

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЦЕРВИЦИТА У ЖЕНЩИН

Л.И. МАЛЬЦЕВА¹, Л.Н. ФАРРАХОВА²

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Россия

²Медицинский центр ООО «Медицина красоты», Казань, Россия

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить возможности диагностики и лечения хронического цервицита у женщин с ВПЧ-инфекцией в зависимости от биомаркеров пролиферации и канцерогенеза эпителия шейки матки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. У 245 женщин с хроническим ВПЧ-цервицитом и у 20 здоровых женщин изучены соотношение метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1 и 16α-ОНЕ1 в моче (с помощью тест-системы Estramet) и экспрессия белка p16ink4-α в эпителии шейки матки иммуноцитохимическим методом. У 30 больных для лечения ВПЧ-цервицита использован комплекс препарата промисан с α-интерфероном или панавиром, еще 30 пациенток получали только панавир или α-интерферон.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлена прямая связь экспрессии онкобелка p16ink4α и низкого показателя соотношения 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 с длительной персистенцией ВПЧ и прогрессирующим течением патологии шейки матки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Комплексное лечение в течение 6 мес препаратом промисан и противовирусными средствами привело к нормализации обмена метаболитов эстрогенов, элиминации ВПЧ и регрессии воспалительной реакции и CIN I–II до цитологической нормы у 86,7–93,3% женщин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус папилломы человека, цервицит, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, p16ink4α, метаболиты эстрогенов 2-гидроксиэстрон и 16α-гидроксиэстрон, индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н.

Возможности терапии ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита у женщин.

Акушерство и гинекология. 2017; 6;

<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6>

POSSIBILITIES OF THERAPY FOR HPV-ASSOCIATED CHRONIC CERVICITIS IN WOMEN

L.I. MALTSEVA¹, L.N. FARRAKHOVA²

¹Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Kazan 420012, Mushtari str. 11, Russia

²Medical Center, ООО «Meditsina Krasoty» (The Medicine of Beauty), Kazan 420012, Mushtari str. 11, Russia

OBJECTIVE. To study the possibilities of the diagnosis and treatment of chronic cervicitis in women with human papillomavirus (HPV) infection in relation to the biomarkers of proliferation and carcinogenesis in the cervical epithelium.

SUBJECTS AND METHODS. 245 female patients with HPV-associated chronic cervicitis and 20 healthy women were examined for the ratio of the urinary estrogen metabolites 2-OHE1 to 16α-OHE1 (Estramet test system) and the expression of p16ink4α in the cervical epithelium by immunocytochemical assay. For the treatment of HPV-associated cervicitis, 30 patients used a combination of promisan and interferon-α or Panavir; 30 more patients received only Panavir or interferon-α.

RESULTS. The oncoprotein p16ink4α expression and the low 2-OHE1/16α-OHE1 ratio were found to be directly related to the long-term persistence of HPV and the progressive course of cervical pathology.

CONCLUSION. Six-month combination treatment with promisan and interferon-α led to normalization of the exchange of the estrogen metabolites, the elimination of HPV, and regression of an inflammatory response from CIN I-II to the cytological normal value in 86.7–93.3% of the women.

KEY WORDS: human papillomavirus, cervicitis, cervical intraepithelial neoplasia, p16ink4α, estrogen metabolites 2-hydroxyestrone and 16α-hydroxyestrone, indole-3-carbinol, epigallocatechin-3-gallate.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Maltseva L.I., Farrakhova L.N. Possibilities of therapy for HPV-associated chronic cervicitis in women.

Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2017; 6 (in Russian);

<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6>

Сведения об авторах:

Мальцева Лариса Ивановна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Казанской государственной медицинской академии – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО. Адрес: 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11. Телефон: 8 (905) 314-40-51. E-mail: laramalc@mail.ru

Фаррахова Лилия Наилевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог медицинского центра ООО «Медицина красоты».

Адрес: 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11. Телефон: 8 (937) 613-28-84. E-mail: lifara@mail.ru

About the authors:

Maltseva Larisa Ivanovna, doctor of medical sciences, Professor, Head of Department of obstetrics and gynecology № 1 Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education. 420012, Russia, Kazan, Mushtari str. 11. Tel.: +79053144051. E-mail: laramalc@mail.ru

Farrakhova Liliya Nailевна, candidate of medical sciences, obstetrician-gynecologist of Medical Center, ООО "Meditsina Krasoty" (The Medicine of Beauty). 420012, Russia, Kazan, Mushtari str. 11. Tel.: +79376132884. E-mail: lifara@mail.ru



