

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

Федотов В. П., Проценко М. В.

*Запорожский государственный медицинский университет
Кафедра дерматовенерологии и косметологии с циклом дерматовенерологии
и эстетической медицины ФПО
Украина, г. Запорожье*

Ключевые слова: вирус, папиллома, кондилома, лечение, интерферон-альфа

Резюме: Статья содержит результаты лечения 30 женщин с остроконечными кондиломами, вызванными вирусом папилломы человека 6/11 типа, человеческим лейкоцитарным интерфероном-альфа. Эффективность терапии составила 93,3%, в отдаленном периоде рецидивы отсутствовали у 90% пациентов. Кратковременные побочные явления в виде гриппоподобного синдрома наблюдались у 6 пациентов. Осложнения не зарегистрированы.

Resume: The article contains the results of treatment of 30 women with genital warts caused by the human papillomavirus type 6/11 with human leukocyte interferon-alpha. The effectiveness of therapy was 93.3 per cent, in the long term relapses were absent in 90% of patients. Short-term adverse effects in the form of flu-like syndrome was observed in 6 patients. Complications are not registered.

Актуальность. Согласно статистике ВОЗ вирусом папилломы человека инфицировано 9-13% всего населения земного шара, что равняется приблизительно 630 млн. человек. Проблема диагностики и лечения этой инфекции привлекает внимание врачей различных специальностей: дерматологов, гинекологов, урологов, онкологов, патоморфологов, иммунологов, вирусологов. Объясняется это высокой контагиозностью и наблюдающейся тенденцией роста частоты данного заболевания, а также способностью некоторых типов вируса папилломы человека (ВПЧ) инициировать злокачественные процессы. [1] Выделяют разновидности ВПЧ низкого (6, 11, 42, 43, 44), среднего (31, 33, 35, 51, 52, 58) и высокого (16, 18, 45, 36) онкологического риска (11,12).

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к семейству паповавирусов, к группе ДНК-содержащих вирусов с двухцепочечной ДНК [6]. ВПЧ обладает эпителиотропностью и обнаруживается в коже, а также в слизистой оболочке рта, конъюнктиве, пищеводе, бронхах, прямой кишке, половых органах.

В литературе имеются сведения о том, что внедрение ВПЧ происходит на уровне базального слоя эпителия кожи и слизистых оболочек [3]. Результатом внедрения вируса является пролиферация клеток, но без продукции вирусных частиц, поскольку пролиферирующие клетки эпителия не способны поддерживать полный жизненный цикл вирусов. Полная репликация ВПЧ происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия: зернистые, шиповатые клетки кожи, поверхностные эпителиоциты слизистой шейки матки [1,7]. На сегодняшний день у человека описано более 80 различных папилломавирусов, характеризующихся тканевой и видовой специфичностью.

J. Handley и W. Dinsmore предложили классификацию клинических форм

ВПЧ- инфекции. Клинические формы включают бородавки (кондиломы, плоские кондиломы, вульгарные бородавки), симптоматические (койлоцитоз, дискератоз), субклинические формы (бессимптомные - на ранних стадиях койлоцитоз, дискератоз, при отсутствии дисплазии: плоские бородавки) и латентные формы. [8]

Зачастую ВПЧ-инфекции сочетаются с другими инфекциями, передаваемыми преимущественно половым путем (ИППП), что способствует хронизации процесса, формированию стойких неспецифических воспалительных изменений со стороны мочеполовой системы и вызывает трудности в лечении. [8,9].

Больных ВПЧ-инфекцией следует предупреждать о том, что они являются контагиозными для половых партнеров в связи, с чем на период лечения они должны использовать барьерный метод контрацепции [4].

Клинические проявления ВПЧ-инфекции гениталий весьма разнообразны. В настоящее время их подразделяют на остроконечные кондиломы, папиллярные разновидности кондилом (с выраженным экзофитным ростом), а также плоские и инвертированные (внутриэпителиальные) кондиломы с эндофитным ростом. Остроконечные кондиломы представляют собой фиброэпителиальные образования на поверхности кожи и слизистых, с тонкой ножкой или широким основанием в виде единичного узелка или множественных эпителиальных выростов, напоминающих петушиные гребки или цветную капусту. Генитальные кондиломы локализуются в основном в местах мацерации: малые половые губы, влагалище, шейка матки, устье уретры, область ануса, кожные покровы. У мужчин остроконечные кондиломы располагаются в области крайней плоти, на головке полового члена, в перианальной области, реже - эндоуретрально. Инкубационный период заболевания колеблется от 1 до 12 месяцев.

