

ГИНЕКОЛОГИЯ

ж у р н а л д л я п р а к т и к у ю щ и х в р а ч е й

Оценка эффективности и безопасности применения имихимода в лечении субклинических и клинических проявлений персистирующей папилломавирусной инфекции шейки матки у пациенток раннего репродуктивного возраста

Н.И.Татильская, И.Н.Воробцова, С.Н.Гайдуков, С.Н.Прошин

РЕПРИНТ

Материал опубликован в №1, 2015 г.

ISSN 2079-5696


MEDIAMEDICA

Оценка эффективности и безопасности применения имихимода в лечении субклинических и клинических проявлений персистирующей папилломавирусной инфекции шейки матки у пациенток раннего репродуктивного возраста

Н.И.Татиловская, И.Н.Воробцова, С.Н.Гайдуков, С.Н.Прошин
ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет Минздрава России

Резюме

Проведено открытое контролируемое исследование (n=28) эффективности и безопасности препарата имихимод в форме 5% крема (Алдара) в лечении субклинических (плоская кондилома) и клинических (CIN I) проявлений папилломавирусной инфекции.

Клиническая эффективность лечения через 1 мес составила 96,4%, через 2 мес – 100%. Микробиологическая эффективность – полный ВПЧ-клиренс достигнут в 60,7% случаев, в остальных случаях произошло снижение вирусной нагрузки. Элиминация 16-го типа вируса была достигнута в 80% случаев. Иммуноцитохимическое исследование продемонстрировало увеличение уровней экспрессии толл-подобных рецепторов 4 и 9-го типа в эндо- и эктоцервиксе после лечения.

Ключевые слова: имихимод, ВПЧ, LSIL, шейка матки, TLR.

Efficacy and safety of imiquimod in the treatment of subclinical and clinical forms of persistent cervical papillomavirus infection in patients of early reproductive age

N.I.Tatpilskaia, I.N.Vorobtsova, S.N.Gaidukov, S.N.Proshin

Summary

Objectives. HPV infection is a major risk factor for cervix cancer. This study evaluated cervical application of imiquimod for treatment of subclinical (flat condyloma) and clinical (CIN I, LSIL) manifestations of human papillomavirus infection.

Methods. An open controlled study (n=28) efficacy and safety of imiquimod (5% cream Aldara) in 1–2 months.

Results. All patients treated had complete clinical responses. Clinical efficacy of treatment at 1 month was 96,4%, in 2 months – 100%. Microbiological efficacy (full HPV-clearance) achieved in 60,7% of cases, in other cases there was a decrease in viral load. Elimination of the 16 types of virus was achieved in 80% of cases. Immunocytochemical study showed higher levels of expression of Toll-like receptor 4 and 9 type in the endo- and ectocervix after treatment. Undesirable effects were not grounds for termination of treatment.

Conclusions. The trial does support the feasibility and acceptability of the use of imiquimod on the cervix in treatment of manifestations of human papillomavirus infection.

Key words: imiquimod, HPV, LSIL, cervix uteri, TLR.

Сведения об авторах

Татиловская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СПбГПМУ.

E-mail: tarnatalia@yandex.ru

Воробцова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СПбГПМУ

Гайдуков Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СПбГПМУ

Прошин Сергей Николаевич – д-р мед. наук, зав. каф. фармакологии ГБОУ ВПО СПбГПМУ

На сегодняшний день в мировой практике существует точка зрения, что ввиду высокой вероятности самопроизвольной элиминации вируса при носительстве вируса папилломы человека (ВПЧ) в течение года и возможности спонтанной регрессии как клинических, так и субклинических форм папилломавирусной инфекции (ПВИ) допустима наблюдательная тактика. Вместе с тем высокая вероятность перехода доброкачественных ВПЧ-индуцированных поражений при инфицировании высокоонкогенными типами вируса в предрак и рак шейки матки заставляет искать пути лечения и профилактики, снижающие заболеваемость и распространение этой высококонтагиозной инфекции.

Международная группа экспертов рекомендует следующую тактику ведения женщин в случае поражения низкой степени: легкой дисплазии, плоской кондиломы, цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN I – cervical intraepithelial neoplasia), плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени (LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesions). При удовлетворительных результатах (зона трансформации видна полностью) кольпоскопия возможна 2 подхода: наблюдение и активное лечение. Решение об активном лечении следует принимать в отношении каждого пациента индивидуально. При CIN I тактика может различаться в зависимости от величины поражения шейки матки, наличия или отсутствия других сопутствующих заболеваний и мотивации самой женщины. Для ВПЧ-индуцированных субклинических генитальных поражений тактика еще не уточнена. В качестве лечебных средств предлагают локальную и системную иммунотерапию, применение химиопрепаратов, облучение. Одни авторы демонстрируют высокую клиническую эффективность консервативной терапии, другие ее отрицают [1].

