

# Папилломавирусная инфекция: эффективность лечения инозином пранобексом

П.В.Буданов<sup>✉</sup>, А.А.Чурганова, К.Р.Бахтияров, А.Н.Стрижаков

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Высокая частота распространения вируса папилломы человека и большой риск рецидивирования ассоциированных заболеваний требуют поиска эффективных методов терапии. Проведен анализ качественных клинических исследований, результированы данные об эффективности, переносимости лечения. Собственное исследование демонстрирует более высокую эффективность деструктивных методов в сочетании с системным применением препарата Изопринозин. Даже в режиме монотерапии эффективность Изопринозина достигает 68%.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, лечение, иммуномодуляторы, Изопринозин.

<sup>✉</sup>pbumer@mail.ru

**Для цитирования:** Буданов П.В., Чурганова А.А., Бахтияров К.Р., Стрижаков А.Н. Папилломавирусная инфекция: эффективность лечения инозином пранобексом. Гинекология. 2015; 17 (6): 56–59.

## Human papillomavirus infection: the efficacy of treatment with inosine pranobex

P.V.Budanov<sup>✉</sup>, A.A.Churganova, K.R.Bakhtiyarov, A.N.Strizhakov

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The high frequency of the spread of human papillomavirus and a high risk of recurrence associated diseases require the search for effective therapies. The analysis of quality clinical trials showed data on the efficacy, tolerability of treatment. Our study demonstrates higher efficiency destructive methods in conjunction with the system using Isoprinosine. Even Isoprinosine mono therapy's efficiency reaches 68%.

**Key words:** human papillomavirus, therapy, immunomodulators, Isoprinosine.

<sup>✉</sup>pbumer@mail.ru

**For citation:** Budanov P.V., Churganova A.A., Bakhtiyarov K.R., Strizhakov A.N. Human papillomavirus infection: the efficacy of treatment with inosine pranobex. Gynecology. 2015; 17 (6): 56–59.

**Н**а сегодняшний день вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем.

Среди сексуально активного населения мегаполисов частота обнаружения ВПЧ достигает 72%. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, привлекает внимание многих специалистов. Такой ажиотаж связан не только с его высокой контагиозностью, но и способностью вызывать онкологическую патологию со стороны пораженных органов. В гинекологии ВПЧ является ведущим экзогенным фактором в развитии неоплазий шейки матки – ШМ (cervical intraepithelial neoplasia – CIN I, CIN II, CIN III) и рака в дальнейшем.

В литературе неоднократно описано, что инфицирование женщин ВПЧ происходит в относительно раннем возрасте, когда эпителий ШМ особенно восприимчив к инфекции. Следствием этого является факт, что рак ШМ занимает 1-е место среди всех онкологических заболеваний репродуктивной системы у женщин до 30 лет.

Непрерывное совершенствование методов диагностики и терапии заболеваний, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, становится важной задачей (рис. 1).

### Методы диагностики ВПЧ-инфекции

В настоящее время специфических вирусидных препаратов против ВПЧ еще не создано, поэтому тактика лечения зачастую неоднозначна, а в ряде наблюдений агрессивна.

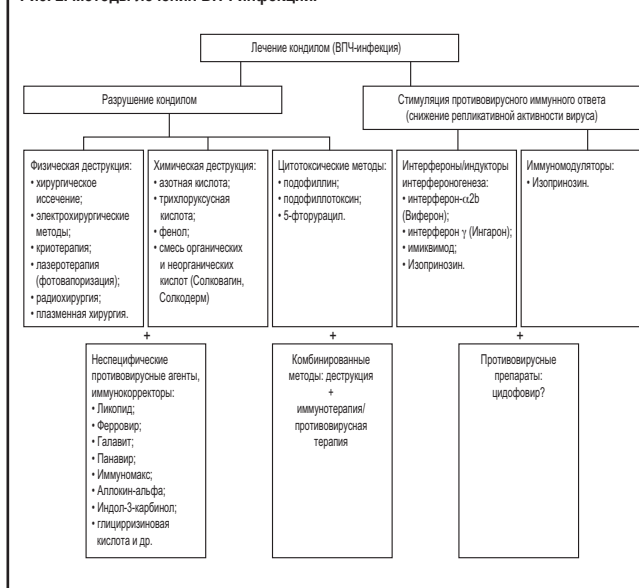
При лечении патологии ШМ, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией, широко применяют комбинацию деструктивных методов в сочетании с адьювантной противовирусной и иммуномодулирующей терапией. Применение активаторов противовирусного иммунитета позволяет повысить эффективность лечения за счет снижения частоты рецидивов, а также воздействия непосредственно на репродукцию вируса.

