

Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека*

А.Г.Кедрова¹, С.А.Леваков¹, Н.Н.Челнокова²

¹ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва;

²Женская консультация ФГБУЗ МСЧ №170 ФМБА России, Королев

Современная медикаментозная терапия начальных изменений эпителия шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), включает большую группу иммунокорригирующих препаратов. Накопленный опыт их применения уже доказал хорошую эффективность, однако до сих пор на гинекологических форумах выбор препарата и схемы лечения вызывает бурные дискуссии, часто обусловленные большим количеством иммуномодуляторов при «жесткой конкуренции» фармакологических компаний. Благодаря развитию лабораторных методик, позволяющих определять ДНК-вирусную нагрузку, были получены новые данные в пользу иммуномодуляторов как препаратов, способствующих сокращению вирусной нагрузки и времени персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) в шейке матки. В то же время рекомендуемые схемы и режимы лечения крайне разноплановые, что приводит к неадекватному сочетанию нескольких иммуномодуляторов или недостаточному дозированию препарата. Такие подходы дискредитируют метод, приводя к путанице в сознании врачей и вызывая отрицательное отношение к медикаментозной терапии у женщин с низким уровнем поражения эпителия шейки матки [1]. Одним из наиболее изученных в нашей стране и мировой практике системных иммуномодуляторов, используемых при ПВИ с целью иммунокоррекции и элиминации ВПЧ, является инозин пранобекс. По данным исследований, противовирусное и иммуномодулирующее действие препарата позволяет до 98% случаев элиминировать ВПЧ, в том числе ВПЧ высокого онкогенного риска [2]. Эффективность инозина пранобекса отмечена как при клинической, так и при субклинической форме ПВИ (остроконечных кондиломах и цервикальной интраэпителиальной неоплазии – CIN). При CIN препарат оказывается эффективным как на ранних стадиях, в том числе в качестве монотерапии, так и на поздних – в составе комбинированной лекарственной и деструктивной терапии [3]. В комбинации с деструктивным лечением поражений шейки матки, вызванных ПВИ, снижает частоту рецидивов в 3 раза [4]. Обращает на себя внимание тот факт, что инозин пранобекс – единственный системный иммуномодулятор, официально включенный в российский Протокол ведения больных с папилломавирусной инфекцией [5]. В отношении же продолжительности применения препарата в качестве монотерапии при ПВИ наблюдаются некоторые разногласия в результате того, что данные литературы и регистрационные рекомендации допускают его использование как в течение 14, так и 28 дней. При этом сравнительные данные по эффективности и побочным эффектам

двух предложенных схем пока отсутствуют. В этой связи в реальной клинической практике встречаются пациенты, принимающие препарат всего 7–10 дней и в низких дозировках, что часто является недостаточным для достижения эффекта.

Исходя из всего сказанного нами была предпринята попытка изучить эффективность и переносимость препарата *Изопринозин (инозин пранобекс)* для лечения ВПЧ-ассоциированных начальных изменений эпителия шейки матки в 28- и 14-дневных режимах в сравнительном аспекте между собой и группой контроля.

Материал и методы

Нами отобраны 128 пациенток репродуктивного возраста, имеющих цитологические признаки легкой дисплазии шейки матки и/или кольпоскопические изменения эпителия. У всех выбранных больных патология ассоциировалась с ПВИ онкогенных типов, диагностированной с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Общими для всех пациенток критериями включения в исследование служили все перечисленные признаки:

- женщины от 20 до 50 лет с подтвержденным цитологическим диагнозом легкой дисплазии шейки матки или атипичными клетками неясного генеза, но с кольпоскопической картиной начальных поражений эпителия шейки матки;
- обнаружение ВПЧ-инфекции онкогенных 16 и/или 18-го типов вируса в количестве ≥ 3 Ig на 10^5 клеток методом ПЦР в режиме реального времени с помощью тест-системы «Амплиценс ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT» [6];
- удовлетворительное общесоматическое состояние пациентки, соблюдающей адекватные меры контрацепции на период лечения;
- отсутствие противопоказаний для приема инозина пранобекса;
- информированное согласие пациентки об участии в исследовании и возможности прекращения лечения досрочно в случае побочных проявлений или других причин при устном отказе больной.

Критериями исключения служил один из нижеперечисленных признаков:

- наличие противопоказаний к приему инозина пранобекса;
- выявление серьезных сопутствующих заболеваний с нарушением функции печени, почек, гемопоэза;
- беременность или кормление грудью;
- любые интеллектуальные или другие нарушения, влияющие на способность адекватно дать согласие или следовать процедурам, предусмотренным протоколом;

* Статья впервые опубликована в журнале «Акушерство и гинекология», 2014 г., №8.

Подготовлена при поддержке ООО «Тева».

Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2. Тел. +7495.6442234. Факс +7495.6442235/36; www.teva.ru

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов

Программы обследования	1-я группа 28 дней 50 мг/кг в сутки		2-я группа 14 дней 50 мг/кг в сутки		3-я группа контроль, наблюдение	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего женщин: 128	48		41		39	
Средний возраст, лет	25,6±2,6		27,6±3,7		28,5±2,6	
Цитологические изменения						
Норма или метаплазия	8	16,7	4	9,7	7	17,9
Дискератоз, лейкоплакия, атипия неясного генеза, ASCUS	11	22,9	9	21,9	6	15,4
Легкая дисплазия, LSIL	29	60,4	28	68,3	26	66,7
Данные расширенной кольпоскопии						
Норма	9	18,7	7	17,1	4	10,2
Признаки расширенной ЗТ, незавершенная ЗТ	8	16,7	6	14,6	9	23,1
Нежный ацетобелый эпителий, изменения легкой степени тяжести ¹	31	64,6	28	68,3	26	66,7
Расхождение кольпоскопического и цитологических заключений	5	10,4	7	17,1	6	15,4
Концентрация ДНК ВПЧ						
От 3 до 5 Iq на 10 ⁵ клеток	26	54,2	27	65,8	31	79,5
Более 5 Iq на 10 ⁵ клеток	22	45,8	14	34,1	8	20,5
Выявлены сопутствующие инфекции ²	18	37,5	13	31,7	11	28,2

Здесь и в табл. 2:

¹Кольпоскопических признаков для биопсии нет;

²чаще присутствовала смешанная флора (*Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Ureaplasma urealyticum*).

• прием любых иммунологических или нефротоксичных препаратов за 3 мес до начала исследования.

Все пациентки были разделены на 3 группы: большие 1-й группы (n=48) получали Изопринозин 28 дней; 2-й (n=41) – инозин пранобекс 14 дней; контрольная группа (3-я) состояла из 39 женщин, находящихся под динамическим наблюдением без медикаментозного лечения. *Инозин пранобекс* назначали в стандартной дозировке: 1 таблетка (500 мг) на 10 кг массы тела больной, обычная суточная доза – 6–8 таблеток, с разделением ее на 3 приема. Контроль групп женщин, получавших инозин пранобекс, проводился через 3 и 6 мес, при этом итоговые результаты были подведены по итогам 6 мес контроля, так как этот период был установлен для группы наблюдения. Оценка эффективности лечения, так же как первичная диагностика,

включала несколько методов: кольпоскопический динамический контроль изменений эпителия; цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса и определение динамики изменений по ВПЧ (ДНК) на грузке. В качестве метода для выявления клинически значимой концентрации вируса и количественного определения его ДНК выполнялась ПЦР в режиме реального времени, тест – система «Амплиценс ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT». Преимуществом методики является возможность совмещения двух тестов: детекции и количественного определения специфической ДНК 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типов ВПЧ, при концентрациях не менее 5×10³ копий/мл [6].

Кольпоскопия с регистрацией изображений и сравнение их в динамике производилась с использованием кольпоскопа Leisecap. Основные начальные из-

Таблица 2. Результаты обследования женщин с начальными изменениями эпителия шейки матки через 6 мес

Программы обследования	1-я группа 28 дней 50 мг/кг в сутки (n=48)		2-я группа 14 дней 50 мг/кг в сутки (n=41)		3-я группа контроль, наблюдение (n=39)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Цитологические изменения						
Норма	37	77,1	23	56,1	14	35,9
Дискератоз, лейкоплакия, атипия неясного генеза, ASCUS	7	14,6	7	17,1	9	23,1
Легкая дисплазия, LSIL	4	8,3	11	26,8	16	41
Данные расширенной кольпоскопии						
Норма	39	81,3	33	80,5	23	59
Признаки расширенной ЗТ, незавершенная ЗТ	9	18,7	5	12,2	7	17,9
Нежный ацетобелый эпителий, изменения легкой степени тяжести	0	0	3	7,3	9	23,1
Концентрация ДНК ВПЧ						
Отрицательный тест	45	93,7	32	78,0	17	43,6
От 3 до 5 Iq на 10 ⁵ клеток	3	6,3	7	17,1	18	46,2
Более 5 Iq на 10 ⁵ клеток	0	0	2	4,9	4	10,2
Есть сопутствующие инфекции	4	8,3	3	7,3	5	12,8

менения эпителия шейки матки имели картину воспаления с «небольшой пунктирной или рисунком в виде полей, петель, колец», на которые мало действует уксусная кислота (максимально – «нежная ацетобелая реакция»). Также могли обнаруживаться небольшие фрагменты йод-негативных участков, свидетельствующие о незрелости эпителия. Переносимость инозина пранобекса и субъективное отношение к лечению оценивались в сравнительном аспекте между группами по результатам анкетирования больных. Статистическая обработка данных проводилась с учетом коэффициента t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Начальные ВПЧ-ассоциированные поражения эпителия шейки матки чаще встречались у молодых женщин, средний возраст составил $28,5 \pm 4,3$ года (табл. 1). По исходным сравниваемым характеристикам отобранные группы были практически однородны. По данным цитологического обследования у 64,8% женщин определялась легкая дисплазия эпителия (low grade squamous intraepithelial lesion – LSIL), у 35,2% обнаружены атипичные клетки неясного генеза (atypical squamous cells of undetermined significance – ASCUS) и кольпоскопические начальные признаки поражения эпителия. У всех больных, включенных в исследование, определялась клинически значимая ДНК вирусов, более 3 lg на 10^5 клеток человека. Расхождение кольпоскопического и цитологического заключений имелось у 14% больных, что можно связать с наличием признаков вульвовагинита или бактериального вагиноза или с разным типом зоны трансформации (ЗТ). Как известно, при ЗТ 1-го типа частота расхождений диагнозов минимальна, а при ЗТ 3-го типа, недостаточной визуализации, разночтения достигают 42% [7]. С учетом влияния признаков бактериального вагиноза на кольпоскопическую и цитологическую картину такие женщины дополнительно получали местное лечение Нео-Пенотраном в течение 7 дней. Также необходимо отметить, что у 34,4% больных определялся высокий титр ДНК, более 5 lg на 10^5 клеток человека, что, по данным многих авторов, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе – персистенции вируса [8].

Среди больных репродуктивного возраста с признаками ВПЧ-ассоциированных начальных изменений эпителия шейки матки, принимавших инозин пранобекс 14 или 28 дней, при контрольном осмотре через 6 мес (табл. 2) цитологическая норма была выявлена в 67,4% случаев, а в группе контроля – 35,9%, различия в группах достоверны ($p < 0,05$). При этом лучшие результаты получены в группе при 28-дневном режиме лечения, цитологическая норма – 77,1%, в то время как при 14-дневном режиме лишь 56,1%. Такая же тенденция наблюдалась и при кольпоскопической картине, где после проведения медикаментозной терапии положительная динамика отмечена у 80,9% пациенток в сравнении с группой контроля (59%), это достоверно лучший результат ($p < 0,05$). Молекулярный контроль по ДНК ВПЧ-нагрузке показал снижение вирусной нагрузки или элиминацию вируса после лечения у 77 (86,5%) женщин. Сравнивая этот критерий, мы получили преимущество 28-дневного курса лечения, так как в этой группе пациенток через 6 мес вирус обнаружен у 93,7% женщин, а в группе 14-дневного лечения – 78,0%. Необходимо отметить, что за 6 мес самоэлиминация вируса зафиксирована и без лечения у 43,6% пациенток, что связано с естественным жизненным циклом вируса и активацией собственной иммунной системы. Однако скорость и эффективность противовирусной защиты были достоверно лучше в группах женщин, принимавших инозин пранобекс ($p < 0,05$). В нашем исследовании не было ни одного случая отказа от медикаментозного лечения, это еще раз подтверждает

хорошую переносимость препарата даже пролонгированного 28-дневного режима. Безусловно, такая высокая комплаентность достигалась тщательной работой с женщинами, объяснением им целей и задач терапии.

У всех больных, у которых, через 6 мес наблюдения имелись цитологические или кольпоскопические признаки аномального эпителия и определялась ПВИ, мы применили деструктивные методы лечения в основном методом петлевой эксцизии ЗТ (LEEP/LLETZ); табл. 3.

Выявление у части пациенток гистологического подтверждения более тяжелого повреждения эпителия может свидетельствовать об ошибке первичной диагностики, обычно связанной с одновременным присутствием эпителиальных повреждений разной степени тяжести, или о прогрессировании болезни.

Обсуждение

Современные данные о жизненном цикле онкогенных типов ВПЧ демонстрируют угнетение местного иммунитета за счет иммуносупрессивных свойств вирусных белков. Например, E5 блокирует антиген-презентативную функцию макрофагов, что снижает сигнал к производству основных цитокинов (интерферонов и интерлейкина-2), необходимых для работы врожденного иммунитета. Также вирусные белки за счет блока экспрессии индоламина-2,3-диоксигеназы и ингибирования экспрессии E-кадгерина снижают активность клеток Лангерганса и их способность выполнить презентацию вирусного антигена. В этом случае, даже достигнув лимфатических узлов, макрофаги не стимулируют эффекторные Т-клетки против вируса. При этом есть клинические признаки непродуктивного воспаления за счет увеличения численности и инфильтрации малофункциональными макрофагами, стимулированными инфицированными клетками эпителия, имеющими гиперэкспрессию трансформирующего ростового фактора бета (TGF-beta). Миелоидные ретикулоциты (Mo + CCR2) приводят к активации ангиогенеза за счет стимуляции: TGF, интерлейкин-10 и матричных металлопротеиназ [9]. Такой эволюционно выработанный механизм самозащиты позволяет вирусу существовать в эписомальной фазе достаточно длительный период, требуемый для количественного синтеза онкогенных белков E6/E7 [3]. При активации системы врожденного иммунитета и его нормальной работе клетки с эписомальной формой ВПЧ уязвимы для Т-киллеров. Механизмы «ухода» ВПЧ от иммунной системы, а также известное иммуносупрессивное действие ВПЧ обуславливают целесообразность применения и эффективность иммуномодуляторов.

Наш выбор иммуномодулятора основывался на клиническом опыте применения инозина пранобекса, который показал, что препарат имеет широкий спектр противовирусной активности, в том числе в борьбе с симптомами подострого склерозирующего панэнцефалита, при папилломавирусной инфекции, остроконечных кондиломах вульвы и влагалища [10–12]. Инозин пранобекс может задерживать прогрессирование ВИЧ-инфекции [13] и быть использован в качестве им-

Таблица 3. Применение деструктивных методов лечения через 6 мес

	1-я группа	2-я группа	Группа контроля
Число пациенток, нуждавшихся в дополнительных методах лечения	3	9	22
Гистологическое заключение			
Явления хронического цервицита	1	2	4
Легкая дисплазия	0	5	15
Умеренная дисплазия	2	2	3

мунорегуляторного средства для лечения иммунопатологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит [14] и гнездная алопеция [15]. Современное изучение фармакокинетических характеристик инозина пранобекса на группах добровольцев показало его рациональную фармакодинамику и безопасность клинического применения в дозировках до 100 мг/кг массы тела [16].

Преимущество препарата Изопринозин перед другими иммуномодуляторами состоит в том, что он обладает иммуномодулирующим действием в отношении разных звеньев иммунитета, нормализует функциональные способности клеток [13]. Наличие у препарата прямого противовирусного действия, связанного с нарушением транскрипции и репликации вирусных белков, позволяет снижать вирусную нагрузку, что при одновременной нормализации функциональной активности макрофагов приводит к ускорению элиминации ПВИ. Наши данные показали, что эффективность Изопринозина зависит от длительности курса и при 28-дневном режиме позволяет достигнуть элиминации вируса у 93,7% больных в течение 6 мес. По данным литературы, среднее время самоэлиминации вируса при хорошей работе иммунной системы достигается в среднем за 368–384 дня [17]. Необходимо отметить, что выбор данного режима лечения для выполненного клинического протокола был обусловлен накопленным клиническим опытом применения препарата. По данным многих авторов, истинное неэффективное лечение иммуномодуляторами не превышает 8–12% наблюдений, что, возможно, связано с другими проблемами вторичных иммунодефицитных состояний, например с генетическими особенностями HLA-антигена. До проведения исследования из собственной клинической практики мы анализировали случаи, когда женщина имела неудачный опыт применения инозина пранобекса, т.е. вирус и изменения эпителия определялись как до, так и после лечения. В основном таким пациентам назначались неправильный режим, короткие курсы или отмечался низкий комплаенс. Дозировки препарата 1,5–2 г/сут, сокращение времени его приема до 1 нед, а также его применение при умеренной и тяжелой дисплазии без деструктивных методов лечения не имели эффекта, а в дальнейшем сказывались на доверии пациентки врачу. Приходится констатировать тот факт, что в клинической практике приверженность женщин с ПВИ медикаментозному лечению в 20–30% случаев остается неудовлетворительной и в основном проблема заключается в отсутствии эффективной коммуникации врач–пациент [18].

Заключение

Текущее понимание особенностей существования ВПЧ в эпителии шейки матки, процесса развития ПВИ, вероятности ее регресса и прогрессирования определяет тактику терапии начальных повреждений шейки матки, ассоциированных с ВПЧ. По нашему опыту, Изопринозин *может быть рекомендован как препарат, используемый в режиме монотерапии* для лечения начальных поражений эпителия шейки матки (ASCUS, LSIL). Препарат продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость как 14-, так и 28-дневного режима лечения из расчета 500 мг (1 таблетка) на 10 кг массы тела больной в сутки. Поиск оп-

тимальных схем терапии показал преимущество 28-дневной схемы. Такой подход демонстрирует необходимость активной тактики при ведении пациенток с начальными поражениями эпителия шейки матки, ассоциированными с ВПЧ. Полученные различия в результатах лечения инозином пранобексом в зависимости от продолжительности курса демонстрируют важность соблюдения приверженности пациенток рекомендованной врачом терапии.

Литература

1. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И.Роговской, Е.В.Литовой. М.: StatusPraesens, 2014; с. 407.
2. Назарова Н.М., Бестаева Н.В., Прилепская В.Н. и др. Новые направления и дискуссионные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2012; 5: 10–6.
3. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. *Гинекология*. 2005; 7 (3): 170–73.
4. Роговская С.И., Теребнева Л.И. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени. *Акушерство и гинекология*. 2013; 2.
5. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. Под ред. В.И.Кисина. М.: НБЮДИАМЕД, 2014.
6. Cuzick G, Ambroisin L, Cadman L. Performance of the Abbott Real-Time high-risk HPV test in women with abnormal cervical cytology smears. *Журн. мед. вирусологии*. 2010; 82 (7): 1186–91.
7. Короленкова Л.И., Брюзгин В.В., Ермилова В.Д. Объективные причины гиподиагностики степени эпителиальной неоплазии при предраке и ранних формах рака шейки матки. Тезисы первой конференции Общества специалистов-онкологов по опухолям репродуктивной системы. М., 2011; с. 37–8.
8. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2012. *MMWR Recomm Rep* 2012; 59: 1–110.
9. Анисенкова Е.В., Бабаев А.А., Новиков В.В. Растворимые дифференцировочные молекулы адаптивного иммунного ответа у больных CIN, микроинвазивным и инвазивным раком шейки матки. Материалы глобального онкологического форума EAFO. М., 2012; с. 95.
10. Sboenfeld Y, Meroni PL. The general Practice guide to autoimmune disease. PABST, 2012.
11. Gascon GG. Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *J Child Neuro* 2003; 18 (12): 819–27.
12. Tay SK. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. *Int J STD AIDS* 1996; 7: 276–80.
13. Georgala S, Katoulis A, Befon A et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial. *BJOG* 2006; 113: 1088–91.
14. De Simone C, Famularo G, Tzantzoglou S et al. Inosine pranobex in the treatment of HIV infection: a review. *Int J Immunopharmacol* 1991; 13 (Suppl. 1): S19–S27.
15. Brzeski M, Madbok R, Hunter JA et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of inosine pranobex in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 293–5.
16. Chen Mo, Yuan Zbang, Xiao-Ting Que. Pharmacokinetic study of inosiplex tablets in healthy Chinese volunteers by hyphenated HPLC and tandem MS techniques. *J Pharm Anal* 2013; 3 (6): 387–93.
17. Insinga Ralph P, Erik J Dasbach, Elamin H Elbasha. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 119.
18. Хрянин А.А., Решетников О.В. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику и лечение. *Гинекология*. 2013; 15 (5).

