

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 3

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@gibis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

МЕСТО ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В КОНТРОЛЕ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Бицадзе В.О., Хамани Н.М., Макацария Н.А.

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

Распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний в России и в мире является высокой. В основном эпидемиологические данные ограничены папилломатозом и генитальными кондиломами. Самыми эффективными методами предотвращения ВПЧ-ассоциированных заболеваний является вакцинация, воздержание от половых контактов или моногамное проживание с неинфицированным партнером. Одной из наиболее эффективных профилактических мер для снижения риска смерти от онкологических заболеваний, являющихся следствием ВПЧ-инфекции, является регулярное скрининговое обследование. Ни один из видов терапии ВПЧ-инфекции не является абсолютно эффективным и не предотвращает передачу вируса. Иммуномодуляторы, применяемые для контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний, часто не имеют должной доказательной базы. Клиническими исследованиями доказано, что инозин пранобекс до 98% случаев элиминирует папилломавирусы и в комбинации с деструктивным лечением снижает частоту рецидивов в три раза. Однако низкая комплаентность (главным образом снижение дозировки и продолжительности лечения) может привести к рецидиву заболевания. Актуальным является правильное и полное консультирование, направленное на информирование пациента о связи ВПЧ-инфекции и раковых заболеваний, возможности предупреждения инфекции путем своевременной вакцинации, а также на необходимость следования полному курсу лечения. Изопринозин излечивает женщину от вируса папилломы человека, снижая возможность рецидивов и малигнизации, только при условии соблюдения полного курса терапии.

Ключевые слова

ВПЧ, ВПЧ-инфекция, кондиломы, папилломы, инозин пранобекс.

Статья поступила: 04.07.2016 г.; в доработанном виде: 15.08.2016 г.; принята к печати: 19.09.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы декларируют, что часть необходимых для подготовки научного обзора первоисточников была предоставлена компанией «Тева».

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Бицадзе В.О., Хамани Н.М., Макацария Н.А. Место иммуномодуляторов в контроле ВПЧ-ассоциированных заболеваний: проблемы и перспективы. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 76-84.

ROLE OF INOSINE PRANOBEX IN MANAGEMENT OF HPV-ASSOCIATED DISEASES: PROBLEMS AND PROSPECTIVE

Bitsadze V.O., Khamani N.M., Makatsariya N.A.

FSBEI HE I.M. Sechenov First MSU MOH Russia

Summary

The prevalence of HPV in Russia and the world is quite high, although epidemiological data are limited because morbidity rate of papillomatosis, particularly genital warts, are not clear. The most effective method of preventing infection is vaccination against HPV infection. One of the most effective preventive measure to reduce the risk of death from HPV-related cancer diseases is a regular screening. None of the treatments of HPV infection will not totally effective and will not prevent disease transmission. In most cases, treatment is aimed at getting rid of symptoms but not cure infection. Immunomodulators for management of HPV-associated diseases could not have evidence base. Clinically proven treatment with inosine pranobex eliminates HPV to 98% cases and 3 times reduce frequency of relapses in combined therapy. Correct and complete counseling, aimed at informing the patient about the connection of HPV infection and cancer, as well as the possibility of preventing infection by timely vaccination and proper compliance are issue at present time. Isoprinosine saves a woman from the HPV, reducing the possibility of recurrence and malignancy, only when patient has complete course of therapy.

Key words

HPV, HPV infection, genital warts, papilloma, inosine pranobex.

Received: 04.07.2016; **in the revised form:** 15.08.2016; **accepted:** 19.09.2016.

Conflict of interests

The authors declare that part of the necessary data for the review article was provided by "Teva".

All authors contributed equally to this article.

For citation

Bitsadze V.O., Khamani N.M., Makatsariya N.A. Role of inosine pranobex in management of HPV-associated diseases: problems and prospective. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 3: 76-84 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, 119048, Russia

E-mail address: gemostasis@mail.ru (Bitsadze V.O.).

Введение

ВПЧ-ассоциированные заболевания, к которым относят вульгарные, плоские, подошвенные, генитальные кондиломы (бородавки), цервикальные неоплазии, рак шейки матки и ануса, а также рак ротовой полости и гортани, рецидивирующий респираторный папилломатоз и ряд других заболеваний, представляют собой серьезную проблему. Вирус папилломы представляет собой безоболочечный вирус небольшого размера, содержащий двухцепочечную ДНК. Как правило, ВПЧ передается половым путем, причем это одна из самых частых инфекций, имеющих такой путь передачи [45]. На сегодняшний день на основании исследования генетической после-

довательности внешнего капсидного белка L1 уже выделено свыше 140 различных типов вируса. Известно, что около 35-40 типов вируса могут инфицировать эпителий кожи и слизистых оболочек аногенитальной области [29,40]. Более 15 типов ВПЧ, составляющие так называемую подгруппу высокого онкогенного риска, могут вызывать рак [44]. Около 99-100% случаев рака шейки матки (РШМ), 40% случаев рака вульвы, 70% случаев рака влагалища, 85% случаев рака прямой кишки и 20-25% случаев рака с локализацией в голове и на шее вызвано инфицированием ВПЧ высокого онкогенного риска [36,42]. Из типов ВПЧ, ответственных за развитие рака, наибольшую распространенность имеют ВПЧ высо-

