

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ В ЛЕЧЕНИИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

## **Резюме**

*Ранняя диагностика, своевременное выявление и лечение заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), способствуют предупреждению и профилактике предраковых заболеваний и рака шейки матки. В обследование женщин репродуктивного возраста целесообразно включать тестирование на ВПЧ с определением вирусной нагрузки.*

*Возможность применения неспецифического противовирусного препарата с иммуномодулирующим действием у пациенток с атипичными плоскоэпителиальными клетками неопределенного типа (atypical squamous cells of undetermined significance – ASCUS) и низкой степенью тяжести поражения шейки матки (low-grade squamous intraepithelial lesion – LSIL), ассоциированных с ВПЧ, уменьшает риск персистенции вируса и увеличивает шанс избежать усугубления тяжести патологического процесса.*

**Ключевые слова:** ВПЧ, персистенция, ASCUS, LSIL, Панавир.

---

## THE POSSIBILITY OF USING ANTIVIRAL DRUGS WITH IMMUNOMODULATORY EFFECTS IN TREATING HPV-ASSOCIATED DISEASES

El.R. Dovletkhanova, P.R. Abakarova

## **Summary**

*Early diagnosis, early detection and treatment of diseases associated with HPV, helps in prevention of precancerous diseases and cancer of the cervix. When surveying women of reproductive age it is appropriate to include testing for HPV viral load. Possibility of using a non-specific antiviral drug with immune modulating effect in patients with ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) and LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions) associated with HPV reduces the risk of viral persistence and increases the chance to avoid exacerbating the severity of the pathological process.*

**Key words:** HPV, persistence, ASCUS, LSIL, Panavir.

---

## **Сведения об авторах**

Довлетханова Эльмира Робертовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-поликлинического отделения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова.

E-mail: e\_dovletkhanova@oparina4.ru

Абакарова Патимат Рапиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отделения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова.

E-mail: p\_abakarova@oparina4.ru

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является наиболее распространенной инфекцией, передаваемой половым путем, у мужчин и женщин во всем мире. Большинство сексуально активных лиц приобретают ВПЧ в течение жизни. Результаты исследований показали, что около 79 млн человек в мире в настоящее время инфицированы ВПЧ [1].

Известно более 150 различных типов ВПЧ, примерно 40 из них передаются половым путем и поражают не только аногенитальную область, но и слизистые других областей человеческого организма. ВПЧ высокого онкогенного риска могут быть причиной раковых заболеваний шейки матки, влагалища, вульвы, пениса, ануса, орофарингеальной области. ВПЧ низкого риска вызывает аногенитальные бородавки, а также кондиломы гортани и дыхательных путей [2, 3]. Известно, что в стадии начальных проявлений ВПЧ-ассоциированные заболевания могут не сопровождаться характерными симптомами и не являются клинически значимыми, но хроническая инфекция (персистенция) может привести к тяжелым поражениям и раку [1, 4].

Особенности ВПЧ играют ведущую роль в неуклонном росте заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. Кроме того, распространенность ВПЧ обусловлена рядом социально-экономических, поведенческих, а также медико-гигиенических условий.

Говоря о вирусном инфицировании, необходимо отметить роль иммунной системы: связей и взаимоотношений иммунитета и инфекции, которые определяют развитие и симптомы заболеваний, ассоциированных с вирусами в целом и ВПЧ в частности [5, 6].

ВПЧ представляет собой ядерный ДНК-содержащий вирус, который в процессе инфицирования может встраиваться (интеграция генома вируса) в клеточные хромосомы инфицированного организма.

Важную роль на этапе инфицирования ВПЧ играют вирусные белки, отвечающие за процесс транскрипции, иницирующие репликацию вируса и заключение в капсид вирусного генома. При делении зараженных клеток базального слоя эпителия геном вируса передается в дочернюю клетку [7–9].

Влияние вируса на клетку (цитопатический эффект) может быть разнообразным: приводить к полному разрушению пораженной клетки (цитолитический эффект), длительному сосуществованию вируса и клетки без гибели последней (латентная и персистирующая инфекция), а также к ее трансформации [10].

Вирусы не образуют типичных токсинов, однако и вирионы, и вирусные компоненты, накапливающиеся в пораженных тканях, оказывают токсическое действие. Кроме того, токсический эффект оказывают и продукты распада клеток.

В силу тяжести исходов заболевания большое внимание привлекает поражение ВПЧ шейки матки, которое может приводить к формированию предраковых процессов и рака шейки матки (РШМ).

Роль ВПЧ как причины развития предраковых заболеваний и РШМ подтверждается эпидемиологическими данными, обнаружением в пораженных клетках вирусной ДНК (как в интегрированной, так и в эписомальной форме), экспрессией вирусных генов в опухолевых клетках [11–13].

