

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Коллектив авторов, 2014

С.И. РОГОВСКАЯ¹, Т.Н. БЕБНЕВА³, П.И. НЕКРАСОВ¹, Н.Ю. ПОЛОНСКАЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕНИТАЛИЙ ПРИ СОЧЕТАНИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ И ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹Кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО, Москва, Россия

²Цитологическая лаборатория, Москва, Россия

³Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины РУДН, Москва, Россия

Цель исследования. Оценить эффективность комплексной терапии заболеваний гениталий при сочетании папилломавирусной и герпесвирусной инфекций с использованием препарата аллокин-альфа. Сравнить эффективность консервативной терапии аллокином-альфа и деструктивного лечения без применения данного препарата. Оценить переносимость и безопасность препарата на основе анализа нежелательных явлений.

Дизайн исследования. Сравнительное рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Материал и методы. После получения информированного согласия 60 пациенток репродуктивного возраста, инфицированных ВПГ и ВПЧ, с цитологическими и кольпоскопическими признаками плоской и экзофитных кондилом, CIN I (цервикальной интраэпителиальной неоплазии низкой степени) были рандомизированы на две группы: 31 пациентке был назначен препарат аллокин-альфа по 1 мг подкожно 1 раз в день № 6 через день в период лечения аргонноплазменной аблацией (АПА), 29 получали стандартную терапию АПА (ацикловир по 1 г в сутки на протяжении 7 дней). Всем пациенткам, включенным в исследование, проводились кольпоскопия, бактериоскопия, ПЦР-диагностика инфекций в соскобе эпителия цервикального канала. В ходе исследования пациентки вели дневник, в котором отмечались особенности течения инфекций и побочные эффекты терапии, их выраженность и продолжительность. Через 3 и 6 месяцев после АПА шейки матки оценивались данные дневника, проводились Пап-тест, кольпоскопия, ПЦР-тест на ВПЧ и ВПГ I–II типа, бактериоскопия. На момент участия в исследовании все пациентки использовали барьерные методы контрацепции.

Результаты. При сравнении результатов лечения через 3 и 6 месяцев наблюдения была найдена значимая разница в числе случаев нормализации состояния эпителия шейки матки пациенток I и II группы, отмеченная по данным Пап-теста у 22 пациенток (77,4%) и у 19 (65,5%) через 3 месяца, у 28 (90,3%) и у 20 (68,9%) через 6 месяцев ($P < 0,05$) соответственно. ПЦР-тест на ВПЧ через 3 месяца в группах I и II стал отрицательным у 17 (54,8%) и у 12 (41,4%), через 6 месяцев – у 24 (77,4%) и у 17 (58,6%) соответственно ($P < 0,05$). При кольпоскопии положительная динамика отмечалась к 6-му месяцу у 29 пациенток в I группе (93,5%) и 26 – во II (89,6%) ($P > 0,05$) соответственно. Число рецидивов ВПГ-инфекции за период наблюдения был достоверно ниже в I группе. Серьезных нежелательных явлений не было отмечено ни у одной пациентки.

Заключение. Препарат аллокин-альфа повышает эффективность лечения CIN I и экзофитных кондилом шейки матки, при сочетании ВПЧ с рецидивирующей ВПГ-инфекцией способствует их регрессу, а также снижает число рецидивов герпесвирусной инфекции. Препарат безопасен и хорошо переносится при лечении по указанной схеме.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени, экзофитные кондиломы, генитальный герпес, противовирусная иммунотерапия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

S.I. ROGOVSKAYA¹, T.N. BEBNEVA³, P.I. NEKRASOV¹, N.Yu. POLONSKAYA

EFFICIENCY OF THERAPY FOR GENITAL DISEASES CONCURRENT WITH PAPILLOMAVIRUS AND HERPESVIRUS INFECTIONS

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

²Cytological Laboratory, Moscow, Russia

³Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective. To evaluate the efficiency of combination therapy using allokina-alpha for genital diseases concurrent with HPV and HSV infections, to compare the medical therapy with allokina-alpha versus destructive treatment without this drug, and to assess the tolerability and safety on the basis of an analysis of adverse events.

Design. A comparative randomized controlled clinical trial.

Subject and methods. After obtaining informed consent, 60 reproductive-aged patients with HPV and HSV infection and cytological and colposcopic signs of flat and exophytic condylomas and low-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN I) were randomized to two groups: 1) 31 patients were given allokina-alpha injections ($n = 6$) 1 mg/day subcutaneously every other day during argon plasma ablation (APA) treatment; 2) 29 patients received conventional APA treatment (acyclovir 1 g daily for 7 days). All the patients included in the study underwent colposcopy, bacterioscopy, PCR diagnosis of infections (with HPV, HSVII-I, cytomegalovirus (CMV), *M. genitalium*, or *Chl. trachomatis*) in the cervical canal epithelial scrape. The follow-up was 6 months. During the investigation, the patients kept a diary where they wrote down the specific features of the course of the infections and therapy-related side effects, their magnitude and duration. Diary data were assessed and PAP test, colposcopy, PCR test for HPV and HSV types I-II, and bacterioscopy were carried out 3 and 6 months after cervical APA. During their participation in the investigation, all the patients used barrier methods of contraception.

Results. Since colposcopy is a somewhat subjective test to evaluate the efficiency of therapy with the basic emphasis laid on the data of PAP test and PCR for HPV and HSV. Comparison of 3- and 6-month follow-up results revealed a significant difference in the number of cases of CU epithelial normalization in Groups 1 and 2 patients, which was evidenced by the PAP test in 22 (77.4%) and 19 (65.5%) patients after 3 months and in 28 (90.3%) and 20 (68.9%) patients after 6 months, respectively ($P < 0.05$). In Groups 1 and 2, PCR for HPV became negative in 17 (54.8%) and 12 (41.1%) cases following 3 months and in 24 (77.4%) and 17 (58.6%) cases following 6 months, respectively ($P < 0.05$). In these groups, 6-month colposcopy showed positive cervical changes in 29 (93.5%) patients in Group 1 and in 26 (89.6%) patients in Group 2, respectively ($P > 0.05$). During the follow-up, there were significantly fewer HSV infection recurrences in Group 1. None of the patients in the groups had any serious adverse reactions.

Conclusion. Allokina-alpha enhances the efficiency of treatment for CINI and exophytic cervical condylomas concurrent with HPV and recurrent HSV infections, favors their regression, and declines the number of herpesvirus infection recurrences. The drug is safe and well tolerated in the treatment using the above regimen.

Key words: papillomavirus infection, low-grade squamous intraepithelial lesions, exophytic condylomas, genital herpes, antiviral immunotherapy.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Сочетанное течение герпетической и папилломавирусной генитальных инфекций представляет значительные трудности для клинициста и повышает риск манифестации неоплазии шейки матки [1–3]. Во многих странах генитальный герпес (ГГ) является наиболее распространенным заболеванием, передаваемым половым путем [4]. Очень часто первичный ГГ протекает бессимптомно, приводя впоследствии к скрытому вирусоносительству или развитию рецидивирующего герпеса, в зависимости от иммунного статуса организма [5]. По сравнению с 1980-ми годами к 2005 г. число зарегистрированных больных герпесом возросло в США на 13–40%, странах Европы – на 7–16%, наиболее высокий процент прироста отмечается в Африке и составляет 30–40% [1]. В Англии герпесная инфекция преобладает среди других инфекций, передающихся половым путем [6, 7].

Анализ ежегодной заболеваемости в России показал, что по данным государственных кожно-венерологических учреждений Санкт-Петербурга ГГ встречается у 6–10% взрослого населения, в целом по России – до 20% [1, 5]. Показатель заболеваемости ГГ по Москве увеличился в 6 раз, по Московской области – в 2 раза по сравнению с 2000 г. Частым стало выявление ассоциации вируса простого герпеса (ВПГ) с другими возбудителями, что способствует развитию воспалитель-

ных процессов урогенитального тракта пациентов и неопластических процессов [2, 8]. Самым важным фактором риска ВПГ-инфекции, как и вируса папилломы человека (ВПЧ), является число сексуальных партнеров в течение жизни [4, 9, 10]. Изучение особенностей течения сочетанных ВПЧ и ВПГ-инфекций актуально в клинической практике.

Благодаря клиническому полиморфизму поражений, вызываемых ВПГ, существует несколько классификаций заболевания, отражающих различные варианты течения и формы герпесвирусной инфекции [11, 12].

У разных пациентов проявления простого герпеса могут значительно варьировать [13–15]. Взаимодействие между вирусом и организмом человека является решающим этапом в развитии герпесвирусной инфекции. Повторный контакт с ВПГ приводит к реактивации инфекции, в результате чего активируется многокомпонентный иммунный ответ. В случае попадания в организм того же типа вируса, но с измененной антигенной структурой (новый штамм ВПГ) уже имеющийся противогерпетический иммунитет активируется и блокирует вирусные частицы факторами врожденной защиты (прежде всего интерферонами, естественными киллерами, макрофагами) [16]. Однако наработка антител, Т-специфических лимфоцитов начина-

ется заново, только в более короткий срок от 7 до 14 дней. Нарушения в иммунном статусе наблюдаются как в ремиссии, так и во время рецидива заболевания. Его появление во многом обусловлено отсутствием взаимосвязи между различными компонентами противовирусной защиты [2, 17].

Инфекция, вызываемая ВПГ, относится к инфекциям с нетипичной динамикой антителообразования, когда появление IgM не всегда служит надежным маркером рецидива заболевания [1, 2, 18]. ВПГ модулирует иммунный ответ и создает условия для его пожизненной персистенции, а также для персистенции ВПЧ [13, 19].

Резюмируя данные литературы, можно сказать, что существует тесная прямая зависимость между герпесвирусной и папилломавирусной инфекциями и иммунодефицитным состоянием организма. Основанием для применения иммунотерапии при рецидивирующей герпесвирусной инфекции является зависимость тяжести и частоты рецидивов от состояния иммунной системы. Поэтому многие исследователи возлагают большие надежды на иммунотерапию, включающую иммуномодуляторы и вакцины [20]. При этом показано, что комбинированная терапия, включающая синтетические нуклеозиды и препараты с противовирусным и иммуномодулирующим действием, значительно снижает частоту и продолжительность рецидивов [2, 18, 21, 22].

Папилломавирусная инфекция половых органов и перианальной области проявляется двумя основными заболеваниями – экзофитными кондиломами (аногенитальными бородавками) и дисплазией. Самостоятельное разрешение кондилом и дисплазии не всегда сопровождается элиминацией ВПЧ. ДНК вируса можно выявить во внешне нормальном эпителии спустя годы после разрешения клинических проявлений, что обуславливает возможность рецидивов, а рецидивирующая ВПГ-инфекция служит фоном и кофактором такого риска [9, 17, 23, 24].

Аллокин-альфа – отечественный противовирусный препарат с локальным иммуномодулирующим действием (фармакотерапевтическая группа: противовирусное, иммуномодулирующее средство, одобренное к применению Минздравом РФ 22.09.03). Действующим веществом препарата является цитокиноподобный 13-аминокислотный олигопептид аллоферон, получаемый методом пептидного синтеза. Действие препарата направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными) киллерами, нейтрофилами и другими эффекторными системами иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Препарат усиливает антиген-презентацию вируса и локализует иммунный ответ непосредственно в очаге инфекции [2, 24]. Прямое антивирусное действие препарата оказывает через блокирование стадии трансляции и разрушения информационной РНК вируса. В ряде исследований показано, что аллокин-альфа вызывает: индукцию интерлейкина-18 с каскадной активацией и количественным увеличением NK-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD16+;

индукцию интерферона (INF)- γ и как следствие дифференцировку иммунного ответа по противовирусной схеме (клеточная дифференцировка Т-хелперов 1-го типа (Th1)) [25, 26]; стимуляцию и повышение функциональной активности плазматических нейтрофилов [2, 9, 17, 24].

Препарат зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство, повышающее эффективность лечения ВПЧ [2] и ВПГ-инфекций [24].

Вышеперечисленное обусловило необходимость разработки комплексных подходов к лечению сочетанной ВПГ и ВПЧ-инфекции и актуальность данного исследования.

Первичная цель: оценить эффективность комплексной терапии заболеваний гениталий при сочетании папилломавирусной и герпесвирусной инфекций. Изучить влияние аллокина-альфа на частоту и длительность рецидивов герпесвирусной инфекции при наличии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий. Сравнить эффективность комплексной терапии с традиционным лечением.

Вторичная цель: оценка переносимости и безопасности препарата аллокин-альфа на основе анализа нежелательных явлений.

Дизайн исследования: сравнительное контролируемое рандомизированное исследование с применением клинико-лабораторных и инструментальных методов (динамика кольпоскопической картины, цитологических мазков, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологического исследования крови для определения иммуноглобулинов против ВПГ М/Г).

Материал и методы исследования

В исследование включены 60 пациенток в возрасте от 18 до 50 лет с ВПЧ/ВПГ-ассоциированными заболеваниями шейки матки, влагалища, вульвы, подлежащими деструктивным методам лечения при отсутствии других инфекций, передающихся половым путем (ИППП), способные соблюдать указания врача.

Критерии исключения: пациентки, у которых на момент визитов 0 и 1 были диагностированы острые и подострые или хронические инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, требующие назначения системной антибиотикотерапии; сопутствующие ИППП: сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз, генитальная микоплазма, экзофитные кондиломы; вульвовагинальный кандидоз/бактериальный вагиноз (в стадии обострения); индивидуальная непереносимость компонентов препарата; больные, нуждающиеся в недопустимой сопутствующей терапии; наличие у пациентки психического заболевания, не позволяющего проводить оценку эффективности терапии; алкоголизм и наркомания в настоящее время либо в анамнезе; активный туберкулез, муковисцидоз, системные заболевания соединительной ткани; злокачественные заболевания шейки матки; отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациентки.

Полученные показатели обрабатывали методами вариационной статистики, использовали опи-

сательную статистику и непараметрический анализ данных (Mann–Whitney U-Test, Kolmogorov–Smirnov Test). Для статистического анализа частотных показателей использовали метод углового преобразования Фишера (вычисление ФИ* критерия). Различие между сравниваемыми величинами признавали достоверным при $P < 0,05$.

После получения информированного согласия 60 ВПЧ/ВПГ-положительных (по данным ПЦР-теста) женщин с результатами цитологического исследования, свидетельствующими о наличии субклинической формы ВПЧ-инфекции/цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) I (LSIL) или кондилом шейки матки, вульвы и влагалища при сочетании их с рецидивирующим герпесом (не реже 1 раза в два месяца) были рандомизированы на две группы: I группа лечения – 31 пациентка, которой был назначен аллокин-альфа по схеме дополнительно к стандартной терапии – аргоноплазменная абляция (АПА) или солкодерм при кондиломах вульвы, ацикловир в качестве эпизодической терапии ВПГ); II группа (29 пациенток) получала стандартную терапию (АПА или солкодерм, ацикловир в качестве эпизодической терапии ВПГ, без использования других препаратов).

У всех пациенток, включенных в исследование, проводили кольпоскопию, ВПЧ/ВПГ ПЦР-тест, Пап-тест (традиционная цитология с применением окраски мазков азур-эозином), бактериоскопический анализ содержимого влагалища, ПЦР-диагностику инфекций (*M. Genitalium*, *Ch. T. rachomatis* – исключены) в соскобе эпителия цервикального канала, тесты на СПИД, сифилис, кровь на иммуноглобулины G/M к ВПГ 1-го и 2-го типа. ВПЧ-тест включал диагностику 14 серотипов ВПЧ высокого онкогенного риска и 2 типа – низкоонкогенного риска. У 18 женщин для уточнения диагноза была выполнена прицельная кольпоскопически направленная точечная биопсия для подтверждения цитологического/кольпоскопического диагноза.

Деструктивная терапия АПА очагов ВПЧ инфекции шейки матки, вульвы и влагалища проведена 54 женщинам (90%), солкодермом при наличии типичных кондилом вульвы – 6 (10%) пациенткам. Всем женщинам рекомендовался ацикловир в качестве эпизодической терапии при обострении ВПГ. Пациенткам I группы проведен курс лечения аллокином-альфа по 1 мл 1 раз в день подкожно через день № 6 перед АПА или лечением солкодермом, пациенткам II группы проведена только традиционная терапия.

В ходе исследования пациентки вели дневник, в котором отмечали побочные эффекты терапии, их выраженность и продолжительность, кроме того, частоту и продолжительность рецидивов ВПГ-инфекции. На протяжении всего исследования женщины использовали барьерные методы контрацепции. Через 3 и 6 месяцев после лечения проводили контрольные Пап-тест, кольпоскопию, ПЦР-тест на ВПЧ и ВПГ, бактериоскопию, рекомендовали серологическое исследование на иммуноглобулины к ВПГ.

Результаты исследования

Статистически значимых различий по основным характеристикам пациенток, рандомизированных на две группы, найдено не было. Возраст пациенток I группы колебался от 18 до 49 лет и составил $28,7 \pm 8,2$ года, II группы – от 21 до 46 лет и составил $30,4 \pm 9,0$ года ($P > 0,05$). Основные исходные характеристики групп пациенток представлены в табл. 1.

У 11 из 60 испытуемых (у 5 женщин I и у 6 II группы) в анамнезе зарегистрирована патология шейки матки, по поводу которой они получали то или иное физиохирургическое лечение. Кольпоскопическая картина поражений шейки матки при LSIL характеризовалась наличием аномальной зоны трансформации (ЗТ) 1-й степени выраженности в 39 случаях из 60 (65%), 2-й степени – в 7 случаях (12%), нормальной ЗТ – в 11 (18%). Тип ЗТ позволял провести прицельную точечную множественную биопсию во всех 18 случаях биопсии (табл. 2).

Цитологическое исследование проводили всем женщинам обеих групп ($n=60$) трижды с перерывом в 3 месяца. Материал был представлен соскобом клеток с экзоцервикса и эндоцервикса, взятых с помощью шпателя и щетки-эндообраша, который наносили на предметное стекло. При цитологическом исследовании наиболее специфичным признаком ВПЧ в клетках плоского эпителия являются койлоциты – клетки промежуточного слоя с гиперхромными, иногда укрупненными ядрами и неровной ядерной мембраной. Цитоплазма койлоцитов имеет характерную обширную околядерную зону просветления за счет дистрофических изменений разной выраженности вплоть до некроза. Не менее характерны полиморфные клетки с укрупненными ядрами и увеличенным ядерно/цитоплазматическим соотношением и особенно двухядерные клетки в которых ядра тесно прилегают друг к другу, оставляя небольшой просвет в виде «мостика». Эти элементы располагаются как разрозненно, так и небольшими группами или пластами. Кроме того, выявляются клетки с признаками пара- и гиперкератоза, что также является косвенным маркером ВПЧ-инфекции.

Динамика выявления LSIL в процессе наблюдения 2 групп представлена в табл. 3.

Через 3 месяца после начала терапии у 17 (56,7%) из 31 пациенток, получавших аллокин-альфа, был достигнут отрицательный результат ПЦР-теста на ВПЧ, через 6 месяцев отрицательный результат ПЦР-теста был отмечен у 24 (77,4%) пациенток из 31. Обследование на антитела Ig G/M к ВПГ 1-го и 2-го типа показало снижение титра антител у 12 из 17 пациенток I группы и у 8 из 10 пациенток II группы, которые выполнили серологический тест. Данные не достоверны, поскольку полученные результаты ввиду низкой комплаентности были ограниченными, и не все пациентки выполнили данный рекомендованный тест на протяжении исследования.

В контрольной группе после начала терапии у 12 из 29 пациенток, не получавших аллокин-альфа, был отмечен отрицательный результат ПЦР-теста (41,4%), через 6 месяцев отрицательный результат ПЦР-теста был достигнут у 17 пациенток из 29 (58,6%).

Пап-тест в I группе через 3 месяца после начала лечения и АПА выявил регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки у 24 из 31 (77,4%) пациенток, через 6 месяцев – у 28 из 31 пациенток (90,3%). Число рецидивов ВПГ инфекции при оценке за 6 месяцев до начала терапии в I группе варьировало от 3 до 7 (среднее $4 \pm 2,7$), во II группе – от 3 до 8 (среднее $4 \pm 3,1$). Длительность колебалась от 3 до 8 дней в обеих группах, интенсивность в баллах оценивалась по

5-балльной шкале от 2 до 5 в обеих группах без значимой разницы. Динамика числа и интенсивности клинических проявлений при рецидивах ГГ представлены в табл. 4.

Пап-тест во II группе через 3 месяца после начала лечения и АПА выявил регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки у 19 из 29 пациенток, что составило 65,5%, через 6 месяцев – у 20 пациенток из 29 (68,9%). Число рецидивов ВПГ-инфекции в I группе снизилось на 63%, во II группе менее значительно – на 47% ($p < 0,05$). Длительность и интенсивность рецидивов ВПГ значительно снизились в группе лечения по сравнению с группой контроля.

Серьезных побочных эффектов не было отмечено ни в одной из групп. У одной женщины I груп-

Таблица 1. Основные характеристики пациенток сравниваемых групп

Параметры	I группа (n=31)		II группа (n=29)	
	абс	%	абс	%
Нарушения менструального цикла	13	41,9	12	41,3
Дисменорея	4	12,9	4	13,7
Количество половых партнеров более 3	6	19,3	5	17,2
Инфекции в анамнезе: хламидиоз, бактериальный вагиноз, уреамикоплазмы, неспецифический вагинит, кандидоз, генитальный герпес	6	19,3	6	20,6
Папилломавирусная инфекция в анамнезе (экзофитные кондиломы и др.)	6	19,3	7	24,1
Хронические воспалительные процессы: сальпингофорит, эндометрит, вагинит	9	29	9	31
Хронические соматические заболевания	2	6,4	2	6,8
Лечение патологии шейки матки в анамнезе, папилломавирусная инфекция шейки матки	5	16,1	6	20,6
Обострение ВПГ инфекции более 7 раз в год	15	48,3	14	48,2

$P > 0,05$.

Таблица 2. Данные кольпоскопии в сравниваемых группах в динамике

Кольпоскопические признаки	I группа (n=23)		II группа (n=17)		P
	абс	%	абс	%	
Норма при скрининге	4	17,4	7	41,2	<0,05
Норма через 3 месяца	7	30,4	9	52,9	>0,05
Норма через 6 месяцев	10	47,6	11	73,3	>0,05
Улучшение в процессе лечения	6	28,6	4	26,7	>0,05

Таблица 3. Динамика цитологического исследования при наличии LSIL шейки матки

Цитологические признаки	Группа I (n=31)		Группа II (n=29)		P
	абс	%	абс	%	
LSIL	31	100	29	100	<0,05
Норма через 3 месяца	24	77,4	19	65,5	>0,05
Норма через 6 месяцев	28	90,3	20	68,9	>0,05

Таблица 4. Динамика числа и интенсивности клинических проявлений при рецидивах ГГ

Параметры	Через 3 месяца		P	Через 6 месяцев		P
	I группа	II группа		I группа	II группа	
Число рецидивов за период	$2 \pm 1,8$	$3 \pm 2,1$	< 0,05	$2 \pm 1,7$	$4 \pm 3,1$	< 0,05
Длительность рецидива (дни)	$3 \pm 1,6$	$4 \pm 1,9$	< 0,05	$4 \pm 1,5$	$6 \pm 1,7$	< 0,05
Интенсивность рецидива (баллы)	$3 \pm 2,8$	$4 \pm 2,9$	< 0,05	$3 \pm 2,9$	$4 \pm 1,9$	< 0,05

пы были гриппоподобные симптомы, по одной пациентке из I и II групп жаловались на кратковременный зуд вульвы.

Таким образом, применение препарата аллокин-альфа по указанной выше схеме безопасно. Эффективность лечения по двум основным критериям (регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки и отрицательный результат ПЦР ВПЧ теста) была достоверно выше у пациенток, использовавших аллокин-альфа, в сравнении с группой пациенток, получавших стандартную терапию. Частота и интенсивность рецидивов ВПГ-инфекции по субъективной оценке самих пациенток была ниже в I группе.

Обсуждение результатов

Ведущая роль ВПЧ в генезе рака шейки матки неоспорима, разработаны критерии диагностики и менеджмента данной инфекции. Доказана также роль ВПГ как кофактора цервикального рака [2, 3, 9]. Однако лекарственных средств, полностью элиминирующих данные вирусные инфекции, на сегодняшний день не создано. При изучении состояния иммунной системы у женщин, страдающих вирусными инфекциями, в частности ГГ, ВПЧ, были выявлены нарушения как со стороны клеточного, так и гуморального иммунитета, что определяет важность исследований, направленных на поиск иммуномодулирующих и противовирусных препаратов. В зарубежные протоколы ведения пациентов с ВПЧ-инфекцией включены несколько хорошо исследованных иммуномодулирующих препаратов, эффективно повышающих вероятность излечения [25, 27].

В данном исследовании предпринята попытка изучить терапевтическую эффективность и безопасность отечественного препарата аллокин-альфа при сочетанной инфекции и наличии клинических проявлений экзофитных кондилом шейки матки, влагалища и вульвы, а также LSIL шейки матки. Основными критериями оценки эффективности исследуемого препарата были данные Пап-теста и ПЦР-теста на ВПЧ и ВПГ. Данные кольпоскопии, учитывая недостаточную специфичность этого метода (40–60%), учитывались, но не использовались в качестве основного критерия эффективности терапии. Серологические тесты, к сожалению, не могут учитываться в данном анализе ввиду низкой комплаентности обследования участников в отношении анализов крови.

Показано, что использование аллокина-альфа привело к регрессии LSIL и кондилом после АПА по результатам Пап-теста до нормы в 90,4% случаев в группе лечения по сравнению с 68,9% в группе контроля ($P < 0,05$), а элиминация ВПЧ произошла в 77,4 и 58,6% случаев соответственно ($P < 0,05$). Необходимо отметить, что в I группе пациентки отметили снижение рецидивов ГГ по сравнению с пациентками II группы. Сокращение числа рецидивов ГГ сопровождалось также снижением степени выраженности местных проявлений и укорочением периода длительности рецидива (по субъективной оценке).

Данные сравнительных исследований эффективности лечения ГГ аллокином-альфа в сочетании с базовой терапией синтетическими нуклеозидами свидетельствуют в пользу комплексной терапии [2, 24]. Комбинированное лечение аллокином-альфа и специфическими противовирусными препаратами представляется оптимальным методом контроля ГГ при его рецидивирующем течении.

Подтверждена безопасность препарата. Имеются данные, что аллокин-альфа относится к практически нетоксичным соединениям как в плане общей токсичности, так и влияя на отдельные системы органов. Результаты клинических исследований показали, что подкожные инъекции аллокин-альфа во всех исследованных дозах хорошо переносятся больными, не вызывают аллергических реакций и не оказывают гепатотоксического действия [9].

Важность данного исследования заключается в том, что на сегодняшний день тактика в отношении плоскоэпителиальных поражений низкой степени (LSIL), которые включают в себя субклинические формы папилломавирусной инфекции, CIN1 и экзофитные кондиломы, манифестирующие на фоне рецидивирующих форм герпесвирусной инфекции, окончательно не определена. Мы предприняли попытку оценить клиническую эффективность комплексной терапии ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, влагалища и вульвы, протекающей на фоне рецидивирующего ГГ, и получили определенные достоверные клинические результаты, которые не расходятся с данными других исследователей [9, 17, 24].

Недостатком нашего исследования представляется невысокая статистическая мощность ввиду небольшой выборки, а также отсутствие данных серологического обследования пациенток ввиду низкой комплаентности в отношении динамических анализов крови, однако в целом дизайн и способ выполнения работы соответствует всем основным требованиям доказательной медицины. Это позволило получить новые достоверные данные, доказывающие эффективность и целесообразность использования аллокина-альфа при LSIL и экзофитных кондиломах, манифестирующих на фоне рецидивирующих форм ВПГ-инфекции.

Выводы

1. Препарат аллокин-альфа безопасен и хорошо переносится при лечении в дозе 1 мг подкожно 1 раз в сутки через день № 6.

2. По данным цитологического исследования, применение препарата аллокин-альфа способствует регрессу плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени после деструктивной терапии, а также способствует элиминации ДНК ВПЧ при LSIL в 77,4% случаев по сравнению с 58,6% в контрольной группе.

3. Иммунотерапия с помощью данного препарата позитивно влияет на частоту, интенсивность и длительность рецидивов ВПГ-инфекции. Таким обра-

зом, препарат аллокин-альфа эффективен и безопасен для лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени и экзофитных кондилом, ассоциированных с папилломавирусами, протекающих на фоне рецидивирующей ВПГ-инфекции.

Литература

1. Гомберг М.А. Европейские стандарты ведения женщин с ИППП. В кн.: Роговская С.И., Липова Е.В., ред. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей. М.: StatusPraesens; 2014. [Gomberg M.A. European standards of women with STIs. In: Rogovskaya S.I., Lipova E.V., eds. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. Guidelines for clinicians. M.: StatusPraesens; 2014.]
2. Шульженко А.Л., Зуикова И.Н. Генитальный герпес: клиника, диагностика, лечение. В кн.: Роговская С.И., Липова Е.В., ред. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей. М.: StatusPraesens; 2014. [Shulzhenko A.L., Zuikova I.N. Genital herpes: clinical features, diagnosis, treatment. In: Rogovskaya S.I., Lipova E.V., eds. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. Guidelines for clinicians. M.: StatusPraesens; 2014.]
3. Rogovskaya S.I., Shabalova I.P., Mikheeva I.V., Minkina G.N., Podzolkova N.M., Shipulina O.Y. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia.. Vaccine. 2013; 31(Suppl. 7): H46-58.
4. HPV treatment guidelines. www.cdc.gov/std/treatment/6-2010
5. Schöfer H., Van Ophoven A., Henke U., Lenz T., Eul A. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. Eur. J. Dermatol. 2006; 16(6): 642-8.
6. Минкина Г.Н., Калинина В.С., Гаврикова М.В., Храмова О.К., Фириченко С.В. Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; 1: 109-13. [Minkina G.N., Kalinina V.S., Gavrikova M.V., Khranova O.K., Firichenko S.V. Post-treatment monitoring of cervical intraepithelial neoplasia. Journal of Obstetrics and women's diseases. 2011; 1: 109-13.]
7. Роговская С.И., Подзолкова Н.М., Минкина Г.Н., Короленькова Л.И., Аكوпова Е.С. Новое в кольпоскопии. Гинекология. 2011; 13(6): 14-8. [Rogovskaya S.I., Podzolkova N.M., Minkina G.N., Korolenkova L.I., Akopova E.S. New in colposcopy. Gynecology. 2011; 13 (6): 14-8.]
8. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 188(6): 1393-400.
9. Сапронов Г.В., Беляева Н.М. Возможности коррекции интерферон-индуцированной лейкопении у больных хроническим гепатитом С. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012; 4: 16-20. [Sapronov G.V., Belyaeva N.M. Correction capability of the interferon-induced leukopenia in patients with chronic hepatitis C. Epidemiology and Infectious Diseases. Topical issues. 2012; 4: 16-20.]
10. Jordan J., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Schenk U., Baldauf J.-J., Da Silva D. et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology. Part 2. Cytopathology. 2009; 20(1): 5-16.
11. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перинальной локализации. Гинекология. 2009; 11(5): 22-33. [Eliseeva M.Yu., Mynbaev O.A. Auxiliary immunotherapy of HPV-associated lesions of the mucous membranes and skin urogenital and perianal localization. Gynecology. 2009; 11 (5): 22-33.]
12. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А., Петрунин Д.Д. Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных поражений шейки матки низкой степени. 3 турботоу про жінку (Київ). 2012; 8(38): 10-2. [Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I., Bebneva T.N., Mezhevitinova E.A., Petrunin D.D. The use of interferon preparations in the treatment of squamous cervical lesions of low degree. Z turbotoyu pro zhinku (Kiev). 2012; 8 (38): 10-2.]
13. Роговская С.И., Аكوпова Е.С., Коган Е.А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий. Русский медицинский журнал. 2011; 20: 1238-43. [Rogovskaya S.I., Akopova E.S., Kogan E.A. Improvement of diagnostic and treatment approaches to genital HPV infection. Russian Medical Journal. 2011; 20: 1238-43.]
14. Grimm C., Polterauer S., Natter C., Rahhal J., Hefler L., Tempfer C.B. et al. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: a randomized controlled trial. Obstet. Gynecol. 2012; 120(1): 152-9.
15. Visser J., Nijman H.W., Hoogenboom B.N., Jager P., van Baarle D., Schuurin E. et al. Frequencies and role of regulatory T cells in patients with (pre)malignant cervical neoplasia. Clin. Exp. Immunol. 2007; 150(2): 199-209.
16. Seresini S., Origoni M., Lillo F., Caputo L., Paganoni A.M., Vantini S. et al. IFN-gamma produced by human papilloma virus-18 E6-specific CD4+ T cells predicts the clinical outcome after surgery in patients with high-grade cervical lesions. J. Immunol. 2007; 179(10): 7176-83.
17. Шульженко А.Е., Зуикова И.Н. Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2013; 2: 54-60. [Shulzhenko A.E., Zuikova I.N. Persistent human papillomavirus infection: a cytokine imbalance and approaches to therapy. Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology. 2013; 2: 54-60.]
18. Frega A., Sientella P., De Ioris A., Piazza J.J., Fambrini M., Marchionni M., Cosmi E.V. Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence. Cancer Lett. 2003; 196(2): 127-34.
19. Poljak M., Rogovskaya S.I., Kesić V., Bray F., Berkhof J., Seme K. et al. Recommendations for cervical cancer prevention in Central and Eastern Europe and Central Asia. Vaccine. 2013; 31(Suppl. 7): H80-2.
20. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection. Gynecol. Oncol. 2007; 107(2, Suppl.1): S14-8.
21. Роговская С.И., Жданов А.В., Логинова Л.С., Фаизуллин Л.З., Прилепская В.Н., Сухих Г.Т. Состояние системы интерферонов у женщин с папилломавирусной инфекцией гениталий при использовании иммуномодулирующей терапии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002; 131(11): 538-42. [Rogovskaya S.I., Zhdanov A.V., Loginova L.S., Faizullin L.Z., Prilepskaya V.N., Sukhikh G.T. Status of interferon system in women with genital HPV infection using immunomodulatory therapy. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2002; 131 (11): 538-42.]
22. Herdman M.T., Pett M.R., Roberts I., Alazawi W.O., Teschendorff A.E., Zhang X.Y. et al. Interferon-beta treatment of cervical keratinocytes naturally infected with human papillomavirus 16 episomes promotes rapid reduction in episome numbers and emergence of latent integrants. Carcinogenesis. 2006; 27(11): 2341-53.
23. Роговская С.И., Теребнева Л.И. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени. Акушерство и гинекология. 2013; 2: 139-43. [Rogovskaya S.I., Terebneva L.I. Clinical aspects of low-grade squamous intraepithelial lesions. Obstetrics and gynecology. 2013; 2: 139-43.]
24. Шульженко А.Е., Зуикова И.Н. Новое поколение противовирусной терапии при рецидивирующем простом герпесе. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 36-43. [Shulzhenko A.E., Zuikova I.N. A new generation of antiviral therapy in patients with recurrent herpes simplex. Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology. 2012; 1: 36-43.]

25. *Ilijazović E., Ljuca D., Sahimpasić A., Avdić S.* Efficacy in treatment of cervical HRHPV infection by combination of beta interferon, and herbal therapy in woman with different cervical lesions. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2006; 6(4): 79-84.
26. *Machado F.A., Janssens J.P., Michelin M.A., Murta E.F.* Immune response and immunotherapy in intraepithelial and invasive lesions of the uterine cervix. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2012; 39(1): 27-31.
27. *Arbyn M., Anttila A., Jordan J., Ronco G., Schenck U., Segnan N.* et al., eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008. 291p.

Поступила 25.06.2014

Сведения об авторах:

Роговская Светлана Ивановна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО.

Адрес: 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. Телефон: 8 (985) 925-98-06. E-mail: srogovskaya@mail.ru

Бибнева Тамара Николаевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины РУДН.

Адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: 8 (916) 518-19-64. E-mail: bebn@mail.ru

Некрасов Павел акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО.

Адрес: 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. Телефон: 8 (919) 964-89-41. E-mail: narro@mail.ru

Полонская Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой ИНМКДЛ. E-mail: polonskaya-nju@mail.ru

About the authors:

Rogovskaya Svetlana Ivanovna, MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education.

123995, Russia, Moscow, Barrikadnaya str. 2/1. Tel.: +79859259806. E-mail: srogovskaya@mail.ru

Bebneva Tamara Nikolaevna, PhD, assistant professor of obstetrics, gynecology and reproductive medicine, Peoples' Friendship University of Russia.

117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str. 6. Tel.: +79165181964. E-mail: bebn@mail.ru

Nekrasov Pavel Igorevich, Postgraduate Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education.

123995, Russia, Moscow, Barrikadnaya str. 2/1. Tel.: +79199648941. E-mail: narro@mail.ru

Polonskaya Natalya Yuryevna, MD, Professor, head of the department INMKDL. E-mail: polonskaya-nju@mail.ru

противовирусный
препарат
нового поколения

АЛЛОКИН-АЛЬФА®

цитокиноподобный пептид аллоферон

ОРИГИНАЛЬНЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ СТИМУЛЯТОР

АКТИВНОСТИ ФАКТОРОВ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА



- активизирует систему естественных киллеров
- действует **ЛОКАЛЬНО** в очаге поражения
- восстанавливает функциональную активность Т-клеточного звена иммунитета

ЭФФЕКТИВЕН в лечении

- герпетической инфекции
- папилломавирусной инфекции
- смешанных (вирусных + бактериальных) инфекций, в составе комплексной терапии
- острого вирусного гепатита В

НЕ ПРОИЗВОДИТ:

- токсического действия на организм;
- неспецифической (в отсутствие вируса) активации иммунной системы

Эксклюзивный дистрибьютор в СНГ:

BRAND-PHARM



ООО «Брэнд-фарм»

109316, Россия, Москва, Остаповский пр., 5, корп. 17
тел./факс: (495) 781-83-55; e-mail: info@brand-pharm.ru

www.allokin.ru

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ



9 /2014

■ Роговская С.И., Бебнева Т.Н.,
Некрасов П.И., Полонская Н.Ю.
Эффективность терапии
заболеваний гениталий
при сочетании папилломавирусной
и герпесвирусной инфекции

Scientifically-practical magazine **AND**
OBSTETRICS
GYNECOLOGY

■ Rogovskaya S.I., Bebneva T.N.,
Nekrasov P.I., Polonskaya N.Yu.
Efficiency of therapy for genital
diseases concurrent with
papillomavirus and herpesvirus
infections