

К вопросу о диагностике, профилактике и терапии патологии шейки матки

С.О.Дубровина^{1,2}, О.А.Ардинцева¹, Л.В.Красильникова³, М.В.Варичева⁴, О.А.Африкьян¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;

²ФГБУ «Ростовский Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России. 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43;

³Клинико-диагностический центр «ДА ВИНЧИ». 344091, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Толмачева, д. 117;

⁴МБУЗ «Городская больница №20 города Ростова-на-Дону». 344091, Россия, Ростов-на-Дону, пр. Коммунистический, д. 39

✉s.dubrovina@gmail.com

В обзоре проанализированы последние американские клинические рекомендации в отношении эффективности скрининговых программ рака шейки матки, а также литературные источники об использовании иммуномодулятора Изопринозина для лечения пациентов, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ). Показана высокая распространенность ВПЧ и его роль в развитии рака шейки матки. Изопринозин относится к иммуномодуляторам с противовирусной активностью. Он ингибирует репликацию вирусной ДНК и РНК путем связывания с клеточными рибосомами и изменения их стереохимической структуры. ВПЧ-инфекцию, особенно на ранних стадиях, возможно успешно вылечить до полной ликвидации вируса. Изопринозин, имеющий двойное действие, может быть признан оптимальным вариантом терапии.

Ключевые слова: ВПЧ-инфекция, рак шейки матки, скрининг.

Для цитирования: Дубровина С.О., Ардинцева О.А., Красильникова Л.В. и др. К вопросу о диагностике, профилактике и терапии патологии шейки матки. Гинекология. 2018; 20 (5): 33–36. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.33-36

Review

To the question about diagnostics, prevention and therapy of pathology of the cervix

S.O.Dubrovina^{1,2}, O.A.Ardintseva¹, L.V.Krasilnikova³, M.V.Varicheva⁴, O.A.Afrikyan¹

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevanskiy, d. 29;

²Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344012, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. Mechnikova, d. 43;

³Medical Center "DA VINCI". 344091, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. Tolmacheva, d. 117;

⁴Clinical Hospital №20 of Rostov-on-Don. 344091, Russian Federation, Rostov-on-Don, pr. Kommunisticheskiy, d. 39

✉s.dubrovina@gmail.com

Abstract

The review analyzes the latest American clinical guidelines on the effectiveness of cervical cancer screening programs, as well as references on the use of the immunomodulator isoprinosine for the treatment of patients infected with the human papilloma virus (HPV). The high prevalence of HPV and its role in the development of cervical cancer are shown. Isoprinosine belongs to immunomodulators with antiviral activity. It inhibits the replication of viral DNA and RNA by binding to cell ribosomes and changing their stereochemical structure. HPV infection, especially in the early stages, may be successfully cured till the complete elimination of the virus. Inosine Pranobex (Izoprinozin) having dual action and the most abundant evidence base, may be recognized as the optimal treatment option.

Key words: HPV-infected, cervical cancer, screening.

For citation: Dubrovina S.O., Ardintseva O.A., Krasilnikova L.V. et al. To the question about diagnostics, prevention and therapy of pathology of the cervix. Gynecology. 2018; 20 (5): 33–36. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.33-36

Рак шейки матки (РШМ) и возможности его профилактики остаются важнейшим вопросом во всем мире. Несмотря на то что рак этой локализации можно рано выявлять и профилактировать, в Российской Федерации уровень заболеваемости и смертности от него сохраняется крайне высокими. По данным 2012 г. РШМ в РФ занимает 5-е место по частоте встречаемости среди других онкозаболеваний, а также 1-е место по смертности у женщин до 45 лет (общий коэффициент заболеваемости на 100 тыс., РФ, женщины, 2012 г.) [1]. В США, напротив, после широкого внедрения скрининга РШМ смертность уменьшилась и продолжает снижаться с 2,8 на 100 тыс. женщин в 2000 г. до 2,3 на 100 тыс. в 2015 г. [2]. Большинство случаев цервикального рака отмечается среди женщин, которые не подвергались адекватному скринингу [3].