В настоящее время известно несколько подходов к терапии остроконечных кондилом разной локализации (рис. 2).

Рис. 1. Диагностика ВПЧ-инфекции.



Рис. 2. Методы лечения ВПЧ-инфекции.



Эффективность и безопасность разных методов терапии остроконечных кондилом с локализацией на коже наружных половых органов			
Вариант лечения	Эффективность, %	Частота рецидивов (через 3 мес после терапии), %	Побочные эффекты, %
Трихлоруксусная кислота	70	Нет данных	33–50
Подofilлотоксин	40–75	10–60	50–75
Фторурацил	60	Нет данных	≤50
Интерферон-α2b	20–74	12–16	≤10
Имиквимод (для наружного применения)	76	9–14	1,1–70%
Изопринозин (системная терапия)	68 (монотерапия – собственные данные)	10–40	1–7,1 (собственные данные)
Физическая деструкция			
Радиоволновая деструкция	65–100	18–25	≤10
Фотовапоризация (CO <sub>2</sub> -лазер)	40–100	20–60	≤20
Криотерапия	50–80	21–38	≤20
Хирургическое иссечение	36–100	Нет данных	≤30

Эффективность разных методов лечения папилломавирусной инфекции существенно варьирует (см. таблицу).

Одним из иммуномодулирующих препаратов является инозин пранобекс (Изопринозин). Изопринозин – синтетическое комплексное производное пурина, обладающее иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. Противовирусное действие препарата основано на его способности подавлять репликацию ДНК и РНК вирусов при помощи связывания с рибосомой клетки и тем самым изменять ее стереохимическое строение. При комбинированном назначении Изопринозин усиливает действие интерферона-α, противовирусных средств.

Кроме противовирусного действия инозин пранобекс обладает иммуномодулирующим свойством за счет комплекса инозина, что повышает его доступность для лимфоцитов. Изопринозин восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, повышает blastogenesis в популяции моноцитарных клеток, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, предупреждает снижение активности лимфоцитарных клеток. Изопринозин оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает продукцию иммуноглобулина G, интерферона-γ, интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-2, снижает образование провоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов.

Подобные свойства препарата позволяют изменять механизм взаимодействия ВПЧ и макроорганизма, препятствуя переходу вируса из транзитной в персистирующую форму, а также влияя на клиническую манифестацию инфекции.

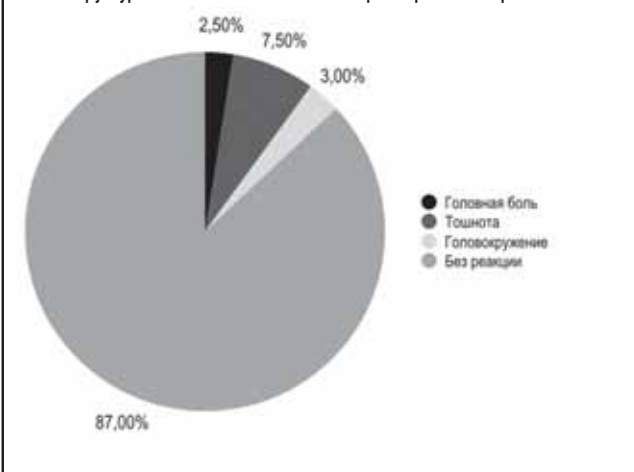
**Целью** нашего исследования явилась сравнительная оценка результативности препарата инозин пранобекс (Изопринозин) в качестве монотерапии и при комплексном лечении заболеваний ШМ при ВПЧ-инфекции у молодых женщин.

### Материалы и методы

В когортное исследование были выбраны 100 женщин от 19 до 35 лет (средний возраст 25,4±0,2 года). Причиной для обращения к гинекологу явился профилактический осмотр. У всех пациенток в рамках профилактического осмотра были проведены бактериологическое исследование вагинальных мазков по Граму, диагностика при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) на инфекции, передаваемые половым путем, цитологическое исследование соскобов с поверхности ШМ и простая кольпоскопия. Необходимо отметить, что при проведении простой кольпоскопии в 100% наблюдений визуализировалась эктопия ШМ, что стало показанием для проведения расширенной кольпоскопии. По результатам ПЦР-диагностики у всех женщин был выявлен ВПЧ (HPV общий), при этом в 15% (n=15) наблюдений – сочетание обнаружения папилломавируса с *Chlamydia trachomatis*, в 20% (n=20) – с цитомегаловирусной инфекцией и в 9% (n=9) – с герпес-вирусной инфекцией (HSV1/2).

