической инфекции ВПЧ**²⁹. Изучение эффективности лечения остроконечных кондилом гениталий также показало, что инозин пранобекс в составе комплексной терапии **увеличил её результативность** с 41 до 94%³⁰.

Клиническое наблюдение №3. Папилломавирусная инфекция

Пациентка 25 лет, жалоб не предъявляет, обратилась к врачу по собственному желанию для планового осмотра.

Анамнез заболевания. Последний визит к акушеру-гинекологу 6 мес назад. Анализы на ИППП патологических состояний не выявили. Цитологическое исследование: признаки ВПЧ-инфекции, единичные койлоциты. ВПЧ-тест: вирус обнаружен (без типирования).

Анамнез жизни. Замужем. Соматические заболевания отрицает. Не курит. Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез без особенностей.

Гинекологический анамнез. Менархе в 13 лет. Менструальный цикл регулярный, по 28–30 дней. Менструации по 4–5 дней, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 18 лет. В качестве контрацепции пара использует барьерные методы (презерватив). В ближайшее время планирует беременность. Из перенесённых гинекологических заболеваний отмечает кандидозный вульвовагинит, кисту яичника. На момент обращения объёмных образований придатков не выявлено.

Визуальный осмотр. Наружные половые органы развиты правильно, слизистая оболочка вульвы обычной окраски, влагалище свободное, складчатость стенок сохранена, выделения умеренные. Шейка матки цилиндрической формы, не деформирована, гиперемирована и отёчна, контактная кровоточивость при инструментальном обследовании.

Кольпоскопическое исследование (рис. 9–11). Кольпоскопическая картина адекватная. Сквамозно-цилиндрический стык визуализируется полностью. Зона трансформации I типа. МПЭ зрелый. Цилиндрический эпителий — эктопия. Метапластический эпителий, открытые железы.



Рис. 9. Кольпоскопическое исследование шейки матки. Воспаление, $\times 7,5$.



Рис. 10. Та же шейка матки после пробы с уксусной кислотой, $\times 7,5$.



Рис. 11. Та же шейка матки. Проба Шиллера (окрашивание раствором Люголя), $\times 7,5$.

Кольпоскопическое заключение. Эктопия цилиндрического эпителия, воспаление.
Клинический диагноз. В97.7. ПВИ. Цервицит.

Рекомендовано дополнительное обследование: микроскопия гинекологического мазка, бактериологическое и цитологическое исследования, ИППП методом ПЦР и ИФА.

По результатам обследования выявлены NILM, единичные койлоциты, на основании чего лечащий врач принял решение об иммунотерапии препаратом инозин пранобекс в дозе 1000 мг (2 таблетки) 3 раза в день (три курса по 28 дней с перерывами в 1 мес).

Комментарий. Известно, что латентная форма ПВИ способна персистировать без каких-либо проявлений более чем у половины (60%) пациенток³¹. Врачебная тактика при ПВИ зависит от формы инфекции; в отсутствие признаков продуктивной (LSIL) или трансформирующей ПВИ (HSIL) необходимо **диспансерное наблюдение**.

В рассматриваемом клиническом случае ввиду отсутствия продуктивного компонента инфекции **возможно применение иммуномодулятора**, тем более что уже не подлежит сомнению, что активность иммунной системы пациентки влияет на прогрессирование ВПЧ-инфекции^{32–34}. У молодых женщин в этой ситуации вполне возможно обеспечить элиминацию ВПЧ из организма. Практикующему врачу важно понимать, что назначение иммуномодуляторов после выявления иных форм заболевания также возможно, однако лишь в качестве **дополнения к хирургическому лечению**.

Клиническое наблюдение №4. Генитальный герпес

Пациентка 52 лет обратилась с жалобами на высыпания на коже промежности, возникающие накануне менструации, периодически беспокоящую боль в области поясницы с иррадиацией в нижнюю конечность.



