

# Тактика персонифицированного ведения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки различной степени тяжести

Т.Ю. Пестрикова<sup>✉1</sup>, А.Ф. Исмаилова<sup>2</sup>, Е.А. Юрасова<sup>1</sup>, О.С. Тульвинская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровск, Россия;

<sup>3</sup>КГБУЗ «Родильный дом №4» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить эффективность препарата дииндолилметан для элиминации вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска у женщин при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (CIN) различной степени тяжести.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное обследование 150 женщин в возрасте от 20 до 49 лет с CIN. Диагноз верифицировали на основании данных клинического, цитологического, кольпоскопического, гистологического исследований. Типирование ВПЧ проводили с помощью полимеразной цепной реакции (тест «Квант 21»).

**Результаты.** Полученные результаты подчеркивают целесообразность использования при CIN различной степени тяжести комплексной терапии, включающей этиотропную коррекцию хронического цервицита, с параллельным применением дииндолилметана в течение 6 мес, а также деструкцию шейки матки у пациенток с CIN II–III. Использование препарата дииндолилметан позволяет со статистической степенью достоверности элиминировать ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток с CIN I–II.

**Заключение.** Несмотря на то что мы не получили результатов, свидетельствующих об ускорении элиминации ВПЧ у пациенток с CIN III ( $p>0,05$ ), тем не менее дииндолилметан у пациенток с CIN III снижает количество случаев ( $p<0,001$ ), которые требуют расширения оперативного вмешательства (ампутация шейки матки, экстирпация матки), что имеет значение для пациенток репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, дииндолилметан

**Для цитирования:** Пестрикова Т.Ю., Исмаилова А.Ф., Юрасова Е.А., Тульвинская О.С. Тактика персонифицированного ведения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки различной степени тяжести. Гинекология. 2022;24(2):150–156. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201468

BEST PRACTICE

## Personalized tactics in cervical intraepithelial neoplasia of the cervix of varying severity

Tatyana Yu. Pestrikova<sup>✉1</sup>, Ainur F. Ismaylova<sup>2</sup>, Elena A. Yurasova<sup>1</sup>, Oksana S. Tulvinskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

<sup>2</sup>Regional Clinical Oncology Center, Khabarovsk, Russia;

<sup>3</sup>Maternity Hospital №4, Khabarovsk, Russia

## Abstract

**Purpose.** To study the effectiveness of the drug diindolylmethane for the elimination of human papillomavirus (HPV) of high oncogenic risk in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of varying severity.

**Materials and methods.** Conducted a comprehensive examination of 150 women, aged 20 to 49 years, with the presence of CIN. Verification of the diagnosis was carried out on the basis of data from clinical, cytological, colposcopic, and histological studies. HPV typing was carried out using the PCR (Kvant 21 test).

**Results.** The obtained results emphasize the feasibility of using complex therapy for CIN of varying severity, including etiotropic correction of chronic cervicitis, with the parallel use of the drug diindolylmethane for 6 months, as well as destruction of the cervix in patients with CIN II–III. The use of the drug diindolylmethane allows, with a statistical degree of certainty, to eliminate HPV of high oncogenic risk in patients with CIN of I–II.

**Conclusion.** Despite the fact that we did not receive results indicating that it accelerates the elimination of HPV in patients with CIN III ( $p>0,05$ ), nevertheless, the use of diindolylmethane in patients with CIN III reduces the number of cases ( $p<0,001$ ) requiring expansion of surgical intervention (amputation of the cervix, extirpation of the uterus), which is important for patients of reproductive age.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, diindolylmethane

**For citation:** Pestrikova TYu, Ismaylova AF, Yurasova EA, Tulvinskaya OS. Personalized tactics in cervical intraepithelial neoplasia of the cervix of varying severity. Gynecology. 2022;24(2):150–156. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201468

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Исмаилова Айнура Фаиг кызы – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ, врач КГБУЗ ККЦО. E-mail: dr.aynur@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0253-604X

<sup>✉</sup>Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., The Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Ainur F. Ismaylova – Graduate Student, The Far Eastern State Medical University, Regional Clinical Oncology Center. E-mail: dr.aynur@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0253-604X

Сегодня рак шейки матки (РШМ) – это самая распространенная болезнь, связанная с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1]. В мире каждые 2 мин от РШМ умирает одна женщина [2].