Хронический цервицит (ХЦ) с персистирующей папилломавирусной инфекцией приобретает особое значение из-за высокого риска развития неопластических процессов и рака шейки матки [1–4]. Вирус папилломы человека (ВПЧ) считается самой распространенной из всех инфекций, передающихся половым путем (ИППП), и выявляется у 82% сексуально активного населения [5, 6]. Ежегодно во всех странах регистрируется более 500 тысяч новых случаев рака шейки матки, свыше 300 тысяч женщин умирают от этого заболевания [7, 8]. При поражении высокоонкогенными типами ВПЧ может иметь место интеграция вирусного генома в геном инфицированной эпителиальной клетки, что приводит к продукции вирусных онкогенов и онкобелков [9]. Один из них – онкобелок E7, воздействуя на клеточный цикл, вызывает неконтролируемую пролиферацию зараженных ВПЧ клеток и гиперэкспрессию белка p16ink4-а. Гиперэкспрессия онкопротеина p16ink4-а и его накопление в цитоплазме позволяют на доклиническом этапе выявить предраковые состояния и самые ранние формы рака шейки матки [10–13].

В настоящее время общепризнано участие метаболитов эстрогенов в развитии неопластических процессов в тканях шейки матки и в повреждении ДНК. У здоровых пациентов концентрация 2-гидроксиэстронов (2-ОНЕ1) должна превышать концентрацию 16α-гидроксиэстронов (16α-ОНЕ1) как минимум в 2 раза [14]. Установлено, что при персистенции ВПЧ в цервикальном эпителии образуется аномально высокое количество 16α-ОНЕ1, который является сильным агонистом эстрадиола и ковалентно связывается с рецепторами эстрогена. При этом блокируется апоптоз, усиливается клеточная пролиферация и

стимулируется экспрессия онкогена E7, ответственного за опухолевую трансформацию клеток. Вторым метаболит – 2-ОНЕ1 является слабым агонистом эстрадиола и не оказывает пролиферативного действия, а, по некоторым данным, даже блокирует пролиферацию. В результате в тканях шейки матки формируется порочный круг, когда агрессивный метаболит 16α-ОНЕ1 создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка E7. Чрезвычайно важно определение онкогенного потенциала вируса у женщин с хроническим цервицитом и ВПЧ-инфекцией, поскольку именно это позволяет сделать выбор между консервативной или оперативной тактикой лечения.

Целью исследования стало изучение возможности дифференцированного подхода к диагностике и лечению ХЦ у женщин с ВПЧ-инфекцией в зависимости от биомаркеров пролиферации и канцерогенеза эпителия шейки матки – белка p16ink4-а и соотношения метаболитов 2-гидроксиэстронов и 16α-гидроксиэстронов.

Материал и методы исследования

Всего в исследовании приняли участие 265 женщин: 245 с хроническим цервицитом и 20 здоровых. Они были распределены в три группы – основную, группу сравнения и контрольную. Основная группа, состоящая из 167 вирус-позитивных пациенток, по характеру течения инфекционного процесса была разделена на две подгруппы: в первую вошли 77 женщин с хронической персистирующей ВПЧ-инфекцией, во вторую – 90 с транзитной формой ВПЧ-инфекции (в процессе наблюдения произошла элиминация вируса). Группа сравнения состояла из 78 женщин с хроническим цервицитом и

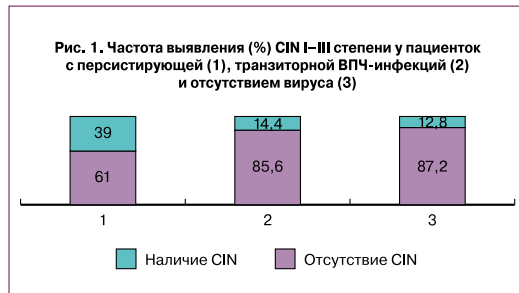
отрицательным результатом ВПЧ, контрольная – из 20 здоровых женщин. Пациенткам проводили комплексное клинико-лабораторное обследование, бактериоскопическое и микробиологическое исследование отделяемого цервикального канала. Для обнаружения хламидий, микоплазм, уреоплазм, вируса простого герпеса, цитомегаловируса, высокоонкогенных и низкоонкогенных типов ВПЧ использовали метод полимеразной цепной реакции с генотипированием вирусов ВПЧ. Применяли также цитологические методы: традиционную и жидкостную цитологию мазков из экзо- и эндоцервикса, гистологическое исследование биоптатов шейки, иммуноцитохимическое исследование экспрессии белка p16ink4-а с экзо- и эндоцервикса на основе жидкостной цитологии, количественное определение метаболитов эстрадиола 2-ОНЕ1 и 16α-ОНЕ1 в утренней порции мочи методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы Estramet. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Excel MS Office XP. Для качественных переменных рассчитывались абсолютные и относительные (%) величины. Для оценки достоверности различий в группах применяли непараметрический критерий χ^2 . Оценку достоверности различия величин исследованных показателей осуществляли по t-критерию Стьюдента для несвязанных совокупностей (достоверность при уровне значимости $p < 0,05$). Сила ассоциаций с риском развития персистенции ВПЧ-инфекции оценивалась в значениях показателя соотношения шансов (odds ratio, OR) по формуле: $OR = (a*d)/(b*c)$, где a – число индивидуумов с наличием данного маркера в исследуемой группе; b – число индивидуумов с отсутствием данного маркера в исследуемой группе; c – число индивидуумов с наличием данного

маркера в контрольной группе; d – число индивидуумов с отсутствием данного маркера в контрольной группе. Соотношение шансов указано с 95% доверительным интервалом. Границы доверительного интервала вычисляли по методу Katz. $OR = 1$ рассматривали как отсутствие ассоциации, $OR > 1$ – как положительную ассоциацию («фактор повышенного риска») и $OR < 1$ – как отрицательную ассоциацию («фактор пониженного риска»).

