3. При наблюдении за больными в течение 2 месяцев после комплексного лечения ремиссия (отсутствие новых вегетаций и ДНК ВПЧ) у 29 человек.

4. Ни в одном случае в процессе применения Панавира не зарегистрировано нежелательных побочных явлений или аллергических реакций.

Высокая клиническая эффективность и безопасность, хорошая переносимость и комфортность использования суппозиториев Панавир, отмеченные у абсолютного числа пациентов, позволяют рекомендовать препарат к широкому применению в терапии ПВИ.

Литература

1. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин // - М. - 2002. - 109 с.
2. Багирова М.Ш., Коршунова О.В., Кафарская Л.И., Минкина Г.А. Микрофлора генитального тракта у больных с папилломавирусной инфекцией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - № 3. - 1995. - С. 113-116.
3. Дубенский В.В., Кузнецов В.П., Беляев Д. Л. и соавт. Препараты интерферона в комплексном лечении остроконечного кондиломатоза // Мат. сборника Актуальные вопросы современной вирусологии. - Екатеринбург. - 2005. - С. 89-93.
4. Дубенский В.В. Вторичные иммунодефицитные состояния при вирусных и бактериальных урогенитальных инфекциях и методы их коррекции // Тезисы докл. 2-го междисциплин. симп. Новое в дерматовенерологии, андрологии, гинекологии. - Москва. - 2007. - С. 24.
5. Дубенский В.В. Урогенитальная папиллома-вирусная инфекция (обзор литературы) // РЖКВБ. – 2000. - №5. – С. 50-55.
6. Дубенский В.В., Редько Р.В., Дубенский Вл.В. Проблемы диагностики и лечения новообразований мочеиспускательного канала у больных с урогенитальными инфекциями // РЖКВБ. – 2001. №5. – С. 11-12.
7. Дубенский В.В., Редько Р.В., Гармонов А.А. Возможности и эффективность применения радиоволновой хирургии в дерматовенерологии, косметологии и дерматоонкологии // Сборник научных трудов компании Майер Джей Экспо. – Москва. – 2004. – С. 111-112.
8. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки // - М. - 2004. - 179 с.
9. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папиллома-вирусная инфекция // Пособие для врачей. - М. - 2004. – 43 с.
10. Кулаков В.И. и др. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий женщин и их значение для скрининга рака шейки матки. Гинекология. 2000;1 (2): 4-8.
11. Роговская СИ. Папилломавирусная инфекция нижних отделов гениталий, клиника, диагностика, лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
12. Герасимова Н.М., Кунгуров Н.В. Эффективность и переносимость ПАНАВИРа при терапии вирусных инфекций урогенитального тракта (аногенитальные бородавки). 2005
13. Харит С.М. Профилактика папилломавирусной инфекции. // журнал «ПРАКТИКА ПЕДИАТРА», Вакцинопрофилактика. 05, 2008
14. Anerican Cancer Society Guidline for early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer O Clin 2002; 52: 342-62.
15. IARC cervix cancer screening meeting, 20-27, 2004.
16. Singer A. Preinvasive cervical lesions Book of abstracts, HPV conference, Hannover, Lune 2-5, 2005.
17. G. Dubin Enhanced Immunogenicity of a Candidate Human Papillomavirus (HPV) 16/18 L1 Virus Like Particle (VLP) Vaccine with Novel AS04 adjuvant in Pre-teens/ Adolescents (submitted, 2005)
18. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al.. Lancet 2006;367: 1247-55.
19. Roden R, Wu T-C. Expert Rev Vaccines. 2003;2: 495-516.
20. Stanley MA. Expert Rev Vaccines. 2003;2: 381-9.
21. American Cancer Society. Available at: http://www.cancer.org. Accessed March 30, 2006.
22. Herrero R, Castellsagu_ X, Pawlita M, et al. J Natl Cancer Inst. 2003;95: 1772-83.
23. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, et al. J Virol. 2004;78: 11451-60.

Опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» №1 март 2010 г.