В августе 2018 г. Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (the US Preventive Service Task Force – USPSTF) создала новые рекомендации по скринингу РШМ. Внесенные в них изменения основаны на очевидности как преимуществ, так и вреда скрининга. Авторы подчеркивают, что в выборе тактики ведения клиницисты должны основываться на рекомендациях, но необходимо подходить индивидуально к каждому пациенту в зависимости от специфики больного или ситуации [3].

Как и в 2012 г., USPSTF продолжает рекомендовать проводить РАР-скрининг у женщин от 21 до 29 лет каждые 3 года. После 30 лет тест на вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска рекомендуется как альтернатива цитологическому исследованию или РАР-скринингу. Котест (цитология + ВПЧ) необязателен. До 21 года РШМ встречается крайне редко, поэтому скрининг в этом возрасте не показан в связи с очевидностью, что он не снижает уровень смертности. Рак прогрессирует очень медленно, а в возрасте до 21 года высока вероятность его регрессии, поэтому скрининг ведет к большему вреду, чем положительному эффекту. Кроме того, лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) II–III может повышать риск неблагоприятных исходов беременности [4]. По этой же причине не рекомендуется проводить ВПЧ-тестирование до 29 лет: в этой возрастной группе высока частота ложноположительных результатов в связи в транзитной ВПЧ-инфекцией.

Рекомендации изменены для женщин возрастной группы от 30 до 65 лет, поскольку доказано, что проведение цитологии (каждые 3 года) или ВПЧ-тестирования (каждые 5 лет) изолированно составляют закономерный баланс между преимуществами и ущербом от проведения указанных манипуляций. Выполнение комбинированного скрининга возможно каждые 5 лет. Женщины должны обсудить

с врачом способ обследования, который может быть лучшим для них. Скрининг с помощью только цитологического метода несколько менее чувствительный по сравнению с ВПЧ-тестированием для выявления CIN II–III. В то же время скрининг с применением ВПЧ увеличивает частоту последующих кольпоскопий при каждом положительном результате [3, 5].

Ко-тест не приводит к повышению частоты выявления CIN III или РШМ по сравнению с ВПЧ-тестированием [3].

После тотальной гистерэктомии скрининг не показан при отсутствии указаний в анамнезе на CIN III или цервикальный рак [3].

У женщин старше 65 лет проведение скрининга не рекомендовано при условии, что они подвергались адекватному обследованию до этого возраста и не имеют повышенного риска цервикального рака. Скрининг может быть продолжен при наличии повышенного онкологического риска (например, с предраковыми поражениями, или раком в анамнезе, или нарушениями в иммунной системе) либо при отсутствии указаний на адекватный предшествующий скрининг [6].

Рутинный скрининг должен быть продолжен в течение 20 лет после спонтанной регрессии или лечения предраковых поражений, даже если пациентка достигла 65 лет. Если скрининг уже прекращен, показаний для его возобновления у женщин старше 65 лет, в том числе при наличии нового полового партнера, нет [3]. Что касается интервала проведения цитологического скрининга или ВПЧ-тестирования, то частота более чем один раз в 3 года, или чаще 5 лет (для ВПЧ-тестирования), дает очень незначительные преимущества по сравнению с резким возрастанием негативных последствий от проведения манипуляций, включая затраты на дополнительные процедуры или лечение транзитных поражений.

CIN II–III должны быть пролечены с помощью эксцизии, ранние стадии рака – с помощью гистерэктомии или химиотерапии. Преимущество жидкостной цитологии по сравнению с традиционной нет. Цитологическое исследование при CIN II и CIN III – это менее чувствительный метод по сравнению с ВПЧ-тестированием [3]. У женщин моложе 20 лет CIN III выявляется менее чем в 0,2% случаев при 3,1% ложноположительных цитологических данных. Представленные рекомендации не распространяются на пациенток с CIN III или цервикальным раком, а также с нарушениями иммунной системы (например, с ВИЧ).