Результаты исследования и их обсуждение

При обследовании 245 женщин репродуктивного возраста с верифицированным хроническим цервицитом (средний возраст – $28,9 \pm 0,62$ года) выявлены клинические особенности заболевания в зависимости от инфицированности ВПЧ экзо- и эндоцервикса. Анализ генотипирования ВПЧ позволил установить качественную составляющую ВПЧ-тестирования шейки матки. Как в первой, так и во второй подгруппе установлено преобладание ВПЧ 16-го типа (28,6 и 22,2% соответственно, $p < 0,05$). У больных с персистирующим течением наряду с доминированием ВПЧ 16-го типа отмечена высокая частота вирусов 52-го и 45-го типов (16,9 и 15,6% соответственно) в отличие от женщин с транзитной формой, у которых обнаруживались вирусы 31-го (14,4%), 45-го и 52-го (10%) типов. ВПЧ 6-го типа превалировал у женщин первой подгруппы (32,5%) по сравнению со второй (16,7%).

Сочетанное инфицирование шейки матки различными типами ВПЧ установлено у 40% больных с персистирующим и у 18% с транзитным течением заболевания, при этом 16-й и 18-й генотипы обнаружены у 7,8% пациенток с персистенцией ВПЧ, тогда как у женщин с транзитной инфекцией ни од-



ного случая такой ассоциации не выявлено. Достоверно чаще 16-й и 45-й типы наблюдали у 9,1% женщин первой подгруппы и только у 2,2% женщин второй ($p < 0,05$). Сочетание ВПЧ 16-го и 52-го типов регистрировали у 7,8% женщин с хроническим течением инфекции и у 1,1% – с транзитным.

Проведенные исследования микрофлоры цервикального канала показали, что у пациенток с персистирующей формой ВПЧ-инфекции хронический цервицит протекал на фоне ИППП и условно-патогенных возбудителей достоверно чаще, чем у больных с транзитным течением.

ВПЧ-инфекция сочеталась с хламидиями у 23,4% женщин I подгруппы и лишь у 10% – II подгруппы и у 7,7% – группы сравнения ($p < 0,05$). Наличие хламидийной инфекции коррелировало с 16-м ($r = 0,42$; $p < 0,05$), 45-м ($r = 0,63$; $p < 0,05$) и 33-м ($r = 0,46$; $p < 0,05$) типами ВПЧ. С одинаковой частотой (33,2%) во всех группах обнаруживались уреаплазмы и микоплазмы.

Доминирующим по частоте инфекционным фактором оказались грибы *Candida*, которые обнаруживались у 33,8% больных хро-

нической ВПЧ-инфекцией и в 2 раза реже при транзитной форме ($p < 0,05$). Трихомонадная инфекция чаще выявлялась у пациенток I подгруппы (11,7%) по сравнению со II подгруппой (6,7%). Среди ассоциантов ВПЧ в цервикальном биотопе у больных с персистирующим течением преобладали также: ВПГ II типа (14,3%), *Gardnerella vaginalis* (25,9%), *Staphylococcus saprophyticus u aureus* (33,8 и 14,3% соответственно), *Escherichia coli* (20,8%), *Klebsiella pneumoniae* (16,9%), *Proteus spp.* (13%) на фоне снижения *Lactobacillus spp.* (24,7%) и *Bifidobacterium spp.* (33,8%).

Анализ данных кольпоскопии у больных с хроническим цервицитом и персистенцией ВПЧ установил частую регистрацию аномальных кольпоскопических признаков (79,3%). Сочетания нескольких аномальных кольпоскопических картин (ацетобелого эпителия, мозаики, пунктации, йод-негативного эпителия) выявлены чаще в I подгруппе (63,6%) по сравнению со II подгруппой (32,2%; $p < 0,05$). Остроконечные кондиломы шейки матки были обнаружены у 7,8% больных I и у 1,1% II подгруппы. Морфологический раздел исследования включал использование традиционной и жидкостной цитологии цервикальных мазков, иммуноцитохимического исследования экспрессии p16ink4a в эпителии шейки матки и морфологического исследования биоптатов шейки. Оказалось, что у женщин II подгруппы основной группы и группы сравнения определялась только картина воспаления,

тогда как у больных I подгруппы с хронической ВПЧ-инфекцией в 39% случаев была выявлена CIN I–III степени (рис. 1).