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) является предраковым поражением, имеющим 3 степени выраженности (отражающие стадии развития изменений): дисплазия слабой степени (CIN I), дисплазия умеренной степени (CIN II) и дисплазия тяжелой степени (CIN III). При отсутствии лечения CIN II или CIN III (в совокупности называемые Н-SIL) в 75% случаев прогрессируют в РШМ [3]. Длительная персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска инициирует развитие CIN, повышая риск возникновения РШМ [4]. Все случаи выявленного инвазивного РШМ – это результат упущенных возможностей диагностики и лечения CIN [5]. РШМ является одной из нозологических форм, удовлетворяющих всем требованиям популяционного скрининга [6, 7].

**Цель исследования** – изучить эффективность препарата Цервикон®-ДИМ для элиминации ВПЧ высокого онкогенного риска у женщин при CIN различной степени тяжести.

### Материалы и методы

Мы провели комплексное обследование и лечение 150 пациенток в возрасте от 20 до 49 лет, которых разделили на 3 группы в зависимости от верификации диагноза. В 1-ю группу были включены 50 пациенток с верифицированным диагнозом N87.0 – «слабовыраженная дисплазия шейки матки» (CIN I, L-SIL). Во 2-ю группу вошли 50 пациенток с верифицированным диагнозом N87.1 – «умеренная цервикальная дисплазия» (CIN II, H-SIL). В 3-ю группу вошли 50 пациенток с верифицированным диагнозом N87.2 – «выраженная цервикальная дисплазия» (CIN III, H-SIL). Работу выполняли на базе женских консультаций КГБУЗ «Родильный дом №1», КГБУЗ «Родильный дом №4», поликлинического отделения Краевого клинического центра онкологии (г. Хабаровск).

Обследование пациенток всех групп, верификацию диагноза и лечение осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями 2020 г. [8]. Тактика ведения включала клинический осмотр с анализом жалоб пациенток, оценку результатов микроскопии (влагилищный мазок), бактериологическое исследование (посев из цервикального канала), полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для определения сопутствующей условно-патогенной микрофлоры, а также инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Оценку результатов цитологического исследования проводили согласно классификационной системе Папаниколау в соотношении с классификацией Bethesda. Изменения на шейке матки, связанные с CIN I–III, соответствовали плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям L-SIL и H-SIL.

Типирование ВПЧ осуществляли с помощью ПЦР – тест «Квант 21». Метод ПЦР в режиме реального времени позволяет быстро определить тип ВПЧ с количественной оценкой вирусной нагрузки и дифференцировать 21 генотип ВПЧ в исследуемом материале (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51–53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), включая высоко- и низкоонко-

генные типы. Вирусную нагрузку ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типов определяли методом гибридного захвата (Дайджен-тест). Полученные результаты оценивали по следующим параметрам, где Lg – десятичные логарифмы:

- Lg<3 (менее 3 Lg геномов ВПЧ на 100 тыс. клеток) – вирус присутствует, но его количество клинически незначительно;
- Lg от 3 до 5 (3–5 Lg геномов ВПЧ на 100 тыс. клеток) – клинически значимый уровень вирусной нагрузки; возможно развитие онкопатологии;
- Lg>5 (более 5 Lg геномов ВПЧ на 100 тыс. клеток) – критически высокий уровень патогена в организме; риск малигнизации новообразования или дисплазии крайне высокий.

Интерпретацию кольпоскопической картины осуществляли согласно Международной классификации кольпоскопических терминов Рио-де-Жанейро (2011 г.). Пациенткам групп обследования выполняли прицельную биопсию шейки матки (punch-биопсию) с последующим гистологическим исследованием биопсийного материала.

После верификации диагноза всем пациенткам проводили антимикробную терапию с учетом этиологии микробных возбудителей и их чувствительности к препаратам с последующим контролем эффективности проводимой терапии (после окончания лечения через 2–4 нед). В дальнейшем в зависимости от тактики лечения пациенток каждой группы разделили на подгруппы по 25 человек: группу сравнения и основную. Это было связано с тем, что пациенткам группы сравнения лечебные мероприятия осуществляли без назначения препаратов иммуномодулирующей терапии, тогда как пациентки основной группы получали диндолиметан (Цервикон®-ДИМ). Препарат применяли интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки. Длительность курса лечения составила 6 мес. Продолжительность лечения определяли динамико-клинико-лабораторных показателей.

Рассчитывали относительные показатели (Р) и их ошибки (m). Различия количественных показателей в сравниваемых группах определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для расчета использовали пакет прикладных программ MS Office 2017 и Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Результаты клинико-лабораторного обследования пациенток (табл. 1) показали, что каждая из представленных групп была репрезентативной по отношению к другим группам ( $p > 0,05$ ).

В качестве первоначального диагноза у всех пациенток групп обследования верифицировали цервицит. Этиологическими факторами были абсолютные патогены (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*) у 46,00% пациенток 1-й группы, у 64,00% пациенток 2-й группы и у 58,00% женщин 3-й группы. *Ureaplasma* spp. в титрах, превышавших референсные значения, была выявлена у 32,00% пациенток 1-й группы, у 30,0% женщин во 2-й группе и у 34,0% – в 3-й группе. Условно-патогенные микроорганизмы (*Escherichia coli* и *Streptococcus aureus*) в повышенном титре

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7771-3549

Тулвинская Оксана Сергеевна – врач акушер-гинеколог женской консультации №4 КГБУЗ «Родильный дом №4». E-mail: tulvinskaya\_oksana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0049-3226

Elena A. Yurasova – D. Sci. (Med.), The Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7771-3549

Oksana S. Tulvinskaya – Gynecologist, Maternity Hospital №4. E-mail: tulvinskaya\_oksana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0049-3226

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациенток групп наблюдения (n=150)						
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients in groups observation (n=150)						
Параметры обследования	Пациентки 1-й группы с CIN I (n=50), P±m%		Пациентки 2-й группы с CIN II (n=50), P±m%		Пациентки 3-й группы с CIN III (n=50), P±m%	
	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.
<i>Жалобы</i>						
Зуд, жжение, раздражение	12 (48,00±9,99)	10 (40,00±9,80)	12 (48,00±9,99)	13 (52,00±9,99)	15 (60,00±9,80)	14 (56,00±9,93)
Дискомфорт во влагалище, диспареуния	19 (76,00±8,54)	12 (48,00±9,99)	13 (52,00±9,99)	13 (52,00±9,99)	18 (72,00±8,99)	19 (76,00±8,54)
Дизурические расстройства	2 (8,00±5,43)	3 (12,00±6,50)	4 (16,00±7,33)	2 (8,00±5,43)	3 (12,00±6,50)	4 (16,00±7,33)
<i>Результаты гинекологического осмотра</i>						
<i>характер цервикальных выделений</i>						
Обильные	6 (24,00±8,54)	4 (16,00±7,33)	7 (28,00±8,98)	6 (24,00±8,54)	8 (32,00±9,33)	7 (28,00±8,98)
Умеренные	16 (64,00±9,60)	17 (68,00±9,33)	15 (60,00±9,80)	19 (76,00±8,54)	13 (52,00±9,99)	15 (60,00±9,80)
Скудные	3 (12,00±6,50)	4 (16,00±7,33)	3 (12,00±6,50)	0 (0,0+13,79)	4 (16,00±7,33)	3 (12,00±6,50)
Слизистые	3 (12,00±6,50)	2 (8,00±5,43)	5 (20,00±8,00)	6 (24,00±8,54)	6 (24,00±8,54)	5 (20,00±8,00)
Белые	15 (60,00±9,80)	16 (64,00±9,60)	14 (56,00±9,93)	14 (56,00±9,93)	15 (60,00±9,80)	14 (56,00±9,93)
Гнойные	7 (28,00±8,98)	7 (28,00±8,98)	6 (24,00±8,54)	5 (20,00±8,00)	4 (16,00±7,33)	6 (24,00±8,54)
<i>состояние слизистой шейки матки</i>						
Без патологии	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)
Отек	15 (60,00±9,80)	16 (64,00±9,60)	15 (60,00±9,80)	16 (64,00±9,60)	12 (48,00±9,99)	16 (64,00±9,60)
Гиперемия	15 (60,00±9,80)	25 (100,0-13,79)	16 (64,00±9,60)	16 (64,00±9,60)	16 (64,00±9,60)	16 (64,00±9,60)
Кровоточивость	7 (28,00±8,98)	9 (36,00±9,6)	7 (28,00±8,98)	9 (36,00±9,6)	5 (20,00±8,00)	7 (28,00±8,98)
<i>Результаты лабораторного обследования</i>						
<i>среда влагалища</i>						
pH<4,5	0 (0,0+13,79)	5 (20,00±8,00)	7 (28,00±8,98)	6 (24,00±8,54)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)
pH=4,5	23 (92,00±5,43)	3 (12,00±6,50)	4 (16,00±7,33)	5 (20,00±8,00)	2 (8,00±5,43)	0 (0,0+13,79)
pH>4,5	2 (8,00±5,43)	17 (68,00±9,33)	14 (56,00±9,93)	14 (56,00±9,93)	23 (92,00±5,43)	25 (100,0-13,79)
<i>количество лейкоцитов в поле зрения (цервикальный канал)</i>						
Менее 20	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	2 (8,00±5,43)	1 (4,00±3,92)	3 (12,00±6,50)	2 (8,00±5,43)
20–50	23 (92,00±5,43)	6 (24,00±8,54)	3 (12,00±6,50)	5 (20,00±8,00)	6 (24,00±8,54)	23 (92,00±5,43)
50–100	2 (8,00±5,43)	19 (76,00±8,54)	20 (80,00±8,00)	19 (76,00±8,54)	16 (64,00±9,60)	0 (0,0+13,79)
<i>Факультативно-анаэробные микроорганизмы (семейство Enterobacteriaceae, Str. spp., Staphylococcus spp.)</i>						
Титр ≥3–4 lg, КОЕ/мл	7 (28,00±8,98)	6 (24,00±8,54)	7 (28,00±8,98)	5 (20,00±8,00)	7 (28,00±8,98)	7 (28,00±8,98)
<i>Облигатно-анаэробные микроорганизмы (Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.; Peptostreptococcus spp.)</i>						
Титр ≥3–4 lg, КОЕ/мл	5 (20,00±8,00)	5 (20,00±8,00)	8 (32,00±9,33)	7 (28,00±8,98)	6 (24,00±8,54)	7 (28,00±8,98)
<i>Возбудители ИППП</i>						
<i>Ureaplasma</i> spp. ≥4–5 lg, КОЕ/мл	9 (36,00±9,6)	7 (28,00±8,98)	8 (32,00±9,33)	7 (28,00±8,98)	10 (40,00±9,80)	7 (28,00±8,98)
<i>C. trachomatis</i>	5 (20,00±8,00)	4 (16,00±7,33)	5 (20,00±8,00)	9 (36,00±9,6)	7 (28,00±8,98)	8 (32,00±9,33)
<i>M. genitalium</i>	5 (20,00±8,00)	5 (20,00±8,00)	8 (32,00±9,33)	7 (28,00±8,98)	3 (12,00±6,50)	7 (28,00±8,98)
<i>C. trachomatis</i> + <i>M. genitalium</i>	3 (12,00±6,50)	1 (4,00±3,92)	1 (4,00±3,92)	2 (8,00±5,43)	2 (8,00±5,43)	2 (8,00±5,43)
<i>Условно-патогенные микроорганизмы (E. coli)</i>						
Титр ≥3–4 lg, КОЕ/мл	8 (32,00±9,33)	7 (28,00±8,98)	7 (28,00±8,98)	9 (36,00±9,6)	7 (28,00±8,98)	9 (36,00±9,6)

были определены соответственно у 30,0% и 34,0% женщин 1-й группы; у 32,0% и 30,0% пациенток во 2-й группе и у 34,0% и 32,0% – в 3-й. Микробные ассоциации в цервикальном канале были выявлены в 100,0% случаев у пациенток групп наблюдения (табл. 1). Статистически значимой разницы по характеристике микробного фона между группами выявлено не было ( $p>0,05$ ).

После проведения antimicrobial терапии и получения результатов, которые свидетельствовали об отсутствии воспалительного процесса, пациенткам было продолжено обследование, включавшее типирование ВПЧ, определение вирусной нагрузки; цитологическое, расширенное кольпоскопическое исследования (ацетопроба с 3–5% раствором уксусной кислоты и проба Шиллера с раствором Люголя).

По результатам, представленным в табл. 2, выявлено, что лидировал ВПЧ 16-го типа ( $p<0,05$ ;  $p<0,001$ ). Далее по частоте распространения были ассоциации нескольких типов ВПЧ, затем – ВПЧ 33-го типа ( $p>0,05$ ). Показатель вирусной нагрузки (табл. 2) свидетельствовал о том, что у пациенток 1-й группы вирус присутствовал, но его количество было клинически незначительно ( $p<0,001$ ). Во 2-й группе уровень вирусной нагрузки был в значимом количестве ( $p<0,001$ ). В 3-й группе отмечен критически высокий уровень ВПЧ-нагрузки в организме ( $p<0,05$ ;  $p<0,001$ ).

Результаты цитологического и кольпоскопического исследований показали, что у всех пациенток 1-й группы изменения на шейке матки, связанные с CIN I, соответствовали плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям

Таблица 2. Выявляемость различных типов ВПЧ и ВПЧ-нагрузка у пациенток групп наблюдения

Table 2. Detection of different types of HPV and HPV viral load in patients in groups observation

Тип ВПЧ	Пациентки 1-й группы с CIN I (n=50), P±m%		Пациентки 2-й группы с CIN II (n=50), P±m%		Пациентки 3-й группы с CIN III (n=50), P±m%	
	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.
Тип 16	14 (56,00±9,93)	13 (52,00±9,9)	15 (60,00±9,80)	12 (48,00±9,99)	12 (48,00±9,99)	13 (52,00±9,9)
Ассоциации нескольких типов ВПЧ (16, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73)	5 (20,00±8,00)***	6 (24,00±8,54)*	7 (28,00±8,98)*	5 (20,00±8,00)*	5 (20,00±8,00)*	6 (24,00±8,54)*
Тип 33	4 (16,00±7,33)***	2 (8,00±5,43)***	1 (4,00±3,92)***	3 (12,00±6,50)***	5 (20,00±8,00)***	2 (8,00±5,43)***
Тип 18	1 (4,00±3,92)***	2 (8,00±5,43)***	1 (4,00±3,92)***	3 (12,00±6,50)***	1 (4,00±3,92)***	2 (8,00±5,43)***
Тип 44	1 (4,00±3,92)***	2 (8,00±5,43)***	1 (4,00±3,92)***	2 (8,00±5,43)***	2 (8,00±5,43)***	2 (8,00±5,43)***
<i>ВПЧ-нагрузка</i>						
<3 Ig/10×5 клеток	21 (84,0±7,33)***	18 (72,00±8,99)***	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)
3–5 Ig/10×5 клеток	4 (16,00±7,33)	7 (28,00±8,98)	23 (92,00±5,43)***	20 (80,00±8,00)***	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)
>5 Ig/10×5 клеток	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	2 (8,00±5,43)	5 (20,00±8,00)	25 (100,0-13,79)***	25 (100,0-13,79)***

Примечание. Отличия показателей от ВПЧ 16-го типа, p: \*0,05; \*\*\*0,001.

L-SIL; кольпоскопический диагноз характеризовался наличием аномальной кольпоскопической картины 1-й степени (тонкий ацетобелый эпителий с неровными краями, нежная мозаика, нежная пунктация, не резко контрастная йоднегативная зона).

Данные цитологического исследования всех пациенток 2-й группы (CIN II) и всех пациенток 3-й группы (CIN III) свидетельствовали о наличии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений H-SIL, результаты кольпоскопического заключения отражали аномальные кольпоскопические признаки 2-й степени (плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами, грубая мозаика, грубая пунктация, резко контрастная йоднегативная зона, совпадавшая с гра-

ницами ацетобелого эпителия, признак гребня, открытые железы с ороговением, атипичные сосуды).

Морфологическое исследование биопсий шейки матки пациенток 2 и 3-й групп подтвердило наличие плоскоклеточного интраэпителиального поражения H-SIL. В качестве фоновой патологии у них отмечен хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ.

В дальнейшем тактика ведения пациенток 2-й группы заключалась в выполнении петлевой эксцизии шейки матки с последующим наблюдением и контрольными анализами через 6 мес: цитологическим исследованием, ВПЧ-тестированием и при необходимости расширенной кольпоскопией.

**Таблица 3. Сравнительный результат ВПЧ-нагрузки у пациенток 1 и 2-й групп через 6 мес и 3-й группы через 3 мес на фоне использования препарата дииндолилметан (Цервикон®-ДИМ)**

Table 3. Comparative result of human papillomavirus viral load in patients in the first and the second groups after 6 months and in the third group after 3 months against the background of diindolylmethane (Cervicon®-DIM) application

Тип ВПЧ	Пациентки 1-й группы с CIN I (n=50), P±m%		Пациентки 2-й группы с CIN II (n=50), P±m%		Пациентки 3-й группы с CIN III (n= 50), P±m%	
	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.
<3 lg/10×5 клеток	15 (60,00±9,80)***	2 (8,00±5,43)***	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	5 (20,00±8,00)
3–5 lg/10×5 клеток	4 (16,00±7,33)	2 (8,00±5,43)	20 (80,00±8,00)***	2 (8,00±5,43)***	11 (44,0±9,93)	15 (60,00±9,80)
>5 lg/10×5 клеток	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	14 (56,00±9,93)	5 (20,00±8,00)***

Примечание: Различия показателей, p:\*\*\*0,001.

Пациенткам 3-й группы выполнили петлевую конизацию шейки матки с последующим выскабливанием оставшейся части цервикального канала и гистологическим исследованием (глубина удаления пораженного участка не менее 6 мм, оценка краев резекции и оставшейся части цервикального канала), а также с дальнейшими цитологическим, кольпоскопическим исследованиями и контрольным ВПЧ-тестированием через 3 мес. Оценку эффективности препарата Цервикон®-ДИМ осуществляли через 6 мес его использования у пациенток с CIN I–II и через 3 мес – у пациенток с CIN III.

Как следует из данных, представленных в табл. 3, элиминация ВПЧ у пациенток с CIN I в основной группе была статистически значимой ( $p < 0,001$ ) по сравнению с результатами в группе сравнения. С высокой степенью статистической значимости ( $p < 0,001$ ) элиминация ВПЧ произошла у пациенток с CIN II в основной группе по сравнению с данными, полученными в группе сравнения. Определение вирусной нагрузки через 3 мес у пациенток с CIN III в обеих группах показало, что полной элиминации ВПЧ не произошло ни в одной из групп. Тем не менее у пациенток основной группы (CIN III) в отличие от аналогичных данных в группе сравнения (CIN III) отмечено статистически значимое снижение вирусной нагрузки по сравнению с ранее выявленным показателем  $>5 \text{ lg}/10 \times 5$  клеток ( $p < 0,001$ ). Поскольку у 5 (20,00%) пациенток основной группы и у 14 (56,00%) пациенток группы сравнения показатель вирусной нагрузки оставался высоким на фоне аномальной кольпоскопической картины 2-й степени, им было предложено оперативное лечение (ампутация шейки матки, экстирпация матки). Результаты морфологического исследования удаленных препаратов свидетельствовали о наличии в них *carcinoma in situ* colli uteri, а в цервикальном канале были определены единичные очаги плоскоклеточного неорогевевающего рака, выраженная лейкоцитарная инфильтрация.

Остальные 20 (80,0%) пациенток основной группы (CIN III) продолжили прием препарата Цервикон®-ДИМ еще в течение 3 мес. Повторное определение вирусной нагрузки (в общей сложности через 6 мес) показало полную элиминацию ВПЧ у 10 (40,0%) пациенток и отсутствие аномальной кольпоскопической картины. Еще у 10 (40,0%) пациенток этой группы снизилась вирусная нагрузка ( $<3 \text{ lg}/10 \times 5$  клеток), в связи с чем им продолжили динамическое наблюдение. У 7 (28,0%) пациенток группы сравнения с CIN III вирусная нагрузка (3–5  $\text{lg}/10 \times 5$  клеток) сохранялась в сочетании с аномальной кольпоскопической картиной (продолжено динамическое наблюдение). У 4 (16,0%) пациенток этой группы произошла полная элиминация ВПЧ.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что обязательным компонентом лечения пациенток с CIN I является этиотропная коррекция обострений хронического цервицита. Использование ими пре-

парата Цервикон®-ДИМ в течение 6 мес приводит к статистически значимой элиминации ВПЧ ( $p < 0,001$ ).

Лечение пациенток с CIN II включало сочетание коррекции хронического цервицита с удалением измененного эпителия (петлевая эксцизия шейки матки) и назначением препарата Цервикон®-ДИМ и в течение 6 мес привело также к статистически значимой элиминации ВПЧ ( $p < 0,001$ ).

Тактика лечения пациенток с CIN III включала этиотропную коррекцию хронического цервицита, петлевую конизацию шейки матки с параллельным использованием препарата Цервикон®-ДИМ в течение 3–6 мес под динамическим контролем цитологического, кольпоскопического методов исследования и с определением вирусной нагрузки. Мы не получили статистически значимых данных, которые бы свидетельствовали о том, что дииндолилметан ускоряет элиминацию ВПЧ у пациенток с CIN III ( $p > 0,05$ ). Тем не менее применение препарата Цервикон®-ДИМ при CIN III снижает количество случаев ( $p < 0,001$ ), требующих расширения оперативного вмешательства (ампутация шейки матки, экстирпация матки), что имеет значение для пациенток репродуктивного возраста.

## Обсуждение

Согласно мировой статистике, дисплазия шейки матки наиболее часто встречается в возрасте от 25 до 35 лет. Частота регресса CIN I, по данным авторов, достигает 60% случаев и только в 10% случаев происходит прогрессирование в более тяжелую степень или РШМ, CIN II регрессирует до состояния нормального эпителия в 1/3 случаев. Тяжелая дисплазия шейки матки в большинстве случаев прогрессирует до рака [9].

Прогрессия Н-SIL в РШМ описана в 1,44% наблюдений, в L-SIL – в 0,15%. Вероятность регресса к нормальному эпителию распределилась следующим образом: Н-SIL – в 35% случаев, L-SIL – в 47% [10].

По данным ряда исследователей, деструктивные методы лечения CIN являются наиболее распространенными в клинической практике, однако при устранении лишь морфологических элементов ткани процессы репарации замедляются, а вероятность рецидивов сохраняется. Иммуномодулирующая терапия часто используется как сопутствующая терапия неопластических процессов шейки матки, однако в большинстве случаев не приводит к регрессу заболевания [8].

Поскольку персистенция ВПЧ ассоциируется с риском развития РШМ, особенно в условиях иммунодефицита, при выборе тактики лечения необходимо не только учитывать метод деструктивного воздействия на уже измененные ткани шейки матки, но и корректировать иммунный статус с целью повышения вероятности элиминации вируса для устранения его дальнейшего патогенного воздействия [9–12].

Вещество индол-3-карбинол (ИЗК) и его физиологический метаболит 3,3-дииндолилметан обладают мультитаргетной активностью в отношении молекулярных механизмов патогенеза CIN. В экспериментальных исследованиях ИЗК и дииндолилметан подавляли жизнедеятельность ВПЧ-трансформированных клеток благодаря антипролиферативным, проапоптотическим и иммуномодулирующим свойствам (стимуляция интерферон  $\gamma$ -зависимых сигнальных каскадов) [13]. Известно, что активные субстанции ИЗК и дииндолилметан также нормализуют метаболизм эстрадиола, ингибируя синтез канцерогенного метаболита эстрогена (16 $\alpha$ -Гидроксиэстрон), обладающего выраженными канцерогенными свойствами [14].

Препарат Цервикон®-ДИМ в качестве действующего вещества содержит дииндолилметан, который является средством, стимулирующим апоптоз инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток, а также стимулирует экспрессию рецепторов к интерферону  $\gamma$ . В основе терапевтического эффекта дииндолилметана лежит его способность ускорять элиминацию инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток и усиливать неспецифический иммунный ответ на инфекцию. Кроме того, дииндолилметан нормализует метаболизм эстрадиола в ВПЧ-инфицированных клетках, препятствуя образованию 16 $\alpha$ -Гидроксиэстрола, который стимулирует экспрессию онкогенов ВПЧ. Подавляя экспрессию онкогена E7 ВПЧ, дииндолилметан блокирует гормонозависимую патологическую пролиферацию ВПЧ-инфицированных клеток [13]. Положительный эффект использования препарата Цервикон®-ДИМ\* при лечении дисплазий I и 2-й степени тяжести представлен в ряде исследований, проведенных в РФ [13–15].

## Заключение

Выполненное нами исследование подчеркивает целесообразность использования при CIN шейки матки различной степени тяжести комплексной терапии, включающей этиотропную коррекцию хронического цервицита с параллельным применением препарата Цервикон®-ДИМ в течение 6 мес, а также деструкцию шейки матки у пациенток с CIN II–III. Цервикон®-ДИМ позволяет со статистической степенью достоверности элиминировать ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток с CIN I–II. Несмотря на то что мы не получили результатов, свидетельствующих, что дииндолилметан ускоряет элиминацию ВПЧ у пациенток с CIN III ( $p > 0,05$ ), Цервикон®-ДИМ при CIN III снижает количество случаев ( $p < 0,001$ ), которые требуют расширения оперативного вмешательства (ампутация шейки матки, экстирпация матки), что имеет значение для пациенток репродуктивного возраста.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Т.Ю. Пестрикова – концепция и дизайн исследования, написание текста;

А.Ф. Исмаилова – сбор и обработка материала; Е.А. Юрасова – сбор и обработка материала; О.С. Тульвинская – сбор и обработка материала.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. T.Yu Pestrikova – concept and design of the study, writing the text; AF Ismailova – material collection, material processing; EA Yurasova – material collection, material processing; OS Tulvinskaya – material collection, material processing.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Информационный бюллетень ВОЗ, 2020 г. Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) Ссылка активна на 01.02.2022 [WHO fact sheet, 2020. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) Accessed: 01.02.2022 (in Russian)].
2. Зароченцева Н.В., Логутова Л.С., Дзиджихия Л.К. Тактика ведения пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и необходимость применения противовирусной терапии. *РМЖ*. 2016;5:305-11 [Zarochentseva NV, Logutova LS, Dzhidzhikhia LK. Taktika vedeniia patsientok s tservikal'nymi intraepitelial'nymi neoplaziiami i neobkhodimost' primeneniia protivovirusnoi terapii. *RMZh*. 2016;5:305-11 (in Russian)].
3. Диагностика, лечение и профилактика цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Под ред. В.Н. Прилепской, Г.Т. Сухих. М.: МЕД-пресс-информ, 2020 [Diagnostika, lechenie i profilaktika tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplazii. Pod red. VN Prilepskoi, GT Sukhikh. Moscow: MEDpress-inform, 2020 (in Russian)].
4. Протасова А.Э. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки. Вирус папилломы человека – единственный фактор риска? *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(32):42-6 [Protasova AE. Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer. Is Human Papillomavirus the Only Risk Factor? *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2019;15(32):42-6 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-32-42-46
5. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., и др. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. N 15-4/10/2-7676 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» [Adamian LV, Artyumuk NV, Ashrafian LA, et al. Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniia RF ot 2 noiabria 2017 g. N 15-4/10/2-7676 O napravlenii klinicheskikh rekomendatsii (protokola lecheniia) "Dobrokachestvennye i predrakove zabolevaniia sheiki matki s pozitsii profilaktiki raka" (in Russian)].
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадоевой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].

\*Инструкция по применению Цервикон-ДИМ. Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/cervikon\\_15027](https://medi.ru/instrukciya/cervikon_15027) Ссылка активна на 01.02.2022.

7. Croswell JM, Rancohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues. *Semin Oncol.* 2010;37(3): 202-15. DOI:10.1053/j.seminoncol.2010.05.006
8. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» (РОСОПС). М. 2020 [Tservikal'naia intraepitelial'naia neoplaziia, eroziia i ektopion sheiki matki. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva akusherov-ginekologov (ROAG), Obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii "Rossiiskoe obshchestvo spetsialistov po profilaktike i lecheniiu opukholei reproduktivnoi sistemy" (ROSORS). Moscow. 2020 (in Russian)].
9. Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., Морозова К.В., Оруджова К.Ф. Современный взгляд на комплексную терапию дисплазии шейки матки в условиях инфицирования вирусом папилломы человека. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(3):237-42 [Venediktova MG, Sarantsev AN, Morozova KV, Orudzhova KF. Complex treatment for cervical intraepithelial neoplasia in human papillomavirus persistence: state-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(3):237-42 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2019-2-3-237-242
10. Wentzensen N, Litwin T. Accuracy of visual cervical screening: verification bias revisited. *BJOG.* 2018;125(5):554. DOI:10.1111/1471-0528.14797
11. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):829-46. DOI:10.1097/AOG.0b013e3182883a34
12. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Панфилова Ю.О., Шматкова А.С. Новый подход к лечению рецидивирующего хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, с помощью локальной цитокинотерапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019;18(4):19-27 [Pestrikova TYu, Yurasova EA, Panfilova YuO, Shmatkova AS. A new approach to treatment of HPV-associated recurrent chronic cervicitis using local cytokine therapy. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2019;18(4):19-27 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2019-4-19-27
13. Киселев В.И., Друх В.М., Кузнецов И.Н., и др. Оценка эффективности медикаментозной терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени тяжести суппозиториями Цервикон-ДИМ (промежуточные результаты клинического исследования). *Гинекология.* 2014;16(6):58-62 [Kiselev VI, Druk VM, Kuznetsov IN, et al. Assessment of the drug efficacy for treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade I-II with pharmaceutical composition Cervicon-DIM in suppository form (Interim results of a clinical trial). *Gynecology.* 2014;16(6):58-62 (in Russian)].
14. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Костенко Т.И., и др. Современный подход к тактике ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. *Гинекология.* 2020;22(6):56-61 [Tkachenko LV, Sviridova NI, Kostenko TI, et al. Modern approach to tactics of management of patients with cervical intraepithelial neoplasia of easy degree. *Gynecology.* 2020;22(6):56-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.6.200504
15. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Друх В.М., и др. Клиническое исследование по изучению эффективности суппозитория «Цервикон-ДИМ» при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.* 2014;14(3):6 [Kiselev VI, Ashrafyan LA, Druk VM, et al. Efficacy of the novel pharmaceutical composition in suppository form comprising DIM in patients with grade 1-2 cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1-2). *Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology.* 2014;14(3):6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCOR.RU