

Новые возможности терапии папилломавирусной инфекции

Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. Ю. Н. Перламутров) Московского государственного медико-стоматологического университета

Частые рецидивы папилломавирусной инфекции (ПВИ) урогенитального тракта обуславливают необходимость комплексного лечения. Проведено исследование по определению эффективности Аллокина-альфа в комбинированной терапии пациентов с остроконечными кондиломами гениталий. Полученные данные убедительно показали, что после применения Аллокина-альфа в сочетании с лазерной деструкцией ремиссию ПВИ зарегистрировали у 93,3% больных, ДНК вируса папилломы человека не обнаруживали у 86,6%.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, рецидивирующее течение, очаги в базальном слое эпителия, комбинированная терапия, Аллокин-альфа, средство природного происхождения, цитокиноподобный пептид, целесообразность и эффективность противовирусной терапии

NEW POTENTIALITIES OF THERAPY FOR PAPILLOMAVIRUS INFECTION

Yu.N.Perlamutrov, N.I.Chernova

Frequent relapses of urogenital papillomavirus infection (PVI) necessitate its combined therapy. The efficiency of allocaine-alpha added to combined therapy of patients with condyloma acuminatum is evaluated. Allocaine-alpha in combination with laser destruction has led to PVI remission in 93.3% patients, no human papillomavirus DNA being detected in 86.6% patients.

Key words: papillomavirus infection, relapsing course, foci in the basal epithelial layer, combined therapy, allocaine-alpha, drug of natural origin, cytokine-like peptide, efficiency of antiviral therapy

К настоящему времени получены убедительные доказательства значения папилломавирусной инфекции (ПВИ) в формировании онкопатологии. Результаты эпидемиологических исследований продемонстрировали, что развитие рака шейки матки в 99% случаев связано с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1—6]. Также предполагается, что ПВИ может вызывать и онкологические заболевания полости рта и прямой кишки. За последнее десятилетие в Европе и Америке, наряду с ростом инфицированности гениталий ВПЧ наблюдалось почти 50% увеличение числа случаев онкологических заболеваний полости рта среди лиц моложе 45 лет. В ходе недавнего международного исследования ученые, работающие в Международном агентстве по изучению онкологических заболеваний, провели сравнение биопсий 1670 больных, страдающих онкологическими заболеваниями полости рта, и 1732 здоровых добровольцев, проживающих в разных странах мира, с целью установления наличия в них ПВИ. ВПЧ 16-го типа, наиболее часто встречающийся при раке шейки матки, был также обнаружен и практически во всех случаях онкологических заболеваний полости рта.

Инфицирование происходит при наличии микро-травм. Проникая через поврежденные кожу и слизистые, вирус папилломы формирует резервуары в базальной пластинке эпителия. При этом репликация вируса и сборка вирусных частиц происходит в дифференцированных клетках поверхностного слоя [1, 2].

Состояние, когда вирус находится в базальном слое и не обнаруживается кольпоскопически, цитологически, гистологически, называют латентной ПВИ, или бессимптомным вирусносительством. Считается, что в этот период времени вирус находится в клетке в эпизодическом состоянии в небольшом количестве копий. В дальнейшем могут развиваться субклиническая и клиническая стадии заболевания. Субклиническая стадия характеризуется определенными кольпоскопическими, цитологическими и гистологическими признаками, однако для диагности-