Сравнительный анализ данных традиционной и жидкостной цитологии мазков с экто- и эндоцервикса показал наличие дисплазии шейки матки I степени в 1,5 раза, II степени – в 1,3 раза и III степени – в 2,5 раза чаще при жидкостной цитологии по сравнению с традиционной, что подтверждает информативность жидкостной цитологии.

По данным иммуноцитохимического исследования, экспрессия p16ink4a в эпителии шейки матки оказалась положительной у 6 женщин из 34 больных с наличием CIN и персистенцией ВПЧ (у 2 – с CIN I, у 2 – с CIN II, у 2 – с CIN III).

Положительные результаты определения p16ink4a коррелировали с сочетанной ВПЧ-инфекцией высокого риска – 16-го ($r = 0,8$; $p < 0,05$), 18-го ($r = 0,54$; $p < 0,05$), 45-го ($r = 0,65$; $p < 0,05$) типов, что определяет прямую связь выявления онкобелка с активностью высокоонкогенных типов ВПЧ. Следует отметить, что у двух p16-позитивных пациенток с персистенцией ВПЧ и CIN I после проведенной электроэксцизии шейки диагноз CIN I был подтвержден, тогда как у другой была обнаружена CIN III. В табл. 1 представлены результаты сопоставления цитологических и морфологических картин у p16-позитивных больных.

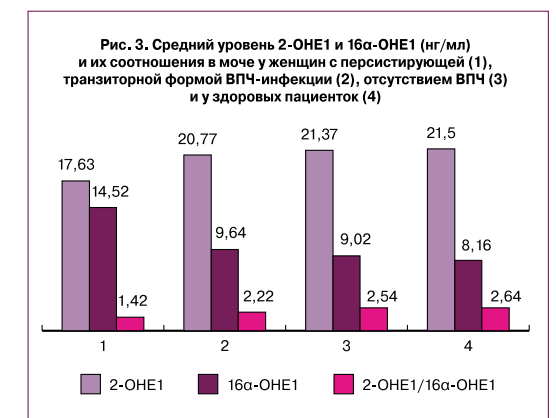
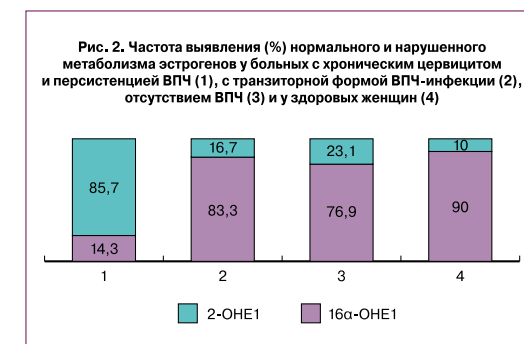
Таким образом, наличие белка p16ink4a отражает действительный риск прогрессии поражений шейки матки под действием вируса папилломы человека. Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин с транзитной формой ВПЧ-инфекции гистологически верифицирована CIN I в 9 случаях (16,3%). После стандартного лечения цервицита CIN I не обнаруживалась, то есть стойкие плоскоклеточные интраэпителиальные поражения исключают транзитную форму ВПЧ-инфекции.

Исследование метаболитов эстрогенов в моче у наблюдаемых женщин показало, что гиперпродукция 16 α -ОНЕ1 имеется у 85,7% больных с хроническим цервицитом и персистирующей ВПЧ-инфекцией, при цервиците и отсутствии ВПЧ – у 23,1%, транзитной ВПЧ-инфекции – у 16,7% пациенток и у 10% здоровых женщин ($p < 0,001$) (рис. 2).

При анализе показателей метаболитов эстрогенов было отмечено, что средние цифры соотношения 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 у здоровых женщин контрольной группы составили $2,64 \pm 0,16$. В I подгруппе больных с персистенцией ВПЧ показатель 2-ОНЕ1 оказался равным $17,63 \pm 1,85$ нг/мл, 16 α -ОНЕ1 – $14,52 \pm 1,31$ нг/мл, что привело к уменьшению соотношения 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 до $1,42 \pm 0,2$ (рис. 3). Уровни соотно-

Таблица 1. Сопоставление цитологических и морфологических результатов исследования шейки матки у p16-позитивных женщин (n=6)

Цитологические изменения мазков с экто- и эндоцервикса			Морфологическое исследование биоптатов шейки матки		
До электроэксцизии шейки матки	CIN I	2	После электроэксцизии шейки матки	CIN III	1
	CIN II	2		CIN III	1
	CIN III	2		CIN III	2



шений метаболитов у пациенток с транзиторной формой ВПЧ-инфекции и больных с цервицитом без ассоциации с ВПЧ находились в пределах нормальных значений. Соотношение метаболитов эстрогенов, составлявшее менее 1,0, наблюдалось у 19 (24,7%) пациенток I подгруппы, причем у пяти из шести р16-позитивных женщин. При этом была обнаружена связь «экстремально

низкого» уровня соотношения метаболитов эстрадиола ($0,45 \pm 0,18$) с положительными результатами экспрессии онкобелка p16ink4a ($r=0,49$; $p<0,05$). Следует отметить, что для женщин с указанным уровнем соотношения метаболитов эстрадиола была характерна неудовлетворительная кольпоскопическая картина со значительными поражениями в виде участков плотного ацетобелого эпителия и грубой пунктации. Нередко в этих случаях выявлялась и хламидийная инфекция.

Таким образом, показатель соотношения метаболитов 2-ОНЕ1 к 16α-ОНЕ1 в сочетании с грубой аномальной кольпоскопической картиной эпителия шейки матки является объективным маркером прогрессирования неопластических изменений и требует активной тактики лечения таких больных.

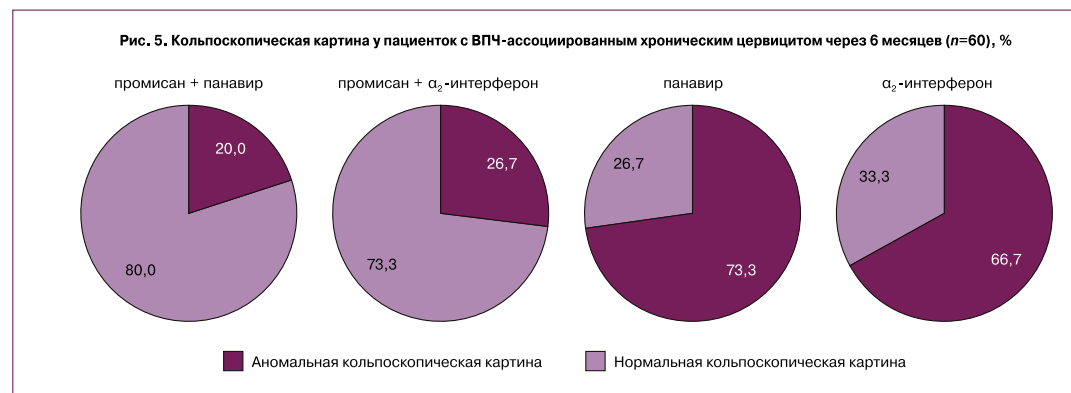
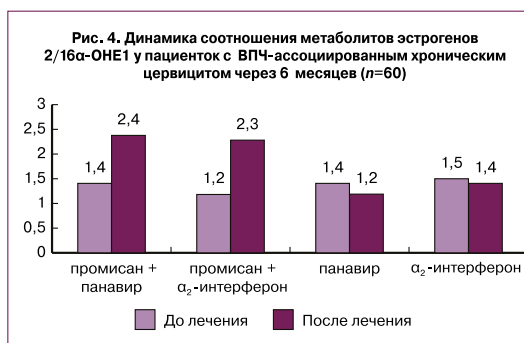


Таблица 2. Динамика средней концентрации метаболитов эстрогенов у больных с ВПЧ-ассоциированным хроническим цервицитом до и после лечения

Метаболиты эстрогенов		2-ОНЕ1, нг/мл	16α-ОНЕ1, нг/мл	2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1
промисан и панавир (n=15)	до лечения	17,63±0,25	14,52±0,1	1,42±0,14
	после лечения	22,2±0,31*	9,52±0,*	2,36±0,16*
промисан и α ₂ -интерферон (n=15)	до лечения	16,74±0,17	14,64±0,12	1,22±0,13
	после лечения	21,5±0,27*	9,61±0,17*	2,25±0,18*
панавир (n=15)	до лечения	17,37±0,21	13,92±0,21	1,38±0,12
	после лечения	17,44±0,23	14,37±0,24	1,24±0,19
α ₂ -интерферон (n=15)	до лечения	16,95±0,19	12,84±0,18	1,53±0,16
	после лечения	16,68±0,15	13,11±0,21	1,39±0,19

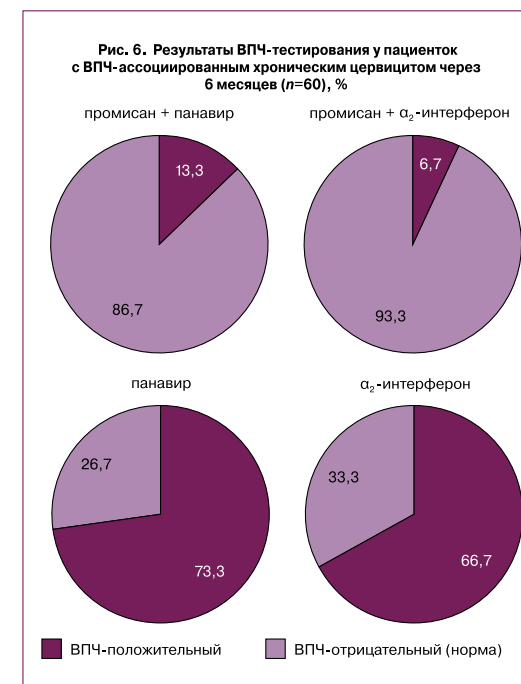
*Достоверность разницы $p<0,05$.

Детальный анализ показал, что снижение показателя соотношения метаболитов эстрогенов усугубляется рядом факторов: курением, отягощенной наследственностью по раку шейки матки, сопутствующей хламидийной инфекцией, медицинскими абортными, хроническим эндометритом, то есть отмечается у женщин, относящихся к группе риска рака шейки. Установлена достоверная связь этих факторов с низкими показателями соотношения метаболитов эстрогенов. Возможно, нарушение обмена метаболитов определяет формирование факторов риска рака шейки матки. Как было отмечено, 6 женщинам с позитивной реакцией на p16ink4a, независимо от степени CIN, была проведена электроэксцизия шейки матки с целью расширенной биопсии и лечения. Остальным 60 больным проводилось лечение выявленных инфекций в комбинации с противовирусными препаратами и нормализацией биоценоза. Эпигенетическая терапия препаратом промисан

дополнила основной курс лечения у 30 женщин, имеющих персистирующую форму вирусной инфекции и нарушенный обмен метаболитов эстрогенов. В состав промисана входят индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, минеральный премикс, способные нормализовать обмен метаболитов, оказать противовоспалительный и антипролиферативный эффекты и усилить действие противовирусных препаратов [14].

Для оценки эффективности действия промисана 15 больных с ВПЧ-ассоциированным цервицитом были пролечены комбинацией данного препарата внутрь по 2 капсулы 2 раза в день с панавиром в свечах вагинально в течение 10 дней. Еще 15 больных применяли комбинацию промисана с α₂-интерфероном вагинально по рекомендуемым схемам. Для сравнения 15 женщин получали только панавир и 15 – только α₂-интерферон. Пациентки были сопоставимы по возрасту, экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологическому анамнезу, характеру воспалительного процесса, результатам ВПЧ-тестирования, кольпоскопического и цитологического методов исследования с вероятностью более 95%. На протяжении всего исследования женщины использовали барьерные методы контрацепции и вели дневник, в котором отмечали побочные эффекты терапии, их выраженность и продолжительность.

Через 6 месяцев лечения анализ результатов кольпоскопического исследования показал, что наиболее значимые позитивные изменения в равной степени наблюдались у женщин, принимавших промисан в сочетании с панавиром или с α₂-интерфероном: кольпоскопическая картина отвечала норме у 12 (80,0%) и 11 (73,3%) пациенток соответственно.



У больных, получавших только панавир в составе комплексной терапии, нормализации кольпоскопической картины удалось добиться у 4 (26,7%), среди получавших только α_2 -интерферон – у 5 (33,3%).

Оценка заключений цитологического исследования шейки матки показала, что CIN I и CIN II после проведенного лечения промисаном и панавиром регрессировали у всех пациенток, в то время как после лечения промисаном и α_2 -интерфероном цитологическая картина нормы наблюдалась у 2 женщин с CIN I (1,3%), а CIN II (p16ink4a негативная), выявленная у одной пациентки, регрессировала до CIN I степени. Из 12 больных с цитологическим диагнозом «воспаление» после лечения комбинацией промисаном с панавиром или с α_2 -интерфероном физиологическая норма отмечена у 11 (91,7%) и только у 5 (33,3%) не получавших промисан.

Спустя 6 месяцев после терапии промисаном и панавиром анализ ПЦР на ВПЧ в соскобе цервикального канала выявил элиминацию вирусов у 13 (86,7%) пациенток, что подтверждено клинико-лабораторным выздоровлением. Сочетание 16-го и 58-го типов сохранилось у 2 женщин с цитологической картиной воспаления. ВПЧ-тестирование, проведенное у женщин, получавших комбинацию промисана с α_2 -интерфероном, выявило элиминацию вирусов у 14 (93,3%) и персистенцию 16-го типа ВПЧ в сочетании с 18-м и 33-м типами у 1 больной.

Из 15 больных, получавших панавир без комбинации с промисаном, элиминация вируса зафиксирована у 4 (26,7%), при использовании только α_2 -интерферона – у 5 (33,3%). Лечение комбинацией промисана и повторного курса α_2 -интерферона было продолжено у всех больных с недостаточной эффективностью проведенной терапии.

Иммуноферментный анализ, проведенный после 6 месяцев лечения, показал, что нормализации соотношения метаболитов эстрадиола удалось добиться у 13 (86,7%) женщин, получавших промисан с панавиром, и у 14 (93,3%) получавших промисан с α_2 -интерфероном. Средний индекс соотношения достоверно двукратно увеличился и составил $2,36 \pm 0,16$ и $2,25 \pm 0,18$ соответственно (табл. 2).

Необходимо отметить, что у женщин с регрессией дисплазии шейки матки, достигнутой в результате лечения, наблюдалось значительное изменение концентраций метаболитов эстрадиола в сторону резкого снижения агрессивного метаболита 16 α -ОНЕ1. В то же время нормализация соотношения метаболитов эстрадиола не выявлена ни у одной женщины, пролеченной панавиром и α_2 -интерфероном без промисана. У таких пациенток, напротив, установлена тенденция к снижению показателя индекса 2ОНЕ1/16 α -ОНЕ1. При использовании промисана частота побочных эффектов составляла около 8%. Сообщалось о тошноте и недомогании у 4,1%, кожных аллергических реакциях – у 1,2%, болях в эпигастрии – у 1,7%, головной боли – у 1% пациенток. Следует отметить, что нежелательные явления были минимальными и не носили стойкого характера.

Таким образом, при использовании комбинации эпигенетического препарата промисан в сочетании с панавиром или α_2 -интерфероном у пациенток с персистирующей ВПЧ-инфекцией и хроническим цервицитом была обнаружена высокая частота регрессии CIN и воспалительных явлений до цитологической нормы, элиминации ВПЧ и нормализации уровня метаболитов эстрадиола, что свидетельствует о высокой клинической эффективности данной схемы лечения.

Заключение

Клиническая картина персистирующего ВПЧ-ассоциированного цервицита характеризуется проявлениями в виде диспареунии у 10,4% больных, зуда и жжения во влагалище – у 20,8%, наличия остроконечных кондилом шейки матки и влагалища – у 38,9% пациенток. Хронический ВПЧ-индуцированный цервицит связан с медицинским абортom в анамнезе у 38,9%, неразвивающейся беременностью – у 15,6%, хроническим эндометритом – у 18,2%, бесплодием – у 11,7% и миомой тела матки – у 9,1% женщин. Особенностью микрофлоры цервикального канала при ВПЧ-ассоциированном цервиците является преобладание высококоогенных типов ВПЧ 16, 52, 45, 31 в ассоциации с хламидиями, выявленными у 23,4% женщин, грибами *Candida* – у 33,8%, вирусом герпеса – у 14,3%, трихомонадами – у 11,7% и бактериальной флорой *Staphylococcus saprophyticus* и *aureus* – у 48,1%, *E. coli* – у 20,8% больных.

Белок p16ink4a определяется у 4,6% пациенток с хроническим ВПЧ-ассоциированным цервицитом на фоне цервикальной интраэпителиальной неоплазии, степень тяжести которой может быть различна, при этом аномальная кольпоскопическая картина регистрируется у 79,3% больных. При экспрессии онкобелка p16in кольпоскопические изменения носят характер картины значительного поражения эпителия шейки матки – ацетобелого эпителия, пунктации, мозаики или их сочетаний.

Хронический цервицит с персистирующей ВПЧ-инфекцией сопровождается сниженными показателями соотношения метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 в моче в среднем до $1,42 \pm 0,2$, что в 2 раза ниже, чем у здоровых женщин. К факторам, усугубля-

ющим снижение показателя соотношения метаболитов эстрогенов наряду с приемом оральных контрацептивов, курением, миомой тела матки относится и сопутствующая ВПЧ-инфекция микрофлора: при ассоциации с хламидиями индекс соотношения метаболитов эстрогенов снижен в 4,4 раза, с трихомонадной инфекцией – в 2 раза.

Нормализация обмена эстрогенов путем использования комбинации препарата промисан в комплексной терапии получена у 86,7% больных хроническим ВПЧ-ассоциированным цервицитом.

Применение препарата промисан привело к повышению эффективности действия неспецифических противовирусных препаратов: регрессии воспалительной реакции и нетяжелых форм CIN до цитологической нормы у 86,7%, элиминации вируса папилломы человека у 93,3% женщин. Полученные данные свидетельствуют о возможности консервативной терапии персистирующих форм ВПЧ-инфекции, обусловленной высококоогенными типами ВПЧ, при цервиците у женщин. Результаты проведенного исследования подтвердили эффективность применения препарата промисан для лечения больных с CIN I-II при продолжительности курса лечения 6 месяцев (и более, если эффект недостаточен), что согласуется с имеющимися данными [14, 15].

Применение эпигенетической терапии препаратом промисан, содержащим индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, в сочетании с противовирусными средствами патогенетически обосновано для лечения персистирующей ВПЧ-инфекции при хроническом цервиците и имеет перспективы для профилактики и лечения более тяжелых ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки.

