

Ефективність Ізопринозину в ліченні хронічного цервіцита, асоційованого з папілломавірусною інфекцією

В останні роки увагу спеціалістів привертають запальні процеси геніталій, асоційовані з вірусною інфекцією, зокрема з вірусом папіломи людини (ВПЧ), в зв'язі з широким розповсюдженням цієї інфекції та небезпечністю розвитку злоякісних захворювань репродуктивної системи, в першу чергу раку шийки матки.

Лікування папілломавірусної інфекції (ПВІ) залишається складною задачею, так як через відсутність етіотропної терапії досягти повної ерадикації ВПЧ вдається не завжди. Ефективність різних методів лікування варіюється від 50 до 94% [1, 3, 6, 13]. Крім того, одним із ключових питань проблеми ПВІ є персистенція вірусу. До кінця механізми персистенції мікроорганізмів не розкриті, однак більшість дослідників вважають, що як у розвитку рецидивів, так і в персистенції вірусів грає роль порушення імунологічної реактивності. В зв'язі з цим проводять комплексне лікування, поєднуючи деструктивні методи з коррекцією порушень в імунній системі [2, 3, 7-10, 12, 14-16]. Слід зазначити, що переважніше використовувати лікарські засоби, що мають наряду з імунотропним ефектом і протівірусну дію.

До таких препаратів належить Ізопринозин (інозин пранобекс), фармакологічне дію якого визначається наявністю інозину. Препарат стимулює біохімічні процеси в макрофагах, збільшує продукцію інтерлейкінів, підвищує синтез антитіл, посилює проліферацію Т-лімфоцитів, Т-хелперів, природних клітин-киллерів. Стимулює хемотаксичну та фагоцитарну активність моноцитів, макрофагів і поліморфно-ядерних клітин. Подавляє реплікацію ДНК і РНК вірусів шляхом зв'язування з рибосомами клітин і змінює її стереохімічне будову, а також виконує протівірусну дію.

Мета дослідження – обґрунтування включення в комплексну терапію хронічного цервіцита, асоційованого з ПВІ, в зв'язі з ектопією шийки матки (ЕШМ) імуннокоригуючого препарату Ізопринозин.

Матеріал і методи

Було проведено дослідження і лікування 45 жінок з хронічним цервіцитом, асоційованим з ПВІ, в зв'язі з ЕШМ. Жінки обиралися методом випадкової вибірки за адресою консультації МУЗ ГКБ № 8 Челябінська. Діагноз хронічного цервіцита встановлювали на основі клінічного, кольпоскопічного і морфологічного досліджень. Для ідентифікації ВПЧ всім жінкам провели ВПЧ-тестування з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі, а також додаткове дослідження для визначення вірусного навантаження.

Всі жінки з запальним процесом в області шийки матки,

асоційованим з ПВІ, в зв'язі з ЕШМ були розділені на дві групи за принципом динамічної рандомізації. Першу групу склали 23 пацієнтки, які отримували базисну терапію (антибактеріальні засоби з урахуванням виділених збудників захворювання, відновлення біоценози нижнього відділу геніталій і криодеструкцію шийки матки). До другої групи увійшли 22 жінки, крім базисної терапії, отримували Ізопринозин, який призначали всередині в дозі 50 мг/кг в день в 3-4 прийоми. Курс лікування становив 10 днів. Обидві групи хворих були порівнянні за віком, ексtragenітальною патологією, акушерсько-гінекологічною анамнезом, характером запального процесу.

Контрольну групу склали 20 жінок, у яких при клінічному, кольпоскопічному, морфологічному і молекулярно-біологічному дослідженні змін в шийці матки не виявили.

Для характеристики локальних механізмів протівірусної захисту статевих органів досліджували цервікальний секрет: визначали загальну кількість лейкоцитів і частку життєздатних клітин; досліджували лізосомальну, НСТ (нітросиній тетразолій) і фагоцитарну активність нейтрофілів.

Основними критеріями ефективності комплексної терапії були терміни епітелізації шийки матки і елімінація ВПЧ. З цією метою всім жінкам провели контрольне кольпоскопічне дослідження через 4, 8 і 12 тижнів після криодеструкції і тестування на наявність ДНК ВПЧ через 3 місяці після закінчення лікування. При контрольному ВПЧ-тестуванні розрізняли повну і часткову (частичну) ерадикацію ВПЧ. При повній елімінації ДНК ВПЧ після лікування не визначалися окремі типи ВПЧ, виявлені через 3 місяці при контрольному ВПЧ-тестуванні, тобто повної елімінації вірусу не відбулося.

Отримані результати дослідження були оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики і представлені в вигляді середньої арифметичної і її стандартної помилки ($M \pm m$). При аналізі кількісних ознак оцінювали достовірність відмінностей між групами за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні. Оцінку якості показників здійснювали за допомогою критерію χ^2 і точного критерію Фішера. Відмінності вважалися достовірними при $p < 0,05$. Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою пакету прикладних програм Statistica 6,0.

Результати обговорення

При дослідженні імунологічних показників шийкової слизи встановлено, що у жінок з хронічним цервіцитом, асоційованим з ПВІ, в зв'язі з ЕШМ була тенденція до підвищення загальної кількості лейкоцитів і абсолютного числа життєздатних клітин, а також достовірному зниженню показників активності і інтенсивності фагоцитозу. При цьому спостерігалося суттєве підвищення спонтанної і індукційної НСТ-реакції і лізосомальної активності нейтрофілів порівняно з показниками пацієнток контрольної групи (табл. 1).

Отримані результати свідчать про виражену дисфункцію в системі локальної антимікробної захисту репродуктивної системи при цервіциті, асоційованим з ПВІ, в зв'язі з ЕШМ, що послужило основою для призначення імунотропної терапії.

Результати проведеного дослідження представлені в таблиці 2. Було встановлено, що у жінок 1-ї групи, отримувалих базисну терапію, спостерігалася тільки тенденція до нормалізації досліджуваних імунологічних показників цервікальної слизи після лікування. Що стосується імунологічних показників шийкової слизи у жінок 2-ї групи, отримувалих Ізопринозин, були виявлені наступні закономірності: достовірне

Таблиця 1. Імунологічні показники цервікального секрету до лікування ($M \pm m$)

Параметри	Показники	
	контрольна група (n=20)	хронічний цервіцит, асоційований з ВПЧ-інфекцією (n=45)
Загальна кількість лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	5,79 \pm 0,40	11,96 \pm 1,22
Життєздатні лейкоцити, %	46,95 \pm 3,66	48,73 \pm 2,68
Життєздатні лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	2,81 \pm 0,33	4,50 \pm 0,73
Активність фагоцитозу нейтрофілів, %	64,70 \pm 2,68	48,67 \pm 1,78
Інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів, у. е.	2,71 \pm 0,25	1,63 \pm 0,11 *
Фагоцитарне число	3,34 \pm 0,35	3,37 \pm 0,18
НСТ-тест спонтанний, %	26,60 \pm 2,28	37,08 \pm 2,75 *
НСТ-тест спонтанний, у. е.	0,34 \pm 0,05	0,49 \pm 0,04 *
НСТ-тест індукційний, %	42,50 \pm 2,87	46,36 \pm 2,58
НСТ-тест індукційний, у. е.	0,71 \pm 0,06	0,63 \pm 0,51
ФРН	2,37 \pm 0,19	1,51 \pm 0,10*
Лізосомальна активність нейтрофілів, у. е.	129,30 \pm 21,03	213,18 \pm 19,08*

Примітка. ФРН – фактор росту нервов.

* Відмінності достовірні порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Вміст лейкоцитів і функціональна активність нейтрофілів в цервікальній слизи до і після лікування ($M \pm m$)

Параметри	Показники			
	1-я група, базисна терапія (n=23)		2-я група, базисна терапія + Ізопринозин (n=22)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальна кількість лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	9,41 \pm 0,42	7,54 \pm 0,19	14,53 \pm 2,36	8,76 \pm 1,26
Життєздатні лейкоцити, %	52,28 \pm 3,73	47,65 \pm 0,77	41,31 \pm 4,00	20,4 \pm 3,14*
Життєздатні лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,28 \pm 0,48	3,61 \pm 0,14	6,04 \pm 1,39	1,49 \pm 0,17*
Активність фагоцитозу нейтрофілів, %	43,80 \pm 2,00	45,73 \pm 0,94	51,54 \pm 2,8	40,72 \pm 2,10*
Інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів, у. е.	1,53 \pm 0,15	1,69 \pm 0,80	1,60 \pm 0,15	1,03 \pm 0,09*
Фагоцитарне число	3,18 \pm 0,23	3,19 \pm 0,13	3,01 \pm 0,18	2,52 \pm 0,20
НСТ-тест спонтанний, %	49,64 \pm 2,09	35,22 \pm 1,69	27,72 \pm 3,30	16,63 \pm 1,92*
НСТ-тест спонтанний, у. е.	0,73 \pm 0,06	0,41 \pm 0,02	0,33 \pm 0,04	0,27 \pm 0,04
НСТ-тест індукційний, %	63,36 \pm 3,23	50,6 \pm 0,68	37,4 \pm 3,49	31,31 \pm 1,8
НСТ-тест індукційний, у. е.	0,91 \pm 0,08	0,69 \pm 0,01	0,44 \pm 0,05	0,36 \pm 0,02 *
ФРН	1,35 \pm 0,06	1,69 \pm 0,11	1,49 \pm 0,16	2,27 \pm 0,30
Лізосомальна активність нейтрофілів, у. е.	233,30 \pm 18,22	161,60 \pm 6,72	149,00 \pm 25,23	22,27 \pm 2,73

* Відмінності достовірні порівняно з рівнем до лікування.

уменьшение общего числа лейкоцитов и числа живых клеток, показателей спонтанной и индуцированной НСТ-реакции нейтрофилов, а также уменьшение лизосомальной активности нейтрофилов по сравнению с ее уровнем до лечения. Это свидетельствует о выраженном противовоспалительном эффекте препарата Изопринозин при лечении хронического воспалительного процесса шейки матки, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, в сочетании с ЭШМ.

Необходимо отметить, что элиминация ВПЧ в 1-й группе наблюдалась в

Заключение

Использование иммуномодулирующего и противовирусного препарата Изопринозин в комплексном лечении хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, повышает эффективность проводимой терапии, способствует выраженному противовоспалительному эффекту (достоверному снижению общего числа лейкоцитов и жизнеспособных клеток, а также уменьшению лизосомальной активности нейтрофилов по сравнению с ее уровнем до лечения) и приводит к полной элиминации ВПЧ в 82% случаев.

Таблица 3. Сроки эпителизации шейки матки после криодеструкции

Сроки эпителизации, недели	Статистический показатель	Хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ-инфекцией, в сочетании с эктопией	
		1-я группа, базисная терапия (n=23)	2-я группа, базисная терапия + Изопринозин (n=22)
4	n	2	8
	%	8,7	36
8	n	15	17
	%	65,2	72
12	n	19	21
	%	82,6	95

78,3% случаев (ДНК ВПЧ сохранялась у 5 пациенток). Во 2-й группе полная эрадикация вируса наблюдалась у 18 (82%) женщин. У оставшихся 4 (18%) больных 2-й группы произошла частичная (неполная) элиминация ВПЧ. По результатам оценки вирусной нагрузки отмечено, что неполная элиминация ВПЧ наблюдалась у трех женщин с повышенной (>5 Ig ВПЧ/10⁵) вирусной нагрузкой и у одной – со значительной (>3 Ig ВПЧ/10⁵) вирусной нагрузкой.

