

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

А.Г.Кедрова<sup>1</sup>, С.А.Леваков<sup>1</sup>, Н.Н.Челнокова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва;

<sup>2</sup>Женская 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  $\geq 3$  Ig на  $10^5$  клеток методом ПЦР в режиме реального времени с помощью тест-системы «Амплисенс 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	
<b>Цитологические изменения</b>						
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
<b>Данные расширенной кольпоскопии</b>						
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 <sup>1</sup>	31	64,6	28	68,3	26	66,7
Расхождение кольпоскопического и цитологических заключений	5	10,4	7	17,1	6	15,4
<b>Концентрация ДНК ВПЧ</b>						
От 3 до 5 Iq на 10 <sup>5</sup> клеток	26	54,2	27	65,8	31	79,5
Более 5 Iq на 10 <sup>5</sup> клеток	22	45,8	14	34,1	8	20,5
Выявлены сопутствующие инфекции <sup>2</sup>	18	37,5	13	31,7	11	28,2

Здесь и в табл. 2:

<sup>1</sup>Кольпоскопических признаков для биопсии нет;

<sup>2</sup>чаще 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) нагрузке. 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 5×10<sup>3</sup> 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.	%
<b>Цитологические изменения</b>						
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
<b>Данные расширенной кольпоскопии</b>						
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
<b>Концентрация ДНК ВПЧ</b>						
Отрицательный тест	45	93,7	32	78,0	17	43,6
От 3 до 5 Iq на 10 <sup>5</sup> клеток	3	6,3	7	17,1	18	46,2
Более 5 Iq на 10 <sup>5</sup> 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 не 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, острокопических 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
<b>Гистологическое заключение</b>			
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 hypbenated 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).