кого онкогенного риска типов 16 и 18. ВПЧ-16 и ВПЧ-18 приводят к развитию рака шейки матки в 70% случаев, рака вульвы и влагалища – в 80%, рака прямой кишки – в 92%, рака ротовой полости – в 92% и орофарингеального рака – в 89% случаев. Данные типы вируса ответственны и за развитие 25-35% CIN1, а также 50-70% CIN2/3 [29]. ВПЧ 6 и 11 типов являются низкоонкогенными типами, которые обычно не ассоциированы с развитием раковых заболеваний. Однако достоверно известно, что данные типы ВПЧ вызывают 90-100% случаев аногенитальных кондилом как у женщин, так и у мужчин. Для ВПЧ 6 и 11 типов в 20-50% случаев происходит коинфицирование с ВПЧ высокого риска [30]. Указанные вирусы также вызывают респираторный рецидивирующий папилломатоз (recurrent respiratory papillomatosis – RRP) как у детей, так и у взрослых [43].

Распространенность ВПЧ в мире хорошо изучена. Известно, что инфекция, вызванная генитальными типами ВПЧ, хотя бы раз в жизни проявлялась у 80% сексуально активных женщин и у 50% мужчин [8,41,46]. Всего сегодня вирусом ВПЧ инфицированы более 660 млн людей по всему миру. Инфицированность ВПЧ особенно распространена у молодых женщин. По данным статистики, около 46% женщин инфицируются цервикальными типами ВПЧ в течение трех лет от начала половой жизни. Время от первого сексуального контакта до первого выявления ВПЧ составляет в среднем 3 мес. [32]. Так, среди студенток университетов США, ведущих половую жизнь, суммарная частота инфицирования ВПЧ за 24 мес., вне зависимости от наличия половой жизни перед поступлением в университет, составляла 39% [49]. Среди женщин с ВПЧ-инфекцией частота встречаемости плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий в течение 36 мес. после инфицирования составляла 47% [48].

В России оценка распространенности ВПЧ-инфекции сопряжена с определенными трудностями. Наряду с наличием достоверных и ежегодно обновляемых данных о распространенности онкологических заболеваний, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией [24,25], системный сбор эпидемиологических данных о распространенности папиллом остается не налаженным. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) не включена в перечень заболеваний, подлежащих обязательной регистрации при статистическом учете. Значительная часть пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями обращается к врачам различных специальностей (гинекологи, урологи, дерматологи, терапевты), в т.ч. в коммерческие центры, которые не предоставляют эпидемиологические данные для оценки и консолидации [7].

В большинстве случаев при инфицировании аногенитальной области ВПЧ элиминируется самостоятельно. Однако нередко развивается персистенция ВПЧ-инфекции. При персистенции все типы ВПЧ могут вызвать интраэпителиальную дисплазию и

плоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию. По оценкам зарубежных эпидемиологов, в 2010 г. во всем мире более чем у 580000 женщин впервые диагностирован рак шейки матки. В 2009 г. первичная заболеваемость раком шейки матки составила 5,3% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России. При этом в контингенте больных со злокачественными новообразованиями, состоявших на учете в онкологических учреждениях России на конец 2009 г. пять лет и более, рак шейки матки – на третьем месте (7,9%) после рака молочной железы (20,1%) и рака тела матки (8,3%). Распространенность рака шейки матки на 100 тыс. населения в России прогрессивно растет примерно на четверть каждые 10 лет: в 2000 г. – 116,4, в 2010 г. – 138,8. Абсолютное число впервые установленных диагнозов «рак шейки матки» в России растет, составив в 2009 г. 14351 случай, в 2013 – 15427, в 2014 – 15840 случаев [6,15,16,20,21,24,25]. Поэтому распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний является серьезной проблемой как для мирового, так и для отечественного здравоохранения.

Классификация

Существуют различные подходы к классификации клинических проявлений ВПЧ-инфекции. Согласно одному из таких подходов, принципиально можно выделить две группы клинических проявлений ВПЧ: кожные и слизистые проявления. Кожные инфекции, обусловленные ВПЧ, включают обыкновенные, роговые или плоские папилломы (бородавки), а ВПЧ-инфекция слизистых включает генитальные и аногенитальные проявления. В рамках данной классификации проявления болезни в дальнейшем подразделяются на относящиеся к низкому риску (неонкогенные) и высокому риску (онкогенные) в зависимости от способности приводить к раковым заболеваниям [7,46].