Высокая вероятность персистенции ВПЧ на сегодняшний день не исключает применение иммунопрепаратов, прошедших клиническую апробацию [2].

Материалы и методы

С апреля 2013 по апрель 2014 г. проведено открытое контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата имихимод в форме 5% крема (Алдара) в лечении субклинических и клинических проявлений ПВИ, целью которого была оценка клинической и лабораторной эффективности препарата для возможного расширения показаний к применению, переносимости, нежелательных явлений, их характеристики и частоты.

В исследование были включены 28 женщин раннего репродуктивного возраста (от 23 до 30 лет в момент включения в исследование, средний возраст – $24,8 \pm 2,3$ года) с субклиническими и клиническими проявлениями ВПЧ, у которых по данным двух- или трехкратного (с интервалом 12 и 18 мес соответственно) обследования отделяемого из цервикального канала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени определялись одни и те же типы вирусов и сохранялась значимая вирусная нагрузка (более $3 \lg$ ДНК ВПЧ/ 10^5 клеток), что свидетельствовало о персистенции вирусной инфекции (табл. 1) [3]. Всем пациенткам перед включением в исследование выполнялись цитологическое исследование мазка с поверхности экзо-, эндоцервикса, исследование содержимого цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции и ВПЧ методом ПЦР в режиме реального времени [4], оценка биоценоза урогенитального тракта методом Фемофлор-16 (real-time), а также расширенная кольпоскопия, во время которой выполнялась прицельная биопсия шейки матки с помощью радиоволновой петли с последующим гистологическим исследованием материала. Дополнительно выполнялись ультразвуковое исследование органов малого таза, экспресс-тесты на наличие вирусных гепатитов, сифилиса и ВИЧ-инфекции, количественное определение β -ХГЧ в крови, клинические анализы крови и мочи.

С целью изучения экспрессии толл-подобных рецепторов (TLR) 4 и 9-го типа выполнено иммуноцитохимическое ис-

Таблица 1. Типы вирусов у ВПЧ-инфицированных пациенток, включенных в исследование						
Число пациенток	Типы вирусов, выявленных у пациенток, включенных в исследование					
	16	18	31	33	45	Другие типы из группы высокого онкогенного риска
Всего (n=28)	67,9% (19)	46,4% (13)	53,6% (15)	32,1% (9)	21,4% (6)	46,4% (13)
CIN I (n=24)	62,5% (15)	50% (12)	54,2% (13)	37,5% (9)	25% (6)	45,8% (11)
Плоская кондилома (n=4)	100% (4)	25% (1)	50% (2)	0	0	50% (2)

следование мазков, взятых с поверхности экто-, эндоцервикса до и после лечения препаратом имихимод, по ранее отработанной методике с использованием мышиных моноклональных антител к антигенам человека (клон 76B357.1, клон 26C593.2). Постаналитическую часть иммуноцитохимического исследования проводили на микроскопе MD125 Leica (Германия), определяя частоту (%) клеток, позитивных по искомому антигену, оценивалось не менее 10 полей зрения [5].

Всем пациенткам 3 раза в неделю в течение 4 нед препарат имихимод в виде 5% крема наносился на влажную порцию шейки матки. Во время каждого последующего визита оценивались общее самочувствие, температура тела, визуально оценивались слизистая влагалища и шейки матки, характер и объем выделений. Повторный забор материала из экто- и эндоцервикса для выполнения иммуноцитохимического исследования выполнялся в последний день аппликации препарата имихимод. Через 1 мес (28±7 дней) после окончания лечения всем пациенткам были выполнены кольпоскопическое исследование с выполнением биопсии шейки матки, цитологическое исследование, определение вирусной нагрузки методом ПЦР в режиме реального времени, клинический анализ крови.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 №266, было одобрено локальным этическим комитетом.

При проведении статистического анализа применяли пакет программ SPSS 13.0. Статистическая достоверность оценивалась по непараметрическому (U-тест Вилкоксона–Манна–Уитни) критерию.

Результаты

В исследование включены 24 пациентки с LSIL (CIN I) и 4 – с плоской кондиломой.

После лечения у всех пациенток с диагнозом «дисплазия легкой степени» по результатам кольпоскопического и гистологического исследований наблюдалось полное клиническое излечение – регрессия CIN I. У 3 из 4 пациенток с субклиническими признаками ПВИ после лечения кольпоскопическая и гистологическая картина соответствовала норме. У 1 пациентки после лечения отмечено клиническое и лабораторное улучшение. В связи с этим курс имихимода продлен на 4 нед. После очередного курса лечения кольпоскопическая и гистологическая картина соответствовала норме.