Наличие сопутствующих инфекционных агентов явилось причиной для исключения больных из исследования.

Рис. 3. Структура нежелательных явлений на фоне приема Изопринозина.



Таким образом, у оставшихся 56 пациенток была проведена расширенная кольпоскопия, картина которой разнообразна: эктопия с зоной трансформации в сочетании с множественными открытыми и закрытыми протоками желез, зона трансформации с атипичным эпителием в виде лейкоплакии, йоднегативные зоны и т.д.

В 18% (n=10) наблюдений помимо изменений со стороны ШМ был диагностирован вестибулярный папилломатоз. Остроконечные кондиломы визуализировались на наружных половых органах преимущественно в области малых половых губ, наружного отверстия уретры и клитора. При проведении ВПЧ-типирования у этих женщин было выявлено сочетание 16, 18-го типов с 6, 11 и 13-м типами. При цитологическом исследовании ШМ была установлена дисплазия легкой степени (CIN I). В 27% (n=15) наблюдений был выявлен ВПЧ. При микроскопическом исследовании отделяемого влагалища у всех женщин был отмечен умеренный лейкоцитоз в содержимом канала ШМ.

После предварительного обследования все участницы были рандомизированы на 2 группы. В основную группу вошли 25 пациенток, у которых была выявлена дисплазия легкой степени (CIN I), а также женщины, у которых было отмечено ее сочетание с вестибулярным папилломатозом.

Эти пациентки получали только системную терапию инозином пранобексом. Так как клиническое значение микропапиллом неясно и представляет трудности в дифференциальной диагностике, то специально отмечали их наличие. Несмотря на то, что убедительных доказательств связи с ВПЧ-инфекцией на сегодняшний день не имеется, тем не менее визуальное сходство ВПЧ-ассоциированных кондилом и микропапиллом при вульвоскопии требует проведение скрининга на ВПЧ.

В данной группе Изопринозин был назначен по 1000 мг (2 таблетки) 3 раза в сутки на протяжении 10 дней. Эффективность терапии оценивалась через 1,5 мес после ее окончания с помощью ПЦР-диагностики ВПЧ-инфекции.

В группу сравнения вошла 31 пациентка с наличием CIN I, получавшая комбинированную терапию: радиоволно-

вые методики деструкции кондилом ШМ в сочетании с системным применением Изопринозина по описанной схеме. Эффективность лечения оценивалась через 2 и 6 мес.

При оценке эффективности терапии через 2 мес в основной группе у всех пациенток были купированы только явления вестибулярного папилломатоза. При проведении расширенной кольпоскопии и цитологического исследования нам не удалось обнаружить наличия дисплазии легкой степени (CIN I) в 68% (n=17) наблюдений, что было подтверждено с помощью цитологического исследования. Проведенная ПЦР-диагностика на наличие ВПЧ продемонстрировала отсутствие выделения вируса. В 32% (n=8) наблюдений монотерапия препаратом Изопринозин оказалась неэффективной, в связи с чем был проведен дополнительный курс лечения Изопринозином. Обследование этих пациенток через 6 мес после повторного курса Изопринозина продемонстрировало сохранение CIN I у 3 (12%) женщин. То есть при увеличении продолжительности лечения суммарная эффективность монотерапии Изопринозином составила 88%.

Анализ нежелательных явлений показал, что в 7,1% (n=4) наблюдений была отмечена непереносимость препарата, которая проявлялась диспептическими явлениями, в связи с чем пациентки самостоятельно прервали курс лечения.

Таким образом, нам удалось установить, что препарат Изопринозин обладает высокой эффективностью в качестве монотерапии при инфицировании ВПЧ низкого онкогенного риска и развитии начальных стадий заболевания. Прием препарата может сопровождаться нежелательными явлениями со стороны разных органов и систем, но их проявления незначительно выражены и легко купируются при его отмене (рис. 3).

Среди пациенток, получавших комбинированную терапию, через 2 мес у 27 (87,1%) кольпоскопическая картина и результаты цитологического исследования нормализовались, при проведении ПЦР – ВПЧ выявлено не было. Через 6 мес наблюдения после проведения комбинированного лечения, включавшего Изопринозин, ни у одной из 27 женщин не возникло рецидива заболевания. Активная репликация ВПЧ сохранялась у 2 (6,5%) из 4 обследованных при наличии нормальной кольпоскопической картины.

