

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛЬПОСКОПИЧЕСКОГО СКРИНИНГА И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОПРИНОЗИНА В ЛЕЧЕНИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

А.В. Забелев, О.К. Долматова, Е.Н. Сивоконева, В.В. Волошин,  
Т. О. Холодная, С. О. Водопьянов

Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Ростовского государственного  
медицинского университета, Ростов-на-Дону  
Медицинский центр "ЕвроДон", Ростов-на-Дону

Среди заболеваний, передающихся половым путем, папилломавирусная инфекция (ПВИ) гениталий занимает особое место. Это обусловлено не только широкой распространенностью и продолжающимся ростом заболеваемости, но и доказанной онкогенностью вируса папилломы человека (ВПЧ), который в настоящее время считается критическим этиологическим фактором развития предрака и рака шейки матки. Проспективные исследования последнего десятилетия показали, что ассоциированные с ВПЧ плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки высокой степени (В—ППП) являются истинной неоплазией и при отсутствии лечения приводят к прогрессированию процесса и развитию рака [10, 12]. В тоже время известно, что переход из одной стадии неопластического процесса шейки матки в другую происходит достаточно долго и от момента инфицирования ВПЧ до опухолевой трансформации проходит порядка 10 и более лет. Это означает, что благодаря своевременному выявлению и лечению папилломавирусных ППП шейки матки можно предупредить развитие необратимой онкологической патологии. Вот почему проблема диагностики и лечения поражений шейки матки, обусловленных ПВИ, приобрела в последнее десятилетие столь большое значение.

Однако несмотря на огромное количество исследований и публикаций, посвященных этой проблеме, сегодня не существует единого мнения в отношении оценки скрининговых методов и единых рекомендаций по лечению данной патологии, отсутствуют специфические анти-ВПЧ препараты. Если в развитых странах ведущим скрининговым методом яв-

ляется ВПЧ-тест либо его сочетание с цитологическим исследованием, то в нашей стране "золотым стандартом" диагностики предрака и рака шейки матки по-прежнему остается цитологический метод. Наряду с этим некоторые авторы отдают предпочтение кольпоскопии в сочетании с цитологией [11, 13] и считают, что наилучшим скрининговым тестом является кольпоскопия, которая в идеале должна быть неотъемлемой частью каждого гинекологического обследования [3, 4].

Задачей настоящего исследования была оценка результатов кольпоскопического скрининга и изучение эффективности препарата Изопринозин (инозин пранобекс) в комплексе лечения папилломавирусных поражений шейки матки.

### Материал и методы исследования

Были обследованы 640 пациенток в возрасте от 17 до 65 лет, обратившихся в диагностический центр по поводу различных гинекологических заболеваний и имевших клинические проявления ПВИ — остроконечные кондиломы наружных половых органов и влагиалища и/или визуальные изменения шейки матки (эндоцервицит, псевдоэрозия, полипы, наботовы кисты, деформация и гипертрофия).

В качестве основного скринингового метода диагностики патологии шейки матки применялась расширенная кольпоскопия в сочетании с цитологическим исследованием соскобов с поверхности шейки матки и из цервикального канала. При выявлении атипичного эпителия выполнялась прицельная биопсия с последующим морфологическим исследованием полученных образцов. Трактовка цитологических и гистологических

заключений осуществлялась согласно Бетesda-системе.

Помимо обязательного бактериоскопического исследования у 419 пациенток для выявления ДНК ВПЧ и других инфекций, передающихся половым путем, использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Данные визуального осмотра и кольпоскопического обследования сопоставлялись с результатами цитологического и гистологического исследований и ВПЧ-тестирования. В качестве референтного метода при сопоставлении результатов мы использовали гистологическое исследование, являющееся общепризнанным "золотым стандартом" верификации ПВИ и ППП шейки матки.

Лечение папилломавирусных поражений шейки матки проводилось иммуномодулирующими препаратами и деструктивными методами.

### Результаты исследования

Среди 640 обследованных женщин 230 (35,9 %) были моложе 30 лет, 167 (26,1 %) — в возрасте от 30 до 40 лет, 181 (28,3 %) — от 40 до 50 лет и лишь 62 (9,7 %) старше 50 лет.

Почти у каждой второй пациентки (298 — 46,6 %) имелись клинические проявления ПВИ — остроконечные кондиломы наружных половых органов и влагиалища, которые с максимальной частотой обнаруживались у молодых женщин до 30 лет (59,1 %). У женщин старше 50 лет частота выявления остроконечных кондилом уменьшалась более чем в 2 раза, составляя 25,8 %. По-видимому, это обусловлено тем, что экзофитные формы ПВИ гениталий чаще ассоциируются с серотипами ВПЧ низкого онкогенного риска, для которых не характерна длительная персистенция.

