



## Актуальные вопросы лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний и хламидиоза

Папилломавирусная и хламидийная инфекции являются наиболее распространенными инфекциями, передаваемыми половым путем, каждая в своей категории – вирусных и бактериальных инфекций соответственно. Обе эти инфекции представляют серьезную опасность для репродуктивной функции женщин. Какой должна быть тактика ведения больных с этими инфекциями? Здесь есть много непростых вопросов. Например, какая терапия считается наиболее адекватной для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний, особенно если иметь в виду не просто удаление разрастаний, связанных с этой инфекцией, а предупреждение рецидивов или исчезновение самого вируса? Насколько обоснованно применение иммуномодулирующих препаратов, когда речь идет о ВПЧ-инфекции, и какова их эффективность? Следует ли проводить рутинный скрининг на хламидии беременным и какое лечение во время беременности считается наиболее оптимальным? И можно ли вообще не проводить лечение при выявлении хламидий у беременных? Эти и другие вопросы с точки зрения доказательной медицины были рассмотрены ведущими российскими экспертами на семинаре «ИППП – дискуссионные вопросы, мнение экспертов», организованном фармацевтической компанией ООО «Тева». Семинар состоялся 29 сентября 2011 г. в рамках ХII Всероссийского научного форума «Мать и дитя».

**Обоснованность и эффективность комплексной  
терапии папиллома-ассоциированных заболеваний**

Как отметила в начале своего выступления профессор Вера Николаевна ПРИЛЕПСКАЯ (зам. директора по научной работе ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, засл. деятель науки РФ, д. м. н.), в настоящее время папилломавирусная инфекция (ПВИ) является самой распространенной в Европе инфекцией, передаваемой половым путем. В этой связи актуальными представляются вопросы как диагностики, так и эффективности и обоснованности тех или иных методов лечения, прежде всего на ранних этапах, поскольку уже доказана ведущая роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки (РШМ). Согласно данным российского Регистра онкологической заболеваемости, заболеваемость РШМ составляет 16,1 на 100 тысяч женщин, причем более чем в 40% случаев диагностируются III и IV стадии заболевания. ВПЧ обнаруживается у 99,7% женщин с гистологически подтвержденным диагнозом РШМ. Вирус папилломы человека представляет собой разнообразную группу ДНК-содержащих вирусов. Папилломавирусы являются антропонозными возбудителями, их

живущихся клетках кожи, поэтому для некоторых заболеваний, вызываемых вирусом, вероятен контактно-бытовой путь заражения при условии микроповреждений кожи. Доказана возможность передачи папилломавирусной инфекции от матери к плоду с поражением гортани у ребенка, но это встречается очень редко.

Основным путем заражения ВПЧ является половой: более 80% женщин заражаются вирусом папилломы человека уже через 2 года от начала половой жизни; 20% являются зараженными ВПЧ даже при наличии одного полового партнера. Мужчины, как правило, являются переносчиками вируса папилломы человека. К факторам восприимчивости к ВПЧ у мужчин относятся молодой возраст, большое число сексуальных партнеров, контакты с сексуальными партнерами с CIN. Инкубационный период ВПЧ длительный – от 3 месяцев до нескольких лет. У части женщин сохраняются субклинические проявления инфекции, которые могут переходить в клиническую фазу при нарушении иммунитета. В 20–30% ВПЧ наблюдается прогрессирование заболевания. ВПЧ может также приводить к рецидивам за-



Профессор В.Н. Прилепская

ВПЧ-ассоциированная патология нижнего отдела половых путей складывается из целого ряда клинических проявлений и включает в себя экзофитные кондиломы наружных половых органов, влагалища, шейки матки; экзо- и эндоцервициты; плоские и инвертирующие кондиломы шейки матки; CIN I, CIN 2, CIN III; VIN, VAIN и др. ВПЧ является основной причиной возникновения кондилом, 90% которых связаны с 11 и 6 типами вируса. К заболеваниям, ассоциируемым с высокоонкогенными штаммами ВПЧ 16 и 18 типов, относятся рак шейки матки, рак прямой кишки, рак влагалища и вульвы, рак полового члена, рак гортани, рак ротовой полости. Особенностью вируса папилломы человека является наличие специальных защитных систем, которые позволяют ему инфицировать эпителиальные ткани и размножаться в клетках эпителия, не будучи обнаруженным иммунной системой, что обуславливает его способность к персистенции. Лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний включает в себя как разнообразные методы деструкции, так и противорецидивную, противовирусную и иммуномодулирующую терапию. Профессор В.Н. Прилепская остановилась более подробно на значении иммуномодулирующей терапии, применение кото-

Изопринозин при монотерапии назначают по 2 таблетки 3 раза в день сроком от 14 до 28 дней применения; при комбинированной терапии в сочетании с деструктивными методами – по 2 таблетки 3 раза в день в течение 14 дней; при дисплазии I–II степени – по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней (3 курса с перерывом в один месяц).

передача возможна только от человека к человеку. Есть вероятность сохранения в течение определенного времени вирусов в отшелушива-

евого материала. В России и в Восточной Европе более 80% случаев рака шейки матки обусловлено ВПЧ 16, 18, 31 и 45 типов.

гинекология

## XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя» Семинар фармацевтической компании ООО «Тева»

рой обосновано ролью нарушения иммунных механизмов в развитии ВПЧ-инфекции (вторичный иммунодефицит). Иммуномодулирующее лечение подавляет репликацию вируса, усиливает защитные механизмы иммунной системы, особенно у пациентов с нарушениями иммунитета.

Существует много иммуностропных средств, относящихся к разным группам и обладающих различными механизмами действия. Одним из препаратов, хорошо зарекомендовавших себя в лечении папиллома-ассоциированных заболеваний, является инозин пранобекс (Изопринозин). В числе показаний к применению Изопринозина, согласно инструкции, – папилломавирусная инфекция: папиллома гортани, инфекция гениталий у мужчин и женщин, бородавки, дисплазия шейки матки, ассоцииро-

ванная с ПВИ. «Препарат включен в европейские стандарты лечения больных с папилломавирусной инфекцией. Изопринозин зарегистрирован под различными торговыми марками в 73 странах в качестве лекарственного средства для лечения ряда вирусных и иммунодефицитных заболеваний, всего по 22 показаниям», – уточнила профессор В.Н. Прилепская. Эффективность Изопринозина была изучена в ходе 60 различных клинических исследований в течение более чем 35-летнего периода применения.

Результаты общероссийской многоцентровой программы «АСТРА» на основе доказательной медицины показали высокую эффективность применения препарата в лечении папиллома-ассоциированных заболеваний. В.Н. Прилепская представила схему лечения Изопринозином, подтвержденную по-

ложительным опытом применения в ходе исследования эффективности препарата в НЦАГиП им. В.И. Кулакова: при монотерапии назначаются 2 таблетки 3 раза в день сроком от 14 до 28 дней применения; при комбинированной терапии в сочетании с деструктивными методами – по 2 таблетки 3 раза в день в течение 14 дней; при дисплазии I-II степени – по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней (3 курса с перерывом в один месяц).

«На современном этапе мы рассматриваем комплексную терапию папиллома-ассоциированных заболеваний, включающую деструктивное лечение поражений и использование препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием, как очень эффективную и перспективную», – подчеркнула профессор В.Н. Прилепская, завершая выступление.

### Клинико-иммунологические аспекты ВПЧ

**В**ирус папилломы человека является чрезвычайно активным агентом. Как отметила профессор Галина Николаевна МИНКИНА (кафедра акушерства и гинекологии МГМСУ, д. м. н.), риск инфицирования женщин ВПЧ в течение жизни достигает 80%. Одной из особенностей вируса папилломы человека является способность «избегать» контроля иммунной системы организма.

Иммунная защита организма – это взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом. Врожденный иммунитет антиген-неспецифичен, реагирует быстро, активируется клеточной гибелью. Его основной признак – воспаление. Врожденный иммунитет не формирует иммунную память, но он ответствен за активацию адаптивного иммунитета. Адаптивный иммунитет антиген-специфичен, активируется в течение нескольких дней или недель и формирует иммунную память. Врожденный и адаптивный

виды иммунитета тесно взаимодействуют между собой. Ключевую роль в этом взаимодействии играют антиген-презентирующие клетки (АПК), которые передают информацию от врожденной иммунной системы к адаптивной. «Во-первых, клетка презентует антиген, во-вторых, несет информацию о типе патогена – например, ДНК-содержащие вирус или бактериальный компонент – посредством «считывания молекулярного кода рецептора» Toll-like рецепторов. Это позволяет адаптивной иммунной системе формировать ответ, направленный именно на данный инфекционный агент», – пояснила докладчик.

При развитии ВПЧ-инфекции в элиминации вируса задействованы клеточные механизмы иммунитета. Если иммунный ответ оказался неэффективным, то развивается персистирующая инфекция, при этом один и тот же тип вируса определяется и через 6, и через 12 месяцев. Только персистирующая инфекция



Профессор Г.Н. Минкина

может привести к злокачественной трансформации. Почему иммунная система так плохо справляется с папилломавирусом, а иногда «терпит неудачу»? Дело в том, что определенные факторы минимизируют воздействие вируса на иммунную систему, позволяя ему «ускользнуть» от иммунных механизмов защиты. Вирус не затрагивает сосуды, а зна-

# ИЗОПРИНОЗИН

Инозин пранобекс 500 мг

- в двух действиях,  
без антракта!



**Уникальное двойное действие  
- противовирусное и  
иммуномодулирующее**

- подавляет репликацию различных ДНК и РНК вирусов
- восстанавливает иммунитет



Реклама

ИЗОПРИНОЗИН

чит, не имеет прямого доступа к лимфатическим узлам. Папилломавирусная инфекция сопровождается трансформацией, но не гибелью клеток – отсутствует фаза воспаления, а значит, нет опасных сигналов для иммунной системы. Местная иммуносупрессия происходит за счет действия вирусных белков. В результате антитело-зависимый ответ на ВПЧ-инфекцию медленный и слабый. Антитела начинают вырабатываться через три месяца, а среднее время сероконверсии составляет 12 месяцев. Антитела вырабатываются не у всех инфицированных, а только у 50–70% из них. Естественная ВПЧ-инфекция не обеспечивает стойкой защиты против ВПЧ-реактивации/рецидива. Реинфицирование тем же типом вируса может происходить даже у тех женщин, которые имеют антитела к данному типу вируса.

В настоящее время в мире не существует методов терапии, позволяющих добиться эрадикации ВПЧ, поэтому столь важное значение придается разработке и исследованию терапевтических вакцин, способных восстановить специфический клеточный иммунитет.

Наряду с созданием вакцин продолжают попытки усилить неспецифический ответ у пациентов с ВПЧ-ассоциированными поражениями. В России и за рубежом применяются препараты, обладающие противовирусными и иммуномодулирующими свойствами, которые изучались в контролируемых рандомизированных исследованиях. В их число входит препарат Изопринозин, который хорошо зарекомендовал себя при лечении различных вирусных инфекций, в том числе папилломавирусной инфекции гениталий у мужчин и женщин. Изопринозин, являясь синтетическим производным пурина, обладает иммуностимулирующими и противовирусными свойствами. В отличие от других препаратов, он хорошо переносится и обладает низкой токсичностью. Он безопасен при кратковременном и длительном приеме, может применяться в качестве монотерапии и в комплексе с другими методами. Результаты исследований Изопринозина показали, что монотерапия субклинической ПВИ уменьшает симптомы и морфологические изменения шейки матки, а при длительно манифестирующих генитальных кондиломах Изопринозин существенно повышает эффективность традиционного лечения – с 41% до 94%. Он также повышает эффективность традиционного лечения агрессивных форм цервикальных кондилом. Включение Изопринозина в комбинированное лечение дисплазии шейки матки позволило достичь элиминации ВПЧ и предотвратить рецидивы заболевания у 98% пациентов\*.

В заключение профессор Г.Н. Минкина отметила: «Согласно последним данным систематического обзора и метаанализа 15 источников отечественной и зарубежной литературы, Изопринозин повышает эффективность деструктивного лечения папилломавирусных поражений и способствует предупреждению рецидивов. В странах Европы Изопринозин входит в список препаратов, рекомендованных для лечения остроконечных кондилом и бородавок, а в Российской Федерации – и цервикальной ВПЧ-инфекции высокого риска».

\* Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В., Брюзгин В.В., Козаченко В.П., Никогосян С.О. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки // Гинекология. 2005. № 7. С. 170–174.

TEVA

live  
your  
life

По всем вопросам обращаться:  
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»  
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |  
Тел.: +7.495.6442234 | Факс: +7.495.6442235 | www.teva.ru  
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |  
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

**Хламидийная инфекция и беременность**

**Б**еременность является predisposing фактором к заражению и последующему развитию инфекционных заболеваний. Профессор Андрей Павлович НИКОНОВ (клиника



Профессор А.Н. Никонов

акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д. м. н.) в своем докладе рассмотрел наиболее адекватные методы диагностики и лечения хламидийной инфекции у беременных женщин. В этиологии хламидийной инфекции ключевую роль играет группа облигатных внутриклеточных паразитов – Ch. trachomatis, Ch. psittaci, Ch. pneumoniae. Они содержат ДНК, рибосомы, имеют клеточную стенку, но не вырабатывают АТФ. Цикл репликации составляет 48–72 часа. Серотипы D-K Ch. trachomatis являются причинами проявления у взрослых окулярной и генитальной инфекции, а также перинатальной инфекции. Хламидийная инфекция у женщин вызывает воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), а также цервицит, уретрит, перигепатит, проктит, конъюнктивит, синдром Рейте-

ра. Возможными последствиями данной инфекции у женщин могут стать хронические тазовые боли, бесплодие, внематочная беременность. Согласно последним эпидемиологическим данным, Ch. trachomatis обнаруживается у 5–9% сексуально активных женщин репродуктивного возраста. Инкубационный период составляет 2–6 недель. В 90% случаев течение заболевания бессимптомное. Диагностика хламидийной инфекции проводится на основании клинической симптоматики и лабораторных методов исследования, среди которых используются культуральный метод; выявление антигенов (ПИФ); методы молекулярной амплификации (ПЦР) и серологический метод. «Культуральный анализ обладает высокой специфичностью, но не отличается достаточной чувствительностью. Метод выявления антигенов с помощью ПИФ, которая до недавнего времени являлась основным методом лабораторной диагностики хламидийной инфекции, в настоящее время теряет свое значение из-за недостаточной специфичности и чувствительности. Серологический метод позволяет обнаружить анамнестические

ствительностью», – констатировал докладчик.

Какие пациенты должны обследоваться на наличие хламидийной инфекции? Согласно зарубежным критериям, это все пациентки с клинической симптоматикой хламидийной инфекции; пациентки, партнерами которых был поставлен диагноз «хламидиоз»; молодые незамужние женщины моложе 20–25 лет; женщины, имеющие нового полового партнера и не использующие барьерную контрацепцию; все пациентки перед хирургическим вмешательством, включая аборт, установку ВМС, экстракорпоральное оплодотворение; беременные. Скрининг на Ch. trachomatis необходим беременным, потому что частота инфицирования в популяции составляет 6–8%, частота неонатального инфицирования – 30%, или 20 случаев на 1000 родов, инфекция передается интранатально через инфицированный родовой канал, через шейку матки.

«Оптимальным препаратом для лечения хламидийной инфекции во время беременности является азитромицин, который назначают в дозе 1 г однократно, – отметил профессор А.Н. Никонов. – Это подтверждают данные ряда международных исследований эффек-

Оптимальным препаратом для лечения хламидийной инфекции во время беременности является азитромицин, который назначают в дозе 1 г однократно.

антитела и применяется лишь при эпидемиологических исследованиях, в клинической практике не используется. Полимеразная цепная реакция является методом выбора для диагностики хламидийной инфекции, поскольку отличается высокой специфичностью и чув-

ствительности и безопасности применения азитромицина при лечении хламидийной инфекции во время беременности. Согласно последнему Европейскому руководству по терапии хламидийной инфекции (European guideline Ch. trachomatis infection, 2010), азитромицин (1 г

гинекология

**Сумамед®**  
азитромицин

таблетки 500 мг, 125 мг  
капсулы 250 мг  
порошок для приготовления суспензии  
для приема внутрь 200 мг/5 мл, 100 мг/5 мл  
лиофилизат для приготовления  
раствора для инфузий 500 мг

...для безопасного будущего



внутри однократно) рассматривается в качестве препарата выбора. В качестве альтернативной схемы лечения рекомендовано использование амоксициллина (500 мг x 3 р/сутки в течение 7 дней)», – подчеркнул докладчик. Эритромицин исключен из рекомендаций по лечению хламидийной инфекции. Беременным необходимо проводить контрольное обследование через 3–6 недель после проведенного лечения для исключения рецидива заболевания.

Завершая выступление, профессор А.Н. Никонов пояснил, что возможные неудачи лечения хламидийной инфекции у беременных женщин могут быть связаны с ложноположительным диагностическим тестом, неадекватной терапией, реинфекцией, персистенцией симптоматики.

### Лечение пациентов с урогенитальной инфекцией, основанное на принципах доказательной медицины

Профессор Михаил Александрович ГОМБЕРГ (кафедра кожных и венерических болезней МГМСУ, президент Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем, д. м. н.) в начале своего выступления детально остановился на характеристике существующих в настоящее время уровней доказательности в медицине (протокол Европейского руководства по ИППП). Уровню 1А соответствует такой тип данных, как метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ); уровню 1В – хотя бы одно РКИ; уровню 2А соответствует хотя бы одно хорошо спланированное, контролируемое исследование без рандомизации; уровню 2В – хотя бы одно хорошо спланированное квазиэкспериментальное исследование другого типа; уровню 3 соответствует хорошо выполненные, неэкспериментальные, описательные исследования (сравнительные, корреляционные или «случай – контроль»); уровню 4 – заключения экспертного комитета и/или клинический опыт признанных экспертов.

Рекомендации разделены на три класса – А, В, С. Рекомендация класса А (уровни доказательности 1А, 1В) основана на клинических исследованиях хорошего качества, в соответствии со своей тематикой непосредственно применимых к данной специфической рекомендации, которые включают данные по меньшей мере одного РКИ. Рекомендация класса В (уровни доказательности 2А, 2В, 3) основана на результатах хорошо проведенных клинических исследований, но без рандомизированных клинических испытаний по теме рекомендаций. Рекомендация класса С (уровень доказательности 4) основана на ссылках на заключение экспертного совета и/или клинический опыт признанных экспертов, подразумевает отсутствие клинических исследований хорошего качества, непосредственно применимых к данной рекомендации. «Из всех Европейских рекомендаций по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, наиболее четко уровни доказательности представлены в Руководстве по ведению больных с инфекциями, вызванными *Chlamydia trachomatis*. Каждое свидетельство, включенное в руководство, отнесено к тому или иному клас-



Инфекции,  
передаваемые  
половым  
путем

Международный  
стандарт  
антибактериальной  
терапии

Регистрационные удостоверения: П № 015662/02; П № 015662/03; П № 015662/04; П № 011923/01.

Реклама

TEVA

ЖИВИ  
ПОЛНОЙ  
ЖИЗНЬЮ

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»  
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |  
Тел. +7.495.6442234 | Факс. +7.495.6442235 | www.teva.ru  
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |  
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

## XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя» Семинар фармацевтической компании ООО «Тева»



Профессор М.А. Гомберг

су рекомендаций», – уточнил докладчик, после чего привел примеры соответствия включенных в руководство диагностических или лечебных рекомендаций тем или иным уровням и классам доказательности. Так, согласно этому руководству, для диагностики хламидийных инфекций следует использовать только методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) с праймерами ко всем известным генетическим вариантам *Ch. trachomatis* (класс А). Серологическая диагностика рекомендуется только в случае глубоких инфекций, вызываемых *Ch. trachomatis*, когда применение МАНК невозможно или недостоверно (класс А). При положительном результате анализа на *Ch. trachomatis* проводить подтверждающее исследование не рекомендуется (класс В). Больным с подтвержденным диагнозом хламидийной инфекции нужно предложить обследоваться как минимум на гепатит В, гонорею, сифилис и ВИЧ-инфекцию (класс А). Предпочтительным материалом для исследования у мужчин считается первая порция мочи, у женщин – самостоятельно взятый мазок из влагалища (класс А). В руководстве указано, что препаратом выбора для лечения не-

осложненного уrogenитального хламидиоза является азитромицин в дозе 1 г внутрь однократно. К другим способам лечения относятся доксициклин (100 мг x 2 р/сут 7 дней) и джозамицин (500–1000 мг x 2 р/сут 7 дней). «Но если сравнить уровни доказательности этих препаратов, то только азитромицин в дозе 1 г однократно имеет самый высокий уровень – рекомендацию класса А», – отметил профессор М.А. Гомберг. Хламидийная инфекция может впервые возникнуть во время беременности и осложнить ее течение, а также послеродовый период. Хламидиоз у беременных способствует преждевременным родам, рождению недоношенных детей, развитию конъюнктивита и пневмонии у новорожденных.

Согласно всем международным рекомендациям, лечить беременных с хламидийной инфекцией необходимо сразу по ее выявлении, однако лекарственные средства должны быть гарантированно безопасными для плода. В Европейском руководстве в качестве препарата выбора для лечения хламидиоза у беременных также указан азитромицин в дозе 1 г внутрь однократно, причем с самым высоким уровнем доказательности – класса А. В плане безопасности у беременных с хламидийной инфекцией допускается применение недельного курса амоксициллина или джозамицина. Эритромицин для лечения хламидийной инфекции у беременных в настоящее время более не рекомендуется. ❧

### Заключение

Подводя итоги семинара, его председатель профессор Вера Николаевна Прилепская отметила высокую значимость затронутых проблем. Обсуждая возможность использования иммуномодулирующих препаратов для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний, большинство участников семинара признали необходимость их применения, поскольку именно состояние иммунной системы во многом определяет характер течения ВПЧ-инфекции. Иммуномодулирующие препараты подавляют репликацию вируса, усиливают защитные механизмы иммунной системы. По единодушному мнению докладчиков, одним из наиболее успешных препаратов в лечении папиллома-ассоциированных заболеваний является инозин пранобекс (Изопринозин). Эффективность Изопринозина как в виде монотерапии, так и при комбинированном использовании изучена и подтверждена многочисленными международными исследованиями.

Рассматривая вопросы лечения хламидийной инфекции у женщин, особенно во время беременности, спикеры привели неопровержимые доказательства того, что наиболее оптимальным препаратом в терапии хламидиоза у пациенток, и в первую очередь у беременных женщин, является азитромицин (Сумамед) в дозе 1 г однократно. Преимущество азитромицина обусловлено эффективностью, высоким комплаенсом и безопасностью применения, что позволило включить его в качестве препарата выбора в Европейское руководство 2010 года по ведению больных с инфекциями, вызванными *Ch. trachomatis*.

инфекция