

Эффективность Изопринозина в лечении хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией

В.Ф. Долгушина, А.Н. Ахматова, М.А. Беренда

Челябинская государственная медицинская академия

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

Лечение папилломавирусной инфекции (ПВИ) остается трудной задачей, так как из-за отсутствия этиотропной терапии достичь полной эрадикации ВПЧ удается не всегда. Эффективность различных методов лечения варьирует от 50 до 94% [1, 3, 6, 13]. Кроме того, одним из ключевых вопросов проблемы ПВИ является персистенция вируса. До конца механизмы персистенции микроорганизмов не раскрыты, однако большинство исследователей полагают, что как в развитии рецидивов, так и в персистенции вирусов играет роль нарушение иммунологической реактивности. В связи с этим проводят комплексное лечение, сочетающее деструктивные методы с коррекцией нарушений в иммунной системе [2, 3, 7–10, 12, 14–16]. Считают, что предпочтительнее использовать лекарственные средства, обладающие наряду с иммунотропным действием и противовирусным эффектом.

К таким препаратам относится Изопринозин (инозин пранобекс), фармакологическое действие которого определяется наличием инозина. Препарат стимулирует биохимические процессы в макрофагах, увеличивает продукцию интерлейкинов, повышает синтез антител, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных клеток-киллеров. Стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток. Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, а также оказывает противовирусное действие.

Цель исследования – обоснование включения в комплексную терапию больных хроническим цервицитом, ассоциированным с ПВИ, в сочетании с эктопией шейки матки (ЭШМ) иммунокорректирующего препарата Изопринозин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено обследование и лечение 45 женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ПВИ, в сочетании с ЭШМ. Женщины отбирались методом случайной выборки по мере обращения в женскую консультацию МУЗ ГКБ № 8 Челябинска. Диагноз хронического цервицита устанавливали на основании клинического, кольпоскопического и морфологического исследований. Для идентификации ВПЧ всем женщинам провели ВПЧ-тестирование с применением метода полимеразной цепной реакции в реальном времени, а также дополнительное обследование для определения вирусной нагрузки.

Все женщины с воспалительным процессом в области шейки матки, ассоциированным с ПВИ, в сочетании с ЭШМ были разделены на две группы по принципу динамической рандомизации. Первую группу составили 23 пациентки, которые получили только базисную терапию (антибактериальные средства с учетом выделенных возбудителей заболеваний, восстановление биоценоза нижнего отдела гениталий и криодеструкцию шейки матки). Во вторую группу вошли 22 женщины, помимо базисной терапии, получавшие Изопринозин, который назначали внутрь в дозе 50 мг/кг в сутки в 3–4 приема. Курс лечения составил 10 дней. Обе группы

больных были сопоставимы по возрасту, экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологическому анамнезу, характеру воспалительного процесса.

Контрольную группу составили 20 женщин, у которых при клиническом, кольпоскопическом, морфологическом и молекулярно-биологическом исследованиях изменений в шейке матки не выявили.

Для характеристики локальных механизмов противоинфекционной защиты половой системы исследовали цервикальный секрет: определяли общее число лейкоцитов и процент жизнеспособных клеток; исследовали лизосомальную, НСТ (нитросиний тетразолий) и фагоцитарную активность нейтрофилов.

Основными критериями эффективности проводимой комплексной терапии были сроки эпителизации шейки матки и элиминация ВПЧ. С этой целью всем женщинам провели контрольное кольпоскопическое исследование через 4, 8 и 12 недель после криовоздействия и тестирование на наличие ДНК ВПЧ через 3 месяца после проведенного лечения. При контрольном ВПЧ-тестировании различали полную и неполную (частичную) эрадикацию ВПЧ. При полной элиминации ДНК ВПЧ после лечения не определялась. При частичной эрадикации сохранялись отдельные типы ВПЧ, выявленные через 3 месяца при контрольном ВПЧ-тестировании, то есть полной элиминации вируса не происходило.

В последние годы внимание специалистов привлекают воспалительные процессы гениталий, ассоциированные с вирусной инфекцией, прежде всего с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в связи с широким распространением этой инфекции и опасностью развития злокачественных заболеваний репродуктивной системы, в первую очередь рака шейки матки.