Клинические проявления

В большинстве случаев инфекции, вызываемые ВПЧ, протекают бессимптомно и разрешаются в течение одного года без лечения. Однако в некоторых случаях инфекция переходит в хроническую форму (персистенция) и может привести к появлению внешних папиллом (остроконечные кондиломы) или нарушениям со стороны шейки матки (CIN, AIN, инвазивный рак). Остроконечные кондиломы представляют собой гиперкератотические папулы различного размера, формы и цвета, которые могут появляться в области половых губ, входа во влагалище и в самом влагалище у женщин, внутрианально, а также в области тела полового члена у мужчин, которым проводилось обрезание [30]. Чаще всего генитальные кондиломы образуются через 3-4 мес. после контакта с вирусом и обычно не сопровождаются симптомами, хотя в некоторых случаях отмечаются зуд, жжение, боль и чувствительность. Неоплазии шейки матки

(CIN) также протекают бессимптомно и обычно первые выявляются при отклонениях от нормы по результатам мазка по Папаниколау.

Факторы риска развития инфекции ВПЧ связаны с половым поведением, включая наличие большого числа сексуальных партнеров, с учетом их анамнеза, а молодого возраста (меньше 25 лет) и раннего начала половой жизни (16 лет и младше).

Скрининг и диагностика

В своевременной диагностике наиболее серьезного исхода ВПЧ-инфекции – рака шейки матки, одной из наиболее эффективных профилактических мер, является регулярное скрининговое обследование. В соответствии с последними международными рекомендациями скрининговое обследование всех женщин следует начинать регулярно проводить приблизительно через 3 года после начала половой жизни (но не позже, чем с 21 года). Начиная с 30-летнего возраста пациенткам с тремя последовательными отрицательными результатами при исследовании мазков по Папаниколау показан скрининг каждые 2-3 года, в то время как женщинам с факторами риска (ВПЧ, ВИЧ) должны проводить скрининг ежегодно. Женщины старше 65 лет с тремя и более нормальными результатами за последние 10 лет могут не участвовать в скрининге. Переболевшим РШМ, имеющим ПВИ или ослабленную иммунную систему, желательно продолжить скрининг. Женщинам, перенесшим удаление матки и шейки матки, можно не выполнять скрининг, если хирургическое вмешательство выполнено не из-за рака или предракового заболевания шейки матки. Тем женщинам, у которых была удалена матка, но без удаления шейки матки, необходимо продолжать скрининг. Повторные скрининги следует проводить каждые 2-3 года. В возрасте 65-70 лет женщины с нормальными результатами всех предшествовавших тестов могут отказаться от скрининга [27,30].

Следует подчеркнуть, что вакцинация против ВПЧ не заменяет собой регулярные скрининговые исследования для раннего обнаружения РШМ. Вакцины защищают от наиболее опасных и распространенных типов ВПЧ, но женщины остаются восприимчивыми к другим онкогенным вирусным типам, не связанным с вакцинациями («невакцинные типы ВПЧ»). Поэтому и провакцинированные женщины в соответствии с рекомендациями должны продолжать проводить скрининг рака шейки матки [15,16].

Профилактика и лечение

Вирус ВПЧ достаточно легко передается при половом контакте как при наличии острой, так и латентной инфекции у инфицированного. Использование барьерных методов контрацепции позволяет снизить, но не устранить риск передачи, так как не вся аногенитальная область закрывается при его использовании. Самыми эффективными методами профилактики инфекции является вакцинация против ВПЧ-инфек-

ции, воздержание от половых контактов («половой покой») или моногамное проживание с неинфицированным партнером [34].

Механизм действия вакцин против ВПЧ основан на взаимодействии с отдельными компонентами вирусной частицы (протеины Е6 и Е7). При этом блокируется жизненный цикл ВПЧ в эпителиальных клетках с последующей элиминацией пораженных клеток [4]. На сегодняшний день в России зарегистрированы квадριвалентная рекомбинантная вакцина против ВПЧ типов 6, 11, 16, 18 (Гардасил) и бивалентная рекомбинантная, адсорбированная, содержащая адъювант AS04 вакцина против ВПЧ типов 16, 18 (Церварикс) [2,23]. Поскольку квадριвалентная вакцина обеспечивает защиту не только от типов, вызывающих РШМ, но и от типов, вызывающих остроконечные кондиломы, оправданно делать выбор в ее пользу. В конце 2014 г. в США зарегистрировали и начали применять девятивалентную вакцину «Гардасил 9», которая, обеспечивает защиту не только от 6, 11, 16 и 18 типов ВПЧ, но и от 31, 33, 45, 52, 58, и которая, возможно, окажется еще более предпочтительной. В России национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям в настоящее время не предусматривают вакцинацию против ВПЧ. Однако она уже внедряется в ряде регионов России в рамках других программ [17].

Существует несколько вариантов терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний, но ни один из вариантов не является абсолютно эффективным и не предотвращает передачи болезни. В большинстве случаев лечение направлено на избавление от поверхностных повреждений, но не излечивает саму инфекцию. Это приводит к относительно высокому уровню рецидивов и обуславливает необходимость поиска альтернативных средств терапии. Выбор лечения зависит от множества факторов, включая морфологию, предпочтения пациента, возможность соблюдения им назначений, затрат, профиля побочных эффектов, а также опыт и предпочтения врача [46].