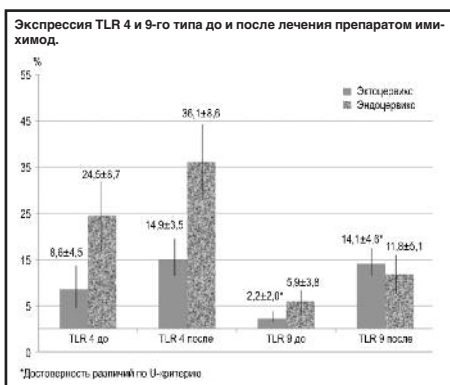
В результате терапии препаратом имихимод произошло снижение вирусной нагрузки ВПЧ (табл. 2), полная элиминация вируса достигнута у 17 (60,7%) пациенток. Также по результатам лечения достигнута элиминация не менее одного типа вируса у пациенток, имеющих несколько типов вируса высокого онкогенного риска (табл. 3). Следует отметить, что элиминация 16-го типа вируса была достигнута в 80% случаев (у 12 из 15 пациенток).

В результате иммуноцитохимического исследования было показано увеличение уровней экспрессии TLR 4 и 9-го типа, причем достоверное увеличение уровней экспрессии TLR 9-го типа

Число пациенток	Средний логарифм вирусной нагрузки, Ig (ДНК ВПЧ/105 клеток)							
	до лечения			после лечения				
	значимая		повышенная >5	элиминация вируса	малозначимая		повышенная	
	(3; 4)	[4; 5]			<3	(3; 4)	[4; 5]	>5
Всего (n=28)	14,3% (4)	32,1% (9)	53,6% (15)	60,7% (17)	21,5% (6)	7,1% (2)	7,1% (2)	3,6% (1)
CIN I (n=24)	16,7% (4)	19,1% (7)	54,2% (13)	58,4% (14)	20,8% (5)	8,3% (2)	8,3% (2)	4,2% (1)
Плоская кондилома (n=4)	0	50% (2)	50% (2)	75% (3)	25% (1)			

Типы вирусов, выявленных у пациенток, включенных в исследование													
Число пациенток	до лечения					Число пациенток	после лечения						
	1 тип вируса		>1 типа вирусов				другие типы	1 тип вируса		>1 типа вирусов			другие типы
	16	18	+16	+18	+16 +18			16	18	+16	+18	+16 +18	
Всего (n=28)	7,1% (2)	3,6% (1)	32,1% (9)	14,3% (4)	28,6% (8)	14,3% (4)	9,1% (1)	9,1% (1)	9,1% (1)	27,3% (3)	9,1% (1)	36,4% (4)	
CIN I (n=24)	8,3% (2)	4,2% (1)	25% (6)	16,7% (4)	29,1% (7)	16,7% (4)	10% (1)	10% (1)	10% (1)	20% (2)	10% (1)	40% (4)	
Плоская кондилома (n=4)			75% (3)		25% (1)					100% (1)			

*С учетом элиминации вируса у 17 пациенток.



(0,005 < p < 0,01) отмечено в клетках многослойного плоского эпителия шейки матки (см. рисунок).

Из нежелательных побочных эффектов (7 реакций у 5 пациенток), зарегистрированных во время лечения препаратом имихимод (табл. 4), наиболее часто отмечались гипертермия и неспецифиче-

Побочные эффекты	Количество зарегистрированных эффектов/удельный вес, n (%)
Всего эффектов	7
Всего пациенток	5 (17,6)
Гипертермия	3 (42,6)
Миалгия	1 (14,3)
Боли в нижних отделах живота	1 (14,3)
Местные реакции	2 (28,6)
Вагинит	1 (14,3)
Эндочервицит	1 (14,3)

*Регистрация нежелательных явлений выполнена согласно Письму Минздрава России «О неблагоприятных реакциях лекарственных средств» от 26.07.2001 №291-22/91.

ские воспалительные заболевания (влагалища и шейки матки). Однако данные реакции не явились поводом для прекращения терапии. С целью лечения неспецифического вагинита и цервицита был назначен 7-дневный курс антибактериальной терапии защищенными пенициллинами (амоксциллин/клавулановая кислота).

Обсуждение результатов

На сегодняшний день сведения о ПВИ находятся на этапе накопления научных знаний. Известно, что персистирующая ПВИ при наличии типов вирусов высокого онкогенного риска вызывает злокачественную трансформацию инфицированных эпителиальных клеток [1].

