

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И. Ю. КУЗЬМИНА<sup>1</sup>, О. И. КАЛИНОВСКАЯ<sup>1</sup>, О. А. КУЗЬМИНА<sup>1</sup>, В. А. ФЕДОРЧЕНКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харьковский национальный медицинский университет,

<sup>2</sup> КУЗ «Харьковский областной клинический перинатальный центр»

**Проведен анализ результатов лечения рецидивирующей папилломавирусной инфекции в комплексной терапии остроконечных кондилом аногенитальной локализации с учетом механизмов развития и звеньев патогенеза данного заболевания. Установлено, что помимо криодеструкции кондилом при помощи жидкого азота в комбинации с назначением противовирусных и иммуномодулирующих средств целесообразно использование комбинированного растительного анкопротектора индол-Ф<sup>®</sup>, проявляющего выраженные вирусэлиминирующий и противорецидивный эффекты.**

*Ключевые слова:* папилломавирусная инфекция, остроконечные кондиломы, терапия.

Инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека (ВПЧ), в настоящее время является одной из наиболее распространенных и социально значимых. За последнее десятилетие количество людей с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) гениталий увеличилось более чем в 10 раз, и ПВИ приобрела особую значимость в связи с ее высокой контагиозностью, широкой распространенностью и онкогенным потенциалом [1].

Манифестные проявления ПВИ (экзофитные формы) в области наружных половых органов, как правило, обусловлены серотипами ВПЧ низкого канцерогенного риска [2]. Сегодня ВПЧ рассматривается как этиологический фактор плоскоклеточного рака шейки матки [3–5]. Характерной особенностью данной патологии является поражение молодого контингента больных: максимальная заболеваемость ПВИ регистрируется в возрасте от 15 до 30 лет. Около 80% людей, ведущих половую жизнь, рано или поздно инфицируются ВПЧ, в результате чего они болеют клинически выраженными формами инфекции либо становятся вирусоносителями [6].

На фоне роста манифестных проявлений ПВИ число рецидивов этого заболевания не уменьшается, поскольку ни один из современных методов терапии не гарантирует полного выздоровления. После лечения инфекции рецидивы заболевания возникают не менее чем у 20–30% больных [3].

ПВИ чрезвычайно сложна для диагностики и терапии, так как требует длительного и многостороннего обследования с последующим дорогостоящим лечением половых партнеров. Особенно трудна для диагностики латентная форма ПВИ, при которой морфологических изменений в тканях, как правило, не выявляют. Более чем у 15% практически здоровых женщин при обследовании в шейке матки обнаруживается ВПЧ, хотя клиническая симптоматика заболевания отсутствует [4].

Наиболее характерным проявлением ПВИ служат остроконечные (экзофитные) кондиломы —

разрастания на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, шейки матки, перианальной области, которые в большинстве случаев бессимптомны на начальных стадиях своего развития (рис. 1). В дальнейшем кондиломы растут и увеличиваются в размерах, сдавливают уретру и анальное отверстие, закрывают вход во влагалище. Мацерация и микротравмы в области поражения способствуют развитию воспаления [5].

Резистентность генитальной ПВИ к лечению во многом обусловлена этиологией и патогенезом инфекции, ведущую роль в котором играет иммунодефицит [7]. Характер иммунных нарушений в каждом конкретном случае заболевания может иметь свои особенности в зависимости от исходного состояния организма (иммунодефицит, сопутствующие заболевания, гормональный фон, возраст и т. д.). На фоне иммунных нарушений ВПЧ переходит в персистентное состояние, длительное существование которого инициирует развитие вторичного иммунодефицита. Манифестные проявления ПВИ у женщин нередко сопровождаются угнетением интерфероногенеза [8]. Со снижением уровня интерферонов в генитальном секрете у женщин наблюдается персистенция ВПЧ, что зачастую становится причиной манифестации инфекции [9].

Применение современных молекулярно-генетических методов исследования позволяет дифференцировать около 100 типов ВПЧ (рис. 2), разделить их по степени онкогенного риска и определить высокую канцерогенную активность ВПЧ 16, 18, 45-го типов [10].

