

Д.Л. Зорников – кандидат медицинских наук, доцент

М.И. Пахарукова – биолог

### Information about the authors

A.V. Belousova \* – Postgraduate student, Clinical Laboratory Diagnostics

E.S. Voroshilina – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor

Z.D. Leonidovich – Associate Professor, Candidate of Sciences (Medicine)

M.I. Pakharukova – Biologist

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

anna.belousova@icloud.com

УДК: 618.146

## ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Гитман Татьяна Анатольевна<sup>1</sup>, Орехова Надежда Эдуардовна<sup>1</sup>, Прошенко Дарья Александровна<sup>1</sup>, Родюшкина Анжелика Кирилловна<sup>3,4</sup>, Исламиди Диана Константиновна<sup>3,4</sup>, Росюк Елена Александровна<sup>3</sup>, Зорников Данила Леонидович<sup>1,2</sup>, Ворошилина Екатерина Сергеевна<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики

<sup>2</sup>Лаборатория генетических и эпигенетических основ прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека

<sup>3</sup>Кафедра акушерства и гинекологии с циклом медицинской генетики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>4</sup>Медицинский центр «Гармония»

Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Введение.** Согласно клиническим рекомендациям, медикаментозное лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) низкой степени тяжести не рекомендуется в качестве самостоятельного метода, и является патогенетически оправданным лишь в комбинации с оперативными тактиками. В отношении пациенток с данной патологией применяется выжидательная тактика в виде динамического наблюдения с периодическим цитологическим контролем в течение 24-х месяцев с момента выявления диспластических изменений в шейке. В то же время, имеются многочисленные данные о назначении консервативной терапии в вышеописанных ситуациях. **Цель исследования** – оценить влияние консервативной терапии папилломавирусной инфекции на суммарную вирусную нагрузку у пациенток с легкой степенью ЦИН. **Материал и методы.** В исследование включены 125 ВПЧ-позитивных женщин в возрасте от 17 до 55 лет, имевшие легкую степень ЦИН. Оценка эффективности противовирусной консервативной терапии проводилась путем сопоставления данных двух ПЦР-исследований, проведенных перед назначением и после проведения терапии. **Результаты.** У пациенток, принимавших препараты интерферона альфа-2b, полная элиминация ВПЧ произошла в 25 (36,8%) случаях; среди лечившихся только иммуномодулирующими препаратами вирус элиминировал в 10 (23,3%) случаях. Отрицательные результаты ПЦР от пациенток, которым лечение не назначалось, получены в 3 (21,4%) случаях. Среди неэлиминировавших вирус пациенток снижение вирусной нагрузки отмечали у 26 (60,5%) леченных интерфероном альфа-2b, у 13 (39,4%) лечившихся иммуномодулирующими средствами, у 4 (36,4%) не леченных женщин. **Выводы.** Элиминация ВПЧ у пациенток с LSIS была установлена в 36,9% случаев при лечении схемами с препаратами альфа-интерферона, в 23,3% – при лечении без включения препаратов альфа-интерферона, в 21,4% – при отсутствии лечения. В группе женщин, у которых элиминация вируса не произошла в наблюдаемый период, снижение вирусной нагрузки отмечали только у пациенток, получавших терапию препаратами альфа-интерферона. Вирусная нагрузка в этой группе снижалась в среднем в 2,4 раза.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, элиминация, консервативное лечение, ПЦР

## ASSESSMENT OF LABORATORY EFFICIENCY OF HPV INFECTION CONSERVATIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH LOW GRADE CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Gitman Tatyana Anatolevna<sup>1</sup>, Orekhova Nadezhda Eduardovna<sup>1</sup>, Proshhenko Darya Aleksandrovna<sup>1</sup>, Rodyushkina Anzhelika Kirillovna<sup>1,4</sup>, Islamidi Diana Konstantinovna<sup>4</sup>, Rosyuk Elena Aleksandrovna<sup>3</sup>, Zornikov Danila Leonidovich<sup>1,2</sup>, Voroshilina Ekaterina Sergeevna<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics

<sup>2</sup>Laboratory of Genetic and Epigenetic Bases of the Human Ontogenesis Abnormalities and Human Senescence

<sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Medical Genetics

Ural State Medical University

<sup>4</sup>Medical Center «Garmonia»

Yekaterinburg, Russia

## Abstract

**Introduction.** According to clinical guidelines, drug treatment of low grade cervical intraepithelial neoplasia (LSIL) is not recommended as an independent method, and is pathogenetically justified only in combination with surgical tactics. In relation to patients with this pathology, a wait-and-see tactic is used in the form of dynamic observation with periodic cytological control for 24 months from the moment of detection of dysplastic changes in the cervix. At the same time, there is ample evidence of the appointment of conservative therapy in the situations described above. **The aim of the study** was to evaluate the effect of conservative therapy of papillomavirus infection on the total viral load in patients with LSIL. **Material and methods.** The study included 125 HPV-positive women aged 17 to 55 years who were diagnosed with LSIL. The effectiveness of antiviral conservative therapy was evaluated by comparing the results of two PCR tests conducted before and after therapy. **Results.** In patients treated with interferon alfa-2b, complete HPV elimination occurred in 25 (36.8%) cases; among those treated with immunomodulatory drugs only, the virus was eliminated in 10 (23.3%) cases. Negative PCR results from untreated patients were obtained in 3 (21.4%) cases. Among the patients who did not eliminate the virus, a decrease in viral load was noted in 26 (60.5%) of those treated with interferon alfa-2b, in 13 (39.4%) of those treated with immunomodulatory agents, and in 4 (36.4%) of untreated women. **Conclusion.** HPV elimination in patients with LSIL was found in 36.9% of cases treated with interferon-alpha regimens, in 23.3% of cases treated without interferon-alpha, and in 21.4% of cases with no treatment. In the group of women in whom virus elimination did not occur during the observed period, a decrease in viral load was noted only in patients treated with interferon-alpha preparations. The viral load in this group decreased on average by 2.4 times.

**Keywords:** human papillomavirus, clearance, conservative treatment, PCR.

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день одной из наиболее значимых медико-социальных проблем здравоохранения является высокая заболеваемость и смертность от рака шейки матки (РШМ). Согласно статистике HPV Information Centre (2020), РШМ в структуре онкологических заболеваний занимает второе место у женщин в возрасте от 15 до 44 лет, а ежегодно в мире регистрируется около 600 000 новых случаев ВПЧ-ассоциированных раков [1].

В Российской Федерации РШМ занимает пятое место в структуре всех онкологических заболеваний и второе место в структуре женской смертности от злокачественных новообразований. Впервые РШМ диагностируют почти у 15 тыс. россиянок ежегодно, при этом погибают от этого заболевания около 7 тыс. пациенток в год [2]. За последние 15 лет наблюдается тенденция к «омоложению» ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки и выявление РШМ в молодом и репродуктивном возрасте. Так, на долю женщин от 25 до 40 лет приходится около 30% случаев инвазивных форм РШМ [3].

Возникновению онкологических поражений в шейке матки предшествуют цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН, Cervical Intraepithelial Neoplasia - CIN) – группа заболеваний трех степеней тяжести, инициирующихся вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). CIN I характеризуется высокой вероятностью регрессии, но не исключает переход в CIN II – III – истинные предраковые поражения.

Считается, что при отсутствии отягощающих факторов нетяжелые ЦИН, ассоциированные с ВПЧ, подвергаются регрессии на протяжении 3 лет в 50–62% наблюдений, а у 70% молодых ВПЧ-инфицированных женщин ДНК вируса перестает определяться уже через 24 месяца [2].