Самыми удобными и популярными препаратами являются средства для местного применения, которые могут использоваться пациентами в домашних условиях. Однако для обеспечения наибольшей эффективности необходимо соблюдать технику и режим их применения. Самыми распространенными препаратами являются производные подофиллина (экстракта камеди), обладающие антимитотическими свойствами, при этом механизм их действия в отношении генитальных бородавок неизвестен, и имиквимод – индуктор цитокинов, активизирующий клеточный иммунитет. Уровень клиренса обоих препаратов превышает 50%, но на фоне их приема часто возникают рецидивы [26,33,37]. Камедь подофиллина в форме 10-25% раствора следует применять не более 0,5 мл, раствор не должен вступать в контакт с открытыми ранами, поскольку это может привести к систем-

ному всасыванию, приводящему к токсическим реакциям. 80-90% растворы трихлорацетиловой кислоты (ТХК) и двухлорацетиловой кислоты (ДХК) являются едкими препаратами, уничтожающими папилломы за счет химического свертывания белков. Их наносят на папиллому и оставляют до полного высыхания. При необходимости лечение можно проводить ежедневно [11,22,28,31,47].

Криотерапия с использованием жидкого азота позволяет уничтожить папиллому за счет термического цитолиза. Сеансы криотерапии при необходимости можно повторять каждые 1-2 нед. Генитальные кондиломы у пациентов с иммунодефицитными состояниями, как правило, трудно поддаются лечению местными средствами. Для данной категории пациентов более удачным вариантом является хирургическое удаление бородавки. К преимуществам хирургического удаления бородавок следует отнести то, что данный метод позволяет удалить бородавки за один визит и наиболее удобен в случае большого количества бородавок на обширной площади. Также в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний может применяться электро- и лазерная хирургия.

Основным недостатком перечисленных выше лечебных мероприятий, обусловленным отсутствием патогенетического механизма воздействия на ВПЧ-инфекцию, являются необходимость многократного повторения процедур, высокая частота рецидивов заболевания. Все это вместе с вариабельностью лечебного эффекта, наличием осложнений и побочных эффектов оказывает негативное влияние на качество жизни [4].

В последние годы для контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний широко применяются различные иммуномодуляторы. Нередко они оказываются под огнем критики: эксперты высказывают сомнения в отсутствии достаточной степени доказательности [1]. Действительно, в амбулаторной практике применяются иммуностимулирующий препарат инозин пранобекс, индукторы синтеза эндогенных интерферонов (тридекапептид – Аллокин-альфа; тилорон), препараты рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2 (Виферон, Генферон), глюкозаминмурамилдипептид (ГМДП – Ликопид) и другие иммуномодуляторы [3]. В ряде случаев опасения специалистов здравоохранения оправданны, поскольку некоторые отечественные препараты разрабатывались и регистрировались тогда, когда требования к предрегистрационным доклиническим и клиническим исследованиям, культуре производства были совершенно иными, чем в настоящее время. Следует отметить что многие из этих препаратов разработаны и производятся в России и не нашли места в зарубежной терапевтической практике. В настоящее время к проблемам таких производителей можно отнести возможное несоответствие международным стандартам GMP (надлежащей производственной практики), отсутствие системного сбора данных о нежелательных явлениях. Также

отсутствие клинических исследований должного качества, систематических обзоров и мета-анализов отражают недостаточность доказательной базы в отношении эффективности и безопасности с позиций доказательной медицины.

Другим источником недостаточной эффективности может быть сложившаяся практика применения некоторых препаратов вне рамок их показаний. Так, ВПЧ-инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания не приведены в показаниях, содержащихся в инструкциях по медицинскому применению тридекапептида. Показанием для применения тридекапептида является хронический рецидивирующий генитальный герпес, поэтому эффект от применения при ВПЧ не соответствует ожиданиям.

Наконец, недостаточная эффективность иммуномодуляторов может быть связана с низкой комплаентностью, когда пациент не следует предписаниям врача в части дневной дозировки и продолжительности приема препарата. Нередко, увидев субъективное облегчение, пациент самостоятельно прерывает курс лечения. Однако, только полный курс терапии необходим для элиминации ВПЧ и минимизации тем самым риска рецидива ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

В числе иммуномодуляторов, показанных для терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний, следует выделить инозин пранобекс. Этот препарат отличается от других иммуномодуляторов наличием сильной доказательной базы. В международной базе научных публикаций "Pubmed" содержится свыше 554 научных работ по различным показаниям, причем 17 статей опубликованы самым авторитетным научным журналом "Lancet". Инозин пранобекс для лечения клеточно-опосредованных иммунодефицитных состояний, связанных с различными вирусными инфекциями, применяется с 1971 г. В 1972 г. препарат был запатентован в США, а на сегодня зарегистрирован более чем в 70 странах мира [12,38].

