

В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор, М.Н. Костава, к.м.н.,
 ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий

Возможности терапии папилломавирусной инфекции

По данным ВОЗ, в мире около 20 млн человек в настоящее время инфицированы вирусом папилломы человека (HPV). По меньшей мере 50% сексуально активных мужчин и женщин приобрели HPV-инфекцию в какой-то момент их жизни. К 50 годам 80% женщин имеют вирус папилломы человека. Роль HPV в развитии предраковых и раковых заболеваний шейки матки уже ни у кого не вызывает сомнений. Поэтому постоянно ведутся поиски эффективного лечения HPV-инфекции.

Естественное течение HPV-инфекции во многом зависит от состояния иммунной системы. Оно может быть транзиторным, и тогда наблюдается спонтанное очищение пораженной ткани от вируса папилломы человека. Столь благоприятный исход возможен у молодых женщин с нормальным состоянием иммунной системы.

Латентное течение HPV-инфекции характеризуется отсутствием клинических и морфологических изменений при обнаружении ДНК-вируса. Такое состояние требует наблюдения и постоянного контроля состояния эпителия шейки матки, влагалища и вульвы.

Субклинические формы – плоские кондиломы, вирусные цервициты и вагиниты – являются причиной частых обращений больных к врачам с жалобами на дискомфорт, обусловленный зудом, жжением, обильными выделениями, рецидивирующим бактериальным вагинозом и кандидозом. В большинстве случаев у таких пациенток возникают обострения клинических симптомов перед каждой менструацией.

Клинические формы течения HPV-инфекции – экзофитные кондиломы – могут быть незначительны по размерам и площади поражения, но вызывать нестерпимый зуд у пациенток, и наоборот – достаточно большие образования бывают врачебной находкой во время профилактического осмотра.

Длительная персистенция HPV-вируса в ткани органов нижнего отдела генитального тракта способна провоцировать развитие предраковых и раковых процессов.

В настоящее время единого международного стандарта лечения HPV-инфекции нет. Идут поиски наиболее эффективных, недорогих, малотравматичных и безопасных методов лечения. В официальные руководства по лечению папилломавирусной инфекции пока включены в основном деструктивные методы – цитостатики, криолазер, электродеструкция папилломавирус-ассоциированной патологии. Но они не всегда эффективны и сопровождаются рецидивами и даже резкой манифестацией процесса. Такой подход, не обеспечивая защиты от рецидива заболевания, зачастую является достаточно травматичным и вызывает нарушение анатомо-функциональной целостности шейки матки.

Как известно, состояние иммунной системы во многом определяет характер течения HPV-инфекции, и потому оправданным является изучение эффективности действия противовирусного и иммуномодулирующего препарата Изопринозин на пораженную вирусом ткань.

Изопринозин – противовирусное средство (активное вещество – inosine pranobex), которое подавляет репликацию ДНК- и РНК-вирусов за счет связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Кроме противовирусного действия, препарат обладает и иммуномодулирующими свойствами. Препарат стимулирует неспецифический иммунитет, усиливает продукцию интерлейкинов, повышает синтез антител, стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность

моноцитов, макрофагов и полиморфноядерных клеток. Фармакокинетика препарата хорошо изучена. Максимальная концентрация Изопринозина достигается через 1 ч после приема внутрь 1,5 г препарата. Первый период полувыведения (50 мин) связан с образованием мочевой кислоты. Второй период полувыведения – 3-5 ч, при этом метаболиты выводятся почками. Во время приема Изопринозина не рекомендуется применять иммунодепрессанты и другие иммуномодуляторы, а также лекарственные средства, обладающие нефротоксическим действием.

Показаниями для применения Изопринозина являются вирусные инфекции у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой, в том числе заболевания, вызванные вирусами *Herpes simplex* типов 1 и 2, *Varicella zoster* (включая ветряную оспу), вирусами кори, паротита, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр; вирусный бронхит; острые и хронические вирусные гепатиты В и С; заболевания, вызванные вирусом папилломы человека; подострый склерозирующий панэнцефалит; хронические инфекционные заболевания мочевыводящей и дыхательной системы; профилактика инфекций при стрессовых ситуациях и др.

Фармацевтическая компания «Тева» провела масштабную работу по изучению эффективности применения препарата Изопринозин для лечения заболеваний, ассоциированных с HPV, в условиях обычной медицинской практики.

Для мониторинга и обработки результатов исследования с позиций доказательной медицины в 2008 году была разработана и внедрена программа «Астра» – общероссийская многоцентровая программа мониторинга, обобщения и формирования статистической отчетности об особенностях и результатах применения Изопринозина при лечении заболеваний, ассоциированных с HPV, в условиях обычной медицинской практики.

Проведенное исследование интересно тем, что осуществлялось группой из 205 практикующих врачей гинекологов и дерматовенерологов (рис. 1), которые ведут амбулаторный прием в 26 городах России. В исследовании участвовал 6191 пациент (5896 женщин и 295 мужчин).

Несмотря на широкую географию, неодинаковую оснащенность врачей амбулаторной службы в различных городах, благодаря данной программе удалось провести исследование по единому протоколу.

Результаты исследования масштабны и интересны ввиду не только полученных данных по эффективности препарата Изопринозин, но и возможности оценить реалии амбулаторной гинекологической помощи в российских городах.

Как метод обнаружения вируса папилломы человека (ВПЧ) ПЦР-диагностика широко доступна в условиях обычной амбулаторной практики. Об этом свидетельствует использование ПЦР-диагностики в 81% случаев, но, конечно, желательно, чтобы все учреждения были оснащены необходимым оборудованием и обученным персоналом.

В нашей стране масштабные исследования по изучению инфицированности вирусом папилломы человека и определению доминирующего типа вируса у женщин ранее не проводились. Программа «Астра» позволила оценить масштабы поражения женщин нашей страны вирусом папилломы человека.

Полученные данные свидетельствуют о совпадении соотношений распространенности 16-го и 18-го типов папилломавирусной инфекции в Российской Федерации и в европейских странах (рис. 2). Высокоонкогенные типы вирусов в сумме составляют 58%, что настораживает и объясняет высокую заболеваемость раком шейки матки на сегодняшний день в нашей стране – 13,8 на 100 тыс. женщин (данные 2008 года).

Методы исследования включали не только определение наличия ДНК вируса папилломы человека, но и цитологическое исследование мазков экзо- и эндоцервикса, кольпоскопию и морфологическое исследование измененного эпителия проводилась кольпоскопия. Кольпоскопическая картина позволяла определить участки поражения эпителия на экзоцервиксе, слизистой влагалища, вульвы, что обеспечило прицельное взятие биоптата.

Цитологический метод использовался как скрининговый метод исследования. При наличии цитологических признаков измененного эпителия проводилась кольпоскопия. Кольпоскопическая картина позволяла определить участки поражения эпителия на экзоцервиксе, слизистой влагалища, вульвы, что обеспечило прицельное взятие биоптата. С помощью кольпоскопического метода более достоверно определялось наличие остроконечных кондилом вульвы, стенок влагалища.

Полученные результаты представляют значительный интерес, так как наглядно отражают возможности методов при каждой конкретной патологии. Данные показывают большую информативность в диагностике поражения эпителия шейки матки гистологического метода, в то время как цитологический метод не всегда позволяет дифференцировать реактивные состояния, воспаление и цервикальную интраэпителиальную неоплазию. Кольпоскопия



не позволяет точно определить степень тяжести интраэпителиального поражения. При остроконечных кондиломах и субклинических формах течения HPV-инфекции врачи отдают предпочтение кольпоскопическому методу исследования.

Данные о заболеваемости в зависимости от возраста свидетельствуют о плохом состоянии здоровья даже у наиболее молодых женщин, что вызывает озабоченность состоянием их репродуктивного здоровья (рис. 3).

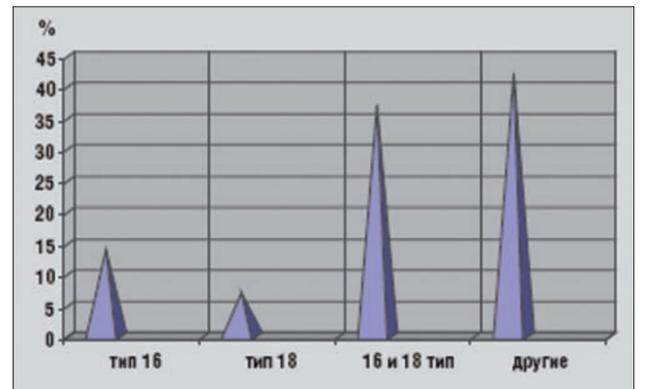


Рис. 2. Типы ВПЧ, выявленные у пациенток

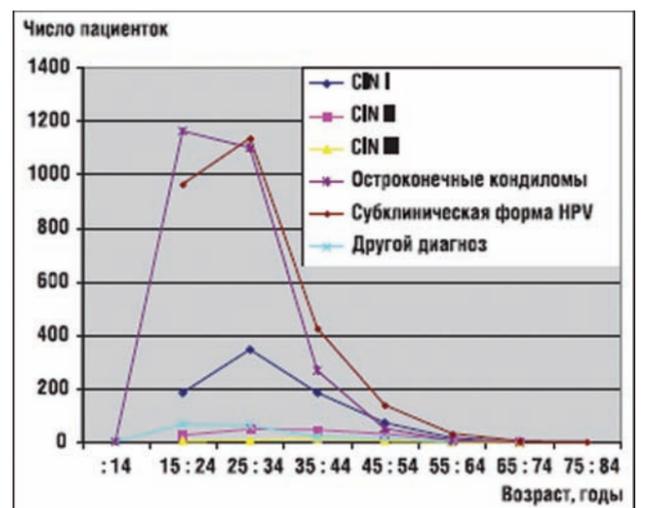


Рис. 3. Распределение заболеваемости в зависимости от возраста пациенток в исследовании «Астра»

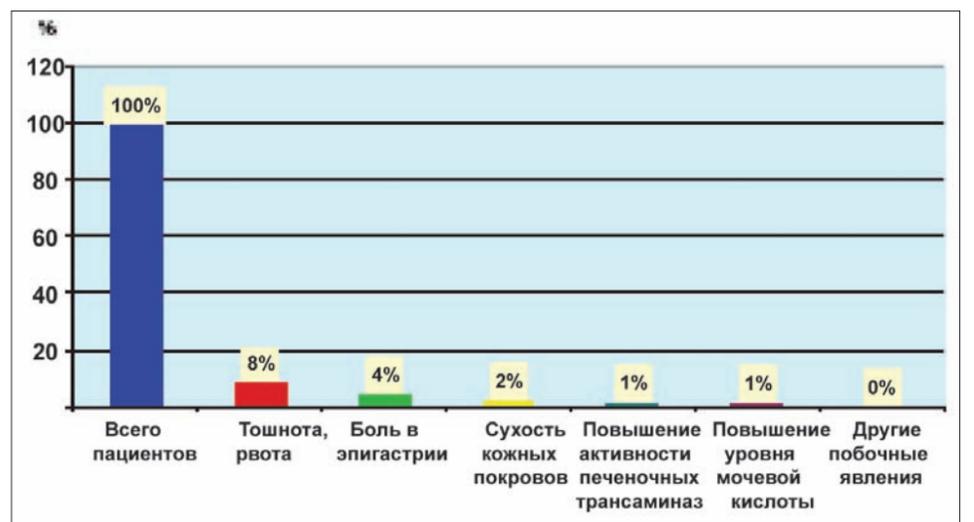


Рис. 4. Частота побочных эффектов применения препарата Изопринозин

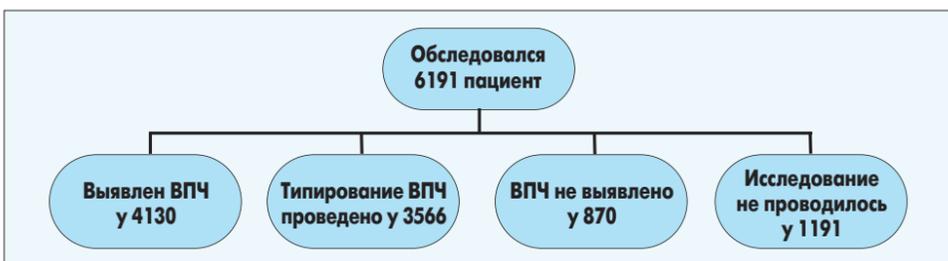


Рис. 1. Результаты исследования по диагностированию ВПЧ

По данным Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова МЗ СР РФ, при обследовании половых партнеров женщин с HPV у 33,3% мужчин выявляется эта инфекция.

Показанием для проведения обследования мужчины – полового партнера служит наличие проявлений у него вирусных поражений, хронического простатита. В исследовании «Астра» только в 26% случаев врачи назначали Изопринозин половым партнерам своих пациентов.

Пациенткам, принявшим участие в исследовании, лечение проводилось в соответствии с выявленными заболеваниями (табл. 2). В комплекс лечения был включен препарат Изопринозин. При наличии только остроконечных кондилом вульвы и влагалища проводилась монотерапия Изопринозином.

В нашей стране при диагнозе CIN I пациентке, как правило, рекомендуют травматичные методы лечения – электроэксцизия/конизация шейки матки, что способствует росту заболеваемости эндометриозом шейки матки, развитию необратимых анатомо-функциональных нарушений шейки матки.

При проведении данного исследования врачи могли проводить щадящее, безопасное и в то же время эффективное лечение поражений, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Лечение CIN II, локализованное на ограниченном участке экзоцервикса, полностью доступное для кольпоскопии, без поражения цервикального канала, у 58 пациенток проводилось препаратом Изопринозин. При отсутствии положительного эффекта проводилось адекватное иссечение пораженной ткани. При этом ухудшение картины поражения не наблюдалось ни в одном случае. Лечение CIN III проводилось только совместно с онкогинекологами с использованием комбинированного метода (удаление пораженной ткани в необходимом объеме, после чего назначался Изопринозин).

Рекомендуемые терапевтические дозы Изопринозина, применявшиеся в исследовании «Астра», соответствовали тяжести поражения эпителия вирусом папилломы человека.

При выявлении остроконечных кондилом в области вульвы и влагалища назначался Изопринозин по 50 мг/кг в сутки 5 дней тремя курсами с перерывом в месяц. При цитологических и гистологических данных, соответствующих CIN I-II, применялся Изопринозин по 50 мг/кг в сутки 10 дней в месяц 3 курсами с перерывом в месяц. Субклиническую форму HPV поражения эпителия лечили Изопринозином по 50 мг/кг в сутки от 10 до 21 дня (1 курс).

Основным методом оценки эффективности был выбран цитологический при поражениях шейки матки и влагалища, а для остроконечных кондилом вульвы – кольпоскопия, как наиболее информативный метод; кроме того, использовалась ПЦР-диагностика.

Результаты исследования можно оценить очень позитивно. Если до лечения у 1367 пациенток был выявлен койлоцитоз, то после лечения – только у 71 пациентки при нормальной кольпоскопической картине. Лечение остроконечных кондилом оказалось эффективным у 91% пациенток, комбинированное лечение CIN I – у 90% пациенток, комбинированное лечение CIN II было эффективным

Таблица 1. Методы диагностики, использованные в исследовании

| Диагноз | Цитологическое исследование мазков экзо- и эндоцервикса | Кольпоскопия | Морфологическое исследование биоптата шейки матки |
|--------------------------|---|--------------|---|
| CIN I | 434 | 373 | 247 |
| CIN II | 106 | 54 | 81 |
| CIN III | 24 | 16 | 21 |
| Остроконечные кондиломы | 394 | 2316 | 121 |
| Субклиническая форма HPV | 724 | 1242 | 217 |

Таблица 2. Применение препарата Изопринозин в зависимости от характера выявленной папилломавирус-ассоциированной патологии

| Диагноз | Монотерапия Изопринозином | % | Изопринозин в составе комбинированной терапии | % |
|--------------------------|---------------------------|----|---|----|
| CIN I | 223 | 38 | 367 | 62 |
| CIN II | 58 | 45 | 70 | 55 |
| CIN III | - | - | 19 | 61 |
| Остроконечные кондиломы | 473 | 21 | 1758 | 79 |
| Субклиническая форма HPV | 1411 | 61 | 901 | 39 |

в 82% случаев, при лечении субклинической формы HPV эффективность достигала 91%.

Немаловажным в оценке эффективности является и высокая оценка результатов и хода лечения самими пациентами, которые ориентировались на улучшение качества жизни и хорошую переносимость препарата.

Протокол исследования предусматривал наблюдение за возможными побочными эффектами препарата Изопринозин (рис. 4). 91% врачей и их пациентов отметили хорошую переносимость этого препарата.

Таким образом, Изопринозин подавляет репликацию различных типов папилломавируса, в том числе высокого онкогенного риска, и способствует исчезновению койлоцитарной атипии. Данный препарат продемонстрировал высокую эффективность при монотерапии и при комбинированном лечении всего спектра заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

Общероссийская многоцентровая программа мониторинга, обобщения и формирования статистической отчетности об особенностях и результатах применения Изопринозина при лечении заболеваний, ассоциированных с HPV, в условиях обычной медицинской практики «Астра», оказалась очень продуктивной. Анализ полученных результатов позволяет высоко оценить проведенную работу специалистами обычной амбулаторной службы страны. Результаты исследования позволяют сделать заключение о том, что Изопринозин можно считать эффективным препаратом для лечения поражений нижнего отдела генитального тракта, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

Список литературы находится в редакции.

«Русский медицинский журнал», т. 17, № 1, 2009 г.