Комплексное лечение генитальной папилломавирусной инфекции

Г.Э. БАГРАМОВА[1], М.А. ГУРЕЕВА[1], А.Н. ХЛЕБНИКОВА[2], А.В. МОЛОЧКОВ[1], В.А. КУЧЕРОВ[3], С.В. СТОВБУН[4], Д.Ю. САФРОНОВ[4], М.И. БАГАЕВА[3]

[1]ФПКМР РУДН; [2]ФППОВ ПМГМУ им. И.М. Сеченова; [3]ООО «Био Фарма»; [4]РАН Институт химической физики им. Н.Н. Семенова, Москва

Immunotropic therapy in the multimodality treatment of genital papillomavirus infection

G.E. BAGRAMOVA, M.A. GUREYEVA, A.N. KHLEBNIKOVA, A.V. MOLOCHKOV, V.A. KUCHEROV, S.V. STOVBUN, D.YU. SAFRONOV, M.I. BAGAYEVA

Faculty for Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; Faculty for Postgraduate Professional Training of Physicians, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, иммунотерапия, противовирусная терапия, Панавир, циклоферон.

Key words: papillomavirus infection, immunotherapy, antiviral therapy, Panavir, cycloferon.

Генитальная папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем, причем отмечается некоторое снижение заболеваемости диспластическими поражениями шейки матки на фоне неуклонного роста заболеваемости аногенитальными бородавками [1]. Проблему аногенитальных бородавок многие специалисты часто недооценивают, рассматривая их лишь как маркер возможного неопластического процесса в шейке матки. На самом деле аногенитальные бородавки, ассоциированные с ПВИ, следует рассматривать не только как фон развития диспластических изменений шейки матки, но и как самостоятельные новообразования кожи, часто имеющие злокачественный потенциал. Кроме того, аногенитальные бородавки можно рассматривать как маркер значительного снижения противоопухолевого иммунитета в целом [2].

Состояние клеточного иммунитета при ПВИ является определяющим не только в форме манифестации и течении заболевания, но и в вероятности рецидива после проведения деструкции новообразований [3]. Учитывая патогенетическую роль иммуносупрессии в развитии и прогрессировании клинических проявлений вируса папилломы человека (ВПЧ), применение в комплексной терапии аногенитальных бородавок иммунотропных средств представляется абсолютно оправданным. При этом выбор конкретного препарата для иммунотерапии является серьезной задачей не только для практикующих дерматологов и косметологов, но и для иммунологов, учитывающих при назначении иммунотерапии индивидуальный иммунологический статус пациента. В последние годы получены данные о механизмах защиты разных типов ВПЧ от факторов иммунологического контроля: отсутствие фазы виремии в течении инфекционного процесса, медленный синтез капсидных белков ВПЧ [4], функции онкобелка Е7, который нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность интерферона-α_2 за счет избирательного блокирования большинства генов, индуцируемых интерфероном (ИФН)[5] и др.

Наличие механизмов толерантности ВПЧ к факторам иммунологического контроля диктует необходимость выбора для иммунотерапии клинических проявлений инфекции препарата, сочетающего выраженное иммуностимулирующее действие и непосредственный противовирусный потенциал. Одним из перспективных средств для включения в комплексную терапию клинических проявлений ПВИ является препарат *Панавир*, сочетающий иммунокорригирующую и противовирусную активность в отношении широкого спектра вирусов, включая ВПЧ.

© Коллектив авторов, 2012

Klin Dermatol Venerol 2012;4:66

[1]e-mail: kisliy@med.rudn.ru
[2]e-mail: rektorat@mma.ru
[3]тел: (495) 921-49-91
[4]e-mail: icp@chph.ras.ru

Панавир — препарат растительного происхождения, биологически активный полисахарид растения *Solanum Tuberosum*, состоящий из глюкозы (38,5%), галактозы (14,5%), рамнозы (9,0%), маннозы (2,5%), ксилозы (1,5%), уроновых кислот (3,5%). *Панавир* обладает цитопротективным действием, способен тормозить репликацию вирусов в инфицированных культурах клеток и приводит к существенному снижению инфекционной активности вирусов, индуцирует синтез собственных ИФН организма. Таким образом, *Панавир* является поливалентным противовирусным препаратом и индуктором эндогенного интерферона, эффективным в отношении ВПЧ. *Панавир* выпускается в нескольких лекарственных формах: для системного применения в виде раствора для внутривенного введения в ампулах по 5 мл и суппозиториев ректальных. Для локальной терапии вирусных инфекций используется гель по 3 и 30 г.