Одной из клинических разновидностей ВПЧ-инфекции являются бовеноидные папулы, связанные с ВПЧ-16, иногда пигментированные, расположенные на коже и слизистых оболочках половых органов, чаще напоминающие обычные бородавки или себорейный кератоз. Как правило, они встречаются у молодых людей (около 30 лет) и могут сочетаться с герпетической инфекцией остроконечными кондиломами. В отличие от болезни Боуэна, бовеноидные папулы являются доброкачественными и спонтанно регрессируют, хотя иногда могут малигнизироваться. Течение бессимптомное [2].

Диагностика ВПЧ-инфекции осуществляется на основании данных анамнеза и типичной клинической картины заболевания. При поражении влагалища и шейки матки необходимо использовать наиболее простой метод диагностики - тестирование по Папаниколау (Пап- тест), а затем, при необходимости, гибридизацию *in situ* и гистологическое исследование биоптатов. Для диагностики ВПЧ-инфекции важно проведение гистологических исследований, с помощью которых можно видеть цитопатический эффект ВПЧ. Используются для диагностики ВПЧ-инфекции ПЦР с образцами мочи как альтернативы тестированию образцов из шейки матки. Также применяется гнездовая ПЦР в одной пробирке и типоспецифическая гибридизация нуклеотидов. Метод ПЦР чаще используется для диагностики малосимптомных или бессимптомных форм ВПЧ- инфекции.

Иммунохимическими методами удается выявить антигены ВПЧ в тканях

остроконечных кондилом в 71,4%, методом гибридизации - в 96,5% и с помощью ПЦР - в 100% случаев.

В настоящее время специфических препаратов для лечения ВПЧ-инфекции не существует. Ранее применяли аутовакцины, интерфероны и их индукторы. Применяется человеческий лейкоцитарный интерферон в виде мази, введения под очаг кондиломы. Однако эффективность этого лечения низкая. Поэтому используются комбинированные методы (противовирусные, антипролиферативные и иммуномодулирующие средства) и препараты, способствующие разрушению опухолей. Местные методы включают деструктивные методы: физические (хирургические, электрохирургические, криотерапия, лазеротерапия), химические (азотная кислота, трихлоруксусная кислота, солкодерм). а также цитотоксические (подофиллин, подофиллотоксин, 5-фторурацил)[5].

Цель исследования. Оценить эффективность применения препарата человеческого интерферона-альфа для лечения папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта.

Задачи: оценить целесообразность применения человеческого интерферона-альфа для лечения папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта, наличие побочных эффектов препарата.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 30 женщин в возрасте от 18 до 30 лет с диагнозом: остроконечные кондиломы. В ходе исследования у всех пациенток были исключены дисплазии и злокачественные новообразования шейки матки. Исследования соскобов эпителия с пораженной области методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявили присутствие ВПЧ 6/11 типов. Для верификации диагноза использовали методы цитологической, микроскопической и кольпоскопической диагностики.

Для лечения папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта всем пациентам применяли «Альфаферон» – натуральный лейкоцитарный интерферон-а состоящий из 18 физиологических подтипов интерферона-а. Благодаря натуральному происхождению и содержанию 18 физиологических подтипов интерферона-а препарат «Альфаферон» оказывает максимально полное иммунобиологическое воздействие в отличие от однокомпонентных нефизиологических интерферонов. Препарат хорошо переносится больными, побочные эффекты после применения встречаются крайне редко и они менее выражены. Следует отметить, что он не обладает иммуногенностью и токсичностью. Этапы очистки «Альфаферона» позволяют обеспечить адекватную инактивацию и удаление всех вирусов, что гарантирует высокую безопасность препарата.

Человеческий лейкоцитарный интерферон-альфа назначали пациентам подкожно по 1 мл (3 млн МЕ) три раза в неделю, 2 недели, всего – 6 инъекций. Местную деструктивную терапию не проводили для более объективной оценки эффективности «Альфаферона».