Вакцинация против ВПЧ не дает долгосрочных эффектов, поэтому нет убеждения, что она может снизить частоту цитологического обследования и ВПЧ-тестирования. Увеличение числа вакцинированных пациентов способно привести к снижению позитивной предсказательной ценности ВПЧ-тестирования и повышению ложноположительных результатов при общем снижении числа РШМ. Поэтому стратегия скрининга может быть пересмотрена [3].

Ущерб от скрининга может быть связан с повышением числа необоснованных вмешательств на шейке матки – увеличением числа петлевых эксцизий и хирургических пластик шейки матки, ассоциированных с последующими неблагоприятными исходами беременности (преждевременными родами). Многие предраковые поражения могут спонтанно регрессировать, другие, неактивные, медленно растущие, не будут представлять клинической ценности. Выявление и лечение таких поражений способно приводить к гипердиагностике [6].

Современные данные о жизненном цикле различных типов ВПЧ свидетельствуют об их пагубном воздействии на местный иммунитет. Блокируя антигенпрезентирующую функцию макрофагов, вирусные белки способствуют тому, что макрофаги не стимулируют представление антигена Т-клеткам. Такой механизм самозащиты позволяет вирусу существовать в клетке хозяина достаточно длительный период, необходимый для репликационного цикла. «Ускользание» вируса от иммунной системы, а также известное иммуносупрессивное действие ВПЧ обуславливают целесообразность применения и эффективность иммуномодуляторов [7].

Задачи терапии папилломавирусной инфекции (ПВИ) и ВПЧ-ассоциированных заболеваний [8]:

- Профилактика персистенции ПВИ и противорецидивная терапия.
- Удаление экзофитных кондилом и атипически измененного эпителия шейки матки или других локализаций.

Медикаментозное лечение ПВИ целесообразно проводить в режиме монотерапии на этапе персистенции ВПЧ либо начальных изменений эпителия шейки матки (CIN I). ПВИ на этапе CIN I может быть взята под контроль с помощью иммуностимулирующей и противовирусной терапии, которая патогенетически обоснована, так как происходит стимуляция локального иммунного ответа за счет активации натуральных киллеров [9].

Изопринозин (инозин пранобекс) – синтетическое комплексное производное пурина, обладающее иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. Инозин пранобекс состоит из двух компонентов: активного – 1,9-дигидро-9-бета-D-рибофуранозило-6Н-пурин-6-ОН; вспомогательного – соли 4-ацетамидо-бензойной кислоты с N, N-диметиламино-2-пропанолом. Считается, что второй компонент увеличивает доступность инозина для лимфоцитов [10].

Изопринозин восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, повышает бластогенез в популяции моноцитарных клеток, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, предупреждает снижение активности лимфоцитарных клеток под влиянием глюкокортикостероидов, нормализует включение в них тимидина. Изопринозин оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает продукцию иммуноглобулина G, интерферона (ИФН)- γ , интерлейкинов (ИЛ)-1 и ИЛ-2, снижает образование провоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов [10].

Помимо иммуностимулирующего Изопринозин оказывает неспецифическое противовирусное действие за счет ингибирования вирусной РНК и фермента дигидроптератсинтазы, участвующего в репликации некоторых вирусов. Изопринозин усиливает подавленный вирусами синтез мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышает продукцию лимфоцитов, обладающих противовирусными свойствами ИФН- α и ИФН- γ . Это приводит к остановке процесса формирования новых вирионов [10].

Важно, что у Изопринозина нет специфичности в отношении какого-либо конкретного типа ВПЧ, что позволяет назначить терапию независимо от типирования вируса и вирусной нагрузки. Это при одновременной нормализации функциональной активности макрофагов приводит к ускорению элиминации ПВИ.

Инозин пранобекс как метаболит пуринов полностью выводится через почки и не обладает плеiotропными свойствами. Это отличает его от синтетических или рекомбинантных цитокинов.

Препарат имеет широкий спектр противовирусной активности [7, 10].

В европейском руководстве по лечению дерматологических болезней Изопринозин входит в список рекомендованных препаратов для терапии остроконечных кондилом и бородавок. Он также присутствует в Российском протоколе ведения больных с инфекциями, передаваемыми половым путем [11].

