

# Современные возможности фармакотерапии папилломавирусной инфекции

С.А.Бабанов<sup>✉</sup>, И.А.Агаркова

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России. 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Статья посвящена папилломавирусной инфекции и ее генитальным проявлениям, современным возможностям в ее диагностике и фармакотерапии с использованием препарата Изопринозин – синтетического комплексного производного пурина, обладающего иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. Приводятся результаты наиболее значимых исследований, посвященных оценке эффективности препарата Изопринозин.

**Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция, канцерогенный риск, современная фармакотерапия, Изопринозин.

✉s.a.babanov@mail.ru

**Для цитирования:** Бабанов С.А., Агаркова И.А. Современные возможности фармакотерапии папилломавирусной инфекции. Consilium Medicum. 2015; 17 (7): 44–49.

## Modern possibilities of pharmacotherapy papillomavirus infection

S.A.Babanov<sup>✉</sup>, I.A.Agarkova

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russian Federation, Samara, ul. Chapaevskaia, d. 89

The article is devoted to human papilloma virus infection and genital displays, advanced capabilities in its diagnosis and drug therapy using a drug Isoprinosine – complex synthetic purine derivative having immunostimulatory activity and non-specific antiviral effect. The results of the most important studies evaluating the efficacy of Isoprinosine.

**Key words:** human papillomavirus infection, cancer risk, modern pharmacotherapy, Isoprinosine.

✉s.a.babanov@mail.ru

**For citation:** Babanov S.A., Agarkova I.A. Modern possibilities of pharmacotherapy papillomavirus infection. Consilium Medicum. 2015; 17 (7): 44–49.

В настоящее время в Российской Федерации достаточно остро стоит вопрос распространенности папилломавирусной инфекции – ПВИ (доказано, что 80% женщин инфицированы вирусом папилломы человека – ВПЧ) как инфекции, приводящей к значительным репродуктивным потерям, обладающей онкологическим риском, а также наиболее трудно поддающейся эпидемиологическому контролю и имеющей трудности в диагностике и лечении [1, 2].

Еще в 2008 г. немецкий ученый H.zug Hausen за открытие роли ВПЧ в развитии рака шейки матки (ШМ) был удостоен Нобелевской премии в области медицины и физиологии.

На сегодняшний день выделяют около 40 генитальных типов ВПЧ. При этом причиной генитальных бородавок (остроконечных кондилом) в 90% случаев становятся 6 и 11-й типы папилломавируса [3, 4]. Типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 могут быть причиной развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN), вульварных интраэпителиальных неоплазий (Vulvar Intraepithelial Neoplasia – VIN), рака гортани.

ПВИ относится к инфекциям, передаваемым половым путем, при этом применение барьерных методов контрацепции не может служить эффективной защитой от инфицирования ВПЧ, так как инфицирование может произойти при контакте с пораженной кожей губ, паховой или анальной области, что не может быть предотвращено при использовании барьерных методов. Кроме того (правда, в достаточно редких случаях), возможен и бытовой путь передачи ПВИ через предметы домашнего обихода [5].

К факторам риска инфицирования относятся: беспорядочный характер половых связей, наличие нескольких (2–3 и более) половых партнеров; раннее (до 18 лет) начало половой жизни; наличие кондилом в генитальной области у сексуального партнера; опосредованный через полового партнера контакт с женщиной, больной раком ШМ; наличие других инфекций, передаваемых половым путем; иммунодефицитные состояния; неиспользование барьерных методов контрацепции, курение и др. [6, 7].

### Клинические проявления

В классическом варианте инкубационный период ПВИ колеблется от 1 до 12 мес (в среднем 3 мес). В зависимости

от проявлений ПВИ на гениталиях выделяют клиническую, субклиническую и латентную формы.

Клиническая форма ПВИ – это в основном генитальные бородавки в виде остроконечных кондилом вульвы и влагалища, которые представляют собой сосочки из рыхлой соединительной ткани, часто скудной, с центрально расположенными кровеносными сосудами, отеком и воспалительной инфильтрацией. Остроконечные кондиломы, как правило, покрыты утолщенным многослойным плоским эпителием с паракератозом, акантозом, гиперплазией клеток базального и парабазального слоев [3, 4, 8]. При этом особенно быстрый рост остроконечных кондилом наблюдается при развитии беременности, а также у подростков, ВИЧ-инфицированных пациентов (развитие так называемой гигантской опухоли Бушке–Левенштейна).

Субклиническая форма ПВИ проявляется в виде плоских кондилом. Они чаще локализируются на ШМ и реже – во влагалище. Плоские кондиломы развиваются на фоне плоскоклеточной метаплазии в переходной зоне ШМ на границе многослойного плоского и цилиндрического эпителия и не видны глазом. Предварительный диагноз плоской кондиломы ставят на основании цитологического исследования, окончательный – по гистологическому заключению. Большая часть плоских кондилом влагалища остается бессимптомной, но они могут быть причиной зуда или выделений из влагалища и кровотечения после полового акта.

При латентной форме ПВИ ее клинические проявления могут маскироваться другими заболеваниями урогенитального тракта, и пациенты, как правило, не предъявляют никаких специфических жалоб. Латентная форма ПВИ не сопровождается морфологическими изменениями в инфицированной ткани, а ДНК вируса часто определяют там, где нет заметных клинических или гистологических признаков инфекции.

### Диагностика

В настоящее время основная задача диагностики ПВИ – раннее обнаружение предраковых изменений [8, 9]. В настоящее время с этой целью используются цитологический, кольпоскопический, гистологический методы (выявляют наличие характерных для ПВИ изменений эпителия, дисплазий, рака), а также молекулярно-биологические методы (диагностика при помощи полимеразной цепной

реакции – ПЦР, метод Hybrid Capture (Digene-тест), позволяющие установить факт инфицирования и провести генотипирование ВПЧ (см. таблицу). Также в программу обследования пациенток с ПВИ кроме лабораторных методов исследования и осмотра гинеколога входят консультации онколога, иммунолога.

### Оперативная и фармакотерапевтическая тактика

Лечение ПВИ – как правило, комбинированное, включающее несколько методов одновременно. Сами методы терапии в настоящее время условно можно разделить на деструктивные (электротерапия, криотерапия, лазерная терапия, электрорадиохирургический метод, хирургический метод, химический метод), интерферонотерапию, локальную и системную иммунотерапию, физические методы (фотодинамическая терапия) [8, 10].

Так, в Европейском руководстве по лечению дерматологических заболеваний (под ред. А.Д.Кацамба, Т.М.Лотти, 2014) представлена следующая классификация методов лечения аногенитальных бородавок, вызываемых ПВИ [11]:

- I. Местные препараты.
  1. Кератолитики и прижигающие средства: салициловая и молочная кислоты, уксусная кислота и трихлоруксусная кислота.
  2. Цитотоксические препараты: подофиллин, подофиллотоксин.
  3. Ингибиторы ДНК: фторурацил, блеомицин, цидофовир.
  4. Местные ретиноиды.
- II. Деструктивные методы.
  1. Электрохирургические методы.
  2. Криотерапия.
  3. Лазеротерапия.
  4. Хирургическое иссечение.
  5. Лазерный фототермолиз.
- III. Препараты-модификаторы клеток.
  1. Системные ретиноиды.
- IV. Противовирусные препараты и модуляторы иммунного ответа.
  1. Интерфероны.
  2. Имихимод.
  3. Инозин пранобекс (Изопринозин).

При деструкции разных форм ПВИ предпочтительно применять лазерный и радиоволновой методы (для любых

образований) или химическую коагуляцию (для экзофитных кондилом). В зависимости от результатов обследования (при неудовлетворительной кольпоскопии, когда стыки эпителия не визуализируются, а атипичский эпителий уходит в канал) возможно проведение конизации ШМ.

Кроме того, в настоящее время показана высокая эффективность фотодинамической терапии с использованием фотодитазина при лечении фоновых и предраковых заболеваний ШМ. Доказано, что фотодинамическая терапия на основе фотодитазина вызывает избирательную гибель патологических клеток без повреждения здоровых тканей за счет селективного накопления фотосенсибилизатора в патологических клетках и локального подведения света. При этом отсутствуют кровотечения и боли в ходе операции, отмечаются раннее начало краевой эпителизации, незначительная лейкоцитарная инфильтрация, сокращение фаз эксудации и пролиферации, не происходит образование рубцовой ткани, сохраняется анатомо-функциональная полноценность ШМ [10].

Наряду с деструкцией очагов поражения необходимо проведение длительных курсов противовирусной и иммуномодулирующей терапии, так как формирование дисплазий является прогностическим признаком возможной малигнизации клеток в очагах поражения и развития рака. В комплекс иммунотерапии следует включать средства системного действия для стимуляции иммунитета.

Также в настоящее время препаратом выбора при лечении ПВИ является современный препарат Изопринозин (инозин пранобекс), обладающий мощным противовирусным действием, а также оптимальным соотношением «стоимость–эффективность» с позиций фармакоэкономического анализа [12, 13].

### Клиническая фармакокинетика и фармакодинамика

Фармакокинетика препарата хорошо изучена. После приема внутрь препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация ингредиентов в плазме крови определяется через 1–2 ч. Быстро подвергается метаболизму и выделяется через почки. Метаболизируется аналогично эндогенным пуриновым нуклеотидам с образованием мочевиной кислоты. N-N-диметиламино-2-пропранолон метаболизируется до N-оксида, а пара-ацетамидобензоат – до о-ацилглюкуронида. Не обнаружено кумуляции препарата в организме. Период полу-

Диагностическое значение разных методов при ПВИ	
Метод	Диагностическое значение
Цитологический метод	Цитологический анализ мазка – метод обнаружения морфологических изменений клеток, в том числе связанных с инфицированием ПВИ. При цитологическом исследовании используется окрашивание (метод Папаниколау, метод Пап-пенгейма и Лейшманн, метод Романовского–Гимзы). Общеизвестно, что качество цитологического исследования во многом зависит от метода данного исследования (наиболее информативным считается метод окрашивания по Папаниколау), а также от квалификации врача-цитолога, что связано в субъективностью трактовки результатов
Кольпоскопический метод	Кольпоскопия устанавливает морфологические изменения эпителия <i>in vivo</i> . Являясь хорошим вторичным методом подтверждения цервикальной патологии, попытки использования кольпоскопии в качестве скринингового теста показали, что чувствительность исследования составляет примерно 75% при специфичности 20%. Кроме того, метод требует длительного времени, высокой квалификации врача-кольпоскописта, наличия специального оборудования в кабинете врача
Гистологический метод	Гистологическое исследование – «золотой стандарт» диагностики, однако не может быть методом скрининга в силу инвазивности и трудоемкости. Именно потому является также вторичным методом диагностики
ПЦР-диагностика	Обнаружение ВПЧ молекулярными методами (ПЦР-диагностика) не позволяет установить стадию инфекции, однако однозначно указывает на наличие или отсутствие инфекции. В связи с этим данная группа методов может применяться только в совокупности с клиническими методами исследования. В то же время четкое определение принадлежности к группе риска с использованием молекулярных тестов позволяет сфокусировать внимание на отдельных пациентах и тем самым значительно повысить эффективность установления стадии инфекции клиническими методами
Метод Hybrid Capture	Технология метода Hybrid Capture (Digene-тест) заключается в ДНК-гибридизации в растворе с последующей сорбцией на полистероловой планшете. Раннее выявление ВПЧ с помощью Digene-теста становится в настоящее время обязательным при исследовании женщин с патологическими изменениями ШМ при наличии у них факторов риска или других признаков ПВИ. Этот метод позволяет обнаружить ВПЧ, провести его типирование и установить в ткани его клинически значимую концентрацию, которая может служить прогностическим знаком, и определить тактику врача в каждой конкретной ситуации

выведения составляет 3,5 ч для N-N-диметиламино-2-пропранолона и 50 мин – пара-ацетамидобензоата. Элиминация препарата и его метаболитов из организма происходит в течение 24–48 ч.

Изопринозин – синтетическое комплексное производное пурина, обладающее иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. 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, интерферона (ИФН)-g, интерлейкинов (ИЛ)-1 и ИЛ-2, снижает образование провоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Препарат проявляет противовирусную активность *in vivo* в отношении вируса простого герпеса, цитомегаловируса и вируса кори, вируса Т-клеточной лимфомы человека 3-го типа, полиовирусов, гриппа А и В, ЕСНО-вируса (энтероцитопатогенный вирус человека), энцефаломиокардита и конского энцефалита. Механизм противовирусного действия Изопринозина связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов, усиливает подавленный вирусами синтез матричной РНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышает продукцию лимфоцитами обладающих противовирусными свойствами ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ .

### Доказанная эффективность

Изопринозин обладает доказанной эффективностью. Так, систематический обзор 15 исследований, включающий метаанализ 2369 случаев применения Изопринозина в моно- и 3369 – комбинированном режиме в сравнении с 71 наблюдением плацебо-контроля и 575 наблюдениями за традиционным лечением с точки зрения доказательной медицины, свидетельствует о том, что, несмотря на разноеобразие дизайна, методологического подхода и контингента больных, вспомогательная иммунотерапия Изопринозинном на фоне традиционных методов при ассоциированной с ВПЧ патологией слизистых оболочек и кожи в урогенитальной и перианальной областях доказала свою результативность [14].

Известно о зарубежном опыте применения инозина пранобекса в качестве терапии, дополняющей деструкцию аногенитальных бородавок [15]. Препарат применяли по 1 г 3 раза в сутки в течение 28 дней. При этом количество рецидивов инфекции снижалось с 41% после криодеструкции до 6% при применении комбинации Изопринозина и подофиллотоксина. Похожие результаты эффективности Изопринозина и его влияния на частоту рецидивов получены в работе Г.Э.Баграмовой и соавт. [16]: 43,4% – при деструкции, 17,4% – сочетании деструкций с Изопринозинном. Близкие результаты показаны в работах В.Н.Прилепской и соавт. [17]. Добавление авторами к стандартному лечению Изопринозина в дозе 1 г 3 раза в сутки в течение 5 дней до проведения деструкции повышало действенность терапии с 65,6 до 87,5% и в 3 раза снижало частоту рецидивов – с 28,1% при деструкции до 9,4% в случае комбинации с Изопринозинном. Кроме того, в исследовании установлена высокая частота элиминации ВПЧ из очагов поражения – 65,6%.

Назначение Изопринозина позволяет повысить эффективность лазеротерапии цервикальных и вульвовагинальных кондилом до 100% [18]. Следует отметить, что очень

важным показателем результативности терапии рецидивирующей ПВИ становится исчезновение генома ВПЧ из очагов поражения. Доказано, что при применении Изопринозина этого показателя можно достичь в 98% случаев [19]. При этом установлено, что степень удаления (элиминации) вируса зависит прежде всего от длительности курса терапии – в исследовании показано повышение частоты элиминации вируса при увеличении количества курсов терапии.

Кроме того, фармацевтическая компания «Тева» провела масштабную работу по изучению эффективности применения препарата Изопринозин для лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ в условиях обычной медицинской практики. Для мониторинга и обработки результатов исследования с позиций доказательной медицины в 2008 г. была разработана и внедрена программа «Астра» – общероссийская многоцентровая программа мониторинга, общения и формирования статистической отчетности об особенностях и результатах применения Изопринозина при лечении заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, в условиях обычной медицинской практики. Проведенное исследование интересно тем, что осуществлялось группой из 205 практикующих врачей гинекологов и дерматовенерологов, которые ведут амбулаторный прием в 26 городах России. В исследовании участвовал 6191 пациент (5896 женщин и 295 мужчин) [20].

Рекомендуемые терапевтические дозы Изопринозина, применявшиеся в исследовании «Астра», соответствовали тяжести поражения эпителия ВПЧ. При обнаружении остроконечных кондилом в области вульвы и влагалища назначался Изопринозин по 50 мг/кг в сутки, 5 дней 3 курсами с перерывом в месяц. При цитологических и гистологических данных, соответствующих CIN I–II, применялся Изопринозин по 50 мг/кг в сутки, 10 дней в месяц 3 курсами с перерывом в месяц. Субклиническую форму поражения эпителия лечили Изопринозинном по 50 мг/кг в сутки, от 10 до 21 дня (1 курс). В исследовании доказана высокая эффективность препарата Изопринозин. Если до лечения у 1367 пациенток был выявлен койлоцитоз, то после терапии – только у 71 женщины при нормальной кольпоскопической картине. Лечение остроконечных кондилом оказалось эффективным у 91% пациенток, комбинированная терапия CIN I – у 90%, комбинированное лечение CIN II было эффективным в 82% случаев, при терапии субклинической формы поражения действенность достигала 91%. Важно и то, что по результатам исследования 91% врачей и их пациентов отметили хорошую переносимость Изопринозина. Таким образом, Изопринозин подавляет репликацию разных типов папилломавируса, в том числе высокого онкогенного риска, и способствует исчезновению койлоцитарной атипии [20].

В.Е.Радзинским и соавт. [21] также доказана высокая эффективность препарата у 80 пациенток с персистирующей ПВИ и заболеваниями ШМ. Кроме того, И.О.Макаров, Т.В.Шеманаева, Н.А.Шешукова [22] доказали эффективность применения Изопринозина в лечении патологии ШМ воспалительной этиологии. После одного курса терапии Изопринозинном патологические выделения из половых путей исчезли у 73% женщин, а тест на ВПЧ был отрицательным у 64% во 2-й группе. Лечение хорошо переносилось, клинически значимых побочных эффектов нами не наблюдалось.

Дальнейшее наблюдение за пациентками и полученные данные свидетельствуют о том, что результативность комбинированной терапии с применением Изопринозина (2-я группа) была достоверно выше и составила 91,5%, в то время как при монотерапии – 62,6% (1-я группа). Следует отметить, что частота рецидивирования ПВИ к 6-му месяцу наблюдения составила 29% в 1-й группе и 7,4% – во 2-й группе соответственно. Симптоматика воспалитель-

ного процесса на ШМ наблюдалась только при рецидиве ПВИ. Кроме того, при применении комплексной схемы лечения через 6 мес у женщин 2-й группы реже выявляли ВПЧ (30,4%), тогда как в 1-й группе наличие вируса было отмечено в 60% наблюдений (по результатам цитологического исследования, кольпоскопии и количественной ПЦР-диагностики). Безусловно, локальная деструкция очагов субклинического проявления ПВИ на фоне хронического цервицита позволяет воздействовать только на участок эпителия, где произошла клиническая манифестация инфекции, при этом в окружающих тканях остаются резервуары ВПЧ в латентном состоянии или других возбудителей, которые могут стать основой для дальнейшего рецидива цервицита и персистенции инфекции. Адекватная иммунотерапия способствует полной элиминации возбудителей и полноценной эпителизации ШМ, что и снижает частоту рецидивов, а также повышает эффективность терапии. Таким образом, применение антивирусного иммуномодулирующего препарата Изопринозин у пациенток с хроническим цервицитом, вульвовагинитом и ПВИ является патогенетически обоснованным, безопасным и способствует существенному повышению эффективности проводимой комплексной терапии [22].

Противопоказаниями служат повышенная чувствительность к компонентам препарата, подагра, мочекаменная болезнь, аритмии, хроническая почечная недостаточность, детский возраст до 3 лет (масса тела до 15–20 кг). Не рекомендуется использовать препарат во время беременности и в период кормления грудью, так как безопасность применения не исследовалась.

### Побочные эффекты

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, боль в эпигастрии, иногда – диарея, запор. Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови, увеличение концентрации мочевины в плазме крови. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто – зуд. Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, слабость; иногда – сонливость, бессонница. Со стороны мочевыделительной системы: иногда – полиурия. Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто – боль в суставах, обострение подагры.

### Лекарственное взаимодействие

Иммунодепрессанты могут снижать эффективность действия препарата. Ингибиторы ксантиноксидазы и урикозурические средства (в том числе диуретики) могут способствовать риску повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови пациентов, принимающих Изопринозин.

Неосомненно, что Изопринозин, характеризующийся высокой результативностью и безопасностью, доказанной эффективностью в лечении генитальных проявлений ПВИ, следует отнести к наиболее перспективным препаратам для применения в консервативной терапии ПВИ генитальной локализации.

### Литература/References

1. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Rogovskaia S.I. Papillomavirusnaia infektsiia u zhenshchin i patologii sheiki matki: v pomoshch' praktikuiushchemu vrachu. 2-e izd. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
2. Александрова Ю.Н., Лыщев А.А., Сафронникова Н.Р. и др. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга. *Вопр. онкологии.* 2000; 46 (2): 175–9. / Aleksandrova Iu.N., Lyshchev A.A., Safronnikova N.R. i dr. Papilloma-

3. virusnaia infektsiia u zdorovykh zhenshchin Sankt-Peterburga. *Vopr. onkologii.* 2000; 46 (2): 175–9. [in Russian]
3. Pfister H. Biology, epidemiology of genital HPV-infection and their role in genital cancer. *Ins J STD and AIDS* 2001; 12 (2): 18.
4. Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н. Современные аспекты эпидемиологии и диагностики латентной папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта. *Совр. пробл. дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* 2009; 3 (6): 81–8. / Evstigneeva N.P., Kuznetsova Iu.N. Sovremennye aspekty epidemiologii i diagnostiki latentnoi papillomavirusnoi infektsii urogenital'nogo trakta. *Sovr. probl. dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoi kosmetologii.* 2009; 3 (6): 81–8. [in Russian]
5. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. Томск: НТЛ, 2002. / Kolomiets L.A., Urazova L.N. Genital'naia papillomavirusnaia infektsiia i rak sheiki matki. Tomsk: NTL, 2002. [in Russian]
6. Boyle P, Leon ME, Maisonneuve P, Autier P. *Cancer Control In Women: Update* 2003. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83 (Suppl. 1): 179–202.
7. Кубанова А.А., Бакулев А.Л., Глузмин М.И. и др. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации РОДВ. М., 2012. / Kubanova A.A., Bakulev A.L., Gluzmin M.I. i dr. Vedenie bol'nykh infektsiiami, peredavaemymi polovym putem, i urogenital'nymi infektsiiami. *Klinicheskie rekomendatsii RODV.* M., 2012. [in Russian]
8. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. В.И.Кулакова, И.Б.Манухина, Г.М.Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Ginekologiya. *Natsional'noe rukovodstvo.* Pod red. V.I.Kulakova, I.B.Manukhina, G.M.Savel'evoi. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
9. Крюков Н.Н., Качковский М.А., Вербовой А.Ф., Бабанов С.А. Настольная книга терапевта. М.: Астрель; Полиграфиздат, 2012. / Kriukov N.N., Kachkovskii M.A., Verbovoi A.F., Babanov S.A. *Nastol'naia kniga terapevta.* M.: Astrel'; Poligrafizdat, 2012. [in Russian]
10. Соловьев А.М., Гомберг М.А. Лечение поражений аногенитальной области, вызванных папилломавирусной инфекцией. *Вестн. дерматологии и венерологии.* 1998; 2: 22–7. / Solov'ev A.M., Gombert M.A. Lechenie porazhenii anogenital'noi oblasti, vyzvannykh papillomavirusnoi infektsiei. *Vestn. dermatologii i venerologii.* 1998; 2: 22–7. [in Russian]
11. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний. Под ред. А.Д.Кацамбаса, Т.М.Лотти. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-Информ, 2014. / Evropeiskoe rukovodstvo po lecheniiu dermatologicheskikh zabolevanii. Pod red. A.D.Katsambasa, T.M.Lotti. Per. s angl. M.: MEDpress-Infom, 2014. [in Russian]
12. Соловьев А.М. Иммуноterapia изопринозином как адьювантный или самостоятельный способ лечения больных папилломавирусной инфекцией. *Вестн. дерматологии и венерологии.* 2011; 5: 146–51. / Solov'ev A.M. Immunoterapiia izoprinozinom kak ad'ivantnyi ili samostoiatel'nyi sposob lecheniia bol'nykh papillomavirusnoi infektsiei. *Vestn. dermatologii i venerologii.* 2011; 5: 146–51. [in Russian]
13. Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справ. клин. фармаколога. Р. н/Д: Феникс, 2011. / Kosarev V.V., Babanov S.A., Verbovoi A.F. *Sprav. klin. farmakologa.* R. n/D: Feniks, 2011. [in Russian]
14. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и периаанальной локализации (систематический обзор литературы и МЕТА-анализ применения Инозина Пранобекса). *Гинекология.* 2009; 5. / Eliseeva M.Iu., Mynbaev O.A. Vspomogatel'naia immunoterapiia VPCh-assotsirovannykh porazhenii slizistyykh obolochek i kozhi urogenital'noi i perianal'noi lokalizatsii (sistematicheskii obzor literatury i META-analiz primeneniia Inozina Pranobeksa). *Ginekologiya.* 2009; 5. [in Russian]
15. Mohanty KC, Scott CS. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study. *Genitourin Med* 1986; 62: 352–5.
16. Баграмова Г.Э., Гуреева М.А., Хлебникова А.Н., Молочков А.В. Иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции. *Клин. дерматология и венерология.* 2011; 6: 47–50. / Bagramova G.E., Gureeva M.A., Khlebnikova A.N., Molochkov A.V. Immunomoduliruiushchaia terapiia papillomavirusnoi infektsii. *Klin. dermatologiya i venerologiya.* 2011; 6: 47–50. [in Russian]

17. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. РМЖ. 2007; 16 (3): 14. / Prilepskaia V.N., Rogovskaia S.I. Vozmozhnosti Izoprinozina v lechenii khronicheskikh tservitsitov i vaginitov. RMZh. 2007; 16 (3): 14. [in Russian]
18. Sadoul G, Beuret T. Treatment of cervical and vulvar condyloma with CO2 laser combined with an immunostimulant [in French]. Revue de Franais Gynecologie et Obstetricque 1984; 79 (11): 681–4.
19. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. Гинекология. 2005; 7 (7): 170–3. / Kedrova A.G., Podistov Ju.I., Kuznetsov V.V. i dr. Rol' protivovirusnoi terapii v kompleksnom lechenii bol'nykh epitelial'nymi displaziiami i preinvazivnym rakom sheiki matki. Gynecology. 2005; 7 (7): 170–3. [in Russian]
20. Прилепская В.Н., Костова М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. Рус. мед. журн. 2009; 17 (1): 16–9. / Prilepskaia V.N., Kostova M.N. Vozmozhnosti terapii papillomavirusnoi infektsii. Rus. med. zhurn. 2009; 17 (1): 16–9. [in Russian]
21. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Буянова Н.В., Побединская О.С. Тактика ведения пациенток с заболеваниями шейки матки при персистирующей ВПЧ-инфекции: возможности комбинированного лечения. Гинекология. 2014; 16 (6): 12–5. / Radzinsky V.E., Ordiansky I.M., Buyanova N.V., Pobedinskaya O.S. Clinical management of patients with diseases of the cervix with persistent HPV infection: the possibility of combined treatment. Gynecology. 2014; 16 (6): 12–5. [in Russian]
22. Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Шешукова Н.А. Опыт применения препарата Изопринозин в лечении патологии шейки матки воспалительной этиологии. Consilium Medicum. 2011; 13 (6). / Makarov I.O., Shemanaeva T.V., Sheshukova N.A. Opyt primeneniia preparata Izoprinozin v lechenii patologii sheiki matki vospalitel'noi etiologii. Consilium Medicum. 2011; 13 (6). [in Russian]

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева».

За дополнительной информацией обращаться:

ООО «Тева» Россия, 115054, город Москва, улица Валовая, дом 35

Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бабанов Сергей Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО СамГМУ. E-mail: s.a.babanov@mail.ru

**Агаркова Ирина Анатольевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО СамГМУ