

Местные иммуносупрессорные повреждения при персистенции вируса папилломы человека

Профессор А.Г. Кедрова

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА», Москва

РЕЗЮМЕ

Заболееваемость раком шейки матки (РШМ) в России составляет 13–15 случаев на 100 тыс. населения, что обуславливает актуальность проблемы совершенствования профилактики и ранней диагностики предрака и РШМ. Персистенция онкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) предрасполагает к развитию РШМ. У большинства людей ВПЧ-инфекция протекает бессимптомно и более чем в 90% случаев может быть нивелирована самостоятельно в течение 1–2 лет. Поражения, которые не устраняются иммунной системой, могут сохраняться в течение нескольких десятилетий, что приводит к интеграции вирусных белков в геном клетки и развитию рака. В статье рассматриваются возможности использования иммуномодулятора инозин пранобекса при лечении ВПЧ. Преимущество препарата перед другими иммуномодуляторами состоит в том, что он обладает действием в отношении различных звеньев иммунитета и нормализует функциональные способности клеток. Наличие у него прямого противовирусного действия позволяет снижать вирусную нагрузку, что при одновременной нормализации функциональной активности макрофагов приводит к ускорению элиминации папилломавирусной инфекции. Представлены данные собственных исследований, которые продемонстрировали, что эффективность инозин пранобекса зависит от длительности курса и при 28-дневном режиме позволяет достигать элиминации вируса у 72,4% больных в течение 6 мес.

Ключевые слова: легкая дисплазия шейки матки, интраэпителиальные поражения низкой степени, инозин пранобекс, папилломавирусная инфекция, рак шейки матки.

Для цитирования: Кедрова А.Г. Местные иммуносупрессорные повреждения при персистенции вируса папилломы человека // РМЖ. 2017. № 26. С. 1971–1976.

ABSTRACT

Local immunosuppressive damage in the human papillomavirus persistence

A.G. Kedrova

Institute for Advanced Training of Federal Medical Biological Agency, Moscow

The incidence rate of cervical cancer in Russia is 13–15 cases per 100 thousand of people, which causes the urgency of discussing the problem of improving prevention and early diagnosis of precancer and cervical cancer. The persistence of oncogenic types of human papillomavirus (HPV) predisposes to the development of cervical cancer. In most people, HPV infection is asymptomatic and in more than 90% of cases it can be reduced on its own within 1–2 years. Lesions that have not been eliminated by the immune system can persist for several decades, leading to the integration of viral proteins into the cell genome and the development of cancer. The article considers the possibilities of using the immunomodulator inosine pranobex in the treatment of HPV. The advantage of the drug over the other immunomodulators is that it affects on various parts of the immune system and normalizes the functional abilities of the cells. It's direct antiviral effect allows reducing the viral load, which, while simultaneously normalizing the functional activity of macrophages, leads to an increase in the elimination of papillomavirus infection. The authors present the data of their own studies that demonstrate the effectiveness of inosine pranobex which depends on the duration of the course and under the 28-day regimen allows to achieve virus elimination in 72.4% of patients for 6 months.

Key words: mild cervical dysplasia, low-grade intraepithelial lesions, inosine pranobex, papillomavirus infection, cervical cancer.

For citation: Kedrova A.G. Local immunosuppressive damage in the human papillomavirus persistence // RMJ. 2017. № 26. P. 1971–1976.

Введение

Примерно 18% всех раковых заболеваний связаны с пятью вирусными инфекциями: вирусом Эпштейна – Барр (EBV), гепатитом В и С, онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ), вирусом иммунодефицита. Эти ДНК- и РНК-вирусы обладают онкогенными эффектами, вызывая устойчивые нарушения роста клетки-хозяина и ее выживания. При этом все они могут вызвать хроническое воспаление и вторичное повреждение тканей с ингибированием местной иммунной системы, что способствует канцерогенезу. Персистенция онкогенных типов ВПЧ, таких как 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 66, предрасполагает к развитию рака шейки матки (РШМ), а также связана с карциномой ротоглотки и аногенитальной области [1]. Высокая заболеваемость РШМ в России, составляющая 13–15 случаев на 100 тыс. населения [2], обуславливает актуальность проблемы совершенствования профилактики и ранней ди-

агностики предрака и РШМ. До сих пор это третья по распространенности нозология среди злокачественных опухолей у женщин, приводящая к высокой смертности не только в развивающихся странах, но и в России [3]. ВПЧ инфицирует базальные эпителиальные клетки переходного эпителия шейки матки (ШМ), где постоянно поддерживается вирусный геном в виде эписом [4], и поскольку эти клетки дифференцируются и продвигаются к поверхности эпителия, вирус-индуцированные инфекционные частицы накапливаются в слизистой оболочке. У большинства людей ВПЧ-инфекция протекает бессимптомно и более чем в 90% случаев может быть нивелирована самостоятельно в течение 1–2 лет [5]. Поражения, которые не устраняются иммунной системой, могут сохраняться в течение нескольких десятилетий, что приводит к интеграции вирусных белков в геном клетки и развитию рака. Интеграция онкогенов Е6 и Е7 (ВПЧ) ингибирует несколько естественных опухолевых супрессоров

клетки. Например, белок Е6 индуцирует деградацию протеасомного белка р53, связанного с программой апоптоза [6]. Аналогичным образом Е7 способствует пролиферации клеток, конкурируя с фактором транскрипции Е2F и связываясь с опухолевым супрессором – белком ретинобластомы (РРВ). Высвобождаемый фактор Е2F активирует синтез ДНК, облегчая ввод клеток в фазу S. Эти белки стали мишенью для применения лечебных вакцин при развитии рака. Три безопасные и зарегистрированные профилактические вакцины: 4-валентная (Гардасил, Merck & Co., Inc.) против генотипов ВПЧ 6, 11, 16 и 18, 2-валентная (Церварикс, GalaxoSmithKline) против генотипов 16 и 18 и 9-валентная (Гардасил 9, Merck & Co., Inc.) против генотипов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 не обладают активностью в отношении уже существующего заболевания, но надежно предотвращают персистенцию вирусов. В этой связи важную роль играет цитологический цервикальный скрининг ВПЧ – тестирование для выявления группы риска [7].

Каждая третья женщина посещает гинеколога не чаще 1 раза в 5 лет [2], что снижает чувствительность цитологического контроля и требует внедрения новых методик выявления пациенток высокого риска. Молекулярные методы ВПЧ-диагностики, введенные в стандартную клиническую практику во многих странах, выявили большое количество женщин с онкогенными типами ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82) и фоновой метаплазией или гиперплазией цервикального эпителия [3]. Такие пациентки требуют цитологического и часто морфологического контроля за состоянием эпителия. В целом в странах с развитой экономикой, где проводился скрининг риска РШМ по ВПЧ-тесту, 25% обследованных в возрасте 14–59 лет имели клинически значимую ВПЧ-нагрузку, у них существовал крайне высокий риск для персистенции инфекции и интегративных изменений в геноме клетки для развития опухоли [4]. При этом современное понимание особенностей биологии вируса показало, что для «самоочищения» от ВПЧ-инфекции необходимы длительный период активации клеточного иммунитета по типу Th1, высокое соотношение CD4/CD8 и формирование иммунитета к ранним капсидным белкам. Также необходимо уменьшить воздействие часто сопутствующих факторов персистенции: бактериальную нагрузку влагалища с изменением pH и гиперпластические процессы в эпителии: плоскоклеточную незавершенную метаплазию, связанную с воспалением или гормональной дисфункцией, и железистую гиперплазию, чаще ассоциирующуюся с гормональными перестройками [5]. Возраст, расовая принадлежность, период сексуальной активности, возраст полового дебюта, курение, число половых партнеров не продемонстрировали убедительного влияния на длительность персистенции ВПЧ [6]. Только больные с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями особенно восприимчивы к ВПЧ-инфекции и, как известно, трудно поддаются лечению [7].