Полученные результаты исследования были обработаны общепринятыми методами вариационной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). При анализе количественных признаков оценка достоверности различий между группами производилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Оценка качественных показателей осуществлялась с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной дисфункции в системе локальной антимикробной защиты репродуктивной системы при цервицитах, ассоциированных с ПВИ, в сочетании с ЭШМ, что послужило основанием для назначения иммунотропной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании иммунологических показателей естественной слизи установлено, что у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ПВИ, в сочетании с

Иммунологические показатели цервикального секрета до лечения (M±m)

Параметры	Показатели	
	Контрольная группа (n=20)	Хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ-инфекцией (n=45)
Общее число лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	5,79±0,40	11,96±1,22
Жизнеспособные лейкоциты, %	46,95±3,66	48,73±2,68
Жизнеспособные лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,81±0,33	4,50±0,73
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	64,70±2,68	48,67±1,78
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, у.е.	2,71±0,25	1,63±0,11 *
Фагоцитарное число	3,34±0,35	3,37±0,18
НСТ-тест спонтанный, %	26,60±2,28	37,08±2,75 *
НСТ-тест спонтанный, у.е.	0,34±0,05	0,49±0,04 *
НСТ-тест индуцированный, %	42,50±2,87	46,36±2,58
НСТ-тест индуцированный, у.е.	0,71±0,06	0,63±0,51
ФРН	2,37±0,19	1,51±0,10*
Лизосомальная активность нейтрофилов, у.е.	129,30±21,03	213,18±19,08*

Примечание: ФРН – фактор роста нервов. * Различия достоверны по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

Таблица 2

Содержание лейкоцитов и функциональная активность нейтрофилов в цервикальной слизи до и после лечения (M±m)

Параметры	Показатели			
	1-я группа, базисная терапия (n=23)		2-я группа, базисная терапия + Изопринозин (n=22)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общее число лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	9,41±0,42	7,54±0,19	14,53±2,36	8,76±1,26
Жизнеспособные лейкоциты, %	52,28±3,73	47,65±0,77	41,31±4,00	20,4±3,14*
Жизнеспособные лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,28±0,48	3,61±0,14	6,04±1,39	1,49±0,17*
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	43,80±2,00	45,73±0,94	51,54±2,8	40,72±2,10*
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, у.е.	1,53±0,15	1,69±0,80	1,60±0,15	1,03±0,09*
Фагоцитарное число	3,18±0,23	3,19±0,13	3,01±0,18	2,52±0,20
НСТ-тест спонтанный, %	49,64±2,09	35,22±1,69	27,72±3,30	16,63±1,92*
НСТ-тест спонтанный, у.е.	0,73±0,06	0,41±0,02	0,33±0,04	0,27±0,04
НСТ-тест индуцированный, %	63,36±3,23	50,6±0,68	37,4±3,49	31,31±1,8
НСТ-тест индуцированный, у.е.	0,91±0,08	0,69±0,01	0,44±0,05	0,36±0,02 *
ФРН	1,35±0,06	1,69±0,11	1,49±0,16	2,27±0,30
Лизосомальная активность нейтрофилов, у.е.	233,30±18,22	161,60±6,72	149,00±25,23	22,27±2,73

Примечание: * – различия достоверны по отношению к уровню до лечения.

ЭШМ имела тенденция к повышению общего числа лейкоцитов и абсолютного числа жизнеспособных клеток, а также достоверному снижению показателей активности и интенсивности фагоцитоза. При этом наблюдалось существенное повышение спонтанной и индуцируемой НСТ-реакции и лизосомальной активности нейтрофилов по сравнению с показателями пациенток контрольной группы (табл. 1).

Результаты проведенного исследования представлены в табл. 2. Было установлено, что у женщин 1-й группы, получавших базисную терапию, прослеживалась только тенденция к нормализации изученных иммунологических показателей цервикальной слизи после лечения. Что касается иммунологических показателей шеечного секрета у женщин 2-й группы, принимавших Изопринозин, были

выявлены следующие закономерности: достоверное 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 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 (непол-

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

ная) элиминация ВПЧ. По результатам оценки вирусной нагрузки отмечено, что неполная элиминация ВПЧ наблюдалась у трех женщин с повышенной ($>5 \lg \text{ ВПЧ}/10^5$) вирусной нагрузкой и у одной — со значительной ($>3 \lg \text{ ВПЧ}/10^5$) 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 нормального эпителиального покрова влагалищной части шейки матки после криовоздействия. Эпителизацию считали завершенной при выявлении на эктоцервиксе 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 иммунокорректирующей 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.

ВЫВОДЫ

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихина И.А. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: учеб. пособие. — М., 2005. — 225 с.
2. Аполихина И.А., Андриян 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. — 16 с.
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 гистохимического анализа в патологии / Под ред. А.П. Авцына. — 1971. — С. 7–87.
10. Волков В.Г., Захарова Т.В. Современные возможности лечения папилломавирусной инфекции шейки матки // Вестник новых медицинских технологий. — 2000. Т. VII, № 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.

ОРИГІНАЛЬНИЙ ПРОТИВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ
З ІМУНОМОДУЛЮЮЧИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

ІЗОПРИНОЗИН

- ✓ пригнічує розмноження вірусів
- ✓ скорочує тривалість симптомів захворювання
- ✓ проявляє виражену імуномодулюючу дію



TEVA

ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»
вул. Філософії, 30а, офіс 004, 03080, м. Київ
Тел.: 044 591 70 00, факс: 044 591 70 01
www.teva.ua, www.tevapharm.com

Р.п. № UA/ 8268/01/01 Невас МСЗ від 30.05.2008