Системная терапия раствором для внутривенного применения назначается по следующей схеме: первые 3 инъекции через 48 ч и последующие 2 — через 72 ч согласно результатам исследования колебаний уровня эндогенного ИФН на фоне иммунокорригирующей терапии *Панавиром* [6].

Эффективность терапии *Панавиром* в нашем исследовании сравнивалась с эффективностью применения классического иммуностимулятора циклоферона. Циклоферон принадлежит к низкомолекулярным индукторам ИФН, к классу акридонов. При введении циклоферона образуется эндогенный ИФН, который не обладает антигенностью и пирогенностью. Препарат выпускается в виде раствора для внутримышечного и внутривенного введения (125 мг/мл в ампулах по 2 мл), таблеток по 0,15 г, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, и линимента 5% для наружного применения (в тубах по 5 и 30 мл).

Раствор циклоферона 125 мг/мл назначают внутримышечно по следующей схеме: по 2 мл — 1-е и 2-е сутки, с 3-х суток — по 2 мл через 48 ч (на курс 8—10 инъекций) [7].

Материал и методы

Под нашим наблюдением в клинике дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и КВД №15 Москвы находились 22 пациента (12 мужчин, 10 женщин) в возрасте от 18 до 43 лет (в среднем 28,2±3,6 года) с установленным диагнозом «остроконечные кондиломы». У всех пациентов патологический процесс носил рецидивирующий характер, при этом в прошлом каждый получал 1—8 курсов деструкции новообразований разными методами.

В каждом случае проводилось клиническое обследование, ПЦР-исследование биоптата очага поражения для выявления ВПЧ, иммунологическое обследование с определением субпопуляций лимфоцитов и интерферонового статуса до лечения и через 30 сут после окончания терапии.

После обследования пациенты были разделены на две группы по 11 человек в каждой в зависимости от метода терапии.

Лечение пациентов 1-й группы проводили в три этапа. Первый этап включал две внутривенные инъекции *Панавира* по 5,0 мл с интервалом 48 ч (1-е и 3-и сутки лечения). На II этапе (4-е сутки лечения) проводили деструкцию новообразований методами электрокоагуляции или радиоволновой терапии. На следующие сутки после деструкции начинали III этап терапии — проводили три внутривенные инъекции *Панавира* по 5,0 мл с интервалом 72 ч (5, 8 и 11-е сутки соответственно). В дальнейшем рекомендовалось продолжить применение ректальных суппозиториев *Панавир* в течение еще 10 сут. Наблюдение после окончания терапии продолжалось не менее 3 мес.

Пациентам 2-й группы лечение проводили в два этапа. Сначала с помощью методов электрокоагуляции или радиоволновой терапии удаляли папилломатозные элементы. На II этапе проводили противорецидивный курс циклофероном (системно и местно): раствор циклоферона 125 мг/мл назначали внутримышечно по 2 мл в 1-е и 2-е сутки, с 3-х суток — по 2 мл через 48 ч (курс 8—10 инъекций). Одновременно на места бывших поражений наносили 5% линимент циклоферона ежедневно в течение 10 сут.

Результаты

При обследовании пациентов в каждом случае были выявлены разные типы ВПЧ. Наиболее часто этиологическим агентом заболевания являлись ВПЧ средней степени онкогенного риска (2, 7, 31) — у 13 пациентов, у 2 были выявлены ВПЧ низкой степени онкогенного риска (11 и 54), в 7 случаях определялись ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 58). В целом ПВИ зарегистрирована у каждого обследованного пациента.

При иммунологическом обследовании до лечения у пациентов были выявлены значительные отклонения показателей клеточного иммунитета: снижение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса, маркеров активации ($CD25^+$, $CD38^+$; **рис. 1**).

Отклонения в субпопуляционном составе лимфоцитов, зарегистрированные нами до лечения, коррелировали с выраженным снижением показателей интерферонового статуса **(рис. 2)**, при этом отмечалось снижение интерферонпродуцирующей активности ИФН-α и ИФН-γ до 58,8 и 50% соответственно.

Панавир и циклоферон пациенты переносили хорошо: осложнений или побочных реакций, свя-

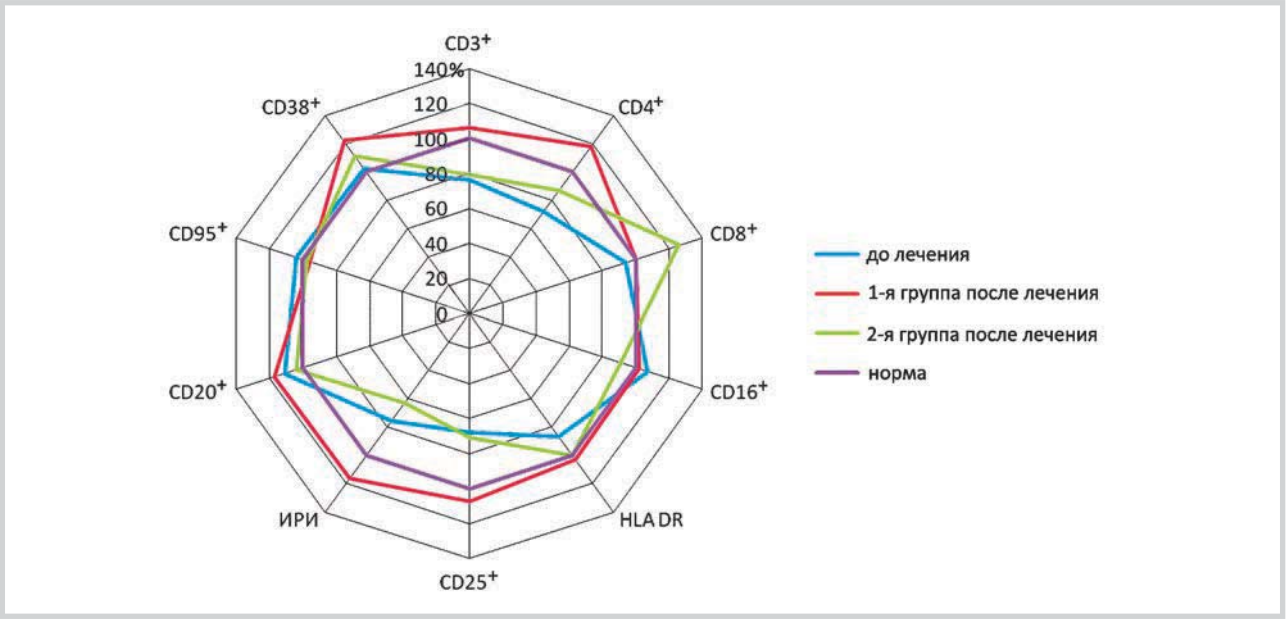


Рис. 1. **Отклонения в субпопуляционном составе лимфоцитов пациентов с разными клиническими проявлениями ПВИ до и после лечения (*n*=22).**

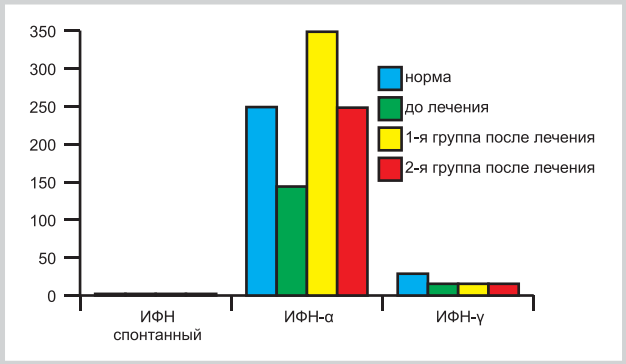


Рис. 2. **Интерфероновый статус пациентов с разными клиническими проявлениями ПВИ до и после лечения (*n*=48).**

занных с их применением, зарегистрировано не было. Деструкция новообразований проведена каждому пациенту также при отсутствии каких-либо осложнений. При повторном иммунологическом обследовании через 30 сут после окончания полного курса лечения в обеих группах отмечена динамика иммунологических показателей. В 1-й группе нормализовались общее количество Т-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс, количеств клеток с маркерами адгезии, значительно повысилось относительное количество Т-хелперов, увеличилось количество клеток с активационными маркерами **(см. рис. 1)**. Отмеченные изменения коррелировали более чем с двукратным увеличением интерферонпродуцирующей активности ИФН-α **(см. рис. 2)**. Во 2-й группе сохранялись снижение общего количества лимфоцитов, при этом было отмечено выраженное повышение относительного количества Т-супрессоров, что привело к значительному (до 58%) снижению иммунорегуляторного индекса **(см. рис. 1)**. Интерферонпродуцирующая активность ИФН-α в этой группе восстановилась до значений нормы **(см. рис. 2)**.