Рис. 12. Герпетическое поражение кожи больших половых губ и слизистой оболочки преддверия влагалища.

Анамнез заболевания. Аналогичные жалобы отмечает в течение многих лет, однако ранее по этому поводу за медицинской помощью не обращалась.

Анамнез жизни. Замужем. Соматические заболевания отрицает. Курит 3–4 сигареты в день. Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез без особенностей. Работает медсестрой.

Гинекологический анамнез. Менархе в 12 лет. Менструальный цикл нерегулярный, по 28–45 дней. Менструации по 4–5 дней, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 19 лет. Сведений о перенесённых гинекологических заболеваниях не предоставила.

Визуальный осмотр (рис. 12). Наружные половые органы развиты

правильно, слизистая оболочка вульвы бледная, обнаружены участки эритемы, группы везикул в области малых половых губ, частично — эрозивно-язвенное поражение тканей половых губ справа. На коже промежности также обнаружено незначительное количество пузырьковых высыпаний. Влагалище свободное, стенки бледные, с участками гиперемии, выделения умеренные. Шейка матки незначительно деформирована.

Результаты обследования. Молекулярно-биологическое исследование соскоба с вульвы: обнаружена ДНК ВПГ 2-го типа.

Клинический диагноз. N77.1 Вульвовагинит при герпесвирусной инфекции.

Рекомендации. В качестве основного метода лечения при герпесвирусной инфекции назначают препараты, способные подавить репликативную активность вируса, снизить тяжесть и продолжительность обострений и предупредить осложнения. Пациентке назначена **комплексная терапия** — ацикловир (лекарственное средство из группы синтетических ациклических нуклеозидов) в дозе 200 мг (1 таблетка) 5 раз в сутки в течение 5 дней и инозин пранобекс (комплексное производное пурина) в дозе 1000 мг (2 таблетки) 3 раза в день в течение 10 дней. Рекомендована повторная явка через 2 нед для контрольного осмотра и определения дальнейшей тактики ведения.

Комментарий. При контрольном осмотре через 2 нед пациентка отметила исчезновение клинических проявлений. Рекомендован приём инозина пранобекса в дозе 500 мг (1 таблетка) 2 раза в день в течение 30 дней в целях профилактики рецидива.

Известно, что элиминация ВПГ невозможна, и его распространение практически не встречает сопротивления со стороны организма³⁵. К препаратам первой линии традиционно относят **аналоги нуклеозидов**. Однако, несмотря на способность купировать острые проявления болезни, они не всегда снижают **частоту рецидивов**. Кроме того, не исключено формирование **резистентности штаммов вируса** к лекарственным средствам³⁶.

В настоящее время получено немало доказательств того, что терапевтический эффект при ВПГ-инфекции может быть достигнут и при использовании **иммунomodуляторов** — как в составе комбинированных схем, так и в виде монотерапии. Основной эффект препаратов этой группы — стимулирование клеток врождённого иммунитета (например, при применении инозина пранобекса).



«Любой случай инвазивного рака есть результат **упущенных возможностей** диагностики и лечения» — подчёркивают российские клинические рекомендации по ведению доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки⁶. **Основы профилактики РШМ** — вакцинация против ВПЧ и цервикальный скрининг, но не менее важен и выбор тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями шейки матки. **SP**

Литература

1. Drolet M., Bénard É., Pérez N. et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis // *Lancet*. — 2019. — Vol. 394. — № 10197. — P. 497–509. [PMID: 31255301]
2. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Frequently asked questions. Cervical cancer screening. FAQ085. — 2017. — URL: www.acog.org/Patients/FAQs/Cervical-Cancer-Screening.
3. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2012. — Vol. 137. — № 4. — P. 516–542. [PMID: 22431528]
4. Curry S.J., Krist A.H., US Preventive Services Task Force et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *JAMA*. — 2018. — Vol. 320. — № 7. — P. 674–686. [PMID: 30140884]
5. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: Приказ Минздрава России № 572н от 1 ноября 2012 года.
6. Клинические рекомендации «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака»: Письмо Минздрава России № 15-4/10/2-7676 от 2 ноября 2017 года.
7. Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения: Приказ Минздрава России № 124н от 13 марта 2019 года.
8. Saracci R., Wild C. International Agency for Research on Cancer: the first 50 years, 1965–2015. — Geneva: IARC Library Cataloguing in Publication Data, 2015. — 260 p.
9. Guan P., Howell-Jones R., Li N. et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer // *Int. J. Cancer*. — 2012. — Vol. 131. — № 10. — P. 2349–2359. [PMID: 22323075]
10. Ашрафян Л.А., Киселёв В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). — М.: Дмитрейд График Групп, 2008. — 216 с.
11. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 192 с.
12. Rosales R., Rosales C. Immune therapy for human papillomavirus-related cancers // *World J. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 5. — № 5. — P. 1002–1019. [PMID: 25493236]
13. Минкина Г.Н., Добрецова Т.А. Биологические аспекты терапевтических подходов при папилломавирусной инфекции // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. — 2015. — № 5 (28). — С. 32–40.
14. Sargent A., Fletcher S., Bray K. et al. Cross-sectional study of HPV testing in self-sampled urine and comparison with matched vaginal and cervical samples in women attending colposcopy for the management of abnormal cervical screening // *BMJ Open*. — 2019. — Vol. 9. — № 4. — P. e025388. [PMID: 31036707]
15. О совершенствовании контроля за заболеваниями, передаваемыми половым путём: Приказ Минздрава РФ № 286 от 7 декабря 1993 года.
16. Брико Н.И., Лопухов П.Д. Необходимость контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2017. — № 16 (2). — С. 10–15. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neobhodimost-kontrolya-vpch-assotsirovannyh-zabolevaniy>.
17. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — Ленинград: Медицина, 1989. — 464 с.
18. Guidry J.T., Scott R.S. The interaction between human papillomavirus and other viruses // *Virus Res*. — 2017. — Vol. 231. — P. 139–147. [PMID: 27826043]
19. Вирус простого герпеса. — URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>.
20. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: Клинические рекомендации. — М., 2017. — 54 с.
21. Простой герпес (ПГ) у взрослых: Клинические рекомендации. — 2016.
22. Иммуноterapia: Руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 672 с.
23. Siiva J., Pantzartzi C.N., Votava M. Inosine pranobex: a key player in the game against a wide range of viral infections and non-infectious diseases // *Adv. Ther.* — 2019. — Vol. 36. — № 8. — P. 1878–1905. [PMID: 31168764]
24. Андосова Л.Д., Контрощикова К.Н., Качалина Т.С. и др. Папилломавирусная инфекция и заболевания шейки матки: Учебное пособие. — Н. Новгород: НГМА, 2011. — 108 с.
25. Прилепская В.Н., Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции // *PMЖ*. — 2009. — № 17 (1). — С. 16–19.
26. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / Под ред. А.Д. Кадамбаса, Т.М. Лотти. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2014. — 736 с.
27. Протокол ведения больных с ПВИ шейки матки высокого онкогенного риска / Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. — М.: Ньюдиамед, 2011. — С. 285–331.
28. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: Клинические рекомендации. — М., 2017. — 54 с.
29. Tay S.K. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study // *Int. J. STD AIDS*. — 1996. — Vol. 7. — № 4. — P. 276–280. [PMID: 8876359]
30. Mohanty K.C., Scott C.S. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study // *Genitourin Med*. — 1986. — Vol. 62. — № 5. — P. 352–355. [PMID: 2429908]
31. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижних отделов гениталий: клиника, диагностика, лечение: Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 279 с.
32. Frazer I.H. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: A well evolved relationship // *Virology*. — 2009. — Vol. 384. — Iss. 2. — P. 410–414. [PMID: 18986661]
33. Hibma M.H. The immune response to papillomavirus during infection persistence and regression // *Open Virol. J.* — 2012. — Vol. 6. — P. 241–248. [PMID: 23341859]
34. Stern P.L., Einstein M.H. The Immunobiology of human papillomavirus associated oncogenesis / Eds. F. Borruto, M. De Ridder. — New York: Springer-Verlag, 2012. — 402 p.
35. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека / Под ред. В.А. Исакова. — 2-е изд. — СПб., 2013.
36. Ермоленко Д.К., Исаков В.А. Иммунопатогенетические особенности тяжёлых форм генитального герпеса с монотонным типом рецидивирования // *Вестник С.-Петербургского университета*. — 2013. — № 4. — С. 69–75.

Научно-практическое издание

Бибнева Тамара Николаевна

КЛЮЧЕВОЙ ИГРОК

**Использование иммунотерапии в акушерстве
и гинекологии: примеры из клинической практики**

Информационный бюллетень

Под редакцией **Радзинского** Виктора Евсеевича

Медицинский директор: Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал

Редакционный директор: Александр Васильевич Иванов

Заместители редакционного директора: Ольга Анатольевна Раевская,

Хильда Юрьевна Симоновская

Научный эксперт: Ольга Анатольевна Раевская

Аппарат ответственного секретаря редакции: Мария Кириченко,

Надежда Васильева, Татьяна Николаева

Ответственные редакторы: Ольга Александровна Быкова,

Сергей Дьяконов, Мила Мартынова

Старший дизайнер: Латип Латипов

Препресс-директор: Наталья Левкина

Выпускающий редактор: Марина Зайкова

Вёрстка: Юлия Скutoчкина

Корректор: Елена Соседова

Художник: Елена Шибавва

Подписано в печать 06.09.2019. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 30 000 экз.

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

ООО «Медиабюро Статус презенс».

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1.

Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902.

E-mail: info@praesens.ru, сайт: praesens.ru.

Группа ВКонтакте: vk.com/praesens.

Группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens.

Профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens.

Отпечатано в типографии ООО «Типография МАКСПРИНТ».

105264, г. Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 49, корп. 1.



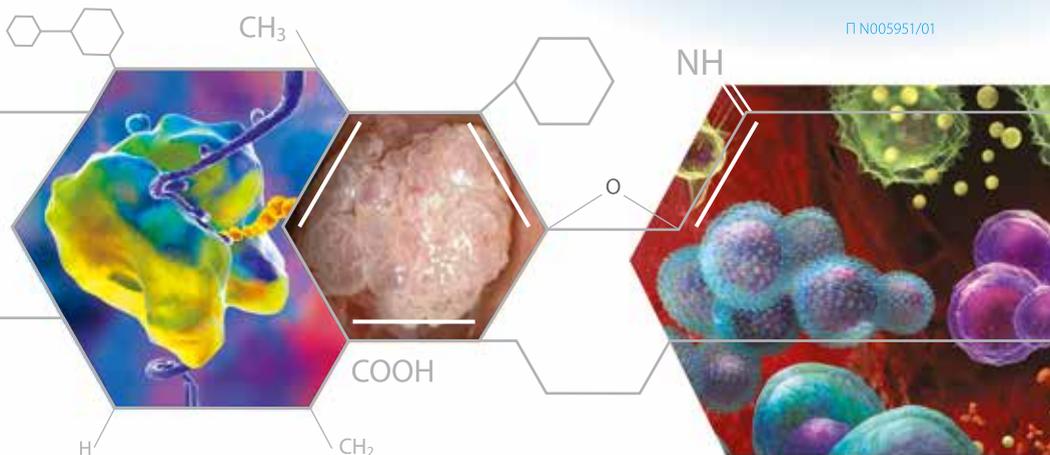
9 785604 269480

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. Радинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. – 16 с.



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама