



УДК: 616.98:5781:618.1-002-02:616.64-002-021-085

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНОЗИНА ПРАНОБЕКСА В ТЕРАПИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ГЕНИТАЛИЙ

**Т.В. БИБИЧЕВА***Курский государственный  
медицинский университет**e-mail: bibicheva@mail.ru*

На фоне терапии ВПЧ изопринозином отмечается быстрый регресс субъективных симптомов заболевания, уменьшается площадь поражения уже к 11-му дню терапии, снижается вирусная нагрузка ВПЧ. Каждый последующий десятидневный курс приема изопринозина увеличивает число пациентов с отсутствием вирусовыделения ВПЧ.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, терапия, инозин пранобекс.

Заболееваемость папилломавирусной инфекцией (ПВИ) увеличивается. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире выявляется и регистрируется около 30 млн. новых случаев генитальной ПВИ, которой наиболее часто страдают лица молодого возраста, имеющие большое число половых партнеров [2, 6, 7, 8].

Как будет протекать ПВИ клинически, зависит от иммунной системы. Существует несколько вариантов течения ПВИ. Считается, что в 70% случаев течение может быть транзиторным, то есть наблюдается самопроизвольное устранение вируса из тканей. Такой вариант достаточно часто встречается у женщин молодого возраста, иммунная система которых находится в нормальном состоянии [7, 8].

ВПЧ-поражения, согласно классификации В.Н. Прилепской, по варианту течения и глубине поражения подразделяются на следующие формы.

Видимые невооруженным глазом – клинические (экзофитные папилломы и симптоматические цервикальные интраэпителиальные неоплазии (СИН)). Экзофитные поражения при ВПЧ могут быть различных размеров – от небольших до гигантских, сопровождающихся субъективной симптоматикой различной степени выраженности – зудом, жжением, дискомфортом.

Субклинические – не видны невооруженным глазом, не сопровождаются симптоматикой, выявляются только при кольпоскопическом и/или цитологическом или гистологическом исследованиях. К ним относятся плоские кондиломы, малые формы, кондиломатозные цервициты или вагиниты. Субклиническое течение процесса происходит при персистенции ВПЧ в клетках многослойного эпителия и, как правило, ведет к возникновению рецидивов.

Латентные. О латентном течении ПВИ говорят в случае вирусывыделения – обнаруживается ДНК вируса, а клинических и морфологических изменений нет.

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) или СИН и рак шейки матки: CIN I (слабая дисплазия с койлоцитозом, дискератозом или без них); CIN II (умеренная дисплазия с койлоцитозом, дискератозом или без них); CIN III (тяжелая дисплазия или карцинома *in situ* с койлоцитозом, дискератозом или без них); микроинвазивная плоскоклеточная и железистая карцинома [7].

Лабораторная диагностика ПВИ (аногенитальных бородавок) используется для подтверждения диагноза и включает основные диагностические методы и дополнительные. К основным методам относятся обнаружение ДНК ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), цитологическое исследование мазков-отпечатков, соскобов с кожных покровов и слизистых оболочек – обнаружение койлоцитов. К дополнительным методам относятся: серологическая диагностика сифилиса, ВИЧ, гепатитов В и С, детекция других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), кольпоскопия, уретроскопия, исследование иммунного статуса пациента, цитологическое исследование цервикальных мазков, гистологическое исследование биоптатов кожи, консультации смежных специалистов [2, 3].

Цели лечения ПВИ предусматривают следующее: деструкция клинических проявлений (цитотоксические методы, химические методы, физические методы), предупреждение осложнений и улучшение качества жизни пациентов [2]. Но

существующие методы терапии не всегда эффективны. Рецидивы ВПЧ в течение трех месяцев после лечения составляют 25-50%. Причиной низкой эффективности терапии ВПЧ является невозможность достижения полной элиминации ВПЧ, а также существующие у пациентов с ВПЧ нарушения иммунитета [8, 1, 4, 5].

**Целью настоящего исследования** было изучение клинической эффективности системной терапии ПВИ препаратом изопринозин.

**Материалы и методы исследования.** Согласно инструкции по применению изопринозина его фармакологические свойства заключаются в иммуномодулирующем и противовирусном действиях. Изопринозин — синтетическое комплексное производное пурина. Препарат восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, повышает бластогенез в популяции моноцитарных клеток, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, предупреждает снижение активности лимфоцитарных клеток под влиянием глюкокортикостероидов, нормализует включение в них тимидина. Изопринозин оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает продукцию иммуноглобулина G (Ig), интерферона-гамма, интерлейкинов (ИЛ)– ИЛ-1 и ИЛ-2, снижает образование провоспалительных цитокинов — ИЛ-4 и ИЛ-10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Механизм противовирусного действия изопринозина связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов, усилением подавленного вирусами синтеза мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышением продукции лимфоцитами интерферонов-альфа и -гамма, обладающих противовирусными свойствами.

