

Опыт использования инозина пранобекса при ВПЧ-ассоциированных поражениях слизистых оболочек и кожи у женщин

Профессор **И.В. Савельева**, к.м.н. **И.Б. Полянская**, **О.В. Иванова**

ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования. Савельева И.В., Полянская И.Б., Иванова О.В. Опыт использования инозина пранобекса при ВПЧ-ассоциированных поражениях слизистых оболочек и кожи у женщин // РМЖ. 2015. № 20. С. 1209–1212.

Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются одной из важнейших проблем в акушерстве и гинекологии. Вирус вызывает целый ряд заболеваний кожи и слизистых оболочек. В настоящее время известно уже более 200 типов папилломавирусов, причем 40 из них поражают мочеполовые органы. Инфицированность населения Земли папилломавирусом впечатляет – им инфицировано около 600 млн жителей планеты, причем у 28% зараженных в процессе задействованы онкогенные типы вирусов [16, 17].

В связи с резким ростом инфицированности населения ВПЧ, значительной его контагиозностью и способностью вызывать злокачественную патологию диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, привлекают особое внимание акушеров-гинекологов. Согласно данным ВОЗ, папилломавирусная инфекция является наиболее распространенной инфекцией, передающейся половым путем; в Европе инфицированность ею населения репродуктивного возраста составляет 20–60% [1, 3, 14].

На сегодняшний день доказано, что папилломавирусная инфекция является ведущей причиной рака шейки матки [2, 15, 18, 20]. При инвазивном раке шейки матки в 95–100% случаев выявляется ВПЧ.

Как показали исследования последних лет, большинство женщин на протяжении жизни инфицируются ВПЧ. Так, например, более 80% женщин заражаются ВПЧ уже через 2 года после начала половой жизни, при этом даже при наличии одного полового партнера 20% женщин являются зараженными ВПЧ [10, 13]. Благодаря работе иммунной системы первичное заражение ВПЧ в большинстве случаев остается незамеченным и не сопровождается какими-либо последствиями. Однако тем, у кого самоэлиминация вируса не произошло, приходится жить с ВПЧ и бороться с его разрушающим действием. ВПЧ обнаруживают у 99,7% женщин с гистологически подтвержденным диагнозом рака шейки матки. При этом нередко определяется инфицированность различными типами ВПЧ, в т. ч. у женщин с нормальной цитологией.

Рак шейки матки представляет собой важную социальную проблему. На сегодняшний день он является одной из основных причин смерти от злокачественных опухолей у женщин в возрасте 15–40 лет. Особенно заметный рост наблюдается в группе моложе 29 лет, где прирост этого показателя за прошедшее десятилетие составил 150% [4].

Папилломавирусы передаются только от человека к человеку. Основным путем заражения ВПЧ является половой (включая орогенитальные и анальные контакты). Доказана возможность передачи папилломавирусной инфекции от матери плоду с поражением гортани (ларингеальный папилломатоз) и появлением аногенитальных бородавок у новорожденного, а также способность поражать клетки трофобласта, что может являться причиной прерывания беременности [15, 20].

Инкубационный период при заражении ВПЧ составляет от 3 мес. до нескольких лет.

Факторами риска инфицирования ВПЧ являются:

- раннее начало половой жизни;
- наличие более 3-х половых партнеров;
- наличие одного полового партнера, у которого множество половых партнеров;
- курение;
- наличие других инфекций, передающихся половым путем;
- нарушение иммунитета;
- факторы окружающей среды, условия жизни и работы.

По онкогенной опасности для человека условно выделяют три группы типов папилломавирусов (табл. 1):

- неонкогенные папилломавирусы – никогда не приводят к озлокачествлению вызванного ими процесса;
- онкогенные папилломавирусы низкого риска – при определенных условиях (достаточно редко) могут приводить к озлокачествлению вызванного процесса;
- онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска – под влиянием различных факторов приводят к озлокачествлению вызванного ими процесса и являются доказанным этиологическим фактором рака шейки матки.

Таблица 1. Папилломавирусы различных типов и вызываемые ими заболевания

Группа	Типы	Заболевания
Неонкогенные папилломавирусы	1–4, 7, 10, 28, 41	Плоские бородавки, вульгарные бородавки, подошвенные бородавки
Онкогенные папилломавирусы низкой онкогенности	5–8, 11, 12, 14, 15, 17, 19–25, 42, 44	Аногенитальные бородавки, ларингеальный папилломатоз
Онкогенные папилломавирусы высокой онкогенности	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	Интраэпителиальная неоплазия шейки матки

Течение папилломавирусной инфекции во многом зависит от состояния иммунной системы. В 70–80% случаев оно может быть транзиторным, и тогда наблюдается спонтанное очищение пораженной ткани от ВПЧ. Данный благоприятный исход возможен у молодых женщин с нормальным состоянием иммунной системы.

Латентное течение ВПЧ-инфекции характеризуется отсутствием каких-либо клинических и морфологических изменений при обнаружении ДНК вируса. В данном случае требуется наблюдение и постоянный контроль за состоянием эпителии шейки матки, влагалища и вульвы [11, 19].

В 20–30% случаев при ВПЧ-инфекции наблюдается прогрессирование заболевания. После элиминации вируса у части женщин сохраняются субклинические проявления инфекции, которые могут переходить в клиническую фазу у женщин с нарушением иммунитета [12]. ВПЧ довольно долго персистирует в многослойном плоском эпителии, что способствует рецидивированию заболевания.

По варианту течения и глубине поражения ВПЧ-ассоциированные заболевания нижнего отдела гениталий делятся на следующие формы [11, 12]:

1. Клинические (видимые невооруженным глазом):
– экзофитные кондиломы (остроконечные типичные, папиллярные, папуловидные);
– симптоматические цервикальные интраэпителиальные неоплазии.

2. Субклинические (невидимые невооруженным глазом и бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или цитологическом либо гистологическом исследовании):

- плоские кондиломы (типичная структура с множественностью койлоцитов);
- малые формы (различные поражения многослойного плоского эпителия и метапластического эпителия с единичными койлоцитами);
- кондиломатозный цервицит/вагинит.

3. Латентные (отсутствии клинических, морфологических или гистологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ).

4. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) или плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) 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.

Субклинические формы – плоские кондиломы, вирусные цервициты и вагиниты – являются причиной частых обращений больных к врачам с жалобами на дискомфорт, обусловленный зудом, жжением, обильными выделениями, рецидивирующим бактериальным вагинитом и кандидозом. В большинстве случаев у таких пациенток возникают обострения клинических симптомов перед каждой менструацией. Клинические формы течения ВПЧ-инфекции – экзофитные кондиломы – могут быть незначительны по размерам и площади поражения, но вызывать нестерпимый зуд у пациенток, и наоборот, достаточно большие образования бывают врачебной находкой во время профилактического осмотра. Длительная персистенция ВПЧ в ткани органов нижнего отдела генитального тракта способна провоцировать развитие предраковых и раковых процессов.

Целый ряд онкологических заболеваний связан с высокоонкогенными типами ВПЧ, в первую очередь с 16 и

18 [19], в их числе рак шейки матки, прямой кишки, влагалища и вульвы, рак полового члена, гортани, ротовой полости.

Для диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний применяются следующие методы исследования:

- клинические;
- цитологические (Pap-test);
- расширенная кольпоскопия;
- подтверждение наличия ДНК ВПЧ в цервикальном эпителии (ПЦР);
- определение вирусной нагрузки методом *Hybride Capture* (ВПЧ-Digene-тест), позволяющее выявить число копий ДНК онкогенных вирусов;
- ПЦР в режиме реального времени;
- жидкостная цитология;
- морфологическое исследование;
- определение онкомаркеров – онкобелков p16, Ki67;
- сканирование шейки матки в режиме реального времени (TruScreen) и др.

Клинико-визуальный метод является наиболее простым в диагностике ВПЧ-инфекции гениталий. С помощью рутинного осмотра вульвы, промежности, перианальной области, шейки матки и влагалища с использованием теста с раствором Люголя и 3–5% уксусной кислотой выявляется большинство клинических и субклинических форм инфекции. Однако данный метод не позволяет судить о характере и прогнозе течения патологического процесса [5].

Кольпоскопия представляет собой высокоинформативный и недорогой метод диагностики заболеваний шейки матки. Наиболее распространенной является расширенная кольпоскопия, которая включает осмотр и ревизию состояния слизистой оболочки шейки матки, влагалища и вульвы при увеличении микроскопа в 7–30 раз и применении некоторых эпителиальных тестов, при которых оценивается реакция тканей в ответ на их обработку различными медикаментозными средствами. Для более детального осмотра сосудистой сети применяются различные фильтры [5].