В основе ПВИ-индуцированной иммуносупрессии лежат особенности строения ВПЧ, так как геном вируса представлен кольцевой двухцепочечной ДНК, которая разделена на три функционально активных региона: LCR (*long control region*), E (*early*) и L (*late*) [11].

Одной из причин низкой эффективности борьбы с этой инфекцией является недостаточный

уровень знаний многими врачами основ клинической вирусологии, иммунологии и фармакологии. Сформировавшаяся в последние годы тенденция к необоснованному и порой агрессивному лечению женщин, инфицированных ВПЧ, нередко приводит к отдаленным осложнениям [12]. Важным аспектом практической деятельности остается вопрос создания, апробации и внедрения в широкую лечебную практику новых, эффективных и безопасных антивирусных иммуноактивных средств.

При многообразии механизмов развития ПВИ необходимо учитывать все звенья патогенеза данного заболевания для выбора наиболее эффективного метода терапии. В этой связи метод лечения ПВИ должен сочетать в себе этиотропный, патогенетический и симптоматический подходы, а также не вызывать нежелательных побочных эффектов.

Внедрение в клиническую практику новых противовирусных препаратов — актуальное и перспективное направление в создании эффективных методологических подходов в борьбе с заболеваниями, вызванными ВПЧ. Однако частота рецидивов после проведенной терапии остается высокой (30–70%), что обуславливает необходимость всестороннего изучения особенностей этиологии и патогенеза и поиска новых эффективных методов профилактики и лечения данного заболевания [12].

По данным современной литературы, природное соединение индол-3-карбинол (IЗС) является единственным патогенетическим средством для лечения заболеваний, ассоциированных с ПВИ [13]. IЗС существенно снижает иммуносупрессивные функции ВПЧ и создает благоприятный фон для лечения ВПЧ-инфекции иммунокорректирующими препаратами.

Нами предпринята попытка оценить клиническую эффективность диетической добавки индол-Ф® («Фармаком», Украина), имеющей в своем составе IЗС, в комплексной терапии остроконечных кондилом аногенитальной локализации. Индол-Ф® является комбинированным растительным онкопротектором, в состав которого входят: IЗС — 90 мг, смесь овощей семейства крестоцветных — 238 мг, экстракт брокколи — 10 мг и витамин С — 50 мг.

Поводом для исследования послужили опубликованные сведения о результатах исследований специфической эффективности IЗС при раке шейки матки, а также в отношении клеточных культур ВПЧ-индуцированных дисплазии и цервикальной карциномы [13].

В экспериментальных исследованиях, проводившихся ранее некоторыми учеными, было установлено, что IЗС не только избирательно ингибирует гормонозависимую экспрессию гена E7, но и вызывает апоптоз клеток, инфицированных ВПЧ [14].

IЗС нормализует метаболизм эстрогена, препятствует образованию 16- $\alpha$ -гидроксиэстрона, повышение концентрации которого является

диагностическим критерием риска развития эстрогензависимых опухолей [14].

IЗС препятствует образованию патологического метаболитического 16- $\alpha$ -дидроксиэстрона, стимулирующего клеточную пролиферацию, блокирует процессы проведения патологических сигналов, поступающих через рецепторы от ростовых факторов и цитокинов с поверхности клетки к ядру, участвует в индуцировании апоптоза опухолевых клеток.

IЗС блокирует синтез белка E7 ВПЧ, останавливает пролиферацию ВПЧ-инфицированных эпителиальных клеток, индуцирует их апоптоз, препятствуя фосфорилированию цитоплазматических белков — участников каскадной передачи, активируемой эпидермальным фактором роста, а также блокирует действие факторов роста и цитокинов, стимулирующих пролиферацию тканей.

Целью данной работы было установление эффективности диетической добавки индол-Ф® в комплексном лечении аногенитальных кондилом — клинических форм ПВИ — с целью повышения эффективности проводимой терапии и снижения рецидивов.

Проведено обследование 120 женщин, средний возраст которых составлял  $21 \pm 1,8$  года, с отроконечными кондиломами наружных половых органов, вызванных ВПЧ 6/11 типов.

При расспросе и сборе анамнеза практически у всех пациенток выявлялись признаки вторичного иммунодефицита. У 12 (10%) больных температура тела эпизодически повышалась до субфебрильной, 24 (20%) обследованных отметили частые простудные заболевания (более 4 раз в год), выраженный вегетоастенический синдром.

Практически у всех пациенток с ПВИ имелись те или иные нарушения вагинальной микрофлоры, проявляющиеся в снижении числа лактобактерий, наличии избыточного количества условно-патогенных микроорганизмов, воспалительной реакции, что выражалось в повышенном количестве лейкоцитов.

Перед началом терапии ВПЧ все обследованные получили лечение по поводу инфекций, передаваемых половым путем, с учетом выделенных возбудителей. После такого лечения и дисбиотических процессов во влагалище всем пациенткам проводилось восстановление микробиоценоза влагалища с помощью препарата «Бифидумбактерин» интравагинально 1 раз в сут (на ночь) в течение 10 дн под контролем восстановления чистоты влагалищного секрета.

После установления окончательного диагноза всем больным было назначено лечение: криодеструкция кондилом при помощи жидкого азота в комбинации с иммунотропной терапией, в том числе с использованием интерферонов и индукторов интерферона (имуномакс 200 ЕД парентерально однократно в 1, 2, 4, 6, 8, 10-е сут после криодеструкции).

Криодеструкция проводилась с помощью криохирургического аппарата «Криотон-3» (Украина). После деструктивных методов лечения назначался препарат «Панавир-гель» (0,002%) для наружного применения в виде аппликаций на зоны деструкции, а также в виде вагинальных орошений с последующей постановкой тампона на 3 ч 1 раз в сут в течение 2–3 нед.

В результате дальнейшего наблюдения в течение 4–6 мес было установлено, что у 54 (45%) женщин проведенная терапия не имела ожидаемого успеха: у них возникали рецидивы заболевания, регистрировались ВПЧ-положительные результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР). При рецидивах заболевания пациентки проходили курс повторного лечения.

Женщины с рецидивами заболевания в зависимости от его клинической формы были распределены на 2 группы: первую составили 26 пациенток с клинически выраженным течением ПВИ, вторую – 28 больных с бессимптомным вирусоносительством ВПЧ. Клинически выраженные формы ПВИ при рецидиве заболевания проявлялись видимыми невооруженным глазом кондиломами, при бессимптомном течении их можно было обнаружить только при кольпоскопии и при цитологическом или гистологическом исследовании.

Каждую группу в зависимости от схемы повторного лечения разделили на подгруппы А и Б. Пациенток в подгруппах А продолжали лечить по общепринятым схемам: комплексная терапия включала сочетание локальной деструкции кондилом и измененного эпителия (методом криотерапии) с назначением противовирусных и иммуномодулирующих средств. В данном исследовании использовался противовирусный препарат «Панавир», который использовали по схеме: 0,004%-ный раствор 5 мл внутривенно струйно с интервалом 48 ч, 3 инъекции, затем последующие 2 инъекции с интервалом 72 ч. Характерными особенностями спектра противовирусной активности панавира являются ингибирование синтеза вирусных белков, повышение жизнеспособности клеток в присутствии вирусов и снижение титров вирусов в культуре клеток [15].

В подгруппах Б терапия больным проводилась по тем же схемам с дополнительным назначением индола-Ф® по 2 капс. (400 мг) 2 раза в день в течение 3 мес. В ходе повторного динамического наблюдения за пациентками оценивали эффективность терапии по параметрам иммунного статуса через 3 и 6 мес от начала лечения, ПЦР-тестирования слизистых оболочек урогенитального тракта в местах видимого или предполагаемого ВПЧ-поражения (передний и задний своды влагалища, уретра) через 3, 6, 9 и 12 мес, а также по частоте рецидивов кондиломатоза в течение 1 года.

Критериями излеченности считали исчезновение признаков инфекции: отсутствие кондилом, атипического эпителия, элиминацию ВПЧ.

При статистической обработке полученных данных использовались параметрические и непараметрические методы (критерии Стьюдента, Уилкоксона, Краскелла – Уоллеса, Манна – Уитни).