Для терапии ПВИ Изопринозин применяется в режиме монотерапии 14–28 дней по 2 таблетки 3 раза в день [10]. Продолжительность лечения имеет решающее значение: плоский многослойный неороговевающий эпителий шейки матки является продолжением эпителия влагалища и состоит из 30–40 слоев клеток [12, 13]. Каждые 7 дней происходит обновление 10–15 слоев клеток [14], и в среднем полный цикл обновления эпителия может составлять около 28 дней. Таким образом, обновление эпителия и элиминация вируса происходят под прикрытием медикамен-

тозной терапии, препятствующей его распространению и дальнейшей интеграции.

Двадцативосьмидневный курс Изопринозина соответствует естественному циклу обновления эпителия и способствует элиминации ВПЧ. При 28-дневном курсе лечения элиминация вируса у 93,7% больных была отмечена в течение 6 мес. Данный подход демонстрирует необходимость активной тактики при ведении пациенток с начальными поражениями эпителия шейки матки, ассоциированными с ВПЧ [7].

Результаты такой успешной терапии основаны на преимуществах препарата инозин пранобекс перед другими иммуномодуляторами, которые заключаются в следующих аспектах:

- 1) иммуномодулирующем действии в отношении различных звеньев иммунной системы;
- 2) противовирусном действии, связанном с нарушением репликации вирусных белков и снижением вирусной нагрузки;
- 3) ускорении элиминации ПВИ. Кроме того, необходимо понимать клиническую значимость 28-дневного курса терапии и ценность эффективной коммуникации «врач–пациент» [7].

После интеграции ВПЧ в ДНК клетки-хозяина обязательно удаление атипичных изменений эпителия шейки матки или других локализаций. Тем не менее профилактика персистенции и противовирусное лечение – важный компонент комбинированной терапии, потому что в ходе хирургического лечения возможно неполное иссечение участков CIN как со стороны экзоцервикса, так и со стороны эндоцервикса. Положительный край резекции – гистологически определяемая неоплазия в крае резецированной зоны трансформации или конуса – встречается в 5–48%, причем значительно чаще со стороны эндоцервикса из-за невозможности визуального контроля. Рецидив при положительном крае резекции развивается у каждой 3–4-й больной [15].

По данным исследования G.Sadoul и соавт., назначение Изопринозина позволяет повысить эффективность лазеротерапии цервикальных и вульвовагинальных кондилом до 100% [16].

В другом клиническом исследовании назначение противовирусного препарата Изопринозин до операции сопровождается значительным снижением активности вируса ВПЧ 16 и 18-го типов, определяемых при ПЦР-диагностике. При этом уже после первого курса лечения тест на ВПЧ-инфекцию отрицательный у 77,8% больных [17].

Результаты данных исследований еще раз подчеркивают необходимость противовирусного лечения как ключевого компонента комбинированной терапии ВПЧ, так как персистенция вируса является ключевым фактором для возникновения рецидива заболевания.

Эффективность инозина пранобекса отмечена как при клинической, так и при субклинической форме ПВИ (остроконечных кондиломах и CIN). При CIN препарат оказывается эффективным как на ранних стадиях, в том числе в качестве монотерапии, так и на поздних стадиях в составе комбинированной лекарственной и деструктивной терапии [17]. В комбинации с деструктивным лечением поражений шейки матки, вызванных ПВИ, препарат снижает частоту рецидивов в 3 раза [18].

Схема приема препарата Изопринозин [10]:

- При ПВИ взрослым препарат назначают по 2 таблетки 3 раза в день, детям – по 1/2 таблетки на 5 кг массы тела в сутки в 3–4 приема в течение 14–28 дней в виде монотерапии.
- При рецидивирующих остроконечных кондиломах взрослым препарат назначают по 2 таблетки 3 раза, детям – по 1/2 таблетки на 5 кг массы тела в сутки в 3–4 приема в день либо в качестве монотерапии или в комбинации с хирургическим лечением в течение 14–28 дней, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалами в 1 мес.
- При дисплазии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней, далее проводят 2–3 аналогичных курса с интервалом в 10–14 дней.

