

# НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ\*



## Л.С. ОСИПОВА

к. мед. н., доцент кафедры клинической лабораторной иммунологии и аллергологии НМАПО им. П.Л. Шупика; зав. лабораторией клинической иммунологии клинической больницы «Феофания», главный специалист по иммунологии медицинского управления Государственного управления делами

## А.А. СУХАНОВА

д. мед. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

## Е.И. СОКОЛОВА

аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

### Контакты:

Осипова Людмила Станиславовна  
Клиническая больница «Феофания»  
ГУД, лаборатория клинической иммунологии  
02000, Киев, Ак. Заболотного, 21  
тел. +38 (044) 259 63 27  
e-mail: imun203@feofaniya.org

## ВВЕДЕНИЕ

Поражения кожи и слизистых оболочек, обусловленные вирусами папилломы человека (ВПЧ), известны человечеству уже более тысячелетия. В настоящее время инфицированность ВПЧ лиц биологически активного возраста в мире составляет 20–60% [33].

ВПЧ классифицируются на пять эволюционных групп:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$  и  $\nu$ . Представители  $\alpha$ -группы поражают генитальный тракт, а остальные – только кожу.

Инфекция передается преимущественно половым путем, а также при медицинских манипуляциях, вертикальным путем во время беременности, при прохождении новорожденного через инфицированные родовые пути матери.

Инкубационный период колеблется от 1 до 12 (20) месяцев (в среднем 3 месяца). Вирусная ДНК способна персистировать в клетке в эписомальной или интегрированной формах (отсутствует продукция вирусных частиц). Максимальная заболеваемость, обусловленная папилломавирусной инфекцией (ПВИ), наблюдается в возрасте от 18 до 28 лет [4].

**Папилломавирус отличается следующими особенностями:**

- вирусы являются внутриклеточными паразитами, они не имеют белков синтетического и генетического аппарата и не могут воспроизводить сами себя; для собственного воспроизводства они используют эукариотные клетки (в т. ч. клетки человека);
- верхние слои многослойного эпителия эктодермального происхождения составляют дифференцированные (ороговевшие (кожа) или неороговевшие, уже мертвые клетки (слизистые гениталий, ротовой полости)). Поэтому при попадании ВПЧ (и других вирусов) на неповрежденный эпителий заражения не происходит, поскольку, с одной стороны, в таких клетках вирус не может размножаться (реплицироваться), с другой дифференцированные клетки быстро слущиваются с поверхности эпителия;
- персистенция ВПЧ в организме человека определяется, в основном, способностью вируса подавлять собственную репликацию в клетках базального слоя эпителия; интенсивное размножение вируса происходит преимущественно в верхних слоях многослойного эпите-

лия, где он практически недоступен для распознавания клетками иммунной системы [10, 11].

Больных с клиническими проявлениями ВПЧ необходимо предупреждать о том, что ПВИ относится к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП). Поэтому необходимо обследовать и лечить обоих партнеров, а на период терапии и в течение 6 месяцев после нее целесообразно рекомендовать барьерную контрацепцию с помощью презерватива. Лечение ВПЧ проводится в соответствии с локализацией патологических изменений (кондилом), характером процесса (наличие или отсутствие дисплазии) и с учетом сопутствующих заболеваний. При наличии инфекции следует проводить ее санацию, а при нарушении микробиоценоза влагалища должна быть осуществлена его коррекция [11].

Папилломавирусы – единственная группа вирусов, в отношении которых доказано, что они индуцируют образование опухолей у человека в естественных условиях. Неблагоприятна сочетанная персистенция ВПЧ с вирусом простого герпеса II типа, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр, вирусом иммунодефицита человека, хламидиями и микоплазмами.

До 20 млн американских граждан болеют генитальными бородавками, причем ВПЧ встречается в 3 раза чаще, чем генитальный герпес, и не реже, чем гонорея [7]. Значимость наличия сопутствующей инфекции для лечения кондиломатоза объясняется следующими обстоятельствами: наличие ИППП, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, удлиняет срок лечения последних в среднем в три раза, в большинстве случаев рецидивы связаны с вышеуказанной причиной [4, 7, 8].

## ПАПИЛЛОМАВИРУСЫ И РШМ

Рак шейки матки (РШМ) – второе по частоте злокачественное заболевание у женщин: ежегодно в мире регистрируется более 500 тыс. случаев заболевания. Средний возраст больных карциномой *in situ* – 29 лет, т. е. от момента инфицирования ВПЧ до появления тяжелой неоплазии проходит примерно 10 лет. Инвазивный рак регистрируется в возрасте около 49 лет, когда возникают дополнительные изменения в иммунитете, влекущие за собой инвазию и метастазирование [33].

Остановимся отдельно на роли гормональных факторов в развитии РШМ. Хорошо известна роль эстрогенов в развитии нео-

\* Оригинал статьи опубликован в журнале «Жіночий лікар» №6 (62), 2015.

пластических процессов в так называемых эстрогочувствительных тканях, к которым относится и ШМ. Эстрадиол – один из наиболее активных гормонов, обладающий высоким сродством к эстрогеновым рецепторам, который, взаимодействуя с ними, оказывает существенное влияние на метаболическую и пролиферативную активность клеток. Ферментативная система цитохромов P-450 обеспечивает конверсию эстрадиола в два основных метаболита: 16,2-ОН и 2-гидроксистерон (2-ОН). Первый из них относится к категории агрессивных гормонов, вызывающих длительный эффект и приводящих к нежелательным последствиям (есть данные, что 16,2-ОН способен образовывать ковалентные связи с рецептором, т. е. необратимо взаимодействовать с ним) [11]. Второй метаболит, обладая умеренными функциями, нормализует клеточный рост. Давно замечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы, главным образом, в эстрогочувствительных зонах. Более того, было установлено, что там, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, отмечается высокий уровень синтеза 16,2-ОН [30].

Способность к неограниченно долгому персистенции в организме больного обусловлена особенностями жизненной стратегии этих вирусов, основанной на блокировании механизмов врожденного и адаптивного антивирусного иммунитета. Используя разные приемы молекулярной мимикрии, подавления активности иммунокомпетентных клеток, вирусы, как стало известно в последние годы, обеспечивают защиту зараженных ими эпителиальных клеток от уничтожения Т-лимфоцитами и естественными киллерами и инфицирования новых клеток-хозяев. Иммуная система здорового человека ограничивает вирусную экспансию. Даже небольшие сбои в системе иммунного надзора приводят к рецидивированию заболевания, а стойкое состояние иммунодефицита может сопровождаться развитием вирусной инфекции, поражением жизненно важных внутренних органов. Особую опасность представляют онкогенные типы ВПЧ, связь которых с развитием РШМ и других органов хорошо известна [5, 30].

Отмечено, что 16-й тип ВПЧ наиболее часто встречается в ткани плоскоклеточного рака, а 18-й тип ВПЧ – в ткани железистого рака [4, 8, 15]. Вирусы низкого онкологического риска выявляются преимущественно при остроконечных и плоских кондиломах, слабой дисплазии, и редко – при инвазивном раке. Вирусы высокого онкологического риска обнаруживаются в 95–100% преинвазивных и инвазивных форм РШМ [8].

В процессе репликационного цикла геном вируса экспрессирует от 8 до 10 белковых продуктов. Ранние белки (early), контролирующие репликацию вируса, транскрипцию и клеточную трансформацию, кодируются онкопротеинами Е6 и Е7. Поздние белки (late) L1 и L2 кодируют структурные белки вириона. Белок L1 формирует капсомеры. Белки Е1 и Е2 регулируют репликацию вирусной ДНК и экспрессию генов. Онкогены Е6 и Е7 всегда выявляются в опухолевых клетках, зараженных ВПЧ, в то время как другие фрагменты вирусного генома могут быть утеряны в процессе его длительной персистенции [9, 16, 20, 22].

В инфицированных эпителиальных клетках на начальных стадиях вирусный генетический материал персистирует в эписомальной форме, при этом клетка способна продуцировать вирусные частицы. На более поздних стадиях геном вируса интегрирует в клеточный геном, и способность к репродукции вируса утрачивается. Интеграция вирусной ДНК в клеточную может индуцировать несколько важных событий. Во-первых, она часто сопровождается потерей вирусного материала, при этом обязательно обеспечивается сохранение генов Е6 и Е7; во-вторых, независимо от делеций вирусный геном в интегрированной форме не способен к полной репликации; в-третьих, индуцируется нестабильность клеточного генома. Так, показано, что в канцерогенез ШМ вовлечены определенные участки хромосом, что указывает на множественность генетических нарушений в опухолевой клетке. При интеграции вирусного генома в клеточный не только сохраняется транскрипция вирусных генов, прежде всего Е6 и Е7, но и активируется транскрипция некоторых клеточных генов.

Обнаружение существенных различий в спектре синтезируемых этой опухолью РНК указывает на разнообразие генетических механизмов, вовлеченных в процесс канцерогенеза, обусловленного ВПЧ. В частности, белки Е6 и Е7 могут инактивировать белки-супрессоры опухолевого роста p53 и pRb105 соответственно. Кроме того, указанные онкобелки влияют на некоторые белки-циклины и циклин-независимые киназы, являющиеся регуляторами цикла деления клетки [9, 16, 20, 22, 30].

Иммунный ответ хозяина играет важную роль в предотвращении клинической манифестации ВПЧ-инфекции. ВПЧ вызывает как гуморальный, так и клеточный типы иммунного ответа. Клеточный иммунитет, особенно Т-клеточная иммунная система, играет основную роль как в персистенции очагов ВПЧ-инфекции, так и в их спонтанном регрессе, который имеет место в 90% случаев и может наступить через 6–8 месяцев после начала заболевания. Нарушение иммунологической реактивности зависит от степени поражения ВПЧ. У больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН) I степени, ассоциированной с ПВИ, по сравнению с пациентками с хроническим цервицитом изменения иммунологических показателей характеризуются снижением активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов, падением уровней интерлейкина-2 (ИЛ-2) и ИЛ-8 в цервикальной слизи; снижением содержания лимфоцитов и количества CD-19+ клеток, повышением активности спонтанного НСТ-теста (нитросиний тетразолий-тест) нейтрофилов при увеличении их количества, падением уровней ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) в периферической крови [5].

У больных с ЦИН II степени, ассоциированной с ПВИ, по сравнению с изучаемыми показателями больных с ЦИН I установлено повышение показателей спонтанной НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов, уровней альфа-интерферона (ИФН-α), ИЛ-2 в цервикальной слизи; снижение соотношения клеток CD4+/CD8, может наблюдаться как повышенное, так и сниженное содержание CD3+ клеток и лимфоцитов, снижение показателей индуцированного НСТ-теста, фагоцитарного числа нейтрофилов, увеличение

## ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

циркулюючих імунних комплексів (ЦИК) і С3 компонента комплемента, рост рівней ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНО-α в периферическій крові [5].

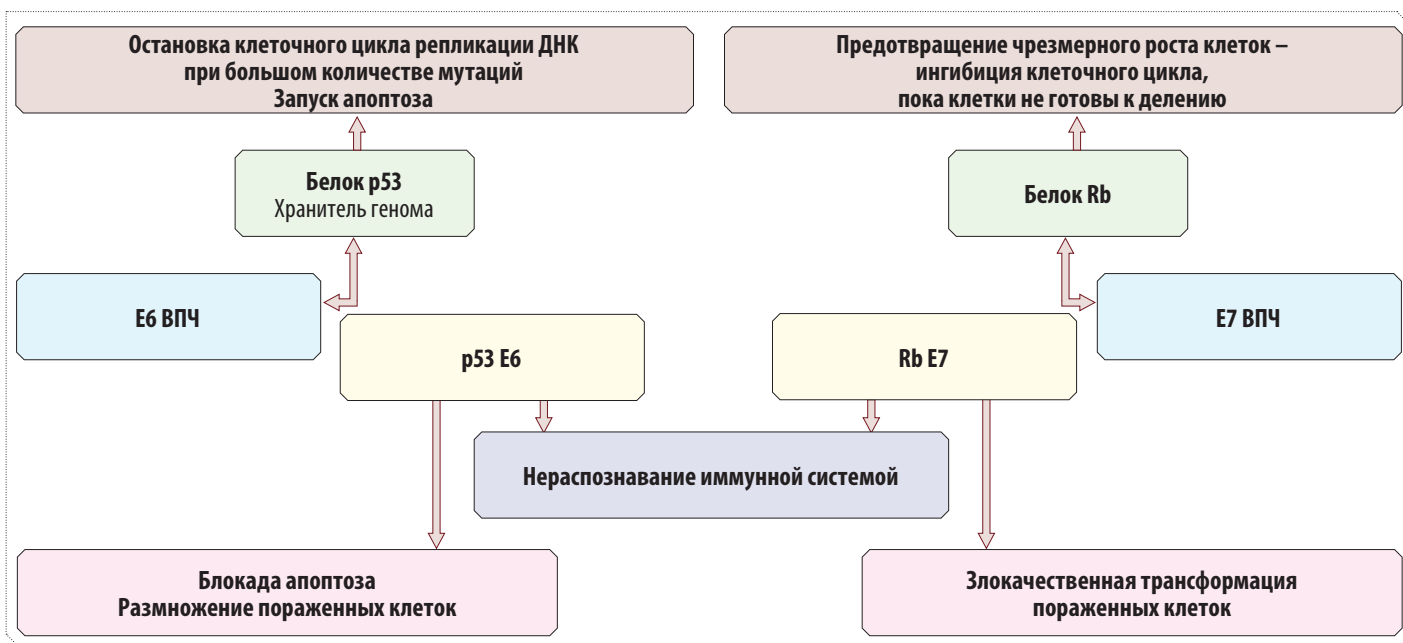
У больних с ЦИН ІІІ степєні, асоційованної с ПВІ, относително пацієнток с ЦИН ІІ зарєґістровано сниженє показателєв спонтанної, індукційованої НСТ-редуційовуєть активності і кількостя жизнєспособних нейтрофілов, рівней ІФН-α, ІЛ-4, ФНО-α в системє локальної захити; сниженє числа лимфоцитів, несущих CD3+CD16+56+ і CD3+HLA-DR+ рецептори, лизосомальної активності нейтрофілов, рівней гамма-інтерферона (ІФНγ), ІЛ-2 і ФНО-α, повышенє показателєв індукційованного НСТ-тєста, інтенсивності фаґоцитоза і фаґоцитарного числа нейтрофілов, концентрації ІgA, ІgM, рівня ІЛ-1 в системному імунитетє [5].

У больних с ЦИН ІІІ особєнностю цитокінового профіля явилось достовєрне повышенє рівня ІЛ-10 в цервикальній слизи, хотя тенденція к увєличєнню єго концентрації отмєчалась ужє при ЦИН І і ІІ. ІЛ-10, подавляя Т-клеточний імунний отвєт і функції нейтрофілов, спосбствует стимуляції опухолєвого роста і являється неблагоприятним проґностическим фактором, свидєтельствующим о проґрєсированії мультистадийного процеса канцерогєнеза [1, 2, 5, 19].

При изучєнии цитокінового профіля у больних с ЦИН независимо от степєні диспластических изменений установлєно повышенє рівня ІФНγ. Так как ІФНγ считається імунным інтерфероном, синтез которого осущєствляється толькo иммунокомпєтентными клетками в ходє развєрнутого імунного отвєта [28], полученнєє результати отражають специфический клеточний отвєт на присутствєє ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР) на всех этапах патологического процеса ШМ. Однакo несмотря на то, что ІФНγ обладаєт прямым антивирусным и иммуностимулирующим действом, при определенных обстоятельствах он можєт бьтє иммуносупрєссором и фактором, спосбствующим персистенції вируса [5, 9].

Важная роль клеточного звєна иммунитета в патогєнезе ВПЧ-инфекції также подтверждается данными о полной ремиссии ВПЧ-ассоційованных заболєваний после специфической стимуляції Т-клеточного иммунного отвєта на гиперэкспрєссию онкобєлков Е6 и Е7 (гиперэкспрєссия онкобєлков Е6 и Е7 на клеточной повєрхности возникает при интеграції ВПЧ в гєном клетки). В этой связи важно отметить, что онкобєлки Е6 и Е7 доволно иммуногенны, хорошо распознаются Т-лимфоцитами. Чтобы избєжать распознавания иммунной системєй, онкобєлки Е6 и Е7 формируют комплексы со специфическими бєлками – р53 и Rb, которые обычно выполняють в клетке противоопухолєвую функцию. Таким образом, образование комплексов «Е6 р53» и «Е7 Rb» создает условия для нераспознавания иммунной системєй, а инфицированные вирусом клетки неотвратимо становятся раковыми [16, 26, 30, 31] (рис. 1).

Рассмотрим функцию противоонкологических бєлков. Бєлок р53 – это транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл. Бєлок р53 является продуктом гєна-супрєссора опухоли TP53 и экспрєссируется во всех клетках организма. р53 выполняет функцию супрєссора образования злокачєственных опухолей, соответственно гєн TP53 является антионкогєном. Мутации гєна TP53 обнаруживаются в клетках около 50% раковых опухолей. При отсутствии поврєждений гєнетического аппарата бєлок р53 находится в неактивном состоянии, а при появлении поврєждений ДНК активируется. Активация состоит в обрєтєнии способности связываться с ДНК и активировать транскрипцию гєнов, содержащих в регуляторной области нуклеотидную последовательность, которая называется р53-response element (участок ДНК, с которым связывается бєлок р53). Таким образом, р53-фактор запускаєт транскрипцию группы гєнов и активируется при накоплєнии поврєждений ДНК. В результате этого происходит остановка клеточного цикла и репликації ДНК; при сильном стрєссовом сигнале – запуск апоптоза. Бєлок р53 активируется



**Рисунєк 1.** Функції противоонкогенних бєлков р53 і Rb і схема образования комплексов с онкогенными бєлками Е6 и Е7

при повреждениях генетического аппарата, а также при стимулах, которые могут привести к подобным повреждениям или являются сигналом о неблагоприятном состоянии клетки (стрессовом состоянии). Функция белка p53 состоит в удалении из пула реплицирующихся клеток тех клеток, которые являются потенциально онкогенными (отсюда образное название белка p53 – «хранитель генома», англ. guardian of the genome) [18].

Белок ретинобластомы (белок pRb, ген RB или RB1, англ. retinoblastoma protein) – белок супрессора опухоли, дисфункционального при некоторых тяжелых формах рака. Одной из главных функций pRb является предотвращение прогрессии чрезмерного роста клеток путем ингибирования клеточного цикла, пока клетки не будут готовы к делению. Когда клетка готова к делению, pRb фосфорилируется, становится неактивным и позволяет прогрессировать клеточному циклу. В вирус-трансформированных клетках С-концевая область pRb способна формировать специфические комплексы с трансформирующими белками некоторых ДНК-содержащих онкогенных вирусов, включая большой Т-клеточный антиген вируса SV40, белки аденовируса E1A и человеческого вируса папилломы E7. Эти белки являются факторами, активирующими промоторы генов-регуляторов клеточной пролиферации: с-мус, N-мус, ELF1, PU1, с-туб и ряда других генов. Экспрессия протоонкогенов в нормальной клетке необходима для инициирования клеточной пролиферации, и начало их работы приходится как раз на G0–G1 стадии цикла. Продукт гена Rb1 является негативным регулятором экспрессии этих генов [24, 26].

Учитывая все вышеперечисленное, становится понятно, что связывание противоонкогенных белков способствует росту раковых клеток.

С учетом особенностей патогенеза ВПЧ-инфекции многие авторы пришли к выводу, что при интеграции в геном клетки вирус способен утрачивать практически все гены (в том числе и те, которые являются мишенью для полимеразно-цепной реакции (ПЦР)), за исключением E6 и E7, на этом же этапе активизируется синтез белков E6 и E7 –

продуктов вирусных генов. В норме эти белки в тканях не синтезируются, что дает возможность использовать их в качестве онкомаркеров. Онкобелки определяются методом иммуноферментного анализа непосредственно в цервикальном материале, то есть в органе-мишени. Измерение уровня этих белков даст возможность определить стадии ВПЧ-инфекции (повышенный синтез указывает на интегративную фазу, когда вероятность спонтанной регрессии крайне мала), агрессивность зарождающегося процесса (коррелирует с уровнем E7), резистентность ВПЧ-ассоциированных заболеваний к терапии интерфероном (коррелирует с уровнем E7) [1, 9, 28].

Известно, что вирусами папилломы не инфицируются антиген-презентирующие клетки (АПК), избегая тем самым прямого пути активации иммунитета. Ранние вирусные белки ВПЧ локализуются в основном в ядре инфицированных клеток, и у больных с ВПЧ-индуцированной дисплазией регистрируется очень слабый иммунный ответ на эти белки. В то же время ранние белки ВПЧ синтезируются активно и индуцируют процессы малигнизации инфицированных клеток. Поздние гены ВПЧ содержат кодоны, которые очень редко используются млекопитающими. За счет этого синтез капсидных белков ВПЧ протекает медленно и в малых количествах,

тормозя развитие противовирусного иммунитета. Таким образом, в процессе эволюции сложился механизм, при котором вирусная инфекция на молекулярном уровне защищается от системного воздействия иммунитета хозяина (S. Schwarts, 2000).

Длительное использование для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний препаратов ИФН-α2 более чем у 50% пролеченных пациентов не приводит к клиническому улучшению в связи с резистентностью инфицированных клеток к интерферону. Оказалось, что это явление напрямую связано с уровнем синтеза онкобелка E7, который нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность ИФН-α2 за счет избирательного блокирования большинства генов, индуцируемых интерфероном, существенно снижая эффективность интерферонотерапии (M. Nees и соавт., 2001) (рис. 2).

Установлена также способность белка E7 внутриклеточно инактивировать фактор регуляции активности интерферона (IRF), который является фактором транскрипции и активируется в клетках под воздействием на них ИФН-α и ИФН-β, и, в свою очередь, включает транскрипцию генов, кодирующих синтез противовирусных белков [6–8]. Онкобелок E7 является мощным иммуносупрессором, значительно снижающим эффективность



Рисунок 2. Блокировка онкобелком E7 функций интерферона

иммунокорригирующей терапии. Иными словами, причиной неудач терапии ВПЧ-инфекции препаратами интерферона является определяемая онкобелком E7 устойчивость зараженных клеток в процессе лечения, из чего следуют важные выводы для клинической практики [10, 20, 21, 26, 33]. Поэтому поиск эффективных препаратов для лечения ВПЧ весьма актуален.

### ЛЕЧЕНИЕ ПВИ

В настоящее время нет единого международного стандарта лечения ВПЧ-инфекции. Идут поиски наиболее эффективных, недорогих, малотравматичных и безопасных методов терапии. В официальные руководства по лечению ПВИ пока входят в основном деструктивные методы – цитостатики, криолазер, электродеструкция папилломавирус-ассоциированной патологии. Однако они не всегда эффективны и сопровождаются рецидивами и даже резкой манифестацией процесса [28].

Принципы комплексного лечения клинической формы ВПЧ-инфекции заключаются, в первую очередь, в деструкции очагов поражения, стимуляции противовирусного иммунитета, устранении факторов риска, которые способствуют рецидивам заболевания. Именно нарушения системы местного иммунитета объясняют высокую частоту рецидивов папилломавирусных поражений ШМ после проведенного стандартного лечения.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлено большое количество иммуномодулирующих препаратов как естественного, так и искусственного происхождения. «Идеальный» иммуномодулятор должен стимулировать выработку эндогенных цитокинов и активацию неспецифических звеньев иммунитета. К таким препаратам относится синтетический аналог инозина – комплекс Гропринозин® (inosine pranobex) производства Гродзиского фармацевтического завода (Польша).

Гропринозин – противовирусное средство (активное вещество – inosine pranobex), которое подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов за счет связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Вследствие этого происходит нераспознавание или неверное распознавание вирусной РНК с неверной транскрипцией генетического кода вирусов [26, 28, 33]. Это препятствует использованию рибосомальной РНК клеток для размножения вирусов. Максимальная концентрация Гропринозина достигается через 1 ч после приема внутрь 1,5 г препарата. Первый период полувыведения (50 минут) связан с образованием мочевой кислоты. Второй период полувыведения – 3–5 ч, при этом метаболиты выводятся почками.

Гропринозин (inosine pranobex) является также высокоэффективным иммуномодулятором широкого спектра. Он усиливает дифференцировку пре-Т-лимфоцитов, стимулирует индуцированную митогенами пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, в том числе их способность к образованию лимфокинов. Препарат также стимулирует активность натуральных киллеров (NK-клеток) и активность макрофагов как в отношении фагоцитоза, так и в отношении процессинга и презентации антигена, благодаря чему после приема препарата

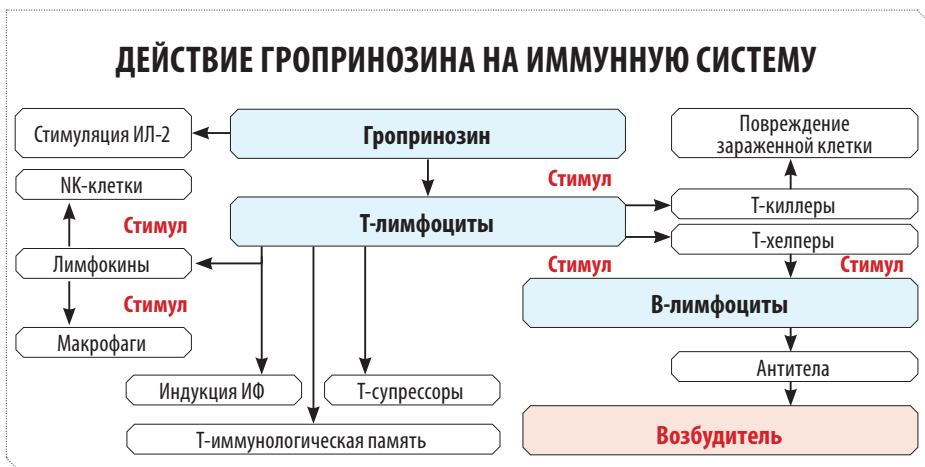
в организме повышается число клеток, продуцирующих антитела; стимулирует синтез ИЛ-1 и ИЛ-2, микробицидность, экспрессию мембранных рецепторов, способность реагировать на лимфокины и хемотаксические факторы [34–36]. Как видно из вышесказанного, при ВПЧ нарушается весь цитокиновый каскад и особенно уменьшается количество ИЛ-2 при всех стадиях патологии ШМ, поэтому применение препарата, способного стимулировать синтез ИЛ-2, весьма показано при данной патологии.

ИЛ-2 обладает способностью воздействовать на иммунокомпетентные клетки. Основные из них – активированные Т- и В-лимфоциты и NK-клетки, для которых он является фактором роста и дифференцировки. Иммунобиологическая роль воздействия эндогенного ИЛ-2 заключается в регуляции типа и длительности иммунного ответа за счет контроля пролиферации, дифференцировки и выживаемости иммунокомпетентных клеток. ИЛ-2 участвует в реакциях как адаптивного, так и врожденного иммунитета, способствует реализации функции CD4+ лимфоцитов, усиливая выработку ИФН $\gamma$  и др. ИЛ-2 предохраняет активированные Т-клетки от апоптоза, препятствует развитию иммунологической толерантности и способен ее отменять. Как правило, NK-клетки первыми среди клеток-мишеней отвечают на выработку ИЛ-2, так как они постоянно экспрессируют  $\beta$ -цепь IL-2R. В большинстве случаев ИЛ-2 при воздействии на зрелые NK-клетки увеличивает их цитотоксическую активность, расширяет спектр цитотоксического действия, но практически не влияет на их пролиферацию. ИЛ-2 обладает способностью активировать процессы репарации и регенерации тканей. Недаром многие авторы называют ИЛ-2 центральным регуляторным цитокином [3].

Inosine pranobex считается иммуномодулятором универсального типа за счет функциональной активации Т-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров, усиления хемотаксической и фагоцитарной активности моноцитов, макрофагов и полиморфноядерных клеток, повышения продукции эндогенных цитокинов (интерферонов и интерлейкинов) и уравнивания баланса клеточного и гуморального звена иммунной системы. При этом во время почти 40-летнего опыта клинического применения препаратов inosine pranobex не зарегистрировано случаев серьезных побочных эффектов, даже у пациентов с тяжелой соматической патологией печени или почек [16, 37].

Добавление препарата в культуру лимфоцитов, которые активированы субоптимальной дозой конканавалина А, уже через 16 часов сопровождалось повышенным накоплением эндогенного интерферона. Препараты инозина предупреждают поствирусное ослабление клеточного синтеза РНК и белка в клетках, которые подверглись инфицированию. Это, особенно важно по отношению к клеткам, которые заняты в процессах иммунологической защиты [34–36] (рис. 3).

Препарат показан при вторичных иммунодефицитных состояниях, при вирусных заболеваниях (*Herpes simplex et zoster* и другие), при ВПЧ-инфекции. Показано угнетение репликации *in vitro* в присутствии inosine pranobex ротавируса [32], вируса гепатита А [34]. Отмечено замедление про-



**Рисунок 3.** Влияние Гропринозина (inosin pranobex) на иммунную систему (по R.R. Willcox)

грессирования ВИЧ-инфекции и развития СПИДа у больных, принимавших вышеуказанный препарат [35].

В последние годы специалисты из различных областей практической гинекологии стали широко применять inosine pranobex. Так, активные исследования в этом направлении проводятся под руководством профессоров В.Н. Прилепской, В.П. Козаченко, Е.Е. Григорьевой, А.В. Забелева и многими другими исследователями, что отражено в сериях работ, опубликованных в периодических изданиях и научных монографиях [13, 14, 16]. Практические врачи применяют inosine pranobex при разнообразных гинекологических заболеваниях, включая генитальный герпес, цитомегаловирусную инфекцию, ПВИ, а также при других сочетанных патологиях, таких как хламидиоз и уреоплазмоз [13, 14, 16]. Однако основной точкой приложения inosine pranobex являются различные гинекологические заболевания, обусловленные вирусными и оппортунистическими возбудителями. На наш взгляд, особый интерес для практических врачей представляют результаты применения inosine pranobex при патологиях шейки матки, влагалища и вульвы, ассоциированные с ВПЧ-инфекцией. Так, группа профессора В.Н. Прилепской при дисплазии ШМ тяжелой степени применяла inosine pranobex в комбинированном режиме у 34 пациенток по 3 г в сутки на протяжении 7–10 дней до деструкции и в монорежиме у 29 женщин по 3 г в сутки в течение 10 дней. Контрольную группу составили 34 женщины с аналогичной патологи-

ей ШМ, которым проводилась только деструкция патологического очага ШМ. При этом эффективность комбинированного режима применения синтетических аналогов инозина составила 87,5%, а монодеструкции очагов – 65,6% с частотой рецидивов 9,4 и 28,1% соответственно [14, 16].

В открытой проспективной работе А.Г. Кедрова и соавт. успешно применяли inosine pranobex в комбинированном режиме при лечении 45 пациенток с дисплазией различной степени и РШМ *in situ*. Femiano и соавт. [36] показали существенную эффективность inosine pranobex в предупреждении рецидивов папилломавирусных поражений слизистой полости рта после хирургического лечения в течение 12 недель.

Georgala и соавт. [21] отмечали значительный эффект от применения inosine pranobex при папилломавирусных поражениях гениталий.

S.K. Tay опубликовал результаты плацебо-контролируемого рандомизированного 12- и 16-недельного исследования женщин, которые до этого безуспешно лечились от ВПЧ-инфекции не менее года. Женщины принимали inosine pranobex по 50 мг/кг в сутки в 3–4 приема. У 60% исследуемых, принимавших препарат 12 недель, и 72% женщин, принимавших inosine pranobex 16 недель, наблюдалась элиминация ВПЧ. Эффект сохранялся при повторном исследовании через 12 месяцев [27].

В другом мультицентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 55 пациенток с протекающей ВПЧ-инфекцией, имев-

шие генитальные поражения как минимум в течение года и лечившиеся ранее (в т. ч. подофиллином), получили 3 г inosine pranobex (по 2 табл. 3 раза в сутки) на протяжении 4 недель. Большинство пациентов, получавших inosine pranobex, значительно улучшили свои результаты по сравнению с группой плацебо [37].

K.C. Mohanty и C.S. Scott проанализировали эффективность лечения у 165 пациенток с ПВИ на фоне приема inosin pranobex и без него. Авторы установили, что при терапии с применением inosin pranobex эффективность лечения возрастала с 41 до 94%. Иммунологические исследования у 134 пациенток с ПВИ показали увеличение количества В-клеток в 21% образцов периферической крови [12].

У 232 женщин с различными доброкачественными и предраковыми заболеваниями ШМ при гистологическом исследовании биопсийного материала в 121 (52,2%) случае были выявлены поражения, обусловленные вирусом простого герпеса, ВПЧ и смешанными вирусными инфекциями. Кроме того, у них была диагностирована иммунологическая недостаточность различных стадий. Для лечения иммунологических нарушений и цервикальных поражений был использован inosine pranobex (Гропринозин). Устранение иммунологических нарушений было зафиксировано в 90,1% случаев. Полный эффект от комплексной терапии вирусных изменений ШМ, ассоциированных с доброкачественными и предраковыми поражениями, получен при вирусе герпеса простого – 97,2%, при ВПЧ – в 83,8% и при смешанной вирусной инфекции – в 78,2% наблюдений [15].

Необходимо отметить, что наши российские коллеги назначают преимущественно более короткие курсы лечения inosine pranobex – по 3,0 г в сутки на протяжении 10 дней, в то время как в рандомизированных исследованиях европейских авторов курсы лечения составляют 12–16 недель [14, 16, 21, 23, 32, 34, 36].

### СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы обследовали 43 женщины в возрасте от 18 до 42 лет, у которых ВПЧ-инфекция была доказана методом ПЦР. Все женщины были осмотрены

## ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

гінекологом, иммунологом. Со слизистої ШМ и влагалища брались соскобы епітеліальних кліток для дослідження на наявність ВПЧ методом ПЦР, причем у 32 (74,4%) жінок були обнаружені ВПЧ 16 и ВПЧ 18, а у 11 (25,6%) другі серотипи ВПЧ високого онкогенного ризику, а іменно 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 и 82. Методом проточної цитометрії определялись CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD16/56+. В сыворотке крові устанавлювались концентрації иммуноглобулінів класів G, A, M (по Mancini), ЦИК, активність комплемента. Фагоцитарна активність лейкоцитів крові определялась в тесте с латексними частинками. Статистическая обробка матеріала осуществлялась с использованием коэффициента Стьюдента.

Учасниці дослідження були розділені на дві групи. В групу I вошли 24 жінки, которым вместе с деструктивными методами лечения был назначен Гропринозин в дозе 50 мг на 1 кг массы тела в сутки, разделенной на 3 приема на протяжении 15 дней. В следующие 10 дней они получали поддерживающую дозу – 2 табл. 1 раз в сутки независимо от веса. Следовательно, 1 курс лечения составлял 25 дней. Каждая пациентка получила по 3 курса лечения Гропринозином (75 дней). Можно применять упрощенную схему терапии Гропринозином – 500 мг (1 таблетка) на 10 кг массы тела в сутки, т. е., например, если пациент весит 60 кг – 6 табл. в сутки (2 табл. x 3 раза в сутки). Контрольную группу (II) составили 19 женщин, которые подвергались деструктивным методам лечения и интерферонотерапии. Группу контроля составили 20 здоровых лиц.

Получившие терапию Гропринозином женщины наблюдались в течение 4 месяцев.

Критерием эффективности применения Гропринозина явилось получение отрицательных результатов методом ПЦР на выявление ДНК папилломавирусов через 4 месяца после лечения и нормализация слизи ШМ. Спустя 6 месяцев после лечения Гропринозином ДНК онкогенных вирусов папилломы обнаруживалась в соскобе со слизистой ШМ, влагалища только у 7 (29,2%) из 24 участниц I группы, в то время как во II группе ДНК онкогенных виру-

сов папилломы определялась у 14 (73,7%) из 19 пациенток ( $p < 0,05$ ).

Оценка показателей гуморального и клеточного звена иммунной системы у обследованных женщин осуществлялась непосредственно перед назначением Гропринозина и спустя 3 месяца после лечения. Нами установлено, что до проведения лечения изменения иммунологической реактивности характеризовались сниженными уровнями CD3+ лимфоцитов, и особенно CD16/56+ (киллерных клеток). Показатели же Т-хелперов-индукторов (CD4+), Т-супрессоров-цитотоксических клеток (CD8+), зрелых В-лимфоцитов (CD22+) существенно не отличались от соответствующих показателей здоровых лиц. В то же время соотношение CD4+/CD8+ клеток были снижены по сравнению с уровнем здоровых. Мы выявили умеренную дисиммуноглобулинемию классов G, A, M, а вот уровни ЦИК, активности комплемента существенно не отличались от нормы. Показатели фагоцитарной активности лейкоцитов в тесте с латексными частицами у обследованных женщин также существенно ( $p > 0,05$ ) не отличались от аналогичных показателей у здоровых лиц.

В динамике проведения терапии отмечено повышение ( $p < 0,05$ ) исходно сниженного показателя зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и CD16/56+ (киллерных клеток) у пациенток, получавших Гропринозин. Во второй группе эти показатели уровня здоровых лиц не достигали.

Данные исследования представлены в таблице.

### ВЫВОДЫ

Применение inozine pranobex в качестве противовирусного и иммуностропного препарата дает хороший терапевтический эффект, что согласуется с результатами многих зарубежных исследований. В связи с этим разработка мероприятий по ранней диагностике у женщин инфекции, вызванной ВПЧ, своевременному назначению соответствующего лечения, в том числе с использованием препарата Гропринозин, в перспективе позволит снизить число клинических форм ПВИ.

**Таблица. Показатели Т-звена иммунной системы у больных ПВИ до и после лечения,  $M \pm m$**

Показатели	Контроль, n = 20 (здоровые лица)	Сроки обследования	I группа, n = 24 (традиционная терапия + Гропринозин)	II группа, n = 19 (традиционная терапия)
CD3+, %	61,3 ± 1,8	а б	35,6 ± 0,9 <sup>а</sup> 63,7 ± 1,5 <sup>б</sup>	33,3 ± 1,2 <sup>а</sup> 47,8 ± 2,1 <sup>б</sup>
РБТЛ с ЛМ*, %	76,0 ± 2,5	а б	51,7 ± 2,1 <sup>а</sup> 76,2 ± 0,7 <sup>б</sup>	52,4 ± 1,7 <sup>а</sup> 57,3 ± 1,5 <sup>б</sup>
CD4+, %	38,2 ± 1,4	а б	19,7 ± 0,7 <sup>а</sup> 36,4 ± 0,6 <sup>б</sup>	20,2 ± 0,9 <sup>а</sup> 25,1 ± 0,9 <sup>б</sup>
CD8+, %	27,1 ± 1,4	а б	12,6 ± 0,6 <sup>а</sup> 26,1 ± 0,4 <sup>б</sup>	13,0 ± 0,4 <sup>а</sup> 25,9 ± 0,8 <sup>б</sup>
CD4+/CD8+	1,71 ± 0,15	а б	1,23 ± 0,09 <sup>а</sup> 1,77 ± 0,06 <sup>б</sup>	1,28 ± 0,08 <sup>а</sup> 1,22 ± 0,09 <sup>б</sup>
CD16/56+	13,2 ± 1,1	а б	7,9 ± 0,9 <sup>а</sup> 14,6 ± 1,3 <sup>б</sup>	8,2 ± 1,2 <sup>а</sup> 10,6 ± 1,3 <sup>б</sup>

\* реакция бластной трансформации с лимфоцитарным митогеном;

<sup>а</sup> – обследование до лечения; <sup>б</sup> – обследование после лечения;

<sup>х</sup> – достоверность разницы между группой здоровых лиц и обследованными больными,  $p < 0,05$ ;

<sup>ж</sup> – достоверность разницы между основной и контрольной группами,  $p < 0,05$ ;

<sup>о</sup> – достоверность разницы результатов до и после лечения,  $p < 0,05$

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Антонов, В.Г. Патогенез онкологических заболеваний. Цитоплазматические и молекулярно-генетические механизмы иммунной резистентности малигнизированных клеток / В.Г. Антонов, В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, №2. — С. 23–33.
2. Antonov, V.G., Kozlov, V.K. "Pathogenesis of cancer diseases. Cytoplasmic and molecular genetics mechanisms of immune resistance of malignant cells." *Cytokines and inflammation* 3.2 (2004): 23–33.
3. Ахматова, А.Н. Клинико-иммунологические критерии прогноза персистирующего течения папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Ахматова. — Челябинск, 2010. — 23 с.
4. Akhmatova, A.N. Clinical and immunological criteria for the prognosis of the persistent current of papillomavirus infection in women with chronic cervicitis. Thesis abstract for PhD degree. Chelyabinsk (2010): 23 p.
5. Егорова, В.Н., Бабаченко, И.В., Дегтярева, М.В., Попович, А.М. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в педиатрической практике. — СПб.: Издательство «Новая альтернативная полиграфия», 2008. — 44 с.
6. Egorova, V.N., Babachenko, I.V., Degtyareva, M.V., Popovich, A.M. Interleukin-2: clinical experience in pediatric practice. Sankt Petersburg. Publishing house "New alternative polygraphy" (2008): 44 p.
7. Инфекции, передаваемые половым путем. Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. Учебное пособие для системы послевузовского профобразования врачей. — М.: Медиа Сфера, 2007. — С. 448–513.
8. Sexually transmitted infections. Ed. by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. A manual for the system of postgraduate professional education of doctors. Moscow. Media Sphere (2007): 448–513.
9. Абрамовских, О.С. Иммунологические аспекты патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией: автореф. дис. ... д. мед. наук / О.С. Абрамовских. — Челябинск, 2011. — 32 с.
10. Abramovskiy, O.S. Immunological aspects of the pathology of the cervix, associated with papillomavirus infection. Thesis abstract for MD degree. Chelyabinsk (2011): 32 p.
11. Ершов, Ф.И., Киселев, О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
12. Ershov, F.I., Kiselev, O.I. Interferons and their inducers (from molecules to drugs). Moscow. GEOTAR-Media (2005).
13. Ершов, Ф.И., Романцов, М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
14. Ershov, F.I., Romantsov, M.G. Medicines used in viral diseases. A guide for doctors. Moscow. GEOTAR-Media (2007).
15. Ершов, В.А., Нарвская, О.В. Фоновые процессы и неоплазия эпителия шейки матки. — СПб.: Человек, 2007. — 79 с.
16. Ershov, V.A., Narvskaya, O.V. Background processes and neoplasia of the cervical epithelium. Sankt Petersburg. The human (2007): 79 p.
17. Дмитриев, Г.А., Биткина, О.А. Папилломавирусная инфекция. — М.: Медицинская книга, 2006. — 76 с.
18. Dmitriev, G.A., Bitkina, O.A. Papillomavirus infection. Moscow. The medical book (2006): 76 p.
19. Киселев, В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — М.: Компания «Димитрейд График Групп», 2004. — 180 с.
20. Kiselev, V.I. Human papilloma viruses in the growth of cervical cancer. Moscow: Company "Dimitrade Graphic Group" (2004): 180 p.
21. Киселев, В.И., Киселев, О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — СПб.-М.: Роза мира, 2003.
22. Kiselev, V.I., Kiselev, O.I. Human papilloma viruses in the growth of cervical cancer. St. Petersburg-Moscow. Roza Mira (2003).
23. Mohanty, K.C., Scott, C.S. "Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study." *Genitourin Med* 62 (1986): 352–55.
24. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. Изд. 2-е. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
25. Rogovskaya, S.I. Papillomavirus infection in women and cervical pathology: to help a practicing doctor. 2nd edition. Moscow. GEOTAR-Media (2008).
26. Роговская, С.И. Оптимизация лечения хронических цервицитов с помощью изопринозина / С.И. Роговская, В.Н. Прилепская // Гинекология. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 4–7.
27. Rogovskaya, S.I., Prilepskaya, V.N. "Optimization of the treatment of chronic cervicitis with isoprinosisine." *Gynecology* 8.1 (2006): 4–7.
28. Русакевич, Р.С. Системный функциональный подход к диагностике и лечению вирусных изменений цервика / Р.С. Русакевич, Р.В. Гришанович // Сибирский онкологический журнал. — 2011. — №3 (45).
29. Rusakevich, R.S., Grishanovich, R.V. "Systemic functional approach to the diagnosis and treatment of viral changes in cervix." *Siberian Oncological Journal* 3.45 (2011).
30. Прилепская, В.Н. Оптимизация лечения папилломавирусной инфекции половых органов у женщин / В.Н. Прилепская, Г.Т. Сухих, С.И. Роговская и др. // Акушерство и гинекология. — 2007. — №3. — С. 72–74.
31. Prilepskaya V.N., Sukhikh, G.T., Rogovskaya, S.I., et al. "Optimization of treatment of genital papillomavirus infection in women." *Obstetrics and gynecology* 3 (2007): 72–4.
32. Семенов, Д.М., Занько, С.Н., Дмитраченко, Т.И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). Учебно-методическое пособие. — СПб.: Диалект, 2008. — 83 с.
33. Semenov, D.M., Zanko, S.N., Dmitrachenko, T.I. Papillomavirus infection (clinical and pathogenetic features, treatment, prevention). Teaching-methodical manual. St. Petersburg. Dialect (2008): 83 p.
34. Чумаков, П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П.М. Чумаков // Успехи биологической химии. — 2007. — Т. 47. — С. 3–52.
35. Chumakov, P.M. "Protein p53 and its universal functions in a multicellular organism." *Successes of Biological Chemistry* 47 (2007): 3–52.
36. Bais, A.G., Beckmann, I.J., Lindemans, J., et al. "A shift to a peripheral Th2 type cytokine pattern during the carcinogenesis of cervical cancer becomes manifest in CIN III lesions." *J Clin Pathol* 58.10 (2005): 1096–1100.
37. Benton, C., Shahidullah, H., Hunter, J.A.A. "Human papillomavirus in the immunosuppressed." *Papillomavirus Rep* 2 (1992): 23–6.
38. Georgala, S., Katoulis, A.C., Befon, A., et al. "Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial." *Br J Obstet Gynaecol* 113.9 (2006): 1088–91.
39. Jenkins, M., Chiriva-Internati, M., Mirandola, L., et al. "Perspective for prophylaxis and treatment of cervical cancer: an immunological approach." *Int Rev Immunol* 31.1 (2012): 3–21.
40. Kodner, C.M., Nasraty, S. "Management of genital warts." *Am Fam Physician* 70.12 (2004): 2335–42.
41. Ji, P., Jiang, H., Rekhman, K., et al. "Rb-Skp2-p27 Pathway Mediates Acute Cell Cycle Inhibition by Rb and Is Retained in a Partial-Penetrance Rb Mutant." *Molecular cell* 16.1 (2004): 47–58.
42. Munger, K. "Human papillomavirus immortalization and transformation functions." *Review Virus Research* 89.2 (2002): 213–28.
43. Onishi, H., Kosuzume, H., Inaba, H., et al. "Mechanism of host defense suppression induced by viral infection: mode of action of inosiplex as an antiviral agent." *Infect and Immun* 38.1 (1982): 243–50.
44. Tay, S.K. "Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study." *Int J STD AIDS* 7.4 (1996): 276–80.
45. Centers for diseases control and prevention. Guidelines 2002 for treatment of sexually transmitted diseases. CDC. Atlanta. USA (2002): 400 p.
46. Russomano, F., Reis, A., Camargo, M., et al. "Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infections without CIN. Systemic review." *Sao Paulo Med J* 118.4 (2000): 109–15.
47. Franco, E.L., Villa, L.L., Richardson, H., et al. "Epidemiology of Cervical Human Papillomavirus Infection." In: Franco E. & Mosonog J., editors. *New Developments in Cervical Cancer Screening and prevention*. Oxford: Blackwell Science (1997): 14–22.
48. Critchlow, C.W., Koutsky, L.A. "Epidemiology of human papillomavirus infection." In: Mindel A., editor. *Genital warts. Human papillomavirus infection*. London. Edward Arnold (1995): 53–81.
49. Linhares, R.E., Rebello, M.A., Nozawa, C.M. "Effect of isoprinosisine on rotavirus replication in vitro." *Braz J Med Biol Res* 2 (1996): 219–22.
50. Ludicke, F., Stalberg, A., Vassilokos, P., et al. "High and intermediate risk human papillomavirus infection in sexually active adolescent females." *J Pediatr Adolesc Gynecol* 14.4 (2001): 171–4.
51. Divizia, M., Venuti, A., Degener, A.M., et al. "Methisoprinol — effect on the replication cycle of human hepatitis A virus." *Microbiologica* 4 (1992): 323–8.
52. De Simone, C., Famularo, G., Tzantzoglou, S., et al. "Inosine pranobex in the treatment of HIV infection: a review." *J Immunopharmacol* 1 (1991): 19–27.
53. Femiano, F., Gombos, F., Scully, C. "Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL): open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisoprinol in papillomavirus-related PVL." *J Oral Maxillofac Surg* 4 (2001): 318–22.
54. Davidson-Parker, J., Dinsmore, W., Khan, M.N., et al. "Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study." *Genitourin Med* 64.6 (1988): 383–6.
55. Von Knebel Doeberitz V. "New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infection." *Eur J Cancer* 38 (2002): 2229–42. □

### НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

**Л.С. Осипова**, к. мед. н., доцент кафедры клинической лабораторной иммунологии и аллергологии НМАПО им. П.Л. Шупика; зав. лабораторией клинической иммунологии клинической больницы «Феофания», главный специалист по иммунологии медицинского управления Государственного управления делами  
**А.А. Суханова**, д. мед. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика  
**Е.И. Соколова**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

В статье представлены результаты изучения эффективности и опыта применения противовирусного и иммуномодулирующего препарата Гропринозин (inosine pranobex) в комплексном лечении папилломавирусной инфекции у женщин. Рассмотрены результаты иммунологических исследований. На основании проведенных исследований установлено, что включение Гропринозина в комплексную терапию данной категории больных способствует повышению иммунологической реактивности организма, улучшению клинического течения заболевания, значительному уменьшению рецидивов.

**Ключевые слова:** иммуномодуляция, inosine pranobex, иммунная система, папилломавирусная инфекция, Гропринозин.

### NOVI MOZLIVOSTI V KOMBINOVANII TERAPII PAPILOMAVIRUSNOI INFЕКЦИИ

**Л.С. Осипова**, к. мед. н., доцент кафедри клінічної лабораторної імунології та алергології НМАПО ім. П.Л. Шупика; зав. лабораторією клінічної імунології клінічної лікарні «Феофанія», головний спеціаліст з імунології медичного управління Державного управління справами  
**А.А. Суханова**, д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика  
**К.І. Соколова**, аспірант кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика

У статті представлені результати вивчення ефективності та досвіду застосування противірусного та імуномодулюючого препарату Гропринозин (inosine pranobex) у комплексному лікуванні папіломавірусної інфекції в жінок. Розглянуто результати імунологічних досліджень. На підставі проведених досліджень встановлено, що включення Гропринозину в комплексну терапію даної категорії хворих сприяє підвищенню імунологічної реактивності організму, поліпшенню клінічного перебігу захворювання, значному зменшенню рецидивів.

**Ключові слова:** імуномодуляція, inosine pranobex, імунна система, папіломавірусна інфекція, Гропринозин.

### NEW FEATURES IN COMBINED THERAPY OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION

**L.S. Osipova**, PhD, associate professor at the Department of Clinical Laboratory Immunology and Allergy NMAPE named after P.L. Shupik; head of Laboratory of Clinical Immunology of Clinical Hospital "Feofaniya", chief specialist in immunology of medical department of the State Administration of Affairs  
**A.A. Sukhanova**, MD, professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of NMAPE named after P.L. Shupik  
**K.I. Sokolova**, postgraduate student at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of NMAPE named after P.L. Shupik

The article presents the results of studying the effectiveness and experience with antiviral and immunomodulating drug Gropriozin (inosine pranobex) in treatment of human papillomavirus infection in women. The results of immunological studies. Based on the studies found that the inclusion of Gropriozin in the complex therapy of these patients contributes to immunological reactivity, improve the clinical course of the disease, a significant reduction in relapses.

**Keywords:** immunomodulation, inosine pranobex, the immune system, human papillomavirus infection, Gropriozin.