Препарат применяется перорально, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная его концентрация достигается уже через один-два часа. Быстро подвергается метаболизму и выводится через почки. Период полувыведения составляет 3,5 часа. Препарат и его метаболиты не обнаруживаются уже через 24-48 часов после окончания приема.

В группу исследования были включены 17 женщин в возрасте от 22 до 38 лет, обратившихся за медицинской помощью по поводу папилломавирусной инфекции. У всех пациенток наблюдалась клиническая форма папилломавирусной инфекции в виде папилломатозных разрастаний.

Критерии включения: подписанной формы информированного согласия на обследование и терапию; клинически и лабораторно подтвержденный диагноз папилломавирусной инфекции, с выделением ВПЧ не менее полугода; обязательные цитологическое и кольпоскопическое исследования.

Критериями исключения были следующие состояния: побочные эффекты терапии; нарушения графика посещений врача, установленного планом исследования; нарушения в дозировке препарата и схеме приема; серологическое подтверждение диагноза сифилиса, гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции; применение других противовирусных или иммуномодулирующих средств за 3-4 месяца до терапии, во время нее и в течение периода наблюдения.

Пациентки принимали изопринозин по 1,0 г (2 таблетки) три раза в день, в течение 10 дней. Курс приема препарата повторяли трижды с интервалом в 10 дней.

В процессе лечения дважды проводился контроль функции печени и почек (в плазме крови исследовали активности трансаминаз, креатинина, мочевой кислоты).

Количественный скрининг на 12 типов ВПЧ высокого онкогенного риска проводился пациенткам до терапии и после каждого десятидневного приема изопринозина. Исследование проводилось отдельно по филогенетическим группам ВПЧ: группе А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58); группе А5 (51) и А6 (56); группе А7 (18, 39, 45, 59), а также определяли суммарную вирусную нагрузку, это позволяло проводить мониторинг ВПЧ на фоне терапии. Результаты интерпретировали следующим образом: концентрация вируса расценивалась как малозначимая (менее 10<sup>3</sup> копий ДНК ВПЧ на 10<sup>5</sup> клеток) — как правило, такой концентрацией вируса характеризуется транзиторное течение папилломавирусной инфекции и ассоциируется с минимальным риском развития дисплазии; клинически значимая концентрация вируса (более 10<sup>3</sup> копий ДНК ВПЧ на 10<sup>5</sup> клеток) — расценивалась как наличие хронической инфекции с



высоким риском развития дисплазии и рака шейки матки; более 105 копий ДНК ВПЧ на 105 клеток, если установлено, что ВПЧ выявляется более одного года (персистенция ВПЧ) – повышенная нагрузка ВПЧ, ассоциирующаяся с повышенным риском тяжелой степени дисплазии и чаще встречающаяся при раке шейки матки. Пациентки были также обследованы на другие ИППП.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Все пациентки переносили лечение хорошо. При исследовании биохимических показателей крови после второго и третьего десятидневного приемов препарата отклонений от нормальных значений выявлено не было. Только одна пациентка в возрасте 36 лет после третьего десятидневного курса приема изопринозина отмечала боли в области головки первой плюсневой кости, которые перестали беспокоить ее через две недели после завершения курса терапии ПВИ.

Уже после первого десятидневного курса приема изопринозина пациентки отмечали значительное уменьшение или прекращение зуда в области высыпаний. Кроме того, и пациентками субъективно, и лечащим врачом к 11-му дню наблюдения было отмечено: количество папилломатозных элементов и площадь поражения уменьшились на 18-20%. Это отметили девять пациенток (52,94%).

После второго десятидневного приема изопринозина пятью пациентками было отмечено полное самопроизвольное разрешение папилломатозных элементов (29,41%), что также было подтверждено и объективно врачом. У остальных 12 женщин отмечали уменьшение размеров папилломатозных элементов и их количества (70,59%), то есть положительный эффект терапии был отмечен у всех пациенток.

После окончания терапии визуально папилломатозные элементы не определялись у 15 пациенток (88,24%), у двух женщин количество элементов и площадь поражения уменьшились значительно.