Таким образом, Изопринозин, имеющий двойное действие, может быть признан оптимальным вариантом лечения ПВИ.

Литература/References

1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G et al. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2017 (October 7, 2016).
2. National Cancer Institute (NCI). Cancer Stat Facts: cervical cancer. NCI website. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>. This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed June 28, 2018.
3. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU et al. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018; 320 (7): 687–705. DOI: 10.1001/jama.2018.10400
4. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraña M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol* 2012; 120 (5): 1117–23. DOI: <http://10.1097/AOG.0b013e31826e4609>
5. Kim JJ, Burger EA, Regan C, Sy S. Screening for Cervical Cancer in Primary Care: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Aug. US Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews.
6. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU et al. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force: Evidence Synthesis No. 158. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2018. AHRQ publication 15-05224-EF-1.
7. Кедрова АГ, Леваков СА, Челнокова НН. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Акуш. и гинекол.* 2014; 8. / Kedrova AG, Levakov SA, Chelnokova NN. Optimizatsiia medikamentoznoi terapii nachal'nykh povrezhdenii epiteliia sbeiki matki, assotsirovannykh s virusom papillomy cheloveka. *Akush. i ginekol.* 2014; 8. [in Russian]
8. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Под ред. С.И.Роговской, Е.В.Луговой. М.: StatusPraesence, 2014. [in Russian]
9. Amador-Molina A, Hernández-Valencia JF, Lamoyi E et al. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. *Viruses* 2013; 5 (11): 2624–42. DOI: 10.3390/v5112624
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Изопринозин. / *Instruktsiia po meditsinskoi primeneniui lekarstvennogo preparata Izoprinozin.* [in Russian]
11. Кисина В.И., Воробьев П.А. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: НьюДиамед, 2011. / Kisina VI, Vorob'ev PA. *Protokoly vedeniia bol'nykh. Infektsii, peredavaemye polovym putem.* М.: N'udiamed, 2011. [in Russian]
12. Berek J, Novak E, Berek and Novak's Gynecology, 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; p. 548.
13. Hafez ES, Kenemans P. Atlas of Human Reproduction By Scanning Electron Microscopy. Springer Science & Business Media, 2012.
14. Hillery AM, Park K. Drug Delivery: Fundamentals and Applications, Second Edition. CRC Press, 2016.
15. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. / Rogovskaia SI. *Prakticheskaia kol'poskopiia.* М.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
16. Sadoul G, Beuret T. Treatment of cervical and vulvar condyloma with CO2 laser combined with an immunostimulant [in French]. *Rev Franaise Gynecol Obstet* 1984; 79 (11): 681–4.
17. Кедрова АГ, Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. *Гинекология.* 2005; 7 (3): 170–3. / Kedrova AG, Podistov JuI, Kuznetsov VV. i dr. *Rol' protivovirusnoi terapii v kompleksnom lechenii bol'nykh epiteliial'nymi displaziiami i preinvazivnym rakom sbeiki matki.* *Gynecology.* 2005; 7 (3): 170–3. [in Russian]
18. Роговская С.И., Теребнева Л.И. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени. *Акуш. и гинекол.* 2013; 2: 139–43. / Rogovskaia SI, Terebneva LI. *Klinicheskie aspekty ploskokletchnykh intraepiteliial'nykh porazhenii nizkoj stepeni.* *Akush. i ginekol.* 2013; 2: 139–43. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дубровина Светлана Олеговна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ РНИИАП, ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: s.dubrovina@gmail.com

Ардинцева Оксана Александровна – аспирант ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: ardintsevadoc@yandex.ru

Красильникова Лилия Викторовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог КДЦ «ДА ВИНЧИ». E-mail: cool.dalida2014@yandex.ru

Варичева Марианна Владимировна – врач акушер-гинеколог гинекологического отделения МБУЗ «ГБ №20 г. Ростова-на-Дону»

Африкьян Олег Артурович – студент ФГБОУ ВО РостГМУ