Согласно клиническим рекомендациям, медикаментозное лечение ЦИН низкой степени тяжести не рекомендуется в качестве самостоятельного метода, и является патогенетически оправданным лишь в комбинации с оперативными тактиками [4]. В отношении пациенток с данной патологией применяется выжидательно-наблюдательная тактика в виде динамического наблюдения с периодическим цитологическим контролем в течение 24-х месяцев с момента выявления диспластических изменений в шейке. В то же

время, имеются многочисленные данные о назначении консервативной терапии в вышеописанных ситуациях. В этой связи вопрос целесообразности назначения медикаментозного лечения в отсутствие тяжелых ЦИН представляет большой исследовательский интерес.

**Цель исследования** – оценить влияние консервативной терапии папилломавирусной инфекции на суммарную вирусную нагрузку у пациенток с легкой степенью цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В ретроспективное исследование включены 125 ВПЧ-позитивных женщин в возрасте от 17 до 55 лет (медиана = 27; Q25-Q75 = 23-33), находившихся на диспансерном наблюдении по поводу патологии шейки матки у врача-гинеколога в медицинском центре «Гармония» (г. Екатеринбург) в период с 2015 по 2023 год.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие папилломавирусной инфекции, подтвержденное методом ПЦР;
2. Выявление по данным цитологического исследования соскоба шейки матки ЦИН низкой степени тяжести не ранее, чем за 6 месяцев до, либо не позже, чем через 6 месяцев после проведения ПЦР-исследования;
3. Наличие сведений о назначаемой консервативной терапии или ее отсутствии в течение года после первого положительного ПЦР-исследования;
4. Наличие повторного ПЦР-исследования после проведенного лечения не ранее, чем через 1 месяц и не позже, чем через 1 год после назначения терапии или первого ПЦР-исследования в случае отсутствия терапии.

Определение количества ВПЧ высокого канцерогенного риска (типы 6, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) и низкого канцерогенного риска (типы 6, 11, 44) в соскобах эпителиальных клеток цервикального канала проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с помощью набора Квант 21 в амплификаторах ДТпрайм (ДНК-технология, Россия).

Цитологическое исследование шейки матки, проводили методом жидкостной цитологии по технологии BD SurePath.

В зависимости от наличия и типа назначаемой терапии пациентки были поделены на три группы:

1. Получавшие иммуномодулирующие средства в комбинации с препаратами интерферона альфа-2b (торговые названия – Виферон, Генферон);
2. Получавшие лекарственные препараты с иммуномодулирующим действием: инозин пранобекс (торговые названия – Гроприносин, Изопринозин); аллоферон (Аллокин-альфа), дииндолилметан (Цервикон-ДИМ);
3. Не получавшие консервативное лечение.

Для оценки эффективности противовирусной консервативной терапии проводили повторное ПЦР-исследование и рассчитывали изменение суммарной вирусной нагрузки у каждой пациентки. Статистическую обработку данных проводили в R (версия 4.2.2, сборка 2022-10-31 ucrt). В качестве средних величин использовали медианы; для описания вариации признаков приводили значения 0,25 и 0,75 перцентилей. Достоверность различий между сравниваемыми количественными показателями оценивали с помощью теста Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением тестом Манна-Уитни, между частотными показателями – двухстороннего критерия Фишера. Все различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Из 125 пациенток, имеющих по данным цитологического исследования шейки матки ЦИН низкой степени тяжести, консервативная терапия назначалась в 111 (88,8%) случаях; остальные 14 (11,2%) пациенток лечение не получали.

Среди 111 женщин, которым назначалась терапия, 43 (38,7%) пациентки принимали только иммуномодулирующие лекарственные препараты; во всех остальных 68 (61,3%)

случаях иммуномодулирующие средства назначались в комбинации с препаратами интерферона альфа-2b.

У пациенток, принимавших препараты интерферона альфа-2b, отмечали тенденцию к более частой элиминации ВПЧ, однако различия не были статистически значимыми (рисунок 1А). Среди данной группы женщин элиминация ВПЧ произошла в 25 (36,8%) случаях, тогда как среди лечившихся только иммуномодулирующими препаратами – в 10 (23,3%), а среди не получавших лечение пациенток – в 3 (21,4%) случаях.

В случае если к окончанию периода наблюдения не отмечалось элиминации ВПЧ, оценивали изменение вирусной нагрузки. В группе пациенток, получавших терапию с интерфероном альфа-2b, снижение вирусной нагрузки регистрировали в 26 (60,5%) случаях. В группах пациенток, которым назначалось лечение только иммуномодулирующими препаратами, и пациенток, вообще не получавших лечение, вирусная нагрузка снизилась в 13 (39,4%) и 4 (36,4%) случаях, соответственно. Статистически значимые различия в снижении вирусной нагрузки отмечены только между группами, получавшими в составе терапии препараты интерферона альфа-2b (вирусная нагрузка в среднем снижалась в 2,44 раза) и монотерапию иммуномодуляторами (вирусная нагрузка в среднем увеличивалась в 2,41 раза) ( $p = 0,022$ ) (рис. 1Б).

Отмечали тенденцию к более частой элиминации ВПЧ-инфекции и снижение вирусной нагрузки в случае лечения с препаратами альфа-интерферона

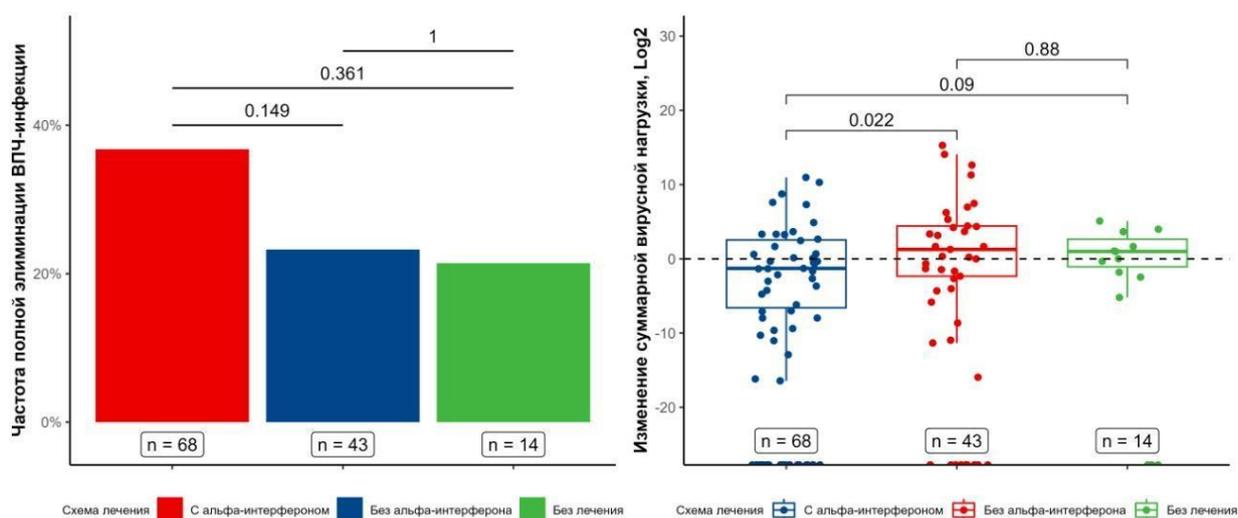


Рис. 1 Изменения суммарной вирусной нагрузки в группах пациенток, получавших и не получавших терапию

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема эффективности консервативной терапии ВПЧ-инфекции у женщин, как репродуктивного возраста, так и находящихся в постменопаузе, все еще является острой. Ряд авторов указывают на высокую вероятность самостоятельной регрессии ЦИН на первоначальных стадиях развития, что оправдывает консервативную тактику наблюдения при условии проведения вирусологического контроля [4].

Согласно результатам настоящего исследования, значимые различия в снижении вирусной нагрузки отмечались лишь между группами, получавшими лечение препаратами интерферона альфа-2b (в составе комплексной терапии) и монотерапию иммуномодуляторами. По всей видимости, это обусловлено противовирусным эффектом альфа-интерферона, тормозящего процессы трансляции в эукариотических клетках и активирующего апоптоз зараженных вирусом клеток [5]. Факт элиминации ВПЧ на фоне терапии альфа-интерферонами отмечали в 1,5 раза чаще, чем у пациенток, леченных иммуномодуляторами или женщин без лечения. Однако различия по частоте элиминации оказались статистически не значимыми, что может быть обусловлено малым размером

выборки. Частота элиминации ВПЧ среди пациенток, леченных без препаратов альфа-интерферона (иммуномодуляторами) была аналогичной таковой в группе нелеченых пациенток и составила чуть более 20%.

### **ВЫВОДЫ**

1. Элиминация ВПЧ у пациенток с LSIS была установлена в 36,9% случаев при лечении схемами с препаратами альфа-интерферона, в 23,3% – при лечении без включения препаратов альфа-интерферона, в 21,4% – при отсутствии лечения.

2. В группе женщин, у которых элиминация вируса не произошла в наблюдаемый период, снижение вирусной нагрузки отмечали только у пациенток, получавших терапию препаратами альфа-интерферона. Вирусная нагрузка в этой группе снижалась в среднем в 2,4 раза.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. / L. Bruni, G. Albero, B. Serrano [et al] // Summary Report 10 March – 2023. – P. 1.
2. ВПЧ-инфекция: проспективное наблюдение элиминации и оценка факторов риска персистенции / О.В. Туранова, Т.Е. Белокриницкая, Е.П. Белозерцева, А.В. Авраченко // Доктор.Ру. – 2019. – №4(159). – С. 31-35.
3. Туранова, О.В. Оптимизация профилактики рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста: специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология»: автореферат дис. канд. мед. наук / О.В. Туранова // Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека. – Иркутск, 2020. – С. 23-24.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». – 2020. – С. 21-22. URL: [http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/цервикальная\\_интраэпителиальная\\_неоплазия%2C\\_эрозия\\_и\\_эктропион\\_шейки\\_матки.pdf](http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/цервикальная_интраэпителиальная_неоплазия%2C_эрозия_и_эктропион_шейки_матки.pdf) (дата обращения: 21.03.2024). Текст: электронный
5. Марочко, К.В. Роль интерферона альфа-2b в снижении вирусной нагрузки у ВПЧ-инфицированных женщин / К.В. Марочко, Н.В. Аргымчук //Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – №2(69) – С.28-32.

### **Сведения об авторах**

- Т.А. Гитман\* – ординатор  
Н.Э. Орехова – студент педиатрического факультета  
А.К. Родюшкина – ординатор  
Д.А. Проценко – старший преподаватель  
Д.К. Исламиди – кандидат медицинских наук, доцент  
Е.А. Росюк – кандидат медицинских наук, доцент  
Д.Л. Зорников – кандидат медицинских наук, доцент  
Е.С. Ворошилина – доктор медицинских наук, профессор

### **Information about the authors**

- T.A. Gitman – Postgraduate student  
N.E. Orekhova – Student of Pediatric Faculty  
A.K. Rodyushkina – Postgraduate student  
D.A. Proshhenko – Assistant Professor  
D.K. Islamidi – Candidate of Science (Medicine), Associate Professor  
E.A. Rosyuk – Candidate of Science (Medicine), Associate Professor  
D.L. Zornikov – Candidate of Science (Medicine), Associate Professor  
E.S. Voroshilina – Doctor of Sciences (Medicine), Professor

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
gitman.ta@gmail.com

УДК 614.4:616.97

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В Г.ЕКАТЕРИНБУРГЕ ЗА 2016-2022 ГОДЫ**

Губачёва Валерия Олеговна, Лугачева Олеся Александровна, Федорова Екатерина Владимировна

Кафедра эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Екатеринбург, Россия

### **Аннотация**

**Введение.** Инфекции, передаваемые половым путем, по-прежнему, сохраняют свою эпидемиологическую и социальную значимость. Продолжает оставаться актуальной ситуация по заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией, что является важной медико-социальной проблемой. **Цель исследования** – изучить