Клиническая эффективность применения изопринозина коррелировала со снижением вирусной нагрузки ВПЧ в биологическом материале. Так, уровень вирусной нагрузки до начала терапии определялся у 13 пациенток (76,47%) как клинически значимый и у четырех пациенток (23,53%) как повышенный. Динамика же вирусной нагрузки после первого курса приема изопринозина была следующей: у двух пациенток (11,76%) ВПЧ не обнаруживались, в семи пробах определялась малозначимая вирусная нагрузка (41,18%), у восьми пациенток (47,1%) вирусная нагрузка оставалась еще на уровне клинически значимой.

После второго курса приема изопринозина ДНК ВПЧ не был обнаружен уже у пяти пациенток (29,41%), у 10 пациенток (58,82%) определялся малозначимый уровень ДНК ВПЧ, у двух пациенток (11,76%) – уровень вирусной нагрузки оставался в пределах клинически значимой.

После окончания терапии у 14 пациенток (82,35%) вирусная нагрузка не определялась, у одной женщины (5,9%) определялся малозначимый уровень вирусной нагрузки и у двух пациенток (11,76%) уровень вирусной нагрузки сохранялся в границах клинически значимых значений. Следует отметить, что у этих двух пациенток в начале исследования был определен наибольший инфекционный индекс ВПЧ, равный четырем, из которых два генотипа ВПЧ были представлены и 16, и 18 типами ВПЧ.

Таким образом, применение изопринозина по 1,0 г (2 таблетки) три раза в день в течение 10 дней тремя курсами с интервалом в 10 дней позволяет эффективно купировать клинические проявления ВПЧ, приводя как к быстрому регрессу субъективных симптомов заболевания, так и уменьшению площади поражения уже к 11-му дню терапии. Быстрый регресс клинических симптомов ВПЧ на фоне терапии коррелирует со снижением вирусной нагрузки. Каждый последующий десятидневный курс приема изопринозина увеличивает число пациентов с отсутствием вирусовыделения ВПЧ.

### Литература

1. Баткаев, Э.А. Зависимость сроков элиминации вируса папилломы человека от тактики комплексной терапии / Э.А. Баткаев, И.С. Дроздова, Р.М. Абдрахманов // Вестник последипломного мед. образования. – 2010. – № 3-4. – С.16-18.



2. Дерматовенерология : клинические рекомендации / Рос. общество дерматовенерологов ; А.А. Кубанова. – М.: ДЭКС-Пресс, 2010. – 428 с.
3. Евстигнеева, Н.П. Критерии диагностики урогенитальной персистирующей папилломавирусной инфекции / Н.П. Евстигнеева, Ю.Н. Кузнецова, Н.М. Герасимова // Вестник последипломного мед. образования. – 2009. – № 3-4. – С. 25-31.
4. Клинико-иммунологические особенности папилломавирусной инфекции аногенитальной области у мужчин при моно- и микстинфицировании / А.А. Зикеева, Т.В. Бибичева, Т.П. Исаенко и др. // Вестник новых мед. технологий. – 2011. – № 3. – С. 180-183.
5. Зикеева, А.А. Клинико-лабораторные характеристики ВПЧ-инфекции в сочетании с урогенитальным трихомониазом / А.А. Зикеева, Т.В. Бибичева, Л.В. Силина // Человек и его здоровье. – 2011. – № 3. – С. 60-64.
6. Кубанова, А.А. Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики / А.А. Кубанова // Вестник дермат. и венерологии. – 2008. – № 5. – С. 8-19.
7. Прилепская, В.Н. Инфекционно-воспалительные заболевания. Папиллома-ассоциированные заболевания гениталий. Эффективность комплексной терапии / В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова // Гинекология. – 2010. – № 5, т. 12. – С. 28-31.
8. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: руководство для практикующего врача / С.И. Роговская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 144 с.

## **EXPERIENCE OF INCLUDING INOSIN PRANOBEX INTO THE THERAPY OF GENITAL PAPILLOMAVIRUS INFECTION**

**T.V. BIBICHEVA**

*Kursk State Medical University*

*e-mail: bibicheva@mail.ru*

Therapy of HPV with isoprinosin produces a quick regress of subjective symptoms of the disease, reducing the damaged area by the 11th day of treatment and decreasing the viral strain of HPV. Every following 10 days course of isoprinosin increases the number of patients with the absence of HPV excretion.

Key words: papillomavirus infection, therapy, inosin pranobex.