

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-106-111

## Отдаленные результаты цитокинотерапии у беременных с дисплазией шейки матки

Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, Е.И. Боровкова<sup>1</sup>, В.В. Романовская<sup>1</sup>, И.В. Степанянц<sup>2</sup><sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>Родильный дом «ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение отдаленных результатов экзогенной цитокинотерапии у беременных женщин с дисплазией шейки матки (CIN).**Материал и методы:** в проспективное исследование включено 50 беременных женщин с дисплазией шейки матки. Случайным образом пациентки рандомизированы в 2 группы: пациенткам 1-й группы (n=30) терапия проводилась препаратом Суперлимф 25 ЕД с вагинальным введением свечей, пациенткам 2-й группы (n=20) — с ректальным введением. Возраст пациенток 1-й группы составил 31,6±1,7 года, 2-й группы — 29,8±1,4 года. Проведены цитологическое исследование мазков с шейки матки (при включении в исследование, через 22 дня после начала терапии и через 6 нед. после родов); кольпоскопия, биопсия шейки матки (на этапе включения и через 6 нед. после родов).**Результаты исследования:** при цитологическом исследовании в 1-й группе плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL) диагностировано в 43,3% случаев, в 6,7% случаев — атипия многослойного плоского эпителия, не позволяющая исключить тяжелое поражение (ASC-H), и в 10% случаев — клетки плоского эпителия с атипией неясного значения (ASCUS). Во 2-й группе плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени злокачественности (LSIL) было выявлено в 25% случаев, HSIL — у 45% пациенток, ASC-H — у 10% и ASCUS — у 20% пациенток. После курса терапии в 1-й группе отмечен регресс с HSIL до LSIL в 6,7% случаев, с LSIL до ASCUS в 3,3% и с HSIL до ASC-H в 3,3% случаев. Во 2-й группе у 5% пациенток отмечен NILM, еще у 5% — регресс с HSIL до LSIL и еще у 5% — регресс с LSIL до ASCUS. Гистологически LSIL подтверждено у 50% пациенток в каждой группе, CIN II — у 36,7% и 40% пациенток 1-й и 2-й групп соответственно, CIN III — у 13,3% и 10% пациенток соответственно. Через 6 нед. после родов при цитологическом исследовании изменения выявлены у 30 пациенток обеих групп: у 56,7% пациенток — HSIL, у 43,3% — LSIL. По результатам гистологического исследования в 3,3% случаев диагностирована *carcinoma in situ*, в 53,3% — CIN II–III. Своевременно роды произошли у всех пациенток в 38,4±1,1 нед.**Заключение:** выявлено, что после окончания цитокинотерапии формируется тенденция к улучшению цитологических показателей вне зависимости от способа введения лекарственного препарата. Нормализация результатов цитологического исследования зафиксирована в 3,3% и 5% случаев в 1-й и 2-й группах, улучшение цитологических показателей отмечено в 6,6% и 10% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно. Ни в одном случае не было отмечено ухудшения показателей.**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цитокинотерапия, беременность, дисплазия шейки матки, цитологическое исследование, гистологическое исследование.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Романовская В.В., Степанянц И.В. Отдаленные результаты цитокинотерапии у беременных с дисплазией шейки матки. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):106–111. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-106-111.