Литература/References

1. Jakobsson M., Pukkala E., Paavonen J., Tapper A.M., Gissler M. Cancer incidence among Finnish women with surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia, 1987–2006. *Int. J. Cancer*. 2011; 128(5): 1187-91.
2. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический цервицит и хронический эндометрит: общие аспекты патогенеза и патогенетической терапии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; 12(6): 40-5. [Unanyan A.L., Kossovich Yu.M. Chronic cervicitis and chronic endometritis: general aspects of pathogenesis and pathogenetic therapy. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2012; 12(6): 40-5. (in Russian)]
3. Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н., Ахметзянова А.В., Нигматуллина Н.А. Оценка ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита как фактора риска развития рака шейки матки. *Практическая медицина*. 2012; 9: 73-6. [Maltseva L.I., Farrakhova L.N., Ahmetzyanova A.V., Nigmatullina N.A. Assessment of HPV-associated chronic cervicitis as a risk factor for cervical cancer. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 9: 73-6. (in Russian)]
4. Shen X.H., Liu S.H. Human papillomavirus genotypes associated with mucopurulent cervicitis and cervical cancer in Hangzhou, China. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2013; 14(6): 3603-6.
5. Tota J.E., Chevarie-Davis M., Richardson L.A., Devries M., Franco E.L. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev. Med.* 2011; 53(Suppl.1): S12-21.
6. Сычева Е.Г., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Бурменская О.В., Франкевич В.Е. ВПЧ-ассоциированные заболевания и качество жизни женщин. *Гинекология*. 2016; 18(4): 39-44. [Syicheva E.G., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Burmenskaya O.V., Frankevich V.E. HPV-Associated Diseases and Women's Quality of Life. *Ginekologiya*. 2016; 18(4): 39-44. (in Russian)]
7. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки. *Практическая онкология*. 2010; 11(2): 66-73. [Novik V.I. Cervical Cancer Screening. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010; 11(2): 66-73. (in Russian)]
8. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65(2): 87-108.
9. Meyer J.L., Hanlon D.W., Andersen B.T., Rasmussen O.F., Bisgaard K. Evaluation of p16INK4a expression in Thin Prep cervical specimens with the CINtec p16INK4a assay: correlation with biopsy follow-up results. *Cancer Cytopathol.* 2007; 111(2): 83-92.
10. Ivanova T.A., Golovina D.A., Zavalishina L.E., Volgareva G.M., Katargin A.N., Andreeva Y.Y., Frank G.A., Kissel'jov F.L., Kissel'jova N.P. Up-regulation of expression and lack of 5' CpG island hypermethylation of p16 INK4a in HPV-positive cervical carcinomas. *BMC Cancer*. 2007; 7: 47.
11. Байрамова Г.Р., Файзуллин Л.З., Королькова А.И., Полозников А.А., Киселев В.И. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике. *Акушерство и гинекология*. 2016; 7: 17-21. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.17-21>
- [Bairamova G.R., Faizullin L.Z., Korolkova A.I., Poloznikov A.A., Kiselev V.I. Cervical cancer screening: What is new in global practice? *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2016; (7): 17-21. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.17-21>]
12. Петров С.В., Райхлин Н.Т., ред. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд. Казань: Татмедиа; 2012. [Petrov S.V., Reichlin N.T., ed. Guide to immunohistochemical diagnosis of human tumors. 4th ed. Kazan: Tatmedia; 2012. (in Russian)]
13. Tsoumpou I., Arbyn M., Kyrgiou M., Wentzensen N., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P. et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 2009; 35(3): 210-20.
14. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Алешикова О.И., Пономарева Ю.В., Кузнецов И.Н., Вашакмадзе С.Л. Результаты консервативной терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I-II степени (CINI-II). *Акушерство и гинекология*. 2015; 12: 103-9. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Aleshikova O.I., Ponomareva Yu.N., Kuznetsov I.N., Vashakmadze S.L. Results of medical therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia I-II. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2015; (12): 103-9. (in Russian)]
15. Фаррахова Л.Н. Клинико-патогенетические критерии дифференциальной диагностики и лечения хронических экзо- и эндоцервицитов у женщин с папилломавирусной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань; 2012. [Farrakhova L.N. Clinico-pathogenetic criteria for differential diagnosis and treatment of chronic exo- and endocervicitis in women with papillomavirus infection: author's abstract: Diss. ... cand. med. sciences. Kazan; 2012. (in Russian)]

*Я сама
создаю свое будущее*



Промисан® для^{1,2} :

- профилактики развития рака молочной железы, яичников и эндометрия
- коррекции метаболических нарушений у пациентов с онкологическими заболеваниями

www.promisan.ru

1. По данным вкладыша в упаковку

2. По данным исследования: Л.А. Ашрафян, В.И. Киселёв, Е.Л. Муйжнек, Е.В. Герфанова, И.Б. Антонова, И.Н. Кузнецов, О.И. Алешикова. Современные принципы эффективной терапии рака яичников. // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2011. - №2.-С.68-75.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