Современные подходы в терапии пациентов с папилломавирусной инфекцией гениталий.

Перламутров Ю.Н., д.м.н., профессор; Чернова Н.И., к.м.н.
МГМСУ 2010

Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – чрезвычайно распространенная инфекция, преимущественно передаваемая половым путем. Эпидемиологические аспекты заболевания разноречивы. Частота папилломавирусной инфекции (ПВИ) в странах Европы по разным авторам колеблется от 6 до 47%, в Америке – от 1 до 90%, что определяется, безусловно, методами исследования и спецификой изучаемой популяции. В отечественной литературе имеются данные об изучении выявляемости ПВИ среди различных слоев населения, которые варьируют от 56% среди пациенток с патологией шейки до 95% среди больных инфекциями, передаваемыми половым путем. ВПЧ представляет собой одну из самых распространенных в мире групп вирусов, поражающих кожу и слизистые оболочки организма. Выявлено более 120 типов ВПЧ. Семейство состоит из вирусов «низкого онкогенного риска», связанных с доброкачественными новообразованиями, например бородавками и папилломами, и вирусов 16 и 18 «высокого онкогенного риска», вызывающих онкологические заболевания шейки матки в 80% случаев. Это второе по частоте злокачественное заболевание у женщин в возрасте до 45 лет после рака молочной железы. В Америке, была проведена оценка сокращения продолжительности жизни при раке шейки матки, примерно на 26,1 лет [23].

В ряде исследований выдвигалась гипотеза о том, что ВПЧ играет определенную роль в развитии других онкологических заболеваний, включая злокачественные новообразования в полости рта и заднем проходе. Реализации злокачественных заболеваний способствуют в первую очередь снижение иммунитета. Конечно, не у всех инфицированных ВПЧ развивается рак.

Доминирующим кофактором, способствующим развитию ВПЧ-инфекции, является сексуальная активность, которая сопряжена с инфицированием сексуальных партнеров в 60%. [8,9,12,15,17]. Кроме количества сексуальных партнеров, возможно влияние анальных актов, которые вызывают снижение местного иммунитета, а также ранний возраст полового дебюта до 16 лет.

Кроме поражения аногенитальной сферы у людей практикующих оральный секс возможны поражения в виде папилломатозов гортани, трахеи и бронхов [1,16,17,18]. При этом орально-генитальные контакты являются ведущим путем передачи вируса папилломы человека в полости рта [5,22,23]. Аспирация цервикального и вагинального отделяемого в родах, может приводить к развитию у новорожденных и детей младшего возраста, респираторных папилломатозов (с поражением гортани, трахеи и бронхов) [5,9]. Триггерными факторами для рецидивирования папилломавирусной инфекции кроме сексуального поведения могут быть: использование в практике половых отношений нетрадиционного секса, микротравмы, гормональные нарушения, проявляющиеся недостаточностью лютеиновой фазы, гипо- и авитаминозы, наличие герпес вирусной инфекции, кандидоза, бактериального вагиноза в анамнезе, курение, прием антибиотиков [7,8]. Последние факторы, (курение и микст-инфекция), также негативно влияют на результат терапии, сокращая межрецидивный период. Наряду с внешними факторами: курение или ИППП, влияющими на развитие ПВИ, большое значение имеют врожденные особенности организма, в первую очередь – его иммунной системы.

Большое значение в противостоянии организма развитию ПВИ и связанных с ней патологических процессов в генитальном тракте придается иммунокомпетентным клеткам и гуморальным факторам, действующим как на системном, так и на локальном уровне. Одним из высокоэффективных неспецифических факторов противовирусной защиты организма является система интерферона.

В настоящее время к специфическим препаратам против ВПЧ можно отнести отечественный противовирусный препарат растительного происхождения панавир, который также оказывает иммуномодулирующее и регенерирующее действие и используется в комплексной терапии.

Согласно результатам исследований, панавир оказывает цитопротективное действие, существенно снижает инфекционную активность вирусов, модулирует синтез интерферона и повышает жизнеспособность инфицированных клеток. После однократной внутривенной инъекции отмечалось повышение уровня интерферонов 2,7-3 раза. Комбинированное использование препарата и деструктивных методов лечения способствует удлинению межрецидивного периода, прекращению вирусовыделения, в том числе при выявлении нескольких серотипов, включая высоко онкогенные 16 и 18 тип, со слизистых оболочек мочеполовых органов и уменьшению количества местных деструктивных воздействий [12].

Целью настоящего исследования явилось определение эффективности препарата панавир в суппозиториях, в комплексной терапии пациентов с ПВИ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 60 больных с рецидивирующей папилломавирусной инфекцией, в возрасте от 20 до 40 лет и давностью заболевания от 10 до 24 месяцев.

У всех больных были исключены другие ИППП.

ДНК ВПЧ диагностировали при помощи ПЦР с определением типов (с 6 по 70). Вирусную нагрузку определяли методом PCR real time.

Гамма-интерферон исследовали в крови, полученной из кубитальной вены.

Осмотр кожи и слизистых гениталий проводили 1раз в 5 дней.

Забор материала для лабораторных исследований проводился до и через месяц после окончания лечения.

Оценка объективных признаков ПВИ на коже и слизистых проводилась с учетом интенсивности проявлений вегетаций. До лечения отмечались множественные кондиломы с экзофитным ростом в области влагалища, нижней спайки, малых половых губ у женщин, на теле и на головке полового члена в ладьевидной ямке у мужчин.

Изучение эффективности, переносимости и безопасности препарата проводилось на основании исчезновения или уменьшения клинических проявлений, динамики показателей гамма-интерферона, наличия ДНК вируса после лечения при типировании методом ПЦР и длительности ремиссии.

Больные были разделены на 2 группы.

В группе №1 30 больным назначили панавир, после 3-й суппозитории использовали лазерную деструкцию.

Панавир применялся по схеме: по одному суппозиторию вводился ректально на ночь. Процедура повторялась через день, 5 суппозиторий на курс.

В группе №2 состоящей из 30 пациентов, терапия ПВИ проводилась при помощи лазерной деструкции.

Результаты

В результате исследовании соскобов из урогенитального тракта при помощи ПЦР и ПЦР real time у 60 пациентов ДНК ВПЧ в клинически значимом титре была идентифицирована у всех больных. Использовалась качественная методика, которая позволила выделить типы условно высокого (16,18,31,33,45), и низкого (6,11,42,43,44) онкогенного риска.

У 51 больного обнаруживались высокоонкогенные типы ВПЧ, у 9 пациентов низкоонкогенные типы, у 42 пациентов имелись сочетания разных типов ВПЧ.

При этом у 3 пациентов обнаружено 5 типов вирусов, у 24 больных 4 типа, у 15 пациентов 2 типа и у 18 исследуемых по 1 типу. Наиболее часто выделялись 16 тип в 49 случаях, 52 тип в 40, 33 тип в 28.

При оценке показателей гамма-интерферона до лечения выявлены нарушения у всех 60 больных с рецидивирующей папилломавирусной инфекцией.

Таблица №1 Показатели гамма-интерферона у пациентов с РПВИ

Показатели в МЕ/мл	ПВИ (п=60)	Норма
продукция лимфоцитами IFN-γ	12,3 ±1,86*	32,4 ± 5,9

* - p<0,05 по отношению к норме.

У всех пациентов 1 группы после проведенного курса комбинированной терапии с панавиром наблюдали регресс высыпаний на коже наружных половых органов и слизистых оболочках урогенитального тракта. Что делает очевидным позитивное влияние суппозиторий панавир в качестве противовирусного препарата. Его воздействие на пораженный вирусом папилломы эпителий приводило к уменьшению количества вегетаций. В группе №1 на фоне применения суппозиторий у 24 больных на 5-6 день отмечалось снижение количества кондилом: мелкие формы регрессировали, часть крупных уменьшались в размере. Репарация тканей наступила через 5-7 дней после удаления вегетаций.