## Long-term outcomes of cytokine therapy in pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia

Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, E.I. Borovkova<sup>1</sup>, V.V. Romanovskaya<sup>1</sup>, I.V. Stepanyants<sup>2</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Maternity Hospital of the City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to assess long-term outcomes of exogenous cytokine therapy in pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN).**Patients and Methods:** this prospective study included 50 pregnant women with CIN. Women were randomized into two groups. Group 1 women (n=30, mean age 31.6±1.7 years) received vaginal suppositories with Superlymph 25 U. Group 2 women (n=20, mean age 29.8±1.4 years) received rectal suppositories with Superlymph 25 U. Cervical smear cytology (at baseline, 22 days after starting treatment, and 6 weeks after delivery), colposcopy, and cervical biopsy (at baseline and 6 weeks after delivery) were performed.**Results:** in group 1, cytology revealed high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) in 43.3%, atypical squamous cells-cannot exclude a high-grade lesion (ASC-H) in 6.7%, and atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) in 10%. In group 2, cytology revealed low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) in 25%, HSIL in 45%, ASC-H in 10%, and ASCUS in 20%. After the treatment course, in group 1, a regress from HSIL to LSIL was detected in 6.7%, regress from LSIL to ASCUS in 3.3%, and regress from HSIL to ASC-H in 3.3%. In group 2, NILM was detected in 5%, a regress from HSIL to LSIL in 5%, and regress from LSIL to ASCUS in 5%. Histologically, LSIL was verified in 50% of women of both groups, CIN grade 2 in 36.7% (group 1) and 40% (group 2), CIN grade 3 in 13.3% (group 1) and 10% (group 2). Six weeks after delivery, cytological abnormalities were identified in 30 women of both groups (HSIL in 56.7% and LSIL in 43.3%). Histology detected *carcinoma in situ* in 3.3% and CIN grade 2–3 in 53.3%. Delivery in time (on average, at 38.4±1.1 weeks of gestation) occurred in all women.**Conclusion:** trend toward the improvement of cytological parameters irrespective of the mode of drug administration is reported after finishing cytokine therapy. Normalization of cytological findings was reported in 3.3% (group 1) and 5% (group 2), while improvement was reported in 6.6% (group 1) and 10% (group 2). No worsening was reported.

**KEYWORDS:** cytokine therapy, pregnancy, cervical intraepithelial neoplasia, cytological study, histological study.

**FOR CITATION:** Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Romanovskaya V.V., Stepanyants I.V. Long-term outcomes of cytokine therapy in pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(2):106–111 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-106-111.

## ВВЕДЕНИЕ

Дисплазия шейки матки — это заболевание, характеризующееся нарушением пролиферации клеток и развитием ядерной атипии на фоне длительной персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) [1, 2]. Во время беременности частота первичного выявления дисплазии шейки матки составляет 13 случаев на 10 000 женщин. Риск прогрессирования тяжелой дисплазии до микроинвазивного рака во время беременности крайне низкий и не превышает 1,1–3,6% [2, 3]. Дисплазия и рак шейки матки являются вирус-ассоциированными заболеваниями. Среди этиопатогенетических факторов, участвующих в развитии данного заболевания, выделяют не только онкогенные ВПЧ, но также иммунологические факторы [3].

Известно, что входными воротами инфекции, вызванной ВПЧ, являются кожа и слизистые оболочки. Вирионы контактируют в первую очередь с рецепторами, локализующимися на эпителиоцитах и кератиноцитах. В последние годы активно изучается роль различных факторов мукозального иммунитета и разрабатываются возможности модулирования их активности [3].

Поскольку в большинстве случаев дисплазия шейки матки ассоциирована с вирусной инфекцией, применение препаратов с иммуномодулирующей и противовирусной активностью в ряде случаев может быть эффективным [3, 4].

**Цель исследования:** изучение отдаленных результатов экзогенной цитокинотерапии у беременных женщин с дисплазией шейки матки.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включено 50 пациенток с дисплазией шейки матки, рандомизированных в 2 группы. Пациентки 1-й группы (n=30) получали терапию препаратом Суперлимф 25 ЕД с вагинальным введением свечей, пациентки 2-й группы (n=20) — с ректальным введением. Продолжительность терапии в обеих группах составила 20 дней. Было прослежено течение беременности, родов и состояние новорожденных у всех пациенток, включенных в исследование.

Активным веществом препарата Суперлимф является белково-пептидный комплекс свиных лейкоцитов, представляющий собой универсальный стимулятор иммунной системы с активностью фактора, угнетающего миграцию макрофагов, интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли, трансформирующего фактора роста, секреторируемых лейкоцитами периферической крови свиньи. Препарат зарегистрирован как иммуномодулятор, обладает противовирусным и противомикробным действием, стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда, активирует фагоцитоз, выработку цитокинов, индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления и увеличивает активность естественных киллеров, обладает антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов. Препарат разрешен к применению во время беременности [5].

**Критерии включения** в исследование: наличие гистологически подтвержденной дисплазии шейки матки, отсутствие специфического и неспецифического вагинита, физиологическое течение беременности, информированное согласие на участие в исследовании и отсутствие повышенной чувствительности к белкам свиного происхождения.