У всех пациенток с клиническими формами ПВИ после проведенного курса комбинированной терапии наблюдался регресс высыпаний на коже наружных половых органов и слизистых оболочках. Все женщины отмечали исчезновение зуда, жжения в области половых органов, выделений из половых путей (белей). При лечении распространенных форм инфекции эпителизация покровов после удаления образований наступала на 7–10-е сут (в зависимости от размеров дефекта).

Анализ результатов исследования позволил установить, что добавление к общепринятой схеме лечения индола-Ф® оказало существенное положительное влияние на процесс выздоровления как больных с резистентными формами остроконечных кондилом гениталий, так и вирусоносителей. Эффект препарата заключался в статистически значимом снижении частоты рецидивов заболевания и предупреждении их возникновения у пациенток при клинически выраженных формах заболевания и вирусоносительстве соответственно (табл. 1).

В течение первых 3 мес от начала приема индола-Ф® рецидивы инфекции у пациенток с бессимптомным вирусоносительством ВПЧ прекратились и в дальнейшие сроки наблюдения не отмечались. Рецидивы в группе больных, не получавших индол-Ф®, возникали вплоть до окончания периода наблюдения (12 мес).

Противорецидивный эффект диетической добавки индол-Ф® объясняется его «ВПЧ-элиминирующим» свойством, проявившимся уже в ранние сроки наблюдения: по данным ПЦР через 3 мес от начала лечения в комплексе с индолом-Ф® число ВПЧ-положительных больных в группе с клинически выраженной формой ПВИ было в 2 раза меньше, чем в группе без применения индола-Ф®.

Действие препарата было пролонгированным, так как через 6 мес от начала лечения (3 мес после окончания приема индола-Ф®) в соответствующих обследуемых группах практически полностью отсутствовали случаи выявления ВПЧ в слизистой оболочке урогенитального тракта, а через 9 и 12 мес не обнаруживались вовсе, в то время как у многих пациенток, не принимавших индол-Ф®, ДНК ВПЧ типов 6/11 регистрировалась вплоть до 12 мес от начала лечения (табл. 1).

В результате проведенной терапии уже через 10–14 дн у большинства женщин нормализовалась температура тела, уменьшились проявления астении, регистрировались положительные сдвиги в иммунограмме (через 2–3 мес после начала терапии), о чем свидетельствовала нормализация значений показателей фагоцитоза и клеточного гуморального иммунитета (CD4, показателей бластной трансформации лимфоцитов при стимуляции их *in vitro* фитогемаг-глобулином, соотношения

Таблица 1

## Показатели эффективности диетической добавки индол-Ф® в комплексной терапии пациенток с остроконечными кондиломами аногенитальной области и вирусоносителей

Показатель		Первая группа, n = 26		Вторая группа, n = 28	
		A, n = 13	Б, n = 13	A, n = 13	Б, n = 15
Среднее число рецидивов в течение 1 года после лечения		4,75±0,5*	1,0±0,1	2,75±0,2	—
через 3 мес	число ВИЧ-позитивных пациенток (после начала лечения)	8*	4	4*	—
через 6 мес		6*	—	3	—
через 9 мес		4	—	2	—
через 12 мес		1	—	2	—

\* Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона) по сравнению с соответствующими показателями в подгруппах Б.

Таблица 2

## Характерные изменения иммунного статуса больных остроконечными кондиломами аногенитальной области и вирусоносителей при комплексном лечении с применением индола-Ф® (M±m)

Наиболее часто изменяемые параметры иммунного статуса (после начала лечения)		Первая группа, n = 26		Вторая группа, n = 28	
		A, n = 13	Б, n = 13	A, n = 13	Б, n = 15
CD16 (г/л)	До лечения	0,15±0,02*	0,14±0,02*	0,31±0,03	0,29±0,02
CD4/CD8		0,76±0,11*	0,78±0,10*	1,44±0,09	1,41±0,10
CD16 (г/л)	Через 3 мес от начала лечения	0,17±0,03*	0,21±0,04	0,27±0,02	0,30±0,02
CD4/CD8		0,84±0,12*	1,38±0,14	1,45±0,12	1,42±0,13
CD 16 (г/л)	Через 6 мес от начала лечения	0,19±0,03*	0,31±0,04	0,29±0,03	0,27±0,02
CD4/CD8		0,96±0,13*	1,57±0,13	1,44±0,11	1,50±0,14

\* Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ,  $t$ -тест) по сравнению с соответствующими показателями у доноров: CD16 = 0,28±0,02 г/л; CD4/CD8 = 1,62±0,09; M – среднее значение; m – ошибка среднего значения.

иммунорегуляторных клеток CD4/CD8; тенденция к нормализации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и уровня IgM).

Снижение вирусной нагрузки, очевидно, повлияло на динамику показателей активности иммунной системы, свидетельствующую в пользу более ранней и полной нормализации под влиянием комплексной терапии с применением индола-Ф® по сравнению с соответствующими значениями у пациенток второй группы (табл. 2). При этом наиболее значимые изменения претерпевали показатели содержания лимфоцитов CD16 и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, которые у пациентов, принимавших индол-Ф®, статистически значимо не отличались от нормы уже через 3 мес от начала лечения. У больных, не принимавших индол-Ф®, нормализации этих показателей не было зарегистрировано даже к исходу 6 мес после начала лечения. Примечательно, что добавление препарата в схему терапии ВПЧ-носителей не отразилось на изученных параметрах иммунного статуса, что свидетельствует о его высокой избирательной активности.

Таким образом, в комплексном лечении больных с рецидивирующими, клинически выраженными

ми формами ПВИ гениталий, ассоциированными с ВПЧ типов 6/11, а также вирусоносителей ВПЧ данных типов целесообразно использование диетической добавки индол-Ф®, обладающей выраженными вирус-элиминирующим и противорецидивным эффектами. Представленный клинический материал свидетельствует о том, что применение индола-Ф®, препарата с широким спектром противовирусного и противоопухолевого действия, является перспективным и необходимым для решения проблемы распространения и осложнений вирусных урогенитальных инфекций, в частности ПВИ генитальной локализации. Учитывая высокий онкогенный потенциал ВПЧ у женщин, индол-Ф® следует рассматривать также как средство профилактики пролиферативных процессов.

Назначение негормонального препарата индол-Ф® является патогенетически обоснованным и безопасным вариантом фармакотерапии больных с папилломавирусной инфекцией. Комплексное применение индола-Ф® в сочетании с противовирусными средствами, иммуномодуляторами и деструктивной терапией служит гарантией выздоровления и отсутствия рецидивов заболевания.

## Список литературы

1. *Адаскевич В. П.* Заболевания, передаваемые половым путем / В. П. Адаскевич.— Витебск: Изд-во ВМУ, 1997.— С. 173–175.
2. Лечение и профилактика проявлений папилломавирусной инфекции урогенитального тракта / В. А. Аковбян, А. С. Анкирская, И. И. Богатырева [и др.] // ЗППП.— 1996.— № 1.— С. 73–75.
3. *Андреев А. И.* Возможности цитологического и гистологического методов исследования в диагностике плоских кондилом шейки матки / А. И. Андреев // Акушерство и гинекология.— 1990.— № 2.— С. 35–38.
4. *Биткина О. А.* Заболевания, вызываемые вирусом папилломы человека: учеб. пособ. для студентов и врачей / О. А. Биткина, Р. Д. Овсяникова.— М.: Медицинская книга, 2004.— 40 с.
5. *Киселев В. И.* Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. И. Киселев.— М.: Димитрейд График Групп, 2004.— 184 с.
6. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: руководство для практикующих врачей / А. А. Кубанова, В. И. Кисина, Л. А. Блатун [и др.].— М.: Литтерра, 2005.— С. 579–585.
7. *Аполихина И. А.* Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И. А. Аполихина.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.— С. 109.
8. *Дубенский В. В.* Урогенитальная папилломавирусная инфекция / В. В. Дубенский // Панавир в лечении вирусных инфекций; под ред. В. И. Сергиенко.— М., 2005.— С. 111–141.
9. Папилломавирусная инфекция — клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей / В. А. Молочков, В. И. Киселев, И. В. Рудых, С. Н. Шербо.— М.: «Мирада Вива», 2005.— 32 с.
10. *Прилепская В. Н.* Фоновые заболевания шейки матки: патогенез, диагностика, лечение / В. Н. Прилепская, Т. А. Фокина // Акушерство и гинекология.— 1990.— № 6.— С. 3–7.
11. Европейский курс по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ: рекомендации для врачей общей практики по диагностике и лечению аногенитальных бородавок / Г. Ван-Крог, С. Дж. Н. Литец, Г. Гросс [и др.] // Инфекции, передаваемые половым путем.— 2001.— № 1.— С. 5–13.
12. Латентная папилломавирусная инфекция шейки матки, обусловленная ВПЧ 16 и 18 типов / Ю. Н. Кузнецова, Н. М. Герасимова, Л. К. Глазкова, Н. П. Евстигнеева // Инфекции, передаваемые половым путем.— 2003.— № 2.— С. 31–34.
13. *Киселев В. И.* Исследование специфической активности индол-3-карбинола в отношении клеток, инфицированных вирусом папилломы человека / В. И. Киселев, О. И. Киселев, Е. С. Северин // Вопр. биол. мед. и фармацевт. химии.— 2003.— № 4.— С. 28–32.
14. *Бухарина Е. В.* Эффективность препарата «Панавир» в комплексном лечении папилломавирусной инфекции / Е. В. Бухарина // Панавир в лечении вирусных инфекций; под ред. В. И. Сергиенко.— М., 2005.— С. 148–150.
15. Инфекции, передаваемые половым путем: учеб.-метод. пособ.; под ред. Н. Г. Короткого, В. Ю. Унжуху.— М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2006.— 110 с.

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ РЕЦИДИВУЮЧОЇ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

І. Ю. КУЗЬМІНА, О. І. КАЛІНОВСЬКА, О. О. КУЗЬМІНА, В. О. ФЕДОРЧЕНКО

Проведено аналіз результатів лікування рецидивуючої папіломавірусної інфекції в комплексній терапії загострених кондилом аногенітальної локалізації з урахуванням механізмів розвитку і ланок патогенезу цього захворювання. Встановлено, що окрім кріодеструкції кондилом за допомогою рідкого азоту в комбінації з призначенням противірусних і імуномодулюючих засобів доцільне використання комбінованого рослинного онкопротектора індол-Ф<sup>®</sup>, що виявляє виражені віруселімінуючий і протирецидивний ефекти.

*Ключові слова:* папіломавірусна інфекція, загострені кондиломи, терапія.

### MODERN ASPECTS OF COMPLEX THERAPY TO BE RECURRENT PAPILLOMATOUS VIRAL INFECTION

I. U. KUZMINA, O. I. KALINOVSKAYA, O. A. KUZMINA, V. O. FEDORCHENKO

The results of treatment of recurrent papillomatous viral infection (PVI) in complex therapy of pointed condylomas of anogenital location are analyzed taking into account the mechanisms of development and links of pathogenesis of this disease. It was established that besides cryodestruction of condylomas with liquid nitrogen in combination with antiviral drugs and immunomodulators it is reasonable to use of Indol-F<sup>®</sup> producing expressed virus-eliminating and antirecurrent effects.

*Key words:* papillomatous viral infection, pointed condylomas, therapy.

Поступила 16.01.2014

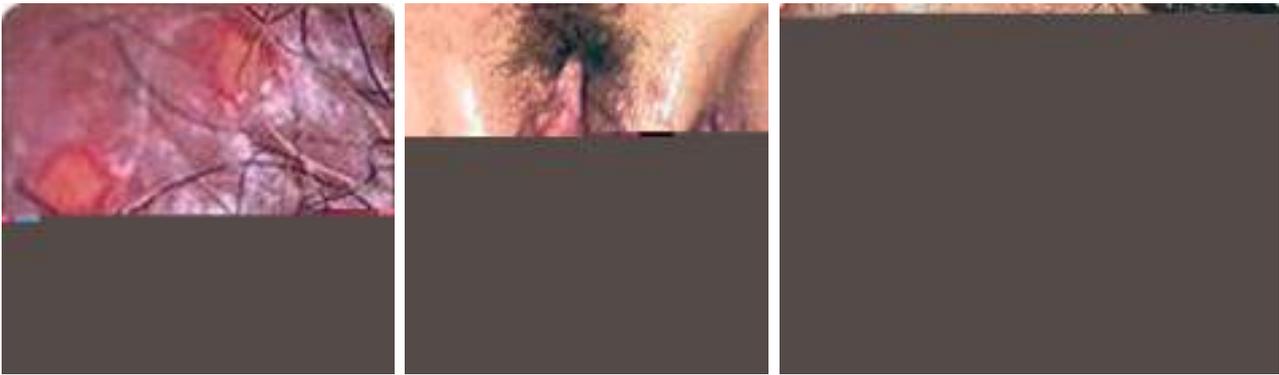
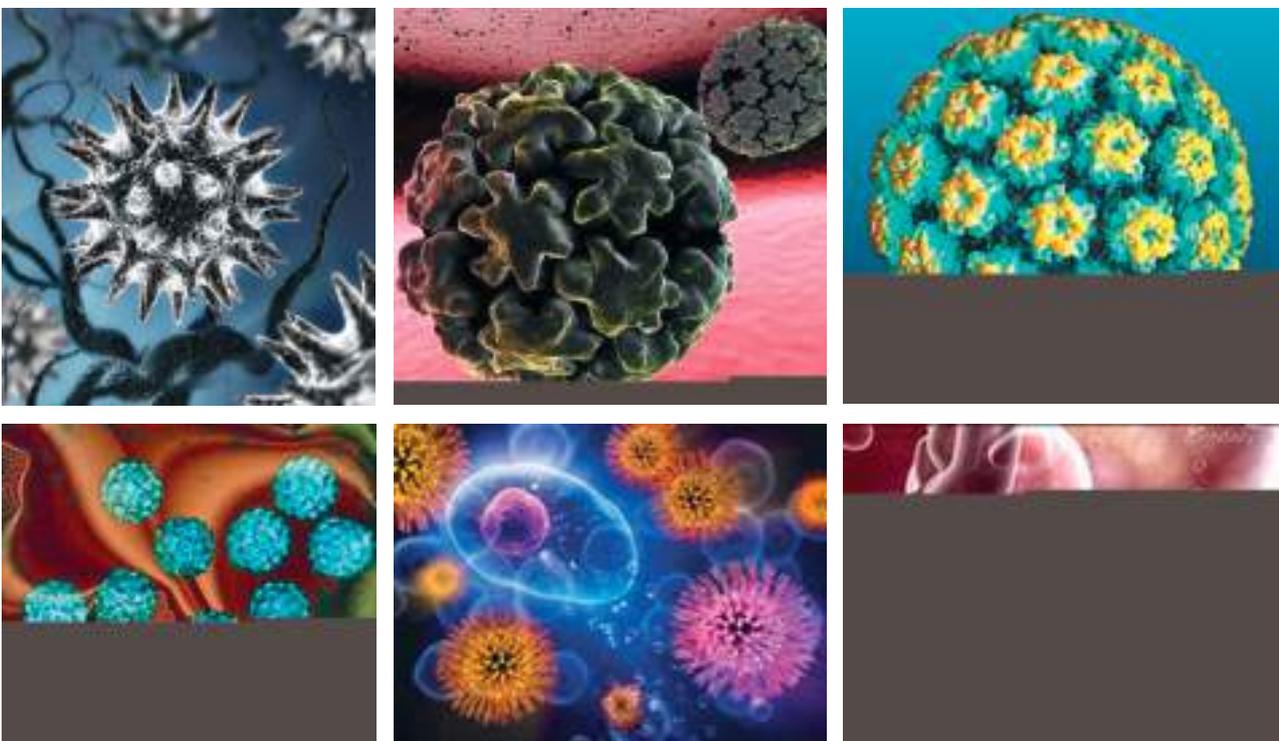


Рис. 1. Остроконечные (экзофитные) кондиломы наружных половых органов (поражения покровного эпителия и слизистых оболочек, вызываемые вирусом папилломы человека)



www.imj.kh.ua

Рис. 2. Различные типы вирусов папилломы человека