Результаты и обсуждение. Уже на второй неделе лечения препаратом «Альфаферон» более мелкие кондиломы подсыхали и отторгались, а к концу 3-ей недели большинство кондилом исчезло, оставались только наиболее крупные,

однако они сморщивались и постепенно регрессировали уже после окончательного лечения (к 5-6-й неделе).

Проведенное исследование иммунологического статуса у больных, инфицированных ВПЧ, выявило достоверное высокое содержание лимфоцитов по сравнению с их количеством в крови у здоровых доноров ($42,9 \pm 3,5 \times 10^9/\text{л}$ и $36,3 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$ и $1,17 \pm 0,02 \text{ г/л}$, $p < 0,05$), а также низкие значения хелпер-супрессорного индекса, который у всех пациенток превышал соответствующее значение у здоровых лиц ($2,02 \pm 0,24$ и $1,62 \pm 0,07$, соответственно). Изменения со стороны В-звена иммунитета были слабо выражены.

Через 3 месяца после окончания лечения иммунологическая картина у всех пациенток нормализовалась. Несколько повышенным оставался индекс СД4/СД8 ($1,82 \pm 0,29$ против $1,62 \pm 0,07$), однако различия были статистически не значимы ($p < 0,05$).

По результатам полимеразной цепной реакции, предложенная методика лечения способствует более быстрой элиминации вируса папилломы человека у больных. У 25 женщин (83,3%), получавших «Альфаферон» через 3 месяца после начала терапии ДНК ВГЧ в исследуемых тканях не определялась.

Эффективность терапии в отдаленном периоде, по данным ПЦР, через 6 и 9 месяцев - в группе больных, получавших «Альфаферон», составила 93,3,3%.

Одним из основных критериев эффективности лечения папилломавирусной инфекции считается частота рецидивирования заболевания. Наблюдение за пациентками в течение последующих 9-ти месяцев показало, что в группе больных получавших «Альфаферон», рецидивы отсутствовали в 90% случаев.

Переносимость препарата была хорошей, лишь у 6 пациенток вначале лечения были отмечены «гриппоподобные» симптомы, что характерно для данного препарата. Это не потребовало отмены препарата, лечение было продолжено согласно схеме.

Выводы. Терапия папилломавирусной инфекции половых органов препаратом человеческого лейкоцитарного интерферона-альфа «Альфафероном» удобна в применении, хорошо переносится больными, является эффективной, способствует регрессу остроконечных кондилом и профилактике рецидивов заболевания.

Литература

1. Айзятулов Р.Ф. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). - Киев.-2003.-С. 128.
2. Иванова И.М., Лищук В.Д., Исакова Л.И. Комплексная терапия субклинических проявлений папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки // Журн. Акуш. и жен. болезней. Спец. выпуск. - 1998 - С.50.
3. Калюжная Л.Д., Білоклицька Г.Ф. Хвороби шкіри обличчя, слизової оболонки ротової порожнини та червоної облямівки губ. – Київ - Грамота.-2007.-С. 271.
4. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Агикова Л. А., Крапошина Т.П. Вагинальная эктопатология и факторы местного иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией шейки матки // Журн. Акуш. и жен. болезней. Спец. выпуск. - 1998 - С.53-54.
5. Шперлинг Н.В., Богданова Е.С., Энгель Н.Э., Чукаева Л.М. Комплексная терапия остроконечных кондилом у женщин с бактериальным вагинозом // Дальневосточный вестник дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии, — 2007. - №1 - С.81-83.

6. Arany I., Goel A., Tying S.K. Interferon response depends on vital transcription in human papillomavirus-containing lesions|| *Anticancer Res.*-1995.-Nov-Dec.-15(68).- P.2865-2869.
7. Armstrong D.K., Maw R.D., Dinsmore W. Wetall. Combined therapy trial with interferon alfa-2a and ablative therapy in the treatment of anogenital warts|| *Genitowin Med.*-1996.-Apr.-72(2)-P.103-107Y
8. Handley J., Dinsmore W. Treatmnt of anogenital warts. Review J. *European Acad Dermatolog. Venerol.*- 1994-3-P.251-265.
9. Handley J., Hanks E., Armstrong K. tt al. Common association of HPV 2 with anogenital wards in prepubertal children|| *Pediatr. Dermatol.*-1996-sep-oct.-14(5).-P.339-343