ки трудна, поскольку визуально обычно не определяется. Клиническая (манифестная) стадия в виде экзофитных кондилом или инвазивного рака отличается наличием симптомов и возможностью диагностировать заболевание без дополнительных методов исследований [1, 2, 4, 6]. К участкам с клиническими и субклиническими проявлениями болезни могут прилежать ткани с латентным инфицированием, что способствует рецидивированию при использовании только деструктивных методов. Как известно, реактивация ПВИ может происходить многократно, причем как моноинфекция, так и на фоне нарушений микобиоценоза, вовлекая в патогенез системы интерферона (ИФН) и каскада цитокинов [1—3]. Развивается дисбаланс в клеточном звене, снижается иммунорегуляторный индекс. Факторы неспецифического иммунитета характеризуются значительным повышением относительного содержания популяции естественных клеток-киллеров с недостаточной функциональной активностью. В связи с этим наиболее перспективным считается комбинированный подход, когда локальное удаление кондилом проводят на фоне системного противовирусного и иммуномодулирующего лечения. Однако во многих случаях терапия бывает мало эффективна, так как не приводит к элиминации возбудителя. Все вышеизложенное диктует поиск новых высокоэффективных и безопасных препаратов. Особый интерес представляет Аллокин-альфа противовирусное, иммуномодулирующее средство природного происхождения, действующим веществом которого является цитокиноподобный пептид аллоферон-1. При подкожном введении препарат индуцирует синтез эндогенных ИФН и активирует системы естественных клеток-киллеров.

Цель настоящего исследования — определение эффективности Аллокина-альфа в лечении больных ПВИ гениталий.

Материалы и методы

Обследованы 60 пациентов (37 женщин и 23 мужчины) в возрасте от 18 до 40 лет) с ПВИ гениталий. Давность заболевания

| Результат лечения | Результаты терапии | | | |
|-----------------------|--------------------|------|----------------|------|
| | Группа больных | | Группа больных | |
| | 1-я (n = 30) | | 2-я (n = 30) | |
| | абс. | % | абс. | % |
| Рецидив | 2 | 6,6 | 10 | 33,3 |
| Клиническая ремиссия | 28 | 93,4 | 20 | 66,7 |
| Лабораторная ремиссия | 26 | 86,6 | 15 | 50 |
| Без эффекта | 0 | 0 | 7 | 23,3 |
| Ухудшение | 0 | 0 | 0 | 0 |

составила от 10 до 24 мес. Все больные, включенные в исследование, имели жалобы на зуд в области высыпаний.

Верификацию диагноза ПВИ проводили на основании генодиагностического исследования — полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с определением вирусной нагрузки и типированием ДНК ВПЧ.

Исследованию подвергали клинический материал: у женщин — из уретры, цервикального канала, шейки матки, влагалища, нижнего отдела прямой кишки, кожи и слизистых наружных половых органов; у мужчин — из уретры, при наличии показаний — из нижнего отдела прямой кишки, кожи и слизистых наружных половых органов.

На протяжении исследования проведено пять визитов к врачу, включающих осмотр кожи и слизистых гениталий во время лечения 2 раза, далее через 30 и 60 и 90 дней после лечения и лабораторным контролем (60-е и 90-е сутки лечения).

Объективные признаки ПВИ на коже и слизистых определяли с учетом интенсивности проявлений вегетаций.

Оценка общей клинической эффективности терапии включала степень уменьшения субъективных (зуд) и объективных клинических симптомов (количество и размер кондилом), увеличение длительности ремиссии. Использовали следующую шкалу оценки эффективности: 1 — отсутствие эффекта; 2 — слабая эффективность; 3 — умеренная; 4 — выраженная.

В ходе исследования больных разделили на две группы. В 1-й группе (n = 30) проводили комплексное лечение, во 2-й (n = 30) — стандартное. В 1-й группе назначили Аллокин-альфа в дозе 1 мг подкожно через день, на курс 6 инъекций. Перед применением препарат растворяли в 1 мл физиологического раствора. После 3 инъекций проводили лазерную деструкцию кондилом. Во 2-й группе назначили только лазерную деструкцию.

Результаты

При осмотре у всех больных обнаруживали мягкие папилломатозные фиброэпителиальные разрастания, напоминающие цветную капусту, в области головки полового члена, внутреннего листка крайней плоти, малых половых губ, входа во влагалище. Перед началом исследования, после 3 инъекций Аллокина-альфа (через 6 дней) и после окончания лечения у всех больных произвели подсчет элементов. До лечения зарегистрировали 15—43 элементов.

При исследовании соскобов из урогенитального тракта при помощи ПЦР и ПЦР-РВ у всех больных выделили ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска в клинически значимом титре. При этом у 3 женщин обнаружили 5 типов вирусов, у 24 — 4, у 15 — 2 типа и у 18 — 1 тип. Наиболее часто выделяли 16-й тип (n = 49), 52-й тип (n = 40), 33-й тип (n = 28).

В 1-й группе (на фоне применения Аллокина-альфа) отмечали исчезновение зуда в области высыпаний все больные: 17 — после 1-й инъекции, 8 — после 2-й, 5 — после 3-й.

На 5—6-е сутки зарегистрировали снижение количества кондилом у 24 больных: мелкие формы регрессировали, часть крупных уменьшалась в размере. Таким образом, применение Аллокина-альфа оценили как выраженно эффективное за счет полного регресса субъективных ощущений патологического процесса и эффективное — регресс большей части высыпных элементов. Без эффекта (отсутствие положительной динамики в течение процесса на протяжении всего лечения) от лечения больных не было. Оставшиеся вегетации были удалены. Период заживления занял 5—7 дней. При осмотре кожи и слизистых через 1 мес после лечения клинических проявлений ПВИ не наблюдали. Все пациенты указали на положительный результат от проводимой терапии, что выражалось в повышении качества жизни. Необходимо отметить, что ни у одного пациента побочных явлений и аллергических реакций не зарегистрировали.

Во время лабораторного контроля в период 60 дней после лечения ДНК ВПЧ в клинически малозначимом титре в соскобах из урогенитального тракта определили у 3 больных.

Во 2-й группе удаление вегетаций проводили на фоне зуда. Период заживления занял 10—14 дней. Через 1 мес после лечения рецидив наблюдали у 7 пациентов. Через 60 дней после терапии ДНК ВПЧ в соскобах из урогенитального тракта определили у 17 больных (в клинически значимом титре у 8).

При осмотре больных через 90 дней после проведенного лечения в 1-й группе ремиссию ПВИ наблюдали у 28 больных, во 2-й — у 20. В соскобах из урогенитального тракта ДНК ВПЧ определили у 4 больных из 1-й группы (в клинически малозначимом титре у 2, значимом — у 2) и у 15 из 2-й группы (в клинически малозначимом титре у 5, значимом — у 10; см. таблицу).

Выводы

Таким образом, Аллокин-альфа отличается высоким противовирусным действием: на фоне применения препарата отмечено уменьшение количества вегетаций у 24 больных. Через 90 дней после комплексной терапии ДНК ВПЧ не обнаружили у 26 (86,6%) из 30 пациентов, тогда как после стандартного лечения хирургическим лазером — у 15 (50%) из 30. Клиническую ремиссию отметили у 28 (93,3%) из 30 больных и 20 (66,6%) из 30 соответственно. Ни у одного больного в процессе применения Аллокина-альфа не зарегистрировали нежелательных побочных явлений или аллергических реакций. Полученные результаты позволяют рассматривать Аллокин-альфа как эффективный препарат для лечения ПВИ и рекомендовать его широкое внедрение в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция. Клиника — диагностика — лечение: Пособие для врачей. — М.: Русский врач; 2005.
2. Сафронникова Н.Р., Мерабишвили В.М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции: Пособие для врачей. — СПб.; 2006.
3. Черныш С.И., Сафронникова Н.Р., Серебряная Н.Б. // Terra Medica Nova. — 2005. — №4. — С. 27—30.
4. Akgül B., Cooke J.C., Storey A. // J. Pathol. — 2006. — Vol. 208, N 2. — P. 165—175.
5. Chernysh S., Kim S.I., Bekker G. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99, N20. — P. 12628—12632.
6. Takakuwa K., Mitsui T., Iwashita M. et al. // J. Perinat. Med. — 2006. — Vol. 34, N 1. — P. 77—79.

Сведения об авторах:

Перламутров Ю. Н. — д-р мед. наук, проф.; Чернова Н. И. — канд. мед. наук, доцент (d.chernova@mail.ru).