Инозин пранобекс является синтетическим аналогом эндогенного инозина (активного метаболита аденозина – обязательного компонента АТФ, АДФ и нуклеиновых кислот). Механизм действия инозина пранобекса связывают с вовлечением в процессы созревания и дифференцировки популяций Т-лимфоцитов, способных нормализовать замедленные иммунные реакции. Кроме того, он усиливает цитотоксические эффекты Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK-клеток) [5]. Эффективность и безопасность инозина пранобекса подтверждены в большом числе зарубежных и российских клинических и наблюдательных исследований. Так, об этом свидетельствуют результаты многоцентрового исследования «Астра» с участием 205 практикующих акушеров-гинекологов из 26 городов России [9]. Из работ последних лет можно отметить клиническое исследование Кедровой А.Г. с соавт., изучавших отдаленные результаты лечения доброкачественных изменений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. В

данном исследовании применение Изопринозина в течение 28 дней в дозе 50 мг/кг/сут. способствовало быстрой элиминации вируса, сохраняющейся более 12 мес., у 91,8% пациенток. Авторы делают вывод, что эффективность инозина пранобекса зависит от длительности курса: 28-дневный режим позволяет достигать элиминации вируса у 72,4% больных в течение 6 мес., в то время как среднее время самоэлиминации вируса при хорошей работе иммунной системы достигается в среднем за 368-384 дня [9,35].

Важно, что при этом исследователями не было зарегистрировано ни одного случая прекращения лечения, что еще раз подтверждает хорошую переносимость 28-дневного режима приема препарата [9].

Исследовали и применение инозина пранобекса при рецидивирующей ПВИ в комбинации с местной терапией или деструктивными методами в течение 14-28 дней, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалом в 1 месяц. Добавление к стандартному лечению Изопринозина в дозе 1 г 3 раза в сутки в течение 5 дней до проведения деструкции повышало эффективность терапии с 65,6 до 87,5% и в 3 раза снижало частоту рецидивов – с 28,1% при деструкции до 9,4% в случае комбинации с Изопринозином. Важно, что контроль за возникновением рецидивов осуществлялся в течение полугода [14,19]. По данным различных исследований, инозин пранобекс элиминирует папилломавирусы до 98% (см. рис. 1) и в три раза уменьшает частоту рецидивов папилломавирусной инфекции [13,18].

Также следует отметить наличие правильно выполненных систематических обзоров и мета-анализов, на основании которых инозин пранобекс имеет высший уровень доказательности А. В частности, систематический обзор литературы и мета-анализ применения инозина пранобекса при вспомогательной иммунотерапии ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации был выполнен Елисеевой М.Ю. и Мынбаевым О.А. [4]. В работе представлены обобщенные результаты применения инозина пранобекса в моно- (2369 пациентов) и комбинированном режиме (3369 пациентов) из 15 тщательно отобранных источников литературы. В рамках мета-анализа были получены обнадеживающие результаты комбинированного применения инозина пранобекса, что позволило сделать вывод о целесообразности вспомогательной иммунотерапии на фоне традиционных методов лечения ВПЧ-ассоциированных патологий слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации [4].

Консультирование пациентов

Практикующие специалисты играют важную роль в ведении пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями [15,16]. Одним из важнейших аспектов их работы является информирование пациентов о связи ВПЧ и развития рака шейки матки, рака вульвы, влагалища, прямой кишки и орорфарингеального рака; о необходимости прохождения скрининга рака шейки

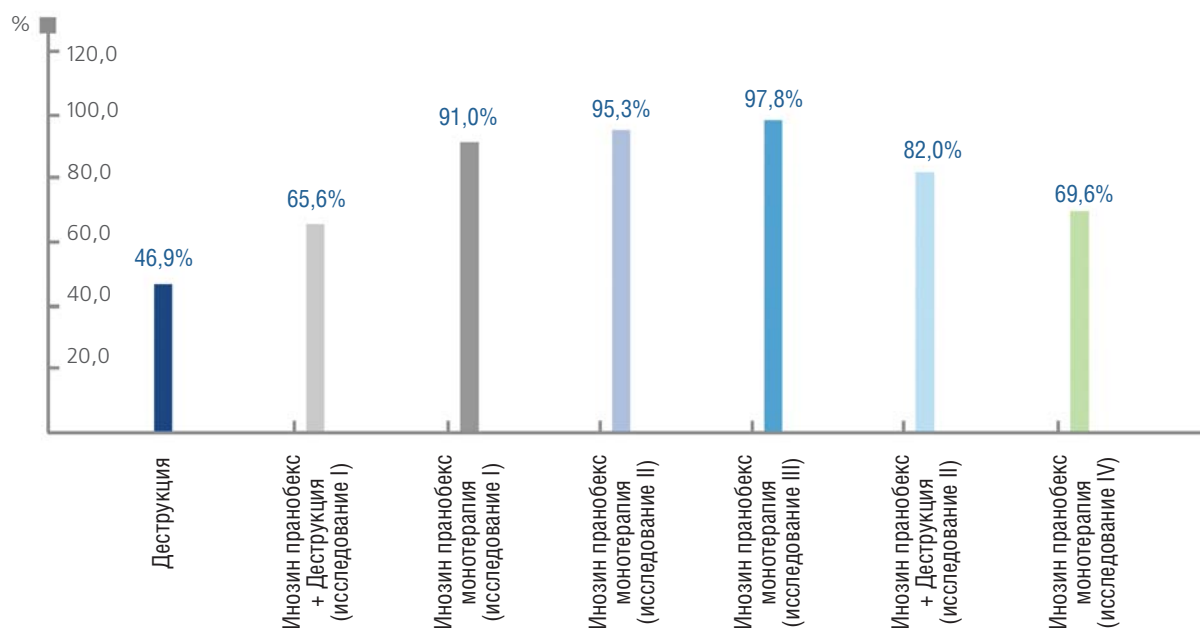


Рисунок 1. Воздействие инозина пранобекса на прекращение выделения ВПЧ из очагов поражения в различных исследованиях: инозин пранобекс до 98% случаев элиминирует папилломавирусы (адаптировано из [18]).