Так же как и в основной группе, у 2 (6%) женщин была установлена нежелательная реакция на препарат, которая сопровождалась недомоганием и головной болью. Возникновение подобных реакций не потребовало отмены препарата, так как на протяжении 4 дней после начала приема Изопринозина они купировались самостоятельно.

Ни у одной из обследованных пациенток не было рецидивов кондилом с локализацией на ШМ. После использования Изопринозина в качестве монотерапии, у 9 (36%) пациенток в интервале от 2 до 6 мес проспективного наблюдения было диагностировано повторное появление кондилом только на коже наружных половых органов. При этом в группе комбинированного лечения присоединение Изопринозина к терапии позволило снизить частоту этих рецидивов в 3,7 раза (9,7%; n=3).

Сочетание применения Изопринозина с радиоволновыми методами лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, увеличивает эффективность терапии до 93,5%.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что применение препарата Изопринозин способствует прекращению выделения ВПЧ из очага поражения и нормализации морфологической картины экзо- и эндоцервикса, повышает эффективность деструктивных методов лечения, а также снижает частоту рецидивов. Подобные характеристики дают возможность сделать заключение, что Изопринозин (инозин пранобекс) обладает высокой эффективностью в лечении ВПЧ-инфекции у молодых женщин репродуктивного возраста.

#### Литература/References

1. Прилепская В.Н., Рудакова Е.Б. Генитальные инфекции и патология шейки матки. Клинические лекции. Омск: ИПЦ ОмГМА, 2004. / Prilepskaia V.N., Rudakova E.B. Genital'nye infektsii i patologiiia sbeiki matki. Klinicheskie leksii. Omsk: IPTs OmGMA, 2004. [in Russian]
2. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. М: МЕДпресс-информ, 2005. / Prilepskaia V.N. Zabolevaniia sbeiki matki, vlagalisbcha i vul'vy. M: MEDpress-inform, 2005. [in Russian]
3. Прилепская В.Н. Вирус папилломы человека: современный взгляд на проблему. Мед. вестн. 2007; 29 (414): 9–10. / Prilepskaia V.N. Virus papillomy cheloveka: sovremennyy vzgliad na problemu. Med. vestn. 2007; 29 (414): 9–10. [in Russian]
4. Рудакова Е.Б. Псевдоэрозии шейки матки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 1996. / Rudakova E.B. Pseudoerozii sbeiki matki. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Omsk, 1996. [in Russian]
5. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Оптимизация лечения хронических цервицитов с помощью изопринозина. Гинекология. 2006; 8 (1): 4–7. / Rogovskaia S.I., Prilepskaia V.N. Optimizatsiia lecheniia khronicheskikh tservitsitov s pomoshch'iu izoprinozina. Gynecology. 2006; 8 (1): 4–7.
6. Chen JN, Chen LD, Zhang WY et al. Epidemiological survey of high-risk human papillomavirus among 2501 women. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2015; 35 (10): 1487–91.
7. Cheng J, Bian M, Cong X et al. Evaluation of a novel real-time fluorescent polymerase chain reaction assay for high-risk human papilloma virus DNA genotypes in cytological cervical screening. Biomed Rep 2013; 1 (2): 280–4.
8. Globocan. Cancer incidence, mortality and prevalence world wide. Last access 25.01.2007. IARC WHU Press Release 151 IARC confirms efficacy of cervix cancer screening for women 25–65 in reducing mortality, 03 May 2004.
9. Donders G, Parent D. HPV. Questions & Answers. Benign genital HPV infections. Int. Edition. Artoos Communicatie group NV 2010.
10. Nejmank BA, Kondrat'eva JS, Zologina VS, Torbik DV. Effectiveness of combined treatment of HPV infection. Urologiia 2015; 2: 39–40, 42.
11. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006; 24 (Suppl. 3): 11–25.
12. Rintala MA, Grenman SE, Jarvenkyla ME et al. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study. Clin Infect Dis 2005; 41: 1728–33.
13. Virtanen A, Anttila A, Nieminen P. The costs of offering HPV-testing on self-taken samples to non-attendees of cervical screening in Finland. BMC Womens Health 2015; 15 (1): 99.
14. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization, 2013.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Буданов Павел Валерьевич** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: pbumer@mail.ru

**Чурганова Анастасия Алексеевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

**Бахтияров Камиль Рафаэльевич** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

**Стрижаков Александр Николаевич** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова