

А. С. ВИШНЕВСКИЙ, Г. Ф. ФРАДКОВ, И. В. СОГРИНА, Н. Р. САФРОННИКОВА,  
М. И. ЗАРАЙСКИЙ, В. И. НОВИК

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭПИГЕНА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Центр превентивной медицины (генеральный директор — доктор мед. наук Н. Р. Сафронникова)  
Ассоциации онкогинекологов, Центр планирования семьи и репродукции при областной больнице  
(главный врач — В. М. Тришин), Санкт-Петербург

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — один из наиболее распространенных видов инфекции, передаваемой преимущественно половым путем. ВПЧ представлен более чем 230 генотипами и инфицирует клетки плоского эпителия тканей половой системы и кожных покровов.

Морфологическим проявлением ВПЧ-инфекции служит развитие плоских или остроконечных папиллом кожи с преимущественной локализацией в области промежности, на наружных половых органах и шейке матки (ШМ). На слизистых оболочках (СО) влагалища и влагалищной части ШМ ВПЧ может вызывать диспластические изменения многослойного плоского эпителия (МПЭ), клиническим проявлением которых является развитие кондилом различных типов и(или) дисплазии разной степени тяжести.

С использованием молекулярно-биологических методов исследований в последние 2 десятилетия доказана этиологическая роль онкогенных типов ВПЧ (генотипы 16 и 18) в развитии дисплазии МПЭ ШМ, которая может переходить в преинвазивный и инвазивный рак [5, 7, 8]. В этом отношении представляется перспективной разработка лекарственных противовирусных воздействий, как системных, так и локальных, в целях предупреждения предопухолевых и опухолевых поражений ШМ.

Вместе с тем вопросы эффективной терапии ВПЧ-инфекции и вызываемых ею поражений остаются во многом дискуссионными [1, 2].

Несмотря на то что закономерности репликации вируса в инфицированной клетке хорошо известны, в клинической практике пока отсутствуют достаточно эффективные противовирусные препара-

ты, которые обеспечивали бы стойкое выздоровление, а главное, стабильную ремиссию.

Целью исследования явилось изучение противовирусной активности эпигена (глицерризиновая кислота) при локальном (интравагинальном) применении у пациенток с ВПЧ-инфекцией ШМ как изолированно, так и в комбинации с криовоздействием жидким азотом.

## Материал и методы исследования

Обследованы 783 женщины, обратившиеся по разным поводам к врачам двух клинических баз.

На I этапе исследования сопоставляли чувствительность цитологического метода (выявление клеток «койлоцитов» в мазках с СО экто-, эндоцервикса) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в выявлении ВПЧ-инфекции. При исследовании цитологическим методом ВПЧ-инфекция была выявлена у 82 (10,5%) из 783 обследованных, при применении ПЦР — у 310 (39,6%). Таким образом, чувствительность молекулярно-биологического метода (ПЦР), в котором ВПЧ определяют по его ДНК (генотипы 16 и 18), оказалась в 4 раза выше, чем цитологического метода.

На II этапе работы из 310 ВПЧ-инфицированных у 118 пациенток репродуктивного возраста ( $33,2 \pm 1,8$  года), у которых имели место патологические изменения СО влагалищной части ШМ (псевдоэрозии, плоские кондиломы, дисплазии), проводили лечение эпигеном в сочетании с криовоздействием (у 79), или назначали изолированно криодеструкцию (у 25), или выполняли диатермоэксизию (у 14). Еще у 28 женщин с ВПЧ-инфекцией, у которых отсутствовали патологические из-

Таблица 1

Распределение пациенток с ВПЧ-инфекцией ШМ онкогенного типа (16 и 18) в зависимости от патологических изменений СО эктоцервикса и применявшегося лечения

| Группа   | Состояние СО ШМ                         | Количество пациенток | Методы лечения                                        |
|----------|-----------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------|
| 1-я      | Изменения отсутствуют                   | 28 (19,2)            | Эпиген, 5—6 курсов                                    |
| 2-я      | Псевдоэрозия                            | 52 (35,6)            | Эпиген, 2 курса → криодеструкция → эпиген, 4—5 курсов |
| 3-я      | Плоские кондиломы                       | 27 (18,5)            | Эпиген, 2 курса → криодеструкция → эпиген, 4—5 курсов |
| 4-я      | Плоские кондиломы и полипы эндоцервикса | 25 (17,1)            | Только криодеструкция СО ШМ                           |
| 5-я      | Дисплазия (CIN 1—3)                     | 14 (9,6)             | Только диатермоэксизия ШМ                             |
| Всего... |                                         | 146 (100)            |                                                       |

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: в скобках — проценты.

Таблица 2

Частота выявления ВПЧ-инфекции онкогенного типа у 127 мужчин (сексуальных партнеров пациенток с ВПЧ-инфекцией)

| Группа пациенток | Количество обследованных мужчин | Результаты ПЦР |               | Итого |
|------------------|---------------------------------|----------------|---------------|-------|
|                  |                                 | положительные  | отрицательные |       |
| 1-я              | 28 (19,2)                       | 8 (28,5)       | 20 (71,5)     | 28    |
| 2-я              | 52 (35,6)                       | 43 (82,7)*     | 9 (17,3)**    | 52    |
| 3-я              | 27 (18,5)                       | 21 (77,7)*     | 6 (22,3)**    | 27    |
| 4-я              | 13 (10,2)                       | 12 (92,3)*     | 1 (7,7)**     | 13    |
| 5-я              | 7 (5,5)                         | 7 (100,0)      | —             | 7     |
| Всего ...        | 127 (100)                       | 91 (71,7)      | 36 (28,3)     | 127   |

Примечание. Достоверность различий по сравнению с показателем 1-й группы: \* —  $p = 0,01$ ; \*\* —  $p \geq 0,1$ .

менения СО ШМ, проводили лечение только аппликациями эпигена (табл. 1). Пациенток с распространенными поражениями СО влагалища и наружных гениталий в исследование не включали.

Клиническое обследование включало гинекологический осмотр, взятие мазков для выявления клеточной атипии, влагалищной флоры, проведение кольпоскопии и прицельной биопсии СО эктоцервикса (по показаниям). Лабораторное обследование включало цитологическое исследование мазков с поверхности экто-, эндоцервикса для обнаружения клеточных маркеров ВПЧ — клеток "койлоцитов", определение ДНК ВПЧ онкогенного типа (генотипы 16 и 18) методом ПЦР.

Кроме того, с использованием метода ПЦР обследовано 127 мужчин (мужей, сексуальных партнеров пациенток) с целью выявления у них ВПЧ в соскобах СО из уретры.

Эпиген назначали в виде спрея, который вводили интравагинально с помощью специальной гинекологической насадки на флакон с препаратом 4—5 раз в день в течение 5 дней. Во время исследования лечение какими-либо другими противовирусными препаратами не проводилось.

При изолированном применении эпиген назначали интравагинально (5—6 курсов). При комбинированном лечении ВПЧ-инфекции эпиген назначали в количестве 2 курсов до проведения криодеструкции и 4—5 курсов после криовоздействия — с момента отторжения зоны крионекроза СО ШМ и полной эпителизации раневой поверхности (по данным кольпоскопии). Повторное обследование на ВПЧ проводили по завершении 4—5 курсов эпигена после криотерапии, т. е. спустя 2,5—3 мес после криовоздействия и на 6-й месяц диспансерного наблюдения (без лечения).

Криодеструкцию проводили в условиях дневного стационара жидким азотом с помощью специальных гинекологических наконечников (фирма "Chigana") в виде 1—2 аппликаций в течение 1,5 мин с интервалами для оттаивания 5—7 мин. Температура замораживания ткани на границе тканей — аппликатор составляла  $-156^{\circ}\text{C}$ .

Статистическую обработку материала проводили методами непараметрической статистики ( $\chi^2$ , парный критерий Вилкоксона).

### Результаты исследования и обсуждение

Из табл. 1 видно, что у 28 (19,2%) из 146 женщин, т. е. почти у каждой 5-й, ВПЧ-инфекция, выявляемая методом ПЦР, не сопровождалась кольпоскопическими и цитологическими признаками поражения эпителия ШМ.

Псевдоэрозии ШМ были выявлены у 52 (35,5%) больных, что косвенно свидетельствует о тропности ВПЧ к цилиндрическому эпителию эктопии. Плоские кондиломы ШМ, выявляемые при кольпоскопии (патогномоничный признак ВПЧ-инфекции), определялись у 27 (18,5%) из 146 пациенток. Сочетание плоских кондилом и полипов нижней трети эндоцервикса обнаружено у 25 (17,1%) женщин. Дисплазия средней и тяжелой степени (CIN 2—3), выявленная при цитологическом ис-

следовании мазков и подтвержденная с помощью прицельной биопсии при кольпоскопии, имела место у 14 (9,6%) пациенток, что явилось показанием к проведению у них широкой диатермоэксцизии ШМ. При гистологическом исследовании удаленного "конуса" был подтвержден диагноз дисплазии (средней степени тяжести) у 11 пациенток и у 3 диагностирован преинвазивный рак ШМ. В 1-й группе была проведена монотерапия эпигеном, во 2-й и 3-й группах — комбинированное лечение эпигеном и с использованием криодеструкции, в 4-й и 5-й — только с использованием криодеструкции или диатермоконизации соответственно.

Определенное представление о степени контактируемости ВПЧ дают данные о частоте выявления ВПЧ онкогенных типов у 127 обследованных мужчин (табл. 2). Обращает на себя внимание сравнительно высокая инфицированность ВПЧ мужчин в этой выборке. ВПЧ онкогенного типа выявлен у 91 (71,7%) из 127 обследованных. Наиболее высокая частота обнаружения ВПЧ отмечалась у мужчин, жены которых страдали патологическими изменениями СО эктоцервикса в виде псевдоэрозии (82,7%), плоскими кондиломами и полипами эндоцервикса (92,3%) и плоскими кондиломами ШМ (77,7%), что подтверждает клинические наблюдения о высокой контактируемости инфекции. Напротив, у сексуальных партнеров женщин с неизменной СО ШМ инфицированность ВПЧ была достоверно более низкой, чем в других группах мужчин ( $\chi^2 = 14,9$ ,  $p = 0,01$ ). Одним из возможных объяснений этому может быть меньшая продолжительность персистенции в неизменной СО эктоцервикса ВПЧ, еще не успевшего реализовать свой патогенный потенциал, претерпевая скрытый этап развития, вследствие чего имели место меньшие потенциалы к инфицированию сексуального партнера [5]. В противоположность этому при дисплазии ШМ, когда трансформирующий эффект ВПЧ реализовался в полной мере, ВПЧ-инфекция была выявлена у всех 7 сексуальных партнеров пациенток.

20 (55,6%) из 36 мужчин с отрицательными результатами ПЦР были партнерами женщин, у которых отсутствовали визуальные поражения СО ШМ.

Клинические проявления ВПЧ-инфекции в виде остроконечных и плоских кондилом, локализуемых на СО уретры и головке полового члена,

отмечены у 43 (47%) из 91 мужчины с положительными результатами ПЦР и только у 5 (13,8%) из 36 мужчин с отрицательными результатами ПЦР ( $\chi^2 = 11,8$ ,  $p = 0,01$ ). По-видимому, последние также были инфицированы ВПЧ, но другого генотипа. Более высокая частота указанных проявлений ВПЧ-инфекции у мужчин с ПЦР-положительными результатами свидетельствует о наличии причинной связи между ВПЧ-инфекцией и развитием кондилом полового члена [5, 6].

С учетом того обстоятельства, что первичный патологический очаг в области ШМ был излечен с помощью холодового воздействия у всех пациенток, последующий анализ профилактического и лечебного эффекта эпигена проводили на основе учета частоты рецидива ВПЧ-инфекции в последующие 3 и 6 мес.

В табл. 3 представлены результаты лечения разными методами ВПЧ-инфекции ШМ на основе учета частоты положительных тестов ПЦР к моменту завершения лечения (3 мес) и в период диспансерного наблюдения (6 мес). Как видно из табл. 3, у 122 (83,5%) из 146 пролеченных разными методами пациенток к моменту завершения лечения (3 мес) ВПЧ при проведении ПЦР не выявлен.

Следует отметить, что наиболее высокие показатели излечения ВПЧ-инфекции отмечались у пациенток 1-й группы, получавших лечение только эпигеном (89,3%), а также при применении комбинированного лечения.

При лечении с использованием только криодеструкции отрицательные данные ПЦР в отношении ВПЧ имели место в 48% наблюдений, что достоверно меньше, чем в первых 3 группах ( $\chi^2 = 14,7$ ,  $p \leq 0,01$ ). Аналогичная закономерность прослеживается и при анализе частоты положительных данных ПЦР в отношении ВПЧ к 3-му месяцу, на момент завершения лечения эпигеном или комбинированным методом. На фоне низкой частоты положительных результатов по группам в целом частота положительных тестов ПЦР была достоверно более низкой при изолированном применении эпигена или в комбинации с криодеструкцией, чем при использовании только хирургического метода.

К 6-му месяцу наблюдений число излеченных от ВПЧ оставалось достаточно высоким (см. табл. 3). Распределение пациенток по эффекту противови-

русной терапии в этот период было аналогичным таковому через 3 мес наблюдения, к моменту завершения лечения. Так, высокий процент излеченности, по данным ПЦР, сохранялся в 1-й группе (78,5%) и при комбинации эпигена с криовоздействием (80,7 и 85,2% соответственно). Напротив, при применении только хирургических методов (4-я и 5-я группы) число пациенток с отрицательными результатами ПЦР снизилось практически наполовину. Положительные данные ПЦР к 6-му месяцу наблюдения отмечены у 23 (18,8%) из 122 первоначально излеченных пациенток. Таким образом, за весь период наблюдений рецидивы инфекции развились у 47 (38,5%) из 122 пациенток. Ни у одной пациентки с отрицательными данными ПЦР и с положительными данными теста к 6-му месяцу мониторинга при кольпоскопии патологические образования на СО экто-, эндоцервикса не выявлены. У 9 (19,1%) из 47 пациенток на 6-месячном сроке наблюдений с использованием цитологического метода были выявлены клеточные признаки ВПЧ — "койлоцитоз".

По всей выборке обследованных достоверно наименьшее число рецидивов ВПЧ-инфекции, выявляемое методом ПЦР, отмечено в группах с комбинированным лечением (эпиген и криовоздействие), а также при изолированном лечении эпигеном.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что противовирусная лекарственная монотерапия эпигеном является наиболее эффективной на раннем этапе развития ВПЧ-инфекции, когда еще не возникли диспластические изменения эпителия ШМ. Вместе с тем назначение эпигена при хирургическом лечении ВПЧ-инфекции ШМ способствует достоверному повышению частоты излечений.

У 91 (71,7%) из 127 сексуальных партнеров пациенток имели место положительные ПЦР-данные о наличии ВПЧ онкогенных типов (16, 18) при исследовании соскобов СО уретры. Клинические проявления ВПЧ-инфекции в виде плоских и остроконечных кондилом полового члена были выявлены у 40 (44%) инфицированных. Эти образования были подвергнуты лазерной деструкции с последующей локальной терапией эпигеном (3—5 курсов). Полное клиническое выздоровление отмечено у всех 40 человек. Однако у 7 (17,5%) из них

Таблица 3

Результаты лечения ВПЧ-инфекции ШМ разными методами

| Группа   | Исходная патология ШМ                   | Количество пациенток | Результаты ПЦР |               |               |               | Количество рецидивов ВПЧ-инфекции через 6 мес |
|----------|-----------------------------------------|----------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------------------|
|          |                                         |                      | через 3 мес    |               | через 6 мес   |               |                                               |
|          |                                         |                      | отрицательные  | положительные | отрицательные | положительные |                                               |
| 1-я      | Слизистая не изменена                   | 28                   | 25 (89,3)      | 3             | 22 (78,5)     | 3             | 6 (32,1)                                      |
| 2-я      | Псевдоэрозия                            | 52                   | 47 (90,4)      | 5             | 42 (80,7)     | 5             | 10 (19,2)                                     |
| 3-я      | Плоские кондиломы                       | 27                   | 24 (88,8)      | 3             | 23 (85,2)     | 1             | 4 (14,8)                                      |
| 4-я      | Плоские кондиломы и полипы эндоцервикса | 25                   | 12 (48,0)*     | 13**          | 5 (20,0)*     | 7**           | 20 (80,0)*                                    |
| 5-я      | Дисплазия                               | 14                   | 14 (100,0)     | —             | 7 (50,0)      | 7             | 7 (50,0)                                      |
| Всего... |                                         | 146                  | 122 (83,5)     | 24 (16,4)     | 99 (67,8)     | 23 (18,8)     | 47 (32,2)                                     |

Примечание. Достоверность различий по сравнению с показателями первых 3 групп: \* —  $p \leq 0,01$ ; \*\* —  $p = 0,05$ .

при отсутствии клинических проявлений ВПЧ-инфекция продолжала выявляться в соскобах из уретры к 6-му месяцу наблюдения.

Как известно, все виды локального лечения ВПЧ-инфекции направлены на удаление кондилом и инфицированного эпителия СО и кожных покровов гениталий. Для этих целей применяют различные виды химических соединений и высоко- или низкотемпературные физические воздействия, вызывающие коагуляцию белка [1, 3, 4]. Применение эпигена выгодно отличается от указанных местных воздействий тем, что механизм противовирусного действия этого препарата заключается в избирательном, дозозависимом ингибировании системы фосфокиназ ВПЧ, что способствует подавлению фосфорилирования клеточных и кодируемых вирусом белков в инфицированных клетках. Это в конечном счете приводит к нарушению репродукции вируса [1]. Глицирризиновая кислота, получаемая из нетоксичного растительного сырья (экстракт *Glycyrriza glabra*), обладает интерферогенной активностью, антибактериальным и стимулирующим регенерацию эпителия СО эффектами. Все эти свойства препарата позволяют охарактеризовать такое лечение ВПЧ-инфекции гениталий как патогенетически обоснованное. С учетом полученных нами данных, применительно к ВПЧ-инфекции

ШМ назначение эпигена можно рассматривать как метод патогенетического лечения, подавляющего репликацию ВПЧ в клетке и предупреждающего тем самым развитие диспластических изменений эпителия ШМ [7, 8].

При отсутствии у пациентки клинических (морфологических) проявлений ВПЧ-инфекции, которая, однако, выявлена в ПЦР-тесте, эпиген можно применять как самостоятельное местное лечение под контролем.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский А. С., Сафронникова Н. Р. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 166—172.
2. Михайлов И. Г., Максимов С. Я., Новик В. И. и др. // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 340—343.
3. Прилепская В. Н. (ред.) *Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы.* — М., 2000. — С. 240—253.
4. Auburn K. J. // *Clin. Lab. Med.* — 2000. — Vol. 20, N 2. — P. 407—421.
5. Kaufman R. N., Adam E., Vonka N. // *Clin. Obstetr. Gynecol.* — 2000. — Vol. 43, N 2. — P. 363—380.
6. Nagai Y., Maehama T., Asato J. et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 79, N 2. — P. 294—299.
7. Perez L. A. // *Clin. Lab. Sci.* — 2001. — Vol. 14, N 3. — P. 183—186.
8. zur Hausen H. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92, N 9. — P. 690—698.