Через месяц после лечения исследовали соскобы из урогенитального тракта для определения ДНК ВПЧ. Влияние суппозиторий панавир на частоту выявления ДНК ВПЧ представлено на таблице №2.

Таблица №2 Частота выделения ДНК ВПЧ из эпителия урогенитального тракта после терапии суппозиториями панавир + лазерная деструкция.

Срок лечения	Число больных	ВПЧ не выявлен	ВПЧ выявлен
До лечения	30	0	30 (100%)
После лечения через 30 дней	30	26	4 (13,33%)
После лечения через 60 дней	30	29	1 (3,33%)

Ректальное применение суппозиторий панавир, вызывало существенный сдвиг в характере продукции IFN-γ. Через месяц после терапии у пациентов в первой группы отмечены достоверные изменения показателей гамма-интерферона. Влияние суппозиторий панавир на динамику показателей ИНФ статуса представлено в таблице №3.

Таблица №3 Динамика показателей гамма-интерферона в группе №1 (терапия суппозиториями панавир + лазерная деструкция).

Показатели (МЕ/мл)	До лечения (п=30)	После лечения (п=30)	Норма
Продукция IFN-γ	12,4 ±2,7*	**26,3 ± 2,66****	32,4 ±5,9

* - p<0,05 по отношению к контролю.** - p<0,05 по отношению к исходным значениям до лечения.

Позитивные изменения в состоянии системы интерферонов в результате применения панавира, как противовирусного и иммуномодулирующего средства в комплексе с деструктивными методами терапии коррелировали с достоверным снижением частоты рецидивов ПВИ. При наблюдении за больными в период 60 дней после проведенного лечения в 1 группе (терапия суппозиториями панавир + лазерная деструкция) ремиссия наблюдалась у 29 пациентов.

Во второй группе репарация тканей наступила через 10-14 дней после удаления вегетаций.

При исследовании соскобов из урогенитального тракта при помощи ПЦР и ПЦР real taime через 28 дней после лечения ДНК ВПЧ в клинически значимом титре выделялась у 17 пациентов группы лазерной деструкции. Данные о частоте выявления ДНК ВПЧ методом ПЦР во 2 группе представлены в табл. №4.

Таблица №4 Частота выделения ВПЧ из эпителия урогенитального тракта после лазерной деструкции кондилом.

Срок лечения	Число больных	ВПЧ не выявлен	ВПЧ выявлен
До лечения	30	0	30(100%)
После лечения	30	13	17 (56,6%)

Через 28 дней после лазерной деструкции кондилом во 2 группе проведено исследование показателей гамма-интерферона, представленных в таблице №5.

Таблица №5. Показатели гамма-интерферона в группе лазерной деструкции.

Показатели (МЕ/мл)	До лечения (п=30)	После лечения (п=30)	Норма
Продукция лимфоцитами IFN-γ	12,5 ±2,5*	15 ± 4,6 **	32,4 ± 5,9

* - p<0,05 по отношению к контролю.** - p<0,05 по отношению к исходным значениям до лечения.

Как следует из данных, представленных в таблице, после удаления кондилом продукция лимфоцитами IFN-Y несколько увеличилась, но осталась ниже нормы. При наблюдении за больными в период 60 дней после проведенного лечения во 2 группе (лазерной деструкции) ремиссия наблюдалась у 20 больных. Полученные результаты позволяют думать о том, что нормализация интерферонпродуцирующей способности клеток крови является одним из важных факторов, определяющих успех терапии ПВИ.

Выводы:

1. Панавир обладает высоким противовирусным действием при ВПЧ, ассоциированного с несколькими серотипами, включая высокоонкогенные 16, 18 и 33 тип. Применение панавира в форме ректальных суппозиторий способствовало уменьшению количества вегетаций еще до деструкции у 24 больных и отсутствию выделения ВПЧ через месяц после проведенного лечения у 26 человек.
2. Использование суппозиториев способствовало повышению уровня гамма-интерферона у всех больных, получавших препарат.