Высокая вероятность перехода ВПЧ-индуцированных поражений при инфицировании высокоонкогенными вирусами в предрак и рак шейки матки заставляет искать пути лечения, снижающие заболеваемость и распространение этой высококонтагиозной инфекции. ВПЧ в процессе эволюции приобрел феномен ускользания от иммунологической защиты [6]. Персистенция ВПЧ обусловлена снижением экспрессии и/или полиморфизмом генов TLR, принадлежащих к звену врожденного иммунитета, обеспечивающих распознавание вируса и презентацию антигена дендритными клетками, преобладанием Th2-иммунного ответа и блокированием продукции эндогенного интерферона [7].

Имихимод, являясь модулятором иммунного ответа, воздействует на иммунную систему посредством активации TLR на поверхности дендритных клеток и как следствие – инициирует цитокиновый каскад, в частности продукцию интерферона. В результате активации антигенпрезентирующих клеток развивается Th1-клеточный иммунный ответ, что способствует элиминации вируса [8]. В нашем исследовании под воздействием препарата имихимод наблюдалось усиление экспрессии TLR 9-го

типа в эпителиальных клетках как многослойного плоского эпителия, так и эпителия, полученного из канала шейки матки.

В исследовании D.Pachman и соавт. продемонстрирована элиминация онкогенных типов вируса при лечении препаратом имихимод в форме 5% крема CIN II, CIN III и клиническая регрессия дисплазии в 14,3% случаев, причем в 2 из них зарегистрирована регрессия CIN III [9]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (n=59) в результате лечения имихимодом достигнута регрессия CIN II, CIN III в 73% случаев, полный ВПЧ-клиренс произошел в 60% случаев [10].

Таким образом, имихимод как иммуномодулятор с изученными механизмами действия, относящимися к активации врожденного иммунитета и формированию адаптивного иммунного ответа, и доказанными клиническими эффектами является средством патогенетической терапии в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки.

Литература

1. Шейка матки, влагалище и вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И.Позовской, Е.В.Луговой. М.: StatusPraesens, 2014.
2. Ключарева С.В., Ядыкин А.А., Киселев В.И. Проблемы лечения папилломавирусной инфекции, пути их решения. *Клин. дерматология и венерология*. 2010; 5: 38–46.
3. Куевда Д.А., Шитулина О.Ю., Минкина Г.Н. и др. Клиническая валидация количественного ВПЧ-теста «Амплисенс ВПЧ ВКР скрин-титр FL» в соответствии с международными требованиями. В сб.: *Молекулярная диагностика-2010*. Под ред. В.И.Покровского. 2010; с.380–3.
4. Куевда Д.А., Шитулина О.Ю., Шитулин Г.А. Разработка и апробация ме-

тода количественного определения ДНК генотипов вируса папилломы человека на основе ПЦР в режиме реального времени. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2006; 4: 18–21.

5. Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д. и др. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011; 6 (1): 91–7.

6. Grabowska AK, Riemer AB. *The invisible enemy – how human papillomaviruses avoid recognition and clearance by the host immune system*. *Open Virol J* 2012; 6: 249–56.

7. Hibma MH. *The immune response to papillomavirus during infection persistence and regression*. *Open Virol J* 2012; 6: 241–8.

8. Hasan UA, Bates E, Takesbita F et al. *TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16*. *J Immunol* 2007; 178 (5): 3186–97.

9. Pachman DR, Barton DL, Clayton AC et al. *Randomized clinical trial of imiquimod: an adjunct to treating cervical dysplasia*. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206 (1): e1–7.

10. Grimm C, Polterauer S, Natter C et al. *Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: a randomized controlled trial*. *Obstet Gynecol* 2012; 120 (1): 152–9.





————— * —————



Крем для наружного применения 5%
Алдара
Имихимод

Этиотропная терапия наружных остроконечных аногенитальных кондилом у женщин и мужчин

Реклама

-  **Первый иммуномодулятор для лечения наружных аногенитальных бородавок**
-  **Выраженный клинический эффект: полное исчезновение кондилом у 72% женщин¹ и 62% мужчин²**
-  **Низкая частота рецидивов: 9-14%^{3,4}**
-  **Эффективность не зависит от исходной площади поражения, длительности заболевания и предыдущего лечения^{5,6}**

1. Edwards L, Ferenczy A, Eron L et al. Arch Dermatol 1998; 34: 25-30.
2. Gollnick H, Barasso R, Jappe U et al. Int J STD AIDS 2001; 12: 22-28
3. Vexiau D et al. Ann Dermatol Venerol 2005; 132: 845-851

4. Garland SM et al. Int J STD AIDS 2001; 12(11): 722-729
5. Buck HW, Fortier M, Knudsen J, Paavonen J. Int J Gyn Obs 2002; 77(3): 231-8
6. Sauder DN, Skinner Jnr RB, Fox TL, Owens ML. Sex Trans Dis 2002; 30(2): 124-128.

МЕДА