Диагностика типичных экзофитных кондилом не представляет особой сложности. Кольпоскопически они имеют характерный вид с пальцеобразными выпячиваниями и наличием петли сосуда в каждом из них. Большие трудности вызывает диагностика субклинических форм папилломавирусной инфекции и выявление кольпоскопических признаков, характеризующих вирусные поражения слизистой оболочки шейки матки, влагалища и вульвы. Это сложно еще и потому, что участки ВПЧ-инфекции могут сочетаться с другими доброкачественными и злокачественными образованиями эпителия. В связи с большим разнообразием проявлений субклинической инфекции специфического комплекса кольпоскопических признаков нет. Точно диагностировать интраэпителиальные кондиломы с помощью одного кольпоскопического метода возможно только при выраженном ороговении или при сочетании плоских форм кондилом с экзофитными.

В настоящее время существует достаточно лекарственных средств для устранения симптомов заболевания, а также препаратов для повышения иммунитета, которые позволяют полностью избавиться от рецидивов и добиться такого результата, когда вирус не обнаруживается в анализах. Такой низкий уровень его концентрации поможет забыть о внешних проявлениях и предупредить развитие онкологических заболеваний, особенно часто встречающихся на фоне ВПЧ у женщин.

Выбор метода лечения при ВПЧ-ассоциированной патологии зависит от ряда факторов, включая морфологию, размеры, количество и локализацию кондилом, воз-

TEVA

20 лет в России.
Улучшая здоровье
людей, мы делаем
их счастливыми

ВОЗМОЖНЫ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ИЗОПРИНОЗИН • таблетки 500 мг



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.*

**ИЗОПРИНОЗИН.
ЗАВЕРШЕННЫЙ ОБРАЗ ЗДОРОВОЙ ЖЕНЩИНЫ**

**ДОВОДИТЕ
ДО КОНЦА!**

FIRE-ISOpun-AD-0602.15-MEDIA-1175-050216

Реклама

За дополнительной информацией обращаться: **Общество с ограниченной ответственностью «Тева»** Россия, 115054, город Москва, улица Валуевая, дом 35 | Тел.: +7.495.6442234 | факс: +7.495.6442235 | www.teva.ru | Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

раст больных и наличие беременности. В этом процессе немаловажную роль также играет собственный опыт врача и метод лечения, который он предпочитает. Основной целью терапии является элиминация кондилом, которые вызывают симптомы, сопряженные с физическим и психологическим дискомфортом. Тяжесть клинической манифестации ВПЧ-ассоциированной патологии слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной области широко варьирует, что требует тщательного выбора и обоснования целесообразности использования того или иного метода в каждом конкретном случае.

Доказательства преимуществ какого-либо определенного метода перед остальными отсутствуют. Лечебное средство нужно выбирать индивидуально, исходя из того принципа, что лечебное воздействие не должно сопровождаться осложнениями, вызывающими более тяжелые страдания по сравнению с основной болезнью. При этом следует также учитывать выбор пациенток, исходя из стоимости и комфортности того или иного метода лечения для конкретного больного.

Арсенал средств:

- криодеструкция жидким азотом (пораженную область уничтожают замораживанием);
- радиоволновое удаление кондилом и лечение шейки матки;
- лазерная терапия – вариант, к которому желательнее прибегать только в крайних случаях. Дело в том, что вирус, обработанный лазером, попадает в воздух и может заразить медперсонал, работающий без защитных масок;
- лекарственный метод – обработка пораженной области различными кремами, мазями, гелями, назначение иммуностимуляторов.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения инозина пранобекса (**Изопринозина**) при остроконечных кондиломах, CIN, субклинических формах ВПЧ в комбинированном режиме.

Материал и методы. Проведен анализ эффективности применения и побочных эффектов инозина пранобекса (ИП) при ВПЧ-ассоциированных поражениях слизистых оболочек и кожи у 30 больных. ИП назначали 30 больным, из них 11 пациенток принимали ИП в монорежиме, а 19 – в комбинированном режиме. При этом сравнивали эффективность лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний по степени ликвидации жалоб на зуд и неприятные ощущения, по площади регрессии макроскопических изменений, при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки – по результатам ДНК ВПЧ-теста.