Всем пациенткам проводилось цитологическое исследование мазков с шейки матки (при включении в исследование, через 22 дня после начала терапии и через 6 нед. после родов), а также выполнялась кольпоскопия и кольпоскопическая биопсия шейки матки на этапе включения в исследование и через 6 нед. после родов.

Цитологическое исследование проводилось методом жидкостной цитологии NovaPrep. Забор материала с экто- и эндоцервикса проводился с использованием урогенитального зонда типа f (цервикс браш). Гистологическое исследование проводилось на базе отделения патоморфологии ГБУЗ ГKB № 40 ДЗМ. В условиях малой операционной шейка матки обнажалась при помощи зеркал Куско, проводилась обработка раствором мирамистина с последующей местной анестезией шейки матки 2% раствором лидокаина гидрохлорида (2 мл). Под кольпоскопическим контролем при помощи петлевого электрода радиохирургическим методом (аппарат «Сургитрон») проводилась биопсия шейки матки с наиболее измененных участков эктоцервикса, размер биоптата составлял в диаметре от 6 до 9 мм. Образец полученной ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина и доставляли в патоморфологическую лабораторию. Интерпретация полученных данных проводилась согласно унифицированной гистопатологической номенклатуре Bethesda.

Расширенная кольпоскопия проводилась на бинокулярном микроскопе (KN-2200 series) с использованием 3% раствора уксусной кислоты и раствора Люголя. Полученные результаты интерпретировались согласно Международной кольпоскопической классификации 2011 г. [6].

Статистическая обработка выполнялась с применением программ SPSS 23.0, Statistica for Windows 10. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использованы среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), которые представлялись в формате  $M \pm SD$ . Для качественных признаков составлялись четырехпольные таблицы сопряженности, значимость различий частот оценивалась с помощью критерия с поправкой Йейтса. Статистически значимыми принимались различия при  $p \leq 0,05$ . Для множественного сравнения групп использовалась поправка Бонферрони.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациенток 1-й группы составил 25–40 лет (в среднем  $31,6 \pm 1,7$  года), 2-й группы — 22–36 лет (в среднем  $29,8 \pm 1,4$  года). На момент включения в исследование в 1-й группе 5 (16,7%) пациенток находились на I триместре (11–12 нед.), 14 (46,7%) — на II (20–28 нед.) и 11 (36,7%) — на III триместре (29–33 нед.). Во 2-й группе на момент включения в исследование 4 (20%) пациентки были на сроке

10–12 нед., 10 (50%) — на сроке 16–28 нед. и 6 (30%) — на сроке 29–34 нед.

Среди экстрагенитальных заболеваний у пациенток 1-й и 2-й групп преобладала патология органов желудочно-кишечного тракта (46,6% и 25% соответственно), наиболее часто выявлялся хронический гастродуоденит (33,3% и 20%). Частота встречаемости заболеваний органов мочевыделительной (13,3% и 10%) и дыхательной (23,3% и 15%) систем в группах достоверно не отличалась.

Наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями были эктопия шейки матки (83,3% и 80% соответственно в 1-й и во 2-й группах), кандидозный вагинит (66,7% и 65%), бактериальный вагиноз (40% и 35%) и дисменорея (10% и 10%).

В обеих группах преобладали повторнородящие (21 (70%) и 12 (60%) соответственно), при этом у 16,7% и 10% из них в анамнезе были искусственные аборты. Настоящая беременность у всех обследованных наступила спонтанно, особенности ее течения представлены в таблице 1.

Среди осложнений у пациенток 1-й группы в I триместре преобладали рвота беременных легкой степени и угроза прерывания беременности, которые не потребовали госпитализации. Проявления угрозы прерывания беременно-

сти были купированы применением препаратов микронизированного прогестерона и препаратов магния. У каждой 3-й беременной развивался кандидозный вагинит. Значимым и наиболее распространенным осложнением II триместра была угроза прерывания беременности. Из этих пациенток 6 (46%) были госпитализированы для проведения внутривенной токолитической и гормональной терапии. Наиболее частым осложнением III триместра стал толстокишечный стаз, диагностированный в каждом 4-м случае. Умеренная преэклампсия диагностирована на сроках после 33–34 нед. и протекала с артериальным давлением до 140/90 мм рт. ст. и следовой протеинурией.

У пациенток 2-й группы (см. табл. 1) в I триместре беременность чаще всего осложнялась рвотой и кандидозным вагинитом, а также острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) с повышением температуры тела до 38 °С, а угроза прерывания беременности манифестировала у 20% женщин. Терапия, направленная на пролонгирование беременности, проводилась с применением микронизированного прогестерона и спазмолитических препаратов. Во II триместре наиболее частыми осложнениями стали толстокишечный стаз, ОРВИ и угроза прерывания беременности. В III триместре угроза преждевременных родов, потребовавшая госпитализации в стационар, диагностиро-

**Таблица 1.** Особенности течения беременности у пациенток 1-й и 2-й групп

**Table 1.** Pregnancy course in both groups

Показатель Parameter	1-я группа / Group 1, n (%)			2-я группа / Group 2, n (%)		
	I триместр 1 <sup>st</sup> trimester	II триместр 2 <sup>nd</sup> trimester	III триместр 3 <sup>rd</sup> trimester	I триместр 1 <sup>st</sup> trimester	II триместр 2 <sup>nd</sup> trimester	III триместр 3 <sup>rd</sup> trimester
Рвота беременных / Vomiting of pregnancy	5 (16,7)	1 (3,3)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Преэклампсия умеренная / Moderate preeclampsia	0 (0)	0 (0)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Анемия / Anemia	1 (3,3)	2 (6,7)	5 (16,7)	0 (0)	2 (10)	4 (20)
Угроза прерывания беременности Threatened miscarriage	9 (30)	13 (43,3)	0 (0)	4 (20)	7 (35)	0 (0)
Угроза преждевременных родов Threatened preterm delivery	0 (0)	0 (0)	4 (13,3)	0 (0)	0 (0)	3 (15)
Кандидозный вагинит / Vaginal candidiasis	3 (10)	2 (6,7)	6 (20)	2 (10)	1 (5)	3 (15)
Бессимптомная бактериурия Asymptomatic bacteriuria	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Гестационный пиелонефрит Gestational pyelonephritis	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Задержка развития плода 1-й степени Intrauterine growth restriction grade 1	0 (0)	0 (0)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Острый цистит / Acute cystitis	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Бактериальный вагиноз / Bacterial vaginosis	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Многоводие / Hydramnios	0 (0)	0 (0)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Острый синусит / Acute sinusitis	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Нарушение маточно-плацентарного кровотока Impaired uteroplacental blood flow	0 (0)	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ОРВИ / ARI	2 (6,7)	1 (3,3)	3 (10)	3 (15)	2 (10)	1 (5)
Запор / Constipation	1 (3,3)	4 (13,3)	8 (26,7)	2 (10)	2 (10)	6 (30)

вана в 15% случаев. Анемический синдром развивался в каждом 5-м наблюдении.

Роды произошли своевременно у всех пациенток обеих групп. Гестационный срок на момент родов составил: в 1-й группе  $38,1 \pm 1,2$  нед., во 2-й группе  $38,4 \pm 1,1$  нед. В таблице 2 представлены исходы родов у пациенток обеих групп.

Масса новорожденных у пациенток 1-й группы составила  $2720-4308$  г ( $3641 \pm 394$  г), во 2-й группе —  $2970-4200$  г ( $3441 \pm 324$  г). У новорожденных ни в одном случае не было выявлено синдрома дыхательных расстройств и церебральной депрессии. При наблюдении в течение года не выявлено задержки речевого развития, а результаты тестирования по системе BSID-III, проведенного в 12 мес. жизни, находились в интервале от 9 до 11 баллов у всех детей, что соответствует норме.

При цитологическом исследовании (на момент включения и через 48 ч после окончания 20-дневного курса терапии) было обнаружено, что у беременных 1-й группы плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени злокачественности (LSIL) выявлено в трети случаев, а плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL) — в 43,3% случаев, у 6,7% женщин выявлялась атипичия многослойного плоского эпителия, не позволяющая исключить тяжелое поражение (ASC-H), и у 10% — зафиксированы клетки плоского эпителия с атипичией неясного значения (ASCUS). Во 2-й группе LSIL было подтверждено в 25%, HSIL — в 45% случаев, ASC-H — в 10% и ASCUS — в 20% случаев. После окончания курса терапии при цитологическом исследовании из 50 образцов ни в одном случае не было отмечено прогрессирования заболевания.