Наиболее вирулентными типами ВПЧ являются типы 16 и 18. При их обнаружении показано, что негативная регуляция клеточного иммунитета возникает с начальных этапов репликации эписомального генома: за счет блокирования белком Е5 антигенпрезентирующих свойств клеток Лангерганса, сложного взаимодействия белков Е6/Е7, деактивирующих CL14 [8] и снижающих продукцию цитокинов и интерферонов, что ограничивает клеточно-опосредованную реакцию местного иммунитета [9]. Таким образом, низкая клеточная активность CD3, CD20 и CD45 лимфоцитов при наличии вирусов 16 и 18 типов в ШМ свидетель-

ствует об ограниченном иммунном ответе и отражает негативные последствия заболевания, способствующие местному рецидиву и прогрессированию дисфункции эпителия, при этом скорость трансформации эпителия намного выше при фоновых доброкачественных изменениях эпителия. Например, по последней морфологической классификации 2014 г. Д.Р. Курмана, к ним можно отнести: *патологию плоского эпителия*: плоскоклеточную метаплазию воспалительного, травматического или гормонального генеза; остроконечные кондиломы, ассоциированные с неонкогенными типами ВПЧ; плоскоклеточную папиллому. Начальная *патология железистого эпителия* представлена еще большим разнообразием: эндоцервикальный полип, папилломы мюллеровых клеток, наботовые кисты, микрожелезистая гиперплазия, дольчатая эндоцервикальная железистая гиперплазия, диффузная гиперплазия мезонефроидных остатков в эндоцервиксе, реакция гиперплазии Arias Stella, эндоцервикоз, эндометриоз, тубо-эндометриоидная метаплазия, эктопическая ткань простаты. При кольпоскопии такие фоновые процессы могут иметь внешний вид измененной зоны трансформации с нежной ацетобелой реакцией, нежной пунктацией, мозаикой, пестрой йодной пробой. При нормализации pH среды, устранении воспаления и после коррективки гормональных изменений зоны трансформации быстро восстанавливаются в нормальный зрелый эпителий. Однако при заражении онкогенными типами ВПЧ фоновые процессы эпителия быстро трансформируются в интраэпителиальные неоплазии [10].

Скрининг

Тест на ВПЧ (COBAS) согласно консенсусу, принятому в апреле 2014 г. FDA, включен в алгоритм первичного обследования женщин в США. Этот тест на определение ВПЧ онкогенных типов проводится двумя методами (точность диагностики – 99,6%): при выявлении 16 или 18 типа вируса проводится биопсия ШМ без цитологического контроля, а при выявлении менее вирулентных ВПЧ (14 типов) применяется метод жидкостной цитологии, и врачебная тактика зависит от ответа: LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) или HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion – высокой степени внутриэпителиального поражения). При отсутствии ВПЧ и нормальном цитологическом мазке женщина приглашается на повторный анализ через 3 года. В России зарегистрирована реакция преципитации (ПЦР) в режиме реального времени (тест-система «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр FRT»). Преимуществом методики является возможность совмещения двух тестов: детекции и количественного определения специфической ДНК 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов ВПЧ при концентрациях не менее $5 \cdot 10^3$ копий/мл [2].

Методика и возможности кольпоскопического исследования

Цель кольпоскопического исследования – выявить и оценить тяжесть повреждений эпителия ШМ, трактовка которых затруднена при простом осмотре или цитологическом исследовании. К основной задаче такого осмотра можно отнести определение признаков поражения эпителия, их локализацию и определение участков, нуждающихся в морфологическом контроле.

Для тщательной визуализации ШМ необходимы хорошее освещение и фиксация зоны осмотра.

Показания для выполнения кольпоскопического исследования: клинически подозрительная ШМ; повторяющиеся и необъяснимые кровотечения или кровомазания; измененный мазок с ШМ; наличие ВПЧ-изменений в мазке ШМ.

В этой связи современная медикаментозная терапия иммунокорректирующими препаратами имеет смысл для профилактики дисплазий и уменьшения времени вирусного инфицирования. Накопленный опыт уже доказал ее эффективность, однако до сих пор на гинекологических форумах выбор препарата и схемы лечения вызывают бурные дискуссии, часто обусловленные богатым выбором иммуномодуляторов. Активные иммунотерапевтические подходы, индуцирующие клеточный или гуморальный иммунный ответ у пациентов, до сих пор не всегда входят в стандарт клинического применения. Разноплановые рекомендуемые режимы лечения, часто включающие неадекватное сочетание нескольких иммуномодуляторов или недостаточное дозирование препаратов, приводят к дискредитации методик и к путанице в сознании врачей, вызывая отрицательное отношение к медикаментозной терапии у женщин с низким уровнем поражения эпителия ШМ [11].

Одним из наиболее изученных в нашей стране и мировой практике системных иммуномодуляторов, используемых при лечении вирусной патологии половых органов, является инозин пранобекс. По данным исследований, противовирусное и иммуномодулирующее действие препарата позволяет достичь эффективности 96% при его комбинации с деструктивными методами лечения в случаях умеренной или тяжелой дисплазии эпителия (HSIL), снижая частоту рецидивов в 3 раза [12]. При остроконечных кондиломах и легкой дисплазии эпителия (LSIL) эффективность инозин пранобекса без деструкции ШМ составляет от 67 до 90% [13–16]. Различная эффективность препарата в этих работах связана с разными режимами лечения, применяемыми исследователями. В работах использовались следующие схемы: 2-кратные курсы по 10 дней, 14-дневные курсовые режимы, дозы препарата составляли от 20 до 50 мг на 1 кг веса в сутки. Отсутствие единой схемы терапии приводит к неоптимальному

лечению больных с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями ШМ. С учетом того, что инозин пранобекс – единственный системный иммуномодулятор, официально включенный в российский протокол ведения больных с папилломавирусной инфекцией, представляется важным выбрать оптимальный режим терапии при начальных изменениях эпителия.

Опыт работы лечебных учреждений Федерального медико-биологического агентства РФ показал (табл. 1), что при организованном скрининге необходимы новые компьютерные программы по формированию групп высокого онкологического риска для того, чтобы выполнение углубленных исследований большей части женщин было экономически целесообразным. Например, среди выявленных пациенток с патологией ШМ только в группе высокого риска необходимы молекулярно-биологические исследования и/или более частая морфологическая верификация диагноза. При этом современная кольпоскопия, выполненная при первичном осмотре, является высокоинформативным методом диагностики для дифференцировки пациенток с умеренной и/или тяжелой дисплазией ШМ.

Ведение пациенток группы риска должно включать методы медикаментозной иммунокоррекции. К примеру, у пациенток с изменениями легкой степени тяжести, выявленными при кольпоскопическом или цитологическом исследовании, даже при отсутствии самостоятельного улучшения более 3 мес. применение инозин пранобекса (Изопринозин, Teva) было эффективно почти в 85% наблюдений. Уникальная способность препарата стимулировать клеточное звено иммунитета способствует полной ремиссии ВПЧ-ассоциированных начальных изменений эпителия (табл. 2).

Результаты собственных исследований. Мы изучили эффективность и переносимость препарата инозин пранобекс для лечения ВПЧ-ассоциированных начальных изменений эпителия ШМ в 28-дневном режиме лечения и проследили отдаленные результаты – развитие рецидивов болезни у 128 пациенток репродуктивного возраста, имеющих цитологические признаки легкой дисплазии ШМ и/или кольпоскопические изменения эпителия [17]. У всех выбранных боль-

Таблица 1. Анализ базовых программ диагностики патологии шейки матки

Программы обследования	Группа I (прикрепленный контингент, ежегодный скрининг 2010–2011 гг.)		Группа II (самостоятельное обращение в женскую консультацию, раннее выявление патологии ШМ)	
	Абс.	%	Абс.	%
Всего обследовано женщин	18430	100	2818	100
Выявлено женщин с патологией ШМ	450	2,4	116	24,3
Из них ранее лечили ШМ	147	32,7	21	18,1
Средний возраст	31,3±3,6		24,5±4,2	
Выполнено цитологическое исследование:	450	100	116	100
цитологическая норма	61	13,5	47	40,5
ASCUS ² или LSIL ³	292	65,0	51	44
HSIL ⁴	97	21,5	18	15,5
Выполнена расширенная кольпоскопия:	450	100	116	100
норма	66	14,7	24	20,7
ненормальная кольпоскопическая картина,	384	85,3	92	79,3
из них с показанием к биопсии	122	31,8	19	20,6
Расхождение кольпоскопического и цитологических заключений	127	28,2	39	33,6
Обследовано на ВПЧ	56	12,4	68	58,6
Выявлены сопутствующие инфекции ¹	95	21,1	44	37,9

¹ чаще присутствовала смешанная флора (*Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Ureaplasma urealyticum*);

² ASCUS (*atypical squamous cells of undetermined significance*) – атипичные клетки неопределенного типа;

³ LSIL (*low grade squamous intraepithelial lesion*) – низкая степень внутриэпителиального поражения;

⁴ HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesion*) – высокая степень внутриэпителиального поражения.

Таблица 2. Лечение и мониторинг женщин с начальными ВПЧ-ассоциированными изменениями эпителия ШМ

Лечение	Санация влагалища (нео-пенотран) и наблюдение			Санация влагалища (нео-пенотран) + Изопринозин 1–2 курса по 14 дней		
Число больных	256 (68,4%)			118 (31,6%)		
Обследование через 3–4 мес., динамика изменений	Оценено 234 (91,4%)			Оценено 107 (90,7%)		
	Положительная	Нет изменений	Отрицательная – назначен Изопринозин	Положительная	Нет изменений	Выполнена деструкция ШМ
Число больных	152	29	53	86	12	9
%	64,9	12,4	22,6	80,4	11,2	8,4
Эффект через 3–4 мес.	Сохраняется		Положительный у 45 (84,9%)	Сохраняется		Положительный

ных патология ассоциировалась с папилломавирусной инфекцией онкогенных типов, диагностированной с помощью метода ПЦР в реальном времени [9].

Все пациентки были разделены на 3 группы: больные из 1-й группы (n=48) получали инозин пранобекс (Изопринозин, Teva) 28 дней (1 табл. (500 мг) на 10 кг веса больной, обычная суточная доза составляла 6–8 таблеток с разделением ее на 3 приема); больные из 2-й группы (n=41) получали инозин пранобекс 14 дней, а 3-я группа – контрольная (n=39), она находилась под динамическим наблюдением, без медикаментозного лечения. Контроль групп женщин проводился через 3 и 6 мес., итоговые результаты были оценены после 6 мес. Диагностика и оценка эффективности лечения включали применение нескольких методов: кольпоскопический динамический контроль изменений эпителия; цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, а также определение динамики изменений ВПЧ (ДНК) нагрузки.

По результатам исследования начальные ВПЧ-ассоциированные поражения эпителия ШМ чаще встречались у молодых женщин, средний возраст которых составил $28,5 \pm 4,3$ года. По данным цитологического обследования у 64,8% женщин определялась легкая дисплазия эпителия (LSIL), у 35,2% обнаружены атипичные клетки неясного генеза (ASCUS) и кольпоскопические начальные признаки поражения эпителия. У 34,4% больных определялся высокий титр ДНК – более $5 \lg$ на 10^5 клеток человека, что часто свидетельствует о неблагоприятном прогнозе – персистенции вируса [13].

Среди больных с признаками ВПЧ-ассоциированных начальных изменений эпителия ШМ, принимавших инозин пранобекс, при контрольном осмотре через 6 мес. цитологическая норма была выявлена в 67,4% случаев, а в группе контроля – в 35,9%, различия в группах достоверны ($p < 0,05$). При этом лучшие результаты были получены в группе при 28-дневном режиме лечения, цитологическая норма – в 77,1% случаев, в то время как при 14-дневном режиме – лишь в 56,1%. Такая же тенденция наблюдалась и при оценке кольпоскопической картины. Молекулярный контроль по ДНК ВПЧ-нагрузки показал снижение вирусной нагрузки или элиминацию вируса после лечения у 77 (86,5%) женщин. Сравнивая этот критерий, мы отметили преимущество 28-дневного курса лечения, в этой группе пациенток через 6 мес. вирус не обнаружен у 93,7% женщин, а в группе 14-дневного лечения – у 78,0%. За 6 мес. самоэлиминация вируса зафиксирована и без лечения у 43,6% пациенток, что связано с естественным жизненным циклом вируса и активацией собственной иммунной системы. Однако скорость и эффективность противовирусной защиты были достоверно выше в группах женщин, принимавших инозин пранобекс ($p < 0,05$). В нашем исследовании не было ни одного случая отказа от медикаментозного лечения, что подтверждает хорошую пе-

реносимость препарата. Безусловно, такая высокая степень комплаентности достигалась тщательной работой с женщинами, объяснением им целей и задач терапии.

У всех больных, у которых через 6 мес. наблюдения имелись цитологические или кольпоскопические признаки аномального эпителия и определялся ВПЧ, мы применили деструктивные методы лечения, в основном методом петлевой эксцизии зоны трансформации.

В другое исследование были включены 76 пациенток репродуктивного возраста, имевших цитологические признаки легкой дисплазии ШМ и/или кольпоскопические изменения эпителия. У всех выбранных больных патология ассоциировалась с папилломавирусной инфекцией онкогенных типов, диагностированной с помощью метода ПЦР в реальном времени [18].

Все пациентки получали инозин пранобекс (Изопринозин, Teva) 28 дней в дозе 50 мг/кг веса в сутки. Визиты проводились через 6–12–18 мес. после лечения. 6-месячный контроль был оптимален с учетом международных рекомендаций [19]. Диагностика и оценка эффективности лечения включали применение нескольких методов: кольпоскопический динамический контроль изменений эпителия; цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, а также определение динамики изменений ВПЧ (ДНК) нагрузки.

В результате исследования было показано, что начальные ВПЧ-ассоциированные поражения эпителия ШМ чаще встречались у молодых женщин, средний возраст составил $32,3 \pm 4,7$ года. По данным цитологического обследования у 64,6% женщин определялась легкая дисплазия эпителия (LSIL), у 19,7% – атипичные клетки неясного генеза (ASCUS) и кольпоскопические начальные признаки поражения эпителия. Расхождение кольпоскопического и цитологического заключений имелось у 15,8% больных, у 54% больных определялся высокий титр ДНК – более $5 \lg$ на 10^5 клеток человека.

Среди больных с признаками ВПЧ-ассоциированных начальных изменений эпителия ШМ, принимавших инозин пранобекс 28 дней, при контрольном осмотре через 6 мес. цитологическая норма была выявлена в 77,6% случаев, а через 1 год – в 92,3%. Такая же тенденция наблюдалась и при оценке кольпоскопической картины – после проведения медикаментозной терапии положительная динамика отмечена у 86,2% пациенток, через 1 год – у 79,5% пациенток. Молекулярный контроль по ДНК ВПЧ-нагрузки показал снижение вирусной нагрузки или элиминацию вируса после лечения у 72,4% женщин. А через 1 год вирус не определялся у 84,6% больных. В исследовании не было ни одного случая отказа от медикаментозного лечения.

У всех больных, у которых через 6 мес. наблюдения имелись цитологические или кольпоскопические признаки ано-

ИЗОПРИНОЗИН. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое наименование препарата: **ИЗОПРИНОЗИН.** Международное непатентованное или группировочное название: **Изопринорифен.** Фармакологическая группа: иммуномодулирующее средство. Код АТХ: **DDX05.** Показания к применению: лечение герпес-инфекции, вызванной вирусом Герпес симплекс 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов; герпетической и габриэльной герпес-паронезической инфекции. Противопоказания: беременность, лактация, повышенная чувствительность к компонентам препарата, подавляющая иммунная недостаточность, детский возраст до 3 лет (масса тела до 15–20 кг). Способ применения и дозы (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Таблетки принимают внутрь после еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая доза взрослым и детям с 3 лет (масса тела от 15–20 кг) составляет 50 мг/кг в сутки, разделенная на 3–4 приема. Взрослым – по 5–8 таблеток в сутки, детям – по 2–3 таблетки в 5 кг. Масса тела в сутки. При тяжелых формах инфекции индивидуальную дозу может быть увеличена до 100 мг/кг массы тела в сутки, разделенных на 4–6 приемов. Максимальная суточная доза для взрослых 3–4 г. Длительность лечения – 5–10 дней. Побочные эффекты: головная боль, головокружение, слабость, боль в суставах, обострение подагры. Цена упаковки 50 таблеток 500 мг. Регистрационный номер: П №016157/01 от 18.09.2008. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

ЖЕНЩИНА НЕ МОЖЕТ НЕ ЗАКОНЧИТЬ МАКИЯЖ! А ЛЕЧЕНИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ?



ПАЦИЕНТКИ ДОЛЖНЫ ЗНАТЬ!
Полный курс **Изопринозина** помогает избавиться от вируса папилломы человека и осложнений ПВИ.*^{1, 2}

**ИЗОПРИНОЗИН.
ЗАВЕРШЕННЫЙ ОБРАЗ ЗДОРОВОЙ ЖЕНЩИНЫ**

**ДОВОДИТЕ
ДО КОНЦА!**



*Снижает риск развития и рецидива дисплазии шейки матки и риск малигнизации патологического процесса (1-6).
¹Жедрова А.Г. и соавт. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. Гинекология, 2005, №7 С. 170-174; ²Клинышкова Т.В. и соавт. Результаты лечения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени тяжести, ассоциированными с вирусом папилломы человека. Гинекология 2012, Т. 14, № 4, С. 62-66; ³Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // РМЖ 2007, Том 16, №3, С.14; ⁴Жедрова А.Г., Левакова С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Consilium Medicum, 2014; №06: 88-92; ⁵Шварц Г.Я., Прилепская В.Н., Мынбаев О.А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в - 1 (colt) - гинекологической практике. М., 2011. ⁶Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и периванальной локализации (Систематический обзор литературы и META-анализ применения Изопринозина пранобекса) «ГИНЕКОЛОГИЯ», ТОМ 11; № 5; 2007, стр. 22-33.
РЕКЛАМА. Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.

мального эпителия и определялся ВПЧ, мы применяли деструктивные методы лечения и проводили еще курс лечения, после которого ВПЧ-тест и цитологический контроль были отрицательными.

Наличие ВПЧ через 6 мес. у 12 (20,7%) больных свидетельствовало об изначально более тяжелом повреждении эпителия, которое потребовало деструктивных методов лечения.

Обсуждение

Современные данные о жизненном цикле онкогенных типов ВПЧ свидетельствуют, что происходит угнетение местного иммунитета за счет иммуносупрессивных свойств вирусных белков. Вирусные белки за счет блока экспрессии индоламина 2, 3-диоксигеназы (IDO) и ингибирования экспрессии E-кадгерина снижают активность клеток Лангерганса и их способность выполнить презентацию вирусного антигена. В этом случае целесообразна активация клеточного (Th1) иммунитета для увеличения числа NK-клеток и функциональных макрофагов. Сдвиг баланса в сторону Th2 иммунитета приводит к непродуктивному воспалению и активации ангиогенеза за счет стимуляции TGF, интерлейкина-10 и матричных металлопротеаз [20]. Такой эволюционно выработанный механизм самозащиты позволяет вирусу существовать в эпизодической фазе достаточно длительный период, требующийся для количественного синтеза онкогенных белков E6/E7 и транслокации в геном. Механизмы «ухода» ВПЧ от иммунной системы, а также известное иммуносупрессивное действие ВПЧ обуславливают целесообразность применения и эффективность иммуномодуляторов в отношении эпизодических форм вируса.

Наш выбор иммуномодулятора основывался на клиническом опыте применения инозин пранобекса, который показал, что препарат имеет широкий спектр противовирусной активности, в т. ч. в борьбе с симптомами подострого склерозирующего панэнцефалита, при папилломавирусной инфекции, остроконечных кондиломах вульвы и влагалища [21, 22]. Инозин пранобекс может задерживать прогрессирование ВИЧ-инфекции [23] и использоваться в качестве иммунорегуляторного средства для лечения иммунопатологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит [24] и гнездная алопеция [25].