При оценке эффективности проведенного курса терапии были отмечены хорошие ближайшие результаты: заживление после деструкции новообразований происходило в стандартные сроки. В 2 случаях у пациентов 1-й группы и в 1 случае у пациента 2-й группы в связи с присоединением вторичной инфекции были назначены системные и местные антибактериальные препараты.

При оценке отдаленных результатов проводилось клиническое обследование пациентов через 30 и 90 сут после деструкции новообразований. В 1-й группе рецидивы были зафиксированы у 2 (18,18%) из 11 пациентов в течение 1-го месяца наблюдения. Во 2-й группе рецидивы отмечены у 5 (45,45%) из 11 пациентов: у 3 — в 1-й месяц, у 2 — во 2-й месяц наблюдения.

Обсуждение

Оценка сравнительной эффективности включения в комплексную терапию генитальной ПВИ иммунотропных препаратов требует учета не только ближайших и отдаленных клинических результатов, но и динамики изменения иммунологических показателей.

Обе примененные в нашем исследовании схемы терапии позволили добиться хороших ближайших клинических результатов (эффективность лечения 100%). Что касается отдаленных результатов, то у пациентов 1-й группы рецидивов было зарегистрировано значительно меньше, чем во 2-й группе.

Кроме того, оба рецидива в 1-й группе зарегистрированы в течение 1-го месяца после деструкции, что свидетельствует о значительной продолжительности действия *Панавира* или о его высокой клинической эффективности. При оценке отдаленных результатов установлено, что эффективность комплексного метода лечения с включением препарата *Панавир* составила 81,8%, а циклоферона — 54,5%. В целом клиническая эффективность комплексного метода лечения генитальной ПВИ с применением иммунотропных средств значительно превосходит метод деструкции новообразований как монотерапии в отношении ближайших и отдаленных результатов. По данным B. Berman и C. Ramires [8], частота рецидивов остроконечных кондилом практически не зависит от метода деструкции и варьирует от 37 до 40% при использовании деструкции как метода монотерапии.

Иммунологические данные коррелировали с клиническими результатами. При использовании *Панавира* нам удалось добиться как нормализации количественного субпопуляционного состава лимфоцитов, так и соотношений субпопуляций клеток (нормализации иммунорегуляторного индекса), что, по-видимому, и обеспечило стойкий иммунокорригирующий эффект. Использование циклоферона позволило повысить количество отдельных субпопуляций лимфоцитов (в частности значительно увеличилось относительное количество $CD8^+$-лимфоцитов), однако дисбаланс соотношений клеток сохранялся, что послужило причиной недостаточной эффективности иммунотерапии у пациентов 2-й группы, несмотря на приемлемые ближайшие результаты, проявившиеся в нормализации интерферонпродуцирующей активности ИФН-α.

Выводы

Включение в курс терапии генитальной ПВИ иммунотропных препаратов клинически и иммунологически обосновано.

Результаты позволяют рекомендовать для иммунотерапии генитальной ПВИ в первую очередь препараты с сочетанным иммуностимулирующим и противовирусным механизмом действия.

Включение *Панавира* в комплексную терапию остроконечных кондилом позволило добиться 100% эффективности в отношении ближайших и 81,8% эффективности в отношении отдаленных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kliewer E.V., Demers A.A., Elliott L. et al.* Twenty-year trends in the incidence and prevalence of diagnosed anogenital warts in Canada. Sex Transm Dis 2009; 36: 6: 380—386.
2. *Shaper I.D., Markuzzi G.P., Weissenborn S.J. et al.* Development of skin tumors in mice transgenic for early genes of human papillomavirus type 8. Cancer Res 2005; 65: 1394—1400.
3. *Garland S.M., Waddell R., Mindel A. et al.* An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women. Int J STD AIDS 2006; 17: 7: 448—452.
4. *Palefski J.M.* Anal sguamous cell intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection. J Acquir Immun Defic Synd 1999; 21: 42—48.
5. *Greenfield I., Cutill S.* Antivirals. Human papillomavirus. Clinical and scientific advances. Eds. J.C. Sterling, S.K. Tyring. London Arnold 2001; 1120—1130.
6. *Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И.* Современные подходы в терапии пациентов с папилломавирусной инфекцией гениталий. Эффект фармакотер в акуш и гинекол 2010; 1: 34—36.
7. *Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р. и др.* Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей. СПб — В. Новгород: Тактик–Студио 2007; 64.
8. *Berman B., Ramires C.C.* Anogenital warts. Treatment of Skin Disease. Compehansive therapeutic strategies. Ed. M.G. Lebwohl et al. 2 ed. Mosbi 2006; 47—49.