У пациенток 1-й группы в 5 (16,7%) случаях были зафиксированы положительные изменения результатов, проявляющиеся в нормализации цитологической картины в 3,3% случаев, регрессе с HSIL до LSIL в 6,7%, с LSIL до ASCUS в 3,3% и с HSIL до ASC-H в 3,3% случаев. Во 2-й группе после 20 дней ректального введения препарата в 15% случаев произошли изменения цитологической картины: у 1 (5%) пациентки отмечена нормализация показателей до NILM (внутриэпителиальных злокачественных изменений не выявлено), еще у 1 (5%) пациентки выявлено уменьшение выраженности изменений с HSIL до LSIL и еще у 1 (5%) — регресс с LSIL до ASCUS.

Через 6 нед. после родов по данным цитологического исследования у 40% пациенток обеих групп была выявлена нормальная цитологическая картина с заключением: NILM.

При проведении расширенной кольпоскопии оценивались локализация и площадь поражения, выраженность признаков атипичической кольпоскопической картины с градацией ее на 1-ю и 2-ю степень. У всех пациенток 1-й группы была выявлена зона трансформации 1-го типа, что позволяло интерпретировать кольпоскопическое исследование как удовлетворительное. В 100% случаев у беременных с умеренной дисплазией были признаки аномальной кольпоскопической картины: в 86,4% случаев — 1-й степени и в 13,3% — 2-й степени. У беременных со слабовыраженной дисплазией в 93,3% выявлена атипичическая кольпоскопическая картина 1-й степени и в 6,7% случаев — 2-й степени. У пациенток с HSIL по сравнению с пациентками с LSIL при кольпоскопии значимо чаще выявлялись грубая мозаика, пунктация и грубый ацетобелый эпителий (АБЭ) ( $p < 0,001$ ).

Во 2-й группе изменения кольпоскопической картины встречались у всех пациенток вне зависимости от степени тяжести дисплазии. У беременных с HSIL значимо чаще выявлялись: плотный АБЭ с ровными и четкими краями,

**Таблица 2.** Исход родов у пациенток 1-й и 2-й групп

**Table 2.** Delivery outcomes in both groups

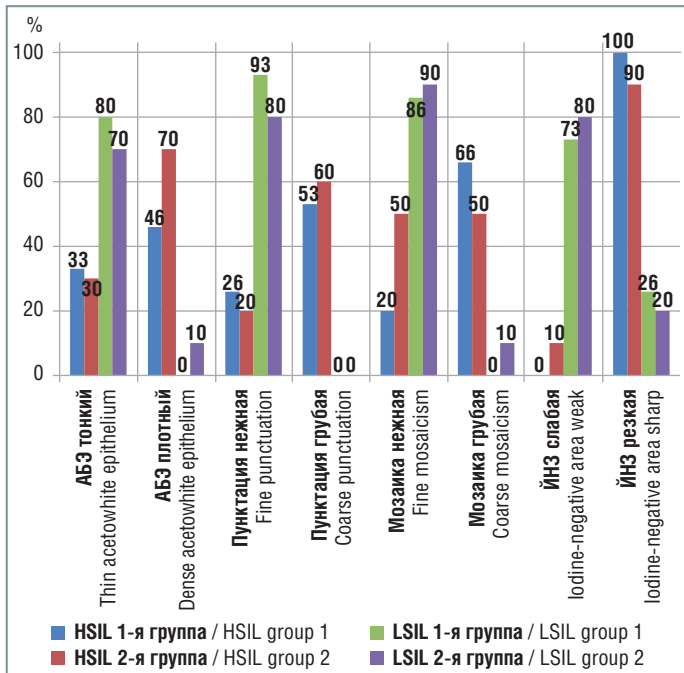
Показатель Parameter	1-я группа Group 1, n (%)	2-я группа Group 2, n (%)
<b>Срочные роды / Delivery in time</b>	30 (100)	20 (100)
<b>Кесарево сечение / C-section</b>	4 (13,3)	2 (10)
<b>Показания к кесареву сечению: Indications for C-section:</b>		
- <b>тазовое предлежание плода</b> breech presentation	2 (6,7)	1 (5)
- <b>дистресс плода</b> fetal distress	2 (6,7)	0 (0)
- <b>крупный плод (более 4200 г)</b> fetal macrosomia (>4,200 g)	0 (0)	1 (5)
<b>Осложнения в родах: Labor complications:</b>		
- <b>преждевременное излитие околоплодных вод</b> preterm prelabour rupture of the membranes	2 (6,7)	1 (5)
- <b>раннее излитие околоплодных вод</b> early rupture of membranes	3 (10)	3 (15)
- <b>меконимальное окрашивание околоплодных вод (1А)</b> meconium stained amniotic fluid	4 (13,3)	3 (15)
- <b>дистресс плода</b> fetal distress	2 (6,7)	0 (0)

грубые пунктация и мозаика, открытые железы с грубым ободком и резко контрастная йод-негативная зона (ЙНЗ) ( $p < 0,001$ ). При LSIL характерным признаком было наличие тонкого АБЭ с нечеткими и неровными границами, нежной пунктации и мозаики, открытых желез без грубого ободка и слабого неравномерного прокрашивания при нанесении раствора Люголя. Сравнительный анализ остальных показателей значимых различий не выявил.

При сравнении между группами через 6 нед. после родов не было выявлено значимых различий в частоте встречаемости патологических признаков (см. рисунок).

При гистологическом исследовании у 50% пациенток обеих групп диагностирована слабовыраженная дисплазия шейки матки. Умеренная дисплазия была представлена: CIN II у 36,7% и 40% пациенток 1-й и 2-й групп и CIN III у 13,3% и 10% соответственно (различия недостоверны). У 80% и 85% пациенток соответственно присутствовали косвенные признаки вирусной инфекции, проявляющиеся койлоцитозом. Сочетание слабовыраженных и умеренных изменений в 1 изучаемом образце биоптата шейки матки встречалось у 10% и 15% пациенток соответственно. Эти случаи в дальнейшем были включены в состав умеренной дисплазии.

Через 6 нед. после родов у 30 пациенток обеих групп по результатам цитологического исследования были выявлены изменения: у 17 (56,7%) — HSIL, у 13 (43,3%) — LSIL. В связи с выявленными изменениями проведены кольпоскопия и прицельная биопсия шейки матки. По результатам гистологического исследования в 1 (3,3%) случае была диагностирована *carcinoma in situ* (пациентка 1-й группы с исходным HSIL), у 16 (53,3%) пациенток с цитологическим HSIL гистологически подтвержден диагноз умеренной дисплазии CIN II–III и в дальнейшем выполнена конизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала.



**Рисунок.** Результаты кольпоскопического исследования у пациенток 1-й и 2-й групп через 6 нед. после родов

**Figure.** Results of colposcopy in both groups in 6 weeks after delivery

Из 13 пациенток с цитологическим LSIL у 10 была выявлена слабовыраженная дисплазия (LSIL, CIN I), у 3 (23%) отмечены явления цервицита и койлоцитоза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз дисплазии шейки матки устанавливается на основании гистологического исследования, однако показанием к его проведению служит аномальный результат цитологического исследования. Согласно клиническому протоколу и приказу Минздрава России № 1130н [7] цитологическое исследование мазков с шейки матки рекомендовано проводить в I триместре беременности, если такое исследование не проводилось до наступления беременности или отсутствуют его данные.

Цитологическое исследование является скрининговым методом, позволяющим выделить пациенток для дальнейшего обследования. Подтверждающим методом служит кольпоскопическая биопсия шейки матки. Выскабливание цервикального канала во время беременности не проводится, так как это ассоциировано с увеличением риска прерывания беременности. Ограничений по сроку гестации при выполнении цитологического исследования, кольпоскопии и биопсии шейки матки нет.

Проведенное нами наблюдение продемонстрировало высокую чувствительность цитологического исследования, выполненного методом жидкостной цитологии. Совпадение цитологического и гистологического результатов было полным, в ряде случаев в одном биоптате с шейки матки обнаруживались признаки слабовыраженной и умеренной дисплазии. Проведение биопсии не было ассоциировано с развитием угрозы прерывания беременности.

Роды произошли своевременно у всех пациенток вне зависимости от тяжести дисплазии шейки матки. Средние показатели массы новорожденных и оценка по шкале Апгар не имели значимых различий между группами. Не было зафиксировано

ни одного случая рождения ребенка в состоянии асфиксии или с оценкой по шкале Апгар ниже 7 баллов на 1-й минуте и 8 баллов на 5-й минуте. Интересные результаты были получены при катаметрическом анализе. Для объективной оценки показателей раннего развития ребенка использовалась шкала Бейли (BSID-III) в пяти областях: когнитивной, языковой, моторной, социально-эмоциональной и адаптивной. Социально-эмоциональная шкала BSID-III является адаптацией диаграммы социально-эмоционального роста Гринспена: скрининговая анкета для младенцев и детей младшего возраста. При наблюдении в течение года не было выявлено задержки речевого развития, а результаты тестирования, проведенного в 12 мес. жизни, показали результаты от 9 до 11 баллов у всех детей, что соответствует норме.

Через 6 нед. после родов у 40% пациенток обеих групп была выявлена нормальная цитологическая картина с заключением: NILM. У 60% пациенток выявлены цитологические изменения, в связи с этим была проведена кольпоскопия и прицельная биопсия шейки матки. По результатам гистологического исследования в 1 случае была диагностирована *carcinoma in situ*, у 53,3% пациенток с цитологическим HSIL гистологически подтвердился диагноз умеренной дисплазии CIN II–III и в дальнейшем выполнена конизация шейки матки. Среди 13 пациенток с цитологическим LSIL у 76,9% выявлена слабовыраженная дисплазия (LSIL, CIN I), у 23% диагноз дисплазии был снят.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало, что после окончания цитокинотерапии формируется тенденция к улучшению цитологических показателей вне зависимости от способа введения лекарственного препарата. Через 6 нед. после родов нормализация цитологической картины выявлена в 40% случаев в обеих группах, улучшение цитологических показателей отмечено у 43,3% пациенток 1-й и 2-й групп. Ни в одном случае не было отмечено ухудшения в состоянии многослойного плоского эпителия шейки матки и цилиндрического эпителия цервикального канала.

Расширенная кольпоскопия, проведенная беременным с дисплазией шейки матки, подтвердила, что вне зависимости от тяжести поражения имеются изменения многослойного плоского эпителия, позволяющие определить очаг поражения для проведения в последующем прицельной биопсии шейки матки. ▲

## Литература

- Halaska M.J., Robova H.R.L. Cervical cancer in pregnancy. Textbook in Gynaecological Oncology — ESGO. 3th ed. 2016.
- Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», 2020.
- Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Гришин И.И. Эффективность комплексного подхода к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования вирусом папилломы человека. Фарматека. 2015;3:44–47.
- Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И. и др. Совершенствование тактики ведения беременных с дисплазией шейки матки путем коррекции показателей врожденного иммунитета. Акушерство и гинекология. 2018;12:42–49.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Суперлимф. (Электронный ресурс). URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9138d8d4-ee69-4ef2-936c-2b757dcl9c1b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9138d8d4-ee69-4ef2-936c-2b757dcl9c1b&t=) (дата обращения: 10.01.2022).
- Международная классификация кольпоскопических терминов, одобренная в Рио-де-Жанейро в 2011 году. (Электронный ресурс). URL: <http://ragin-std.ru/assets/files/int-classification.pdf> (дата обращения: 10.01.2022).

7. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». (Электронный ресурс.) URL: [http://perinatcentr.ru/files/N\\_1130.pdf](http://perinatcentr.ru/files/N_1130.pdf) (дата обращения: 10.01.2022).

### References

- Halaska M.J., Robova H.R.L. Cervical cancer in pregnancy. Textbook in Gynaecological Oncology — ESGO. 3th ed. 2016.
- Clinical guidelines "Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix", 2020 (in Russ.).
- Dobrokhotova Yu.E., Venediktova M.G., Grishin I.I. The effectiveness of an integrated approach to the treatment of moderate and severe cervical epithelial dysplasia against the background of human papillomavirus infection. Pharmateka. 2015;3:44–47 (in Russ.).
- Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I. et al. Improving the tactics of managing pregnant women with cervical dysplasia by correcting indicators of innate immunity. Obstetrics and gynecology. 2018;12:42–49 (in Russ.).
- Instructions for the medical use of the drug Superlymph (Electronic resource.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9138d8d4-ee69-4ef2-936c-2b757dc19c1b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9138d8d4-ee69-4ef2-936c-2b757dc19c1b&t=) (access date: 10.01.2022) (in Russ.).
- International classification of colposcopic terms, approved in Rio de Janeiro in 2011 (Electronic resource.) URL: <http://ragin-std.ru/assets/files/int-classification.pdf> (access date: 10.01.2022) (in Russ.).
- Order of the Ministry of Health of Russia dated October 20, 2020 N 1130n "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of obstetrics and gynecology" (Electronic resource.) URL: [http://perinatcentr.ru/files/N\\_1130.pdf](http://perinatcentr.ru/files/N_1130.pdf) (access date: 10.01.2022) (in Russ.).

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Боровкова Екатерина Игоревна** — д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7140-262X.

**Романовская Валентина Валерьевна** — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997,

Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0413-5431.

**Степанянц Ирина Викторовна** — врач акушер-гинеколог родильного дома ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ»; 129301, Россия, г. Москва, ул. Таймырская, д. 6.

**Контактная информация:** Степанянц Ирина Викторовна, e-mail: [apoplexia@rambler.ru](mailto:apoplexia@rambler.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 10.02.2022.**

**Поступила после рецензирования 10.03.2022.**

**Принята в печать 04.04.2022.**

### ABOUT THE AUTHORS:

**Yuliya E. Dobrokhotova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Ekaterina I. Borovkova** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7140-262X.

**Valentina V. Romanovskaya** — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0413-5431.

**Irina V. Stepanyants** — obstetrician & gynecologist, Maternity Hospital of the City Clinical Hospital No. 40; 6, Taimyrskaya str., Moscow, 129336, Russian Federation.

**Contact information:** Irina V. Stepanyants, e-mail: [apoplexia@rambler.ru](mailto:apoplexia@rambler.ru).

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 10.02.2022.**

**Revised 10.03.2022.**

**Accepted 04.04.2022.**

# СУПЕРЛИМФ®

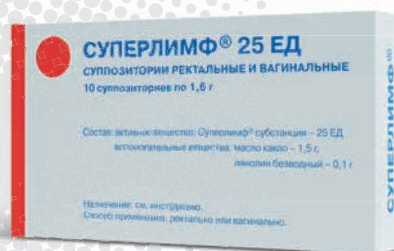
СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ЦИТОКИНОВ

## ЛОКАЛЬНАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- 20 ЛЕТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- 12 ЛЕТ УСПЕШНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
- БОЛЕЕ 150 НАУЧНЫХ РАБОТ ([WWW.DISSERCART.COM](http://WWW.DISSERCART.COM))

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ\*.

- Обладает прямым противобактериальным и противовирусным действием\*\*.
- Быстро ликвидирует воспаление, активизирует репаративные процессы, предупреждает грубое рубцевание, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы.\*\*\*
- Способен подавлять рост и размножение *St.aureus* и *E.coli*\*\*\*\*



## ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

\*инструкция по медицинскому применению

\*\*Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баркевич О.А. Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro. // Журнал ЖМЭИ. — 2006. — № 1—С. 57-60.  
\*\*\*Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Никанкина Л.В., Долгина Е.Н., Щегликова О.Н. От аутолимфокинотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов -Суперлимф. // Аллергия астма и клиническая иммунология. — 2001. — №6—С. 28-33.  
\*\*\*\*Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф., Аведова Т.А., Москвина С.Н. Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты. // Аллергология и иммунология, 2003, том 4 №2, стр. 20-26



ООО «ЦИ «ИммуноХелп»  
105187 г. Москва,  
ул. Щербаквская д.53 к.15,  
Тел/факс: +(495) 729-49-20  
email: [info@immunohelp.ru](mailto:info@immunohelp.ru)

Больше информации на сайте  
[www.superlimf.ru](http://www.superlimf.ru)