Наиболее частыми визуальными изменениями шейки матки в исследуемой группе были эндоцервицит и псевдоэрозия, обнаруженные соответственно у 456 (71,3 %) и 406 (63,4 %) больных. Наряду с этим, у 135 (21,1 %) обследованных женщин патология шейки матки при первичном осмотре не выявлялась.

По данным бактериоскопического и ПЦР методов, у 35 (8,4 %) обследованных пациенток был обнаружен хламидиоз, у 125 (29,8 %) - микоплазменная инфекция, у 62 (14,8 %) - генитальный герпес и лишь у 8 (1,9 %) — трихомонады. ДНК ВПЧ определялась более чем у половины (51,4 %) пациенток, обследованных ПЦР методом (215 из 419).

Для объективной оценки состояния шейки матки и выявления субклинической формы ПВИ, ассоциированной с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, мы использовали кольпоскопический метод в сочетании с цитоморфологическим.

По результатам кольпоскопического скрининга почти у половины (300

из 640, 46,9 %) обследованных пациенток был обнаружен атипичный эпителий в сочетании с другими аномальными кольпоскопическими признаками. Максимальная частота выявления атипичного эпителия отмечалась среди молодых женщин до 30 лет - 57 против 38—40 % у пациенток старше 30 лет.

В процессе кольпоскопического исследования помимо очага атипичного эпителия мы также оценивали его локализацию, площадь и края поражения, степень выраженности аномальных признаков, сосудистый рисунок, интенсивность и равномерность окраски эпителия после обработки растворами уксусной кислоты и Люголя. На основании полученных данных при завершении кольпоскопии прицельно забирался материал для цитологического исследования, а при наличии атипичного эпителия — и для гистологического исследования путем прицельной биопсии.

По итогам кольпоскопического обследования у 298 из 640 (46,7 %) пациенток были обнаружены ассоци-

ированные с ПВИ ПИП шейки матки и в 2 (0,3 %) случаях - инвазивный рак. По сравнению с данными первичного осмотра (невооруженным глазом) после кольпоскопии число пациенток с отсутствием патологии шейки матки уменьшилось почти в 5 раз - до 29 (4,5 %) против 135 (21,1 %), что убедительно свидетельствует о необходимости кольпоскопического обследования каждой пациентки даже при отсутствии визуальных изменений эктоцервикса. У оставшихся 311 (48,6 %) женщин кольпоскопическим методом были диагностированы фоновые заболевания шейки матки (преимущественно псевдоэрозии и эндоцервициты).

Более чем у половины (181 из 300) женщин с выявленным атипичным эпителием имелось сочетание папилломавирусного поражения шейки матки с остроконечными кондиломами вульвы и влагалища, т. е. определялось мультицентричное поражение.

Группа из 300 пациенток с выявленным при кольпоскопии атипичным эпителием была подвергнута более

**Одна таблетка ИЗОПРИНОЗИНА содержит 500 мг инозиплекса (inosine pranobex)**

**ТЕВМ**  
ТЕВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕДПРИЯТИЯ ЛТД.  
тел. (095) 721-17-39

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ  
ГЕРПЕС ПРОСТОЙ 1 И 2 ТИПОВ  
ПОДОСТРЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ПАНЭНЦЕФАЛИТ  
ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ  
ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ (ВИРУС ЭПШТЕЙН-БАРРА)  
 КОРЬ  
 ВЕТРЯНАЯ ОСПА  
 ВИРУСНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ (БОРОДАВКИ, КОНТАГИОЗНЫЙ МОЛЛЮСК)  
 ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ  
ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ  
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ  
ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ОСТРОКОНЕЧНЫЕ КОНДИЛОМЫ)  
ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ  
ПИОДЕРМИЯ  
ЛУЧЕВАЯ И ХИМИОТЕРАПИЯ

детальному анализу. Гистологическим методом у 146 (48,7 %) из них диагностировались ПИП низкой степени тяжести (Н-ПИП), у 152 (50,7 %) - В-ПИП и у 2 (0,7 %) — инвазивный рак. По отношению ко всем обследованным больным пациентки с Н-ПИП составляли 22,8 %, с В-ПИП — 23,7 % и с инвазивным раком - 0,3 %.

Выявлена четкая зависимость степени ВПЧ-поражения шейки матки от длительности заболевания и возраста больных. Так, средний возраст пациенток с Н-ПИП составил 31,8 года. С наибольшей частотой Н-ПИП выявлялись у молодых женщин до 30 лет, превалируя в этой возрастной группе (58 %) над В-ПИП.

В-ПИП, напротив, обнаруживались с максимальной частотой у женщин старше 50 лет, составляя в этой возрастной группе 64 % от всех ПИП. При этом средний возраст пациенток с В-ПИП составил 35,7 лет, т. е. был на 4 года больше, чем при Н-ПИП.

Поскольку, согласно Бетесда-системе, В-ПИП объединяют CIN II и CIN III (включая CIS - carcinoma in situ), мы аналогичным образом анализировали возрастные закономерности в этих подгруппах больных. Оказалось, что средний возраст 141 пациентки с CIN II (92,8 % от В-ПИП) составил 34,9 года и в среднем на 3 года превышал возраст больных с Н-ПИП, однако был почти на I год меньше, чем у женщин с В-ПИП в целом. При этом наиболее часто CIN II обнаруживались у пациенток в возрасте от 30 до 50 лет.

Значительно старше оказались больные с CIN III. Средний возраст II больных с CIN III (7,2 % от В-ПИП) равнялся 45,9 года, т. е. по сравнению с подгруппами Н-ПИП, CIN II и в целом В-ПИП был выше соответственно на 14, 11 и 10 лет. Обе пациентки с CIS, входившие в эту подгруппу, были старше 50 лет. И наконец, возраст 2 больных с выявленным инвазивным раком составил 46 и 54 года.

Таким образом, чем старше были пациентки, тем чаще у них обнаруживалась более тяжелая степень цервикальной интраэпителиальной не-

плазии. Прослеженная закономерность еще раз подтверждает неблагоприятное значение длительной персистенции ВПЧ в организме больной, а также достаточно большую длительность перехода из одной стадии неопластического процесса в другую.

Сопоставление результатов кольпоскопического, цитологического и ПЦР исследований показало высокий процент совпадений данных кольпоскопии и цитоморфологического метода — в 86,1 %, тогда как заключения всех трех методов совпадали значительно реже — только в 46,5 %. Ложноотрицательными результаты ПЦР были в 30,8 % случаев. Несоответствие же результатов кольпоскопического и цитологического методов имело место лишь в 10,8 % случаев. Отсутствие кольпоскопических признаков ПВИ при положительных результатах цитологического анализа и ПЦР отмечено только в 5,5 % случаев. Совпадение кольпоскопических данных с заключениями цитологических и гистологических исследований свидетельствует также, что расширенная кольпоскопия позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать ПИП шейки матки различной степени тяжести.

По окончании обследования 4 женщины с выявленной карциномой шейки матки (2 — carcinoma in situ, 2 — инвазивный рак) были направлены на лечение в Ростовский научно-исследовательский онкологический институт.

Остальным пациенткам с ПИП шейки матки на первом этапе лечения проводилась комплексная терапия сопутствующих сексуально-трансмиссивных инфекций (с последующим контролем излеченности) и коррекция микробиоценоза влагалища. На втором этапе лечения 5 пациенткам старше 45 лет была произведена гистерэктомия (в связи с наличием гиперполименореи в сочетании с множественной миомой матки и аденомиозом), 63 — выполнена электрокоагуляция шейки матки, 206 — лазервапоризация с помощью хирургического СО<sub>2</sub>-лазера. Оставшиеся 22 женщины моложе 30 лет с Н-ПИП вне зоны трансформации получали только

иммунокорректирующую терапию. Двенадцать из них принимали Изопринозин по 2 таблетки (по 500 мг) 3 раза в день в течение 5 дней, 3 курса с интервалом в 1 месяц, повторное лечение через 6 месяцев. Остальные 10 женщин получали Ликопид по 10 мг натощак в течение 7 дней, 3 курса с интервалом 10—14 дней. Все пациентки находились под нашим наблюдением с кольпоскопическим и цитологическим контролем, проводимым 1 раз в 6 месяцев. По истечении года ни у одной из них не было отмечено прогрессирования процесса. Более того, у 3 из 12 (25 %) женщин, получавших Изопринозин, и у 2 из 10 (20 %) пациенток, принимавших Ликопид, отмечали регресс и исчезновение атипичного эпителия.

Все 269 пациенток, подвергшиеся деструктивным методам лечения, получали комбинированную терапию с включением иммуномодулирующих препаратов. Двести семь из них принимали Ликопид в курсовой дозе 200 мг до или после лазердеструкции, а 62 женщины с В-ПИП после деструктивного лечения получали Изопринозин. Среди последних были 42 пациентки с неблагоприятным сочетанием папилломавирусной и герпетической инфекций. Изопринозин (ТЕВА Фармацевтические предприятия Лтд.) назначался по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней, 3 курса с интервалом в 1 месяц. Одна таблетка препарата содержит 500 мг инозина пранобекса — иммуномодулятора с противовирусной активностью. Применение Изопринозина показано при вирусных инфекциях у пациентов с нормальной или ослабленной иммунной системой, в т. ч. при заболеваниях, вызванных вирусами герпеса 1 и 2 типов. Изопринозин подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомами клетки и изменения их стереохимического строения.

На сегодняшний день все пациентки с ПИП шейки матки находятся под нашим наблюдением. По истечении одного года после деструктивного лечения только у 6 из 269 женщин (2,2 %) был обнаружен рецидив заболевания. Таким образом, комбиниро-

ванное лечение оказалось эффективным в 97,8 % случаев. При этом только в 1 случае рецидив ВПЧ - поражения шейки матки — имел место среди больных, получавших в составе комплексного лечения изопринозин (1 из 62 — 1,6 %), а остальные 5 женщин принимали Ликопид (5 из 207 — 2,4 %).

Проведенный нами анализ продемонстрировал высокую информативность расширенной кольпоскопии в качестве скринингового метода диагностики папилломавирусных поражений шейки матки, а также его способность значительно повышать чувствительность последующих цитологических и гистологических исследований. Вклю-

чение Изопринозина в комплекс лечебных мероприятий способствовало повышению их эффективности и позволяло предупредить развитие рецидивов. Полученные данные позволяют сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения терапевтических возможностей Изопринозина при папилломавирусных поражениях шейки матки.

## РЕФЕРАТ

### Результаты кольпоскопического скрининга и опыт применения Изопринозина в лечении папилломавирусных поражений шейки матки

Представлены данные исследования, включавшего 640 женщин, по оценке результатов кольпоскопического скрининга и изучению эффективности препарата Изопринозин в комплексе лечения папилломавирусных поражений шейки матки. В качестве основного скринингового метода диагностики патологии шейки матки применялась расширенная кольпоскопия в сочетании с цитологическим исследованием соскобов с поверхности шейки матки и из цервикального канала. При вы-

явлении атипичного эпителия выполнялась прицельная биопсия с последующим морфологическим исследованием полученных образцов. Было показано, что расширенная кольпоскопия позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать ассоциированные с папилломавирусной инфекцией плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки различной степени тяжести. Также установлено, что включение Изопринозина в комплекс лечебных мероприятий способствует повышению их эффективности и позволяет предупредить рецидивы папилломавирусных поражений шейки матки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Бебнева Т.Н. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки // Гинекология. 2000. Т. 2. № 3. С. 80-82.
2. Заболевания шейки матки и, влагалища и вульвы: Клинические лекции / Под ред. проф. В. Н. Прилепской. М., 2000. 423 с.
3. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Проллиферативная активность эпителия при плоскоклеточных эпителиальных поражениях шейки матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2001. № 1. С. 34-36.
4. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М., 2001. 112 с.
5. Кропанева В.В., Костючек Д.Ф., Максимов С.Я. Некоторые особенности клинического течения и лечения дисплазии шейки матки в зависимости от возраста // Журнал акушерства и женских болезней. 2001. № 1. С. 47-49.
6. Урманчеева А.Ф., Мерабишвили В. М., Сельков С.А., и др. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2001. № 1. С. 80-86.
7. Фролова 14.14. Аспекты этиологии и патогенеза цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003. № 1. Т. 2. С. 78-86.
8. Шаймарданова Г. 14., Саевичева А.М., Максимов С.Я. Клинические проявления папилломавирусной инфекции гениталий у женщин // Журнал акушерства и женских болезней. 2001. № 2. С. 14-19.
9. Иванян А. Н., Мелехова Н.Ю., Шкредова 14.Н., и др. Оптимизация комплексной терапии патологии шейки матки, обусловленной вирусом папилломы человека // Гинекология. 2004. Т. 6. № 1. С. 28-29.
10. Lungu O, Sun XW, Felix J, et al. Relationship of human papillomavirus type to grade of cervical intraepithelial neoplasia. JAMA 1992; 267: 2493-96.
11. Micheletti L, Preti M, Zanotto Valentino MC, et al. Colposcopic findings of 102 patients with false negative cytology. In abstract book: 9th World Congress Cervical Pathology and Colposcopy. Sydney, Australia 1996, p. 113.
12. Mitchell MF, Schottenfeld D. The natural history of CIN and management of the abnormal Papanicolaou smear. Rubin SC, Hoskins WJ (eds). Cervical cancer and preinvasive neoplasia. New York: Lippincott-Raven 1996, p. 103-13.
13. Fritsches HG, Sassano TJ, Anchorena M. Cytologic false negatives in uterine cervix screening. The value of colposcopy. In abstract book: 9th World Congress Cervical Pathology and Colposcopy. Sydney, Australia 1996, p. 110.