Инозин пранобекс состоит из двух компонентов: активного – 1,9-дигидро-9-бета-D-рибофуранозило-6Н-пурин-6-ОН; вспомогательного – соли 4-ацетиламино-бензойной кислоты с N, N-диметиламино-2-пропанолом. Считается, что второй компонент увеличивает доступность инозина для лимфоцитов. Повышенный интерес врачей к применению такого физиологичного иммуностимулятора, по-видимому, связан с тем, что инозин пранобекс как метаболит пуринов полностью выводится через почки и не обладает плейотропными свойствами. Это отличает его от синтетических или рекомбинантных цитокинов.

Изучение фармакокинетических характеристик инозин пранобекса на группах добровольцев показало его рациональную фармакодинамику и безопасность клинического применения в дозировках до 100 мг/кг веса, т. е. 2 таблетки на 10 кг веса [26].

Преимущество препарата перед другими иммуномодуляторами состоит в том, что он обладает действием в отношении различных звеньев иммунитета и нормализует функциональные способности клеток [24]. Наличие у него прямого противовирусного действия, связанного с нарушением

транскрипции и репликации вирусных белков, позволяет снижать вирусную нагрузку, что при одновременной нормализации функциональной активности макрофагов приводит к ускорению элиминации папилломавирусной инфекции. Наши данные показали, что эффективность инозин пранобекса зависит от длительности курса, – при 28-дневном режиме элиминация вируса отмечается у 72,4% больных в течение 6 мес. По данным литературы, среднее время самоэлиминации вируса при хорошей работе иммунной системы достигается в среднем за 368–384 дня [27]. Необходимо отметить, что выбор данного режима лечения для проведенного исследования был обусловлен накопленным клиническим опытом применения препарата. По данным многих авторов, истинное неэффективное лечение иммуномодуляторами не превышает 8–12% наблюдений, что, возможно, связано с другими проблемами вторичных иммунодефицитных состояний, например, с генетическими особенностями HLA антигена. До проведения исследования мы анализировали случаи из собственной клинической практики, когда женщина имела неудачный опыт применения инозин пранобекса, т. е. вирус и изменения эпителия определялись как до, так и после лечения. В основном таким пациентам назначался неправильный режим, короткие курсы или имелся низкий уровень комплаентности. Дозировки препарата 1,5–2 г/сут, сокращение времени его приема до 1 нед., а также применение при умеренной и тяжелой дисплазии без деструктивных методов лечения не имели эффекта, а в дальнейшем приводили к возникновению недоверия у пациентки по отношению к врачу. Приходится констатировать тот факт, что в клинической практике приверженность женщин с папилломавирусной инфекцией медикаментозному лечению в 20–30% случаев остается неудовлетворительной, и в подавляющем большинстве случаев проблема заключается в отсутствии эффективной коммуникации между врачом и пациенткой.

Заключение

Современное понимание особенностей существования ВПЧ в эпителии ШМ, процесса развития папилломавирусной инфекции, вероятности ее прогрессирования и регресса определяет тактику лечения начальных повреждений ШМ, ассоциированных с ВПЧ. По нашему опыту инозин пранобекс может быть рекомендован в качестве препарата, используемого в режиме монотерапии для лечения начальных поражений эпителия ШМ (ASCUS, LSIL). Препарат показал эффективность и хорошую переносимость при 28-дневном режиме лечения из расчета 500 мг (1 таблетка) на 10 кг веса в сутки. Нормализация микробиоценоза влагалища и местного иммунитета позволяет профилактировать рецидивы ВПЧ-инфекции и снизить риски повреждения эпителия. Имеющиеся данные еще раз демонстрируют необходимость активной тактики ведения пациенток с начальными поражениями эпителия ШМ, включая терапию Изопринозином, для уменьшения сроков персистенции вируса и поддержания здорового эпителия длительное время.

Литература

1. Munger K., Baldwin A., Edwards K.M. et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis // J Virol. 2004. Vol. 78. P. 11451–11460.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu pod red A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj M.: MNIIOI im P.A. Gercena, filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii, 2017. 250 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>