матки с должными интервалами. Также специалисты должны рассказать о возможности предотвратить инфекцию ВПЧ путем своевременной вакцинации; помочь выбрать наиболее подходящую вакцину и проинформировать о близлежащем центре вакцинации [15,39]. По возможности можно предоставить пациентам информационные печатные материалы о ВПЧ-ассоциированных заболеваниях и РШМ.

При назначении иммуномодуляторов следует отдавать предпочтение препаратам с доказанной эффективностью и безопасностью, таким как инозин пранобекс (Изопринозин). Известно, что приверженность женщин с ПВИ медикаментозному лечению в 20-30% наблюдений остается неудовлетворительной и в подавляющем большинстве случаев проблема заключается в отсутствии эффективной коммуникации «врач – пациент» [9]. В частности, дозировки инозина пранобекса 1,5-2,0 г/сут., сокращение времени его приема до 1 нед., а также применение при умеренной и тяжелой дисплазии без деструктивных методов лечения значительно снижают эффективность терапии, что

приводит к недоверию врачу и неудовлетворенности лечением. Поэтому важно фокусировать внимание пациенток на правильном и полном курсе терапии.

При папилломавирусной инфекции взрослым препарат назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 14-28 дней в виде монотерапии.

При рецидивирующих остроконечных кондиломах взрослым препарат назначают по 2 таблетки 3 раза в день, либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с хирургическим лечением в течение 14-28 дней, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалами в 1 месяц.

При дисплазии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека, назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней, далее проводят 2-3 аналогичных курса с интервалом в 10-14 дней.

Пациенток необходимо проинформировать о том, что инозин пранобекс (Изопринозин) избавляет женщину от вируса папилломы человека, снижая риск рецидивов и малигнизации, только при условии соблюдения полного курса терапии.

Литература:

- Виноградова Ю.Г., Фролова Н.В. Фармакоэпидемиологическая оценка фармакотерапии у беременных, находящихся на стационарном лечении. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2013; 1: 22
- Гардасил. Инструкция по медицинскому применению. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 12.05.2016.
- Дижевская Е.В., Блинов Д.В. Урогенитальные инфекции: современный взгляд. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 4: 48-56.
- Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации. Гинекология. 2007; 11(5): 22-33.
- Изопринозин. Инструкция по медицинскому применению. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 12.05.2016.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. М. 2015.
- Караулов А.В., Блинов Д.В. Профилактика и лечение заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека. Вакцинация. 2011; 1: 37-42.
- Качалина Т.С., Шахова Н.М., Качалина О.В., Елисеева Д.Д. Хронический цервицит и ВПЧ-инфекция в репродуктивном возрасте. Пути снижения диагностической и лечебной агрессии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 4: 6-12.
- Кедрова А.Г., Леваков С.А., Царенко М.Д. Отдаленные результаты лечения доброкачественных изменений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016; 2 (12): 77-83.
- Костава М.Н., Прилепская В.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. Рус. мед. журн. 2009; 17 (1): 16-9.
- Котрехова Л.П., Разнатовский К.И. Современные методы лечения остроконечных кондилом. Лечащий Врач. 2007; 9.
- Осидак Л.В., Образцова Е.В. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекса в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей. Лечащий врач. 2012; 10 (12): 116.
- Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин. Акушерство и гинекология. 2011; 5: 123-128.
- Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. РМЖ. 2007; 16 (3): 14.
- Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. Достижения и перспективы. XI всероссийский научный форум «Мать и Дитя – 2010». Сателлитный симпозиум «Рак шейки матки: перспективы и реальность первичной профилактики». Сентябрь 2010.
- Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки в России. Конференция «Современные подходы к профилактике онкологических заболеваний женщин». СПб. 11 декабря 2010 года.
- Прилепская В.Н. Ключевая проблема ВПЧ-ассоциированных заболеваний: достижения и перспективы. Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика». Сборник тезисов. М. 2016; 212 с.
- Соловьев А.М. Иммунотерапия изопринозином как адъювантный или самостоятельный способ лечения больших папилломавирусной инфекции. Вестник дерматологии и венерологии. 2011; 5: 146-151.
- Соловьев А.М., Чернова Н.И. Фармакотерапия рецидивирующих проявлений генитальной папилломавирусной инфекции. РМЖ. 2015; 11: 621-625.
- Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коссович Ю.М., Рзянина Ю.А., Кадырова А.Э. Вопросы патогенеза и терапии заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 1: 27-30.
- Федеральный раковый регистр РФ. М. 2015.
- Фитцпатрик Д.Е., Элинг Д.Л. Секреты дерматологии. М. 1999; 511 с.
- Церварикс. Инструкция по медицинскому применению.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М. 2011. 260 с.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи

населению России в 2009 году. М. 2010. 196 с.

26. Aldara (imiquimod) package insert. Bristol, TN: Grace Pharmaceuticals, LLC; April 2009.
27. Arbutin M. et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition. 2014.
28. Beutner K.R., Becker T.M., Stone K.M. Epidemiology of HPV infections. J. Am. Acad. Dermatol. 1988; 18: 169-172.
29. Block S.L., Nolan T., Sattler C. et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics. 2006 Nov; 118 (5): 2135-45.
30. Bonnez W., Reichman R.C. Papillomaviruses. In: Mandell GC, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Elsevier Inc. 2010; 2035-2046.
31. Campion M.J. Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 1987; 14: 363-388.
32. Collins S., Mazloomzadeh S., Winter H. et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. BJOG. 2002 Jan; 109 (1): 96-98.
33. Condylox (podofilox) package insert. Corona, CA: Watson Pharmaceuticals; November 2007.
34. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. 12th Edition. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/default.htm>. Дата обращения: 20.06.2016.
35. Georgala S., Katoulis A., Befon A. et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial. BJOG 2006; 113 (9): 1088-91.
36. Gillison M.L. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. Semin Oncol. 2004 Dec; 31 (6): 744-54.
37. Goad J.A., Hess K.M. Sexually transmitted diseases. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, et al, eds. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 9th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins. 2009; 65: 29-30.
38. Gordon P., Brown E. R. The antiviral activity of Isoprinosine. Can. J. Microbiol. 1972; 18: 1463-1470.
39. Guidelines for vaccinating pregnant women. Human papillomavirus (HPV). January 2010. CDC. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm>. Дата обращения: 26.06.2016.
40. Hayney M.S. Vaccines, toxoids, and other immunobiologics. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et al, eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 7th ed. New York. 2008; 2047.
41. Hutchinson D.J., Klein K.C. Human papillomavirus disease and vaccines. Am J Health Syst Pharm. November 15, 2008; 65 (22): 2105-12.
42. Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P. et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Feb; 14 (2): 467-75.
43. Lacey C.J.N., Lowndes C.M., Shah K.V. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. Vaccine. 2006 Aug 31; 24 (3): 35-41.
44. Munoz N., Bosch F.X., Castellsague X. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer. 2004 Aug 20; 111 (2): 278-85.
45. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003; 348: 518-527.
46. Paik C., Savino L.B. Prevention and treatment options for genital human papillomavirus. Am Pharm. 2007; (8): 31-39.
47. Syrjänen S.M. et al. Anal condylomas in men. Genitour. Med. 65: 1989; 216-224.
48. Winer R.L., Kiviat N.B., Hughes J.P. et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. J Infect Dis. 2005 Mar 1; 191 (5): 731-8.
49. Winer R.L., Lee S.K., Hughes J.P. et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol. 2003 Feb 1; 157 (3): 218-26.

References:

1. Vinogradova Yu.G., Frolova N.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2013; 1: 22
2. Gardasil. Instruction for medical use [*Gardasil. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu (in Russian)*]. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 12.05.2016.
3. Dizhevskaya E.V., Blinov D.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2011; 4: 48-56.
4. Eliseeva M.Yu., Mynbaev O.A. *Ginekologiya*. 2007; 11(5): 22-33.
5. Isoprinosine. Instruction for medical use [*Izoprinozin. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu (in Russian)*]. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 12.05.2016.
6. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Status of cancer care the population of Russia in 2014 [*Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 g. (in Russian)*] Moscow. 2015.
7. Karaulov A.V., Blinov D.V. *Vaktsinatsiya*. 2011; 1: 37-42.
8. Kachalina T.S., Shakhova N.M., Kachalina O.V., Eliseeva D.D. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2012; 4: 6-12.
9. Kedrova A.G., Levakov S.A., Tsarenko M.D. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2016; 2 (12): 77-83.
10. Kostava M.N., Prilepskaya V.N. *Rus. med. zhurn.* 2009; 17 (1): 16-9.
11. Kotrekhoval L.P., Raznatovskii K.I. *Lechashchii vrach*. 2007; 9.
12. Osidak L.V., Obraztsova E.V. *Lechashchii vrach*. 2012; 10 (12): 116.
13. Prilepskaya V.N., Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 5: 123-128.
14. Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I. *RMZh*. 2007; 16 (3): 14.
15. Prilepskaya V.N. Prevention of cervical cancer. Achievements and Prospects. XI All-Russian Scientific Forum "Mother and Child - 2010". Satellite Symposium "Cervical cancer: prospects and reality for primary prevention." [*Profilaktika raka sheiki matki. Dostizheniya i perspektivy. XI vserossiiskii nauchnyi forum «Mat' i Ditya – 2010». Satellitnyi simpozium «Rak sheiki matki: perspektivy i real'nost' pervichnoi profilaktiki» (in Russian)*]. September, 2010.
16. Prilepskaya V.N. Prevention of cervical cancer in Russia. Conference "Modern approaches to the prevention of women's cancers." [*Profilaktika raka sheiki matki v Rossii. Konferentsiya «Sovremennye podkhody k profilaktike onkologicheskikh zabolevanii zhenshchin» (in Russian)*]. Spb. 11 December, 2010.
17. Prilepskaya V.N. The key problem of HPV-associated diseases: achievements and prospects. All-Russian Congress with international participation "Outpatient practice: diagnosis, treatment, prevention." Abstracts [*Klyuchevaya problema VPCh-assotsirovannykh zabolevanii: dostizheniya i perspektivy. Vserossiiskii kongress s mezhdunarodnym uchastiem «Ambulatorno-poliklinicheskaya praktika: diagnostika, lechenie, profilaktika». Sbornik tezisov (in Russian)*]. Moscow. 2016; 212 s.
18. Solov'ev A.M. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011; 5: 146-151.
19. Solov'ev A.M., Chernova N.I. *RMZh*. 2015; 11: 621-625.
20. Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kossovich Yu.M., Rzyanina Yu.A., Kadyrova A.E. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2012; 1: 27-30.
21. The federal cancer registry of the Russian Federation [*Federal'nyi rakovyi registr RF (in Russian)*]. Moscow. 2015.
22. Fittspatrik D.E., Eling D.L. Secrets of dermatology [*Sekrety dermatologii (in Russian)*]. Moscow. 1999; 511 s.
23. Cervarix. Instruction for medical use [*Tservariks. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu (in Russian)*].
24. Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2009 (morbidity