Далее побочные эффекты были проанализированы по результатам лечения пациенток, которые принимали ИП как в монорежиме, так и в комбинированном режиме.

Результаты исследования. Пациентки распределились по возрастным группам следующим образом: число пациенток до 20 лет составило 5; от 21 до 25 лет – 10; от 26 до 30 лет – 7; от 31 до 35 лет – 4; от 36 до 40 лет – 3; от 41 до 45 лет – 1.

Латентное течение ВПЧ-инфекции было зарегистрировано у 3 пациенток на основе ПЦР ДНК ВПЧ-тестов и клинических исследований. Различные проявления ВПЧ в виде высыпаний (остроконечных или плоских кондилом) в перианальной и урогенитальной области, области влажных складок и шейки матки были обнаружены у 9 пациенток. Из них у 4 пациенток выявлены сочетанные вирусные инфекции (ВПГ 1, 2, ЦМВ) с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями. При гинекологическом осмотре у 10 больных обнаружена эктопия, у 2 – истинная эрозия, у 5 женщин – цервициты и эндоцервициты. У 7 пациенток выявлен бактериальный вагиноз.

На основании цитологического, кольпоскопического и патоморфологического исследований у 2 пациенток установлена цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

Результаты анализа в период 6-месячного наблюдения свидетельствуют о существенном снижении зуда и неприятных ощущений от первоначального осмотра к моменту повторных осмотров у всех пациенток, независимо от их возраста во всех группах. При этом также отмечено существенное снижение частоты жалоб после комбинированного применения ИП по сравнению с аналогичными показателями, как при применении традиционных методов лечения, так и ИП в монорежиме во всех возрастных группах ($p < 0,05$).

Результаты визуальной оценки уменьшения площади ВПЧ-ассоциированных патологически измененных участков шейки матки, слизистых оболочек и кожи урогенитальной, анальной и перианальной областей после их лечения различными методами с и без применения ИП свидетельствуют, что наиболее значительное клиническое улучшение наступило после комбинированного лечения по сравнению с применением ИП в монорежиме ($p < 0,001$). Результаты применения традиционных методов лечения оказались одинаковыми по эффективности с ИП в монорежиме ($p < 0,001$) и ниже, чем таковые в группе с ИП в комбинированном режиме ($p < 0,001$).

Результаты повторного анализа ПЦР ДНК ВПЧ-тестирования через 6 мес. у женщин, включенных в исследование, оказались положительными в среднем в $66,2 \pm 0,08\%$ наблюдений, у женщин после традиционных методов лечения – в $52,6 \pm 0,09\%$, у пациенток после ИП в монорежиме – в $42,6 \pm 0,09\%$, у женщин после ИП в комбинированном режиме – в $25,3 \pm 0,08\%$ наблюдений.

Анализ результатов свидетельствует, что применение ИП как в монорежиме, так и в комбинированном способствует существенной элиминации ВПЧ ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно) по сравнению с аналогичным показателем спонтанной элиминации ВПЧ в группе наблюдения. При этом применение ИП в комбинированном режиме способствует значительному снижению ДНК ВПЧ-положительных результатов по сравнению с аналогичным показателем традиционных методов лечения ($p < 0,01$), что не противоречит данным других исследователей [6–9].

Заключение. Инозин пранобекс (**Изопринозин**) – давно используемый в медицинской практике иммуностимулятор, который считается эффективным при различных вирусных инфекциях. ИП, по своей природе являясь производным пуринов и жизненно важным компонентом клеточного ядра, не дает выраженного токсического эффекта даже при назначении в высоких дозах. Обычно природные аналоги ИП поступают в организм из разнообразных пищевых продуктов. Поэтому при правильном назначении ИП в качестве иммуностимулятора с учетом противопоказаний к его применению частота побочных эффектов минимальна. Об этом свидетельствуют данные многолетнего использования ИП в медицинской практике во всем мире. Обнадеживающие результаты комбинированного применения ИП позволяют сделать вывод о целесообразности включения указанного иммуномодулятора в схемы традиционных методов лечения ВПЧ-ассоциированной патологии слизистых оболочек и кожи. Требуется дальнейшее изучение эффективности этого метода с точки зрения доказательной медицины.

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