Женщины, получавшие в комплексной терапии Изопринозин, при контрольном обследовании после лечения в 100% случаев имели при цитологическом обследовании мазки I класса по Папаниколау, в то время как у 13,1% больных, не получавших данный препарат в составе комплексной терапии, цитология мазков соответствовала II классу.

Эффективность лечения также оценивали по восстановлению нормальному эпителиальному покрову влагалищной части шейки матки после криовоздействия. Эпителизацию считали завершенной при выявлении на экзоцервиксе оригинального сквамозного эпителия с отсутствием кольпоскопических признаков зоны трансформации и ненормальных кольпоскопических образований. Установлено, что у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ-инфекцией, в сочетании с эктопией без применения иммунокорригирующей терапии процессы эпителизации шейки матки происходили медленнее, чем у пациенток, получавших Изопринозин в составе комплексной терапии (табл. 3).

Таким образом, у больных хроническим цервицитом, ассоциированным с ПВИ, в сочетании с ЭШМ клеточные факторы локального иммунитета характеризуются следующими изменениями: нарастанием общего числа нейтрофилов и абсолютного числа жизнеспособных клеток, увеличением спонтанной и индуцированной НСТ-реакции, увеличением лизосомальной активности, снижением активности и интенсивности фагоцитоза в цервикальной слизи.

Литература

1. Аполихина И.А. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: учеб. пособие. М., 2005. 225 с.
2. Аполихина И.А., Андикян В.М., Денисов Е.Д. и др. Фотодинамическая терапия с помощью препарата Аласенс (5-аминолевулиновая кислота) в лечении заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Материалы VII Российского Форума «Мать и дитя». М., 2005. С. 324-325.
3. Аполихина И.А., Денисова Е.Д. Лечение папилломавирусной инфекции гениталий с позиций доказательной медицины. Патология шейки матки и генитальные инфекции / Под ред. В.Н. Прилепской. М., 2008. 384 с.
4. Башмакова М.А., Савичева А.М. Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей. М.-Н. Новгород, 1999. 16с
5. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки // Гинекология. 2001. Т. 3. №3. С. 77-81.
6. Березовская Е.П. Дисплазия шейки матки: лечить или не лечить? // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2008. № 10. С. 10-16.
7. Богатырева И. И. Клиника, диагностика и комбинированный метод лечения проявлений папилломавирусной инфекции человека на слизистых оболочках урогенитального тракта // Вестник дерматологии и венерологии. 1997. №3. С. 70-72.
8. Богатырева И.И. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции урогенитального тракта // Лечащий врач. 2001. № 4. С. 42-49.
9. Виноградов В. В. Углеводные соединения. Принципы и методы гистоцитохимического анализа в патологии / Под ред. А.П. Авцына. Я, 1971. С. 7-87.
10. Волков В.Г., Захарова Т.В. Современные возможности лечения папилломавирусной инфекции шейки матки // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. УП. № 2. С. 79-81.
11. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург, 2001. 282 с.
12. Долгушина В.ф. Диагностика, лечение воспалительных заболеваний нижнего отдела половых органов, прогнозирование и профилактика их осложнений у беременных (клинико-иммунологическое исследование): дисс. докт. мед. наук. Челябинск, 1991. 439 с.
13. Дубенский В. В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000. № 5. С. 50-54.
14. Иванян А.Н., Крюковский СБ., Мелехова Н.Ю. и др. Оптимизация лечения поражений наружных половых органов вирусом папилломы человека // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». М., 2003. С. 340.
15. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузнецова Ю.Н. и др. Клиническая эффективность панавира в терапии папилломавирусной инфекции // Клиническая дерматология и венерология. 2006. № 1. С. 24-26.
16. Левин Д. В. Лечение папилломавирусной инфекции: настоящее и будущее // Инфекции, передающиеся половым путем. 2004. № 4. С. 25-29.

Статья напечатана в сокращении. «Фарматека», №14 (188), 2009 г.

НОВОСТИ

Вирус папилломы человека ассоциируется с раком молочной железы

В последнее время появляется все больше доказательств того, что высокоонкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ) играют определенную роль в развитии ряда онкологических заболеваний, а не только рака шейки матки. Например, общепринята точка зрения о роли ВПЧ в развитии значительной части опухолей головы и шеи. Достаточно давно была предложена гипотеза, что онкогенные вирусы, вызывающие развитие гормонозависимых опухолей (например, ВПЧ), могут выступать в качестве этиологического фактора в ряде случаев рака молочной железы (РМЖ). Есть несколько сообщений о том, что в ткани молочной железы и гистологических препаратах РМЖ идентифицирована ДНК ВПЧ. Однако в этих случаях ДНК ВПЧ была обнаружена с помощью стандартной полимеразной цепной реакции (ПЦР) – метода, который подвергается сегодня критике в связи с достаточно большой погрешностью.

Австралийские ученые использовали две различные технологии идентификации ВПЧ – ПЦР in situ и стандартную ПЦР (с секвенированием ДНК), а также гистологическое исследование с помощью световой микроскопии. Было четко показано наличие высокоонкогенного ВПЧ в клетках гистологических препаратов РМЖ и клеточных линиях РМЖ. Кроме того, исследователи установили, что характеристики ВПЧ-ассоциированного РМЖ очень схожи с таковыми ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки. Характерной особенностью было наличие предполагаемых койлоцитов в ряде случаев ВПЧ-ассоциированного РМЖ.

Вышеупомянутые наблюдения определили потенциальную роль высокоонкогенного ВПЧ в развитии РМЖ, что даст возможность разработать методы первичной профилактики некоторых видов РМЖ с помощью вакцинации против ВПЧ.

Heng B. et al. Br J Cancer. 2009 Oct 20; 101(8): 1345-50.

Современные подходы к скринингу цервикального рака: ВПЧ и тест Папаниколау

Скрининг рака шейки матки (РШМ) с помощью теста Папаниколау (ПАП-тест) в Японии позволил в прошлом уменьшить распространенность этого заболевания и смертность от него. Однако снижение этих показателей остановилось в 1990 году, а с 2001 года распространенность РШМ начала вновь расти. Кроме того, снизился средний возраст женщин с РШМ, смертность в возрастной группе 25-54 лет постоянно увеличивалась с 1994 до 2003 года.

Японские ученые показали, что скрининг РШМ в последние три года проводился только у 33% жительниц Японии в возрасте 20-59 лет. Это в два раза меньше, чем во многих развитых странах мира. Также многочисленные исследования последних лет показали, что чувствительность ПАП-теста для скрининга РШМ была переоценена. Предварительные исследования, проведенные в Японии, также подтвердили, что более чем в 29% случаев цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2 степени и выше пропускается при первом скрининге (этот показатель зависит от опыта и квалификации цитолога).

Чтобы компенсировать эти недостатки ПАП-теста в программу скрининга РШМ в большинстве развивающихся и развитых стран был введен метод ДНК-тестирования ВПЧ (метод гибридного захвата). В США для первичного скрининга РШМ у женщин старше 30 лет используется и ПАП-тест, и ВПЧ-тест. Интервал между обследованиями может быть продлен до 3 лет, если оба теста при первичном скрининге показали негативный результат.

Sasagawa T., Rinsho Byori. 2009 Sep; 57(9): 905-12.

Подготовила Наталья Мищенко

ІЗОПРИНОЗИН

Оригінальний протівірусний препарат з імуномодулюючими властивостями

Рп. № UA / 8389/01/01 Наказ МОЗ від 30.05.2008

Київ, вул. Бажана, 12-а, 8 поверх
www.teva.ua