- and mortality) [Zlokhachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2009 godu (zabolevaemost' i smernost') (in Russian)]. Moscow. 2011. 260 s.
25. Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V. Status of cancer care the population of Russia in 2009 [Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2009 godu (in Russian)]. Moscow. 2010. 196 s.
 26. Aldara (imiquimod) package insert. Bristol, TN: Grace Pharmaceuticals, LLC; April 2009.
 27. Arbutin M. et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition. 2014.
 28. Beutner K.R., Becker T.M., Stone K.M. Epidemiology of HPV infections. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988; 18: 169-172.
 29. Block S.L., Nolan T., Sattler C. et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics.* 2006 Nov; 118 (5): 2135-45.
 30. Bonnez W., Reichman R.C. Papillomaviruses. In: Mandell GC, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Elsevier Inc. 2010; 2035-2046.
 31. Campion M.J. Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 1987; 14: 363-388.
 32. Collins S., Mazloomzadeh S., Winter H. et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG.* 2002 Jan; 109 (1): 96-98.
 33. Condylox (podofilox) package insert. Corona, CA: Watson Pharmaceuticals; November 2007.
 34. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. 12th Edition. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/default.htm>. Data obrashcheniya: 20.06.2016.
 35. Georgala S., Katoulis A., Befon A. et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial. *BJOG.* 2006; 113 (9): 1088-91.
 36. Gillison M.L. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol.* 2004 Dec; 31 (6): 744-54.
 37. Goad J.A., Hess K.M. Sexually transmitted diseases. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, et al, eds. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 9th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins. 2009; 65: 29-30.
 38. Gordon P., Brown E. R. The antiviral activity of Isoprinolone. *Can. J. Microbiol.* 1972; 18: 1463-1470.
 39. Guidelines for vaccinating pregnant women. Human papillomavirus (HPV). January 2010. CDC. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm>. Accessed: 26.06.2016.
 40. Hayney M.S. Vaccines, toxoids, and other immunobiologics. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et al, eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 7th ed. New York. 2008; 2047.
 41. Hutchinson D.J., Klein K.C. Human papillomavirus disease and vaccines. *Am J Health Syst Pharm.* November 15, 2008; 65 (22): 2105-12.
 42. Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P. et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Feb; 14 (2): 467-75.
 43. Lacey C.J.N., Lowndes C.M., Shah K.V. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine.* 2006 Aug 31; 24 (3): 35-41.
 44. Munoz N., Bosch F.X., Castellsague X. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer.* 2004 Aug 20; 111 (2): 278-85.
 45. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348: 518-527.
 46. Paik C., Savino L.B. Prevention and treatment options for genital human papillomavirus. *Am Pharm.* 2007; (8): 31-39.
 47. Syrjänen S.M. et al. Anal condylomas in men. *Genitour. Med.* 65: 1989; 216-224.
 48. Winer R.L., Kiviat N.B., Hughes J.P. et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis.* 2005 Mar 1; 191 (5): 731-8.
 49. Winer R.L., Lee S.K., Hughes J.P. et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 1; 157 (3): 218-26.

Сведения об авторах:

Бичадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Хамани Надин Моктаровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия. E-mail: nadinka@list.ru.

Макацария Наталия Александровна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия. E-mail: makatsariya@gmail.com. +7(495)7885840

About the authors:

Bitsadze Victoria Omarovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Khamani Nadin Mokhtarovna – graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, 119048, Russia. E-mail: nadinka@list.ru.

Makatsariya Nataliya Aleksandrovna – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, 119048, Russia. E-mail: makatsariya@gmail.com. Tel.: +7(495)7885840.