Рядом исследователей было отмечено, что, хотя большинство женщин с атипичными плоскоэпителиальными клетками неопределенного типа (*atypical squamous cells of undetermined significance – ASCUS*) или низкой степенью тяжести поражения шейки матки (*low-grade squamous intraepithelial lesion – LSIL*) могут не иметь клинически значимого проявления заболевания, в дальнейшем у значительной части из них выявляются гистологически подтвержденные тяжелые поражения шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия – CIN II–III). Было подсчитано, что 1/3 CIN II–III обнаружена у женщин, результат предыдущего скрининга которых соответствовал ASCUS [9].

В связи со сказанным возникает необходимость раннего выявления патологических поражений шейки матки, что возможно при внедрении скрининговых программ в систему здравоохранения и, соответственно, своевременном лечении.

В диагностике предраковых заболеваний и РШМ применяются разные методы:

- клинический;
- клинико-визуальный;
- расширенной вульво-, вагино- и кольпоскопии;
- цитологический;
- жидкостной цитологии;
- молекулярно-генетические (генотипирование вируса, определение вирусной нагрузки, экспрессия вирусных онкобелков E6, E7);
- определение вирусной нагрузки (метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени);
- морфологического исследования;
- иммуноцитохимическое и иммуногистохимическое исследование маркеров p16, Ki67 и др.

Современные методы лечения патологии шейки матки делятся на медикаментозные и деструктивные [12].

При ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, как и в случае с другими хроническими заболеваниями с длительной персистенцией вирусов, могут развиваться иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью разных звеньев иммунной системы [5, 14, 15], а именно: состояние иммунной защиты организма влияет на возможность реинфекции и исход длительной персистенции ВПЧ.

Исследования, посвященные изучению молекулярных механизмов инфицирования, персистенции и размножения ВПЧ в эпителиальных клетках человека, обосновали применение дополнительной иммунотерапии при инфицировании половых органов ВПЧ с клинической манифестацией [5, 16, 17].

Иммуномодулирующие препараты при папилломавирусной инфекции гениталий применяются как в монотерапии, так и в сочетании с деструктивными методами. Применяют интерфероны и их индукторы, синтетические иммуномодуляторы, иммуноглобулины.

Особое внимание привлекают неспецифические противовирусные препараты, обладающие также и иммуномодулирующим эффектом.

Одним из таких препаратов, хорошо зарекомендовавшим себя в лечении не только пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, но и другими вирусными инфекциями, является Панавир – оригинальный российский противовирусный препарат растительного происхождения широкого спектра антивирусного действия [18]. Целый ряд публикаций свидетельствует о положительных результатах его использования при ряде вирусных инфекций, в частности папилломавирусной и герпетической [5, 14–16, 19].

Особенность механизма действия Панавира в том, что препарат действует практически на всех этапах жизненного цикла вируса, начиная от этапа адгезии, подавляет пенетрацию, препятствует раскрытию вирусного капсида, влияет на транскрипцию ДНК. Авторами была отмечена эффективность комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний. На первом этапе лечения больные, по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии и РШМ по показаниям, подвергались деструктивным методам лечения: электрокоагуляции, криодеструкции, лазеровапоризации, электрокоагуляции. На втором этапе проводилось противовирусное лечение, так как персистенция вируса является ключевым фактором для возникновения рецидива заболевания. Применение Панавира в комбинированных схемах лечения показало высокую эффективность, составляющую от 78,6 до 92,3% [14–16, 19].

Форма выпуска препарата Панавир: раствор для внутривенных инъекций, ректальные суппозитории, влагалищные суппозитории, гель для наружного применения. При местном применении Панавира отмечается выраженный противовоспалительный эффект, а Панавир в виде геля помимо общих эффектов обладает антисептическим действием и способствует быстрой регенерации тканей.

Схема применения препарата Панавир в составе комплексной или монотерапии: внутривенно 5 мл 0,004% раствора: 3 инъекции – с интервалом 48 ч, 2 последующие – с интервалом 72 ч, на курс – 5 инъекций; суппозитории рекомендовано применять ежедневно в течение 10 дней.

В научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова» с 2012 по 2013 г. были обследованы женщины, обратившиеся с жалобами на выделения из половых путей.

Дополнительно к рутинным методам обследования мы использовали три диагностических метода: цитологическое исследование, расширенную кольпоскопию, тестирование на ВПЧ с количественной оценкой вирусной нагрузки.

У 52 пациенток был выявлен ВПЧ с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Возраст женщин составил от 18 до 42 лет (средний возраст  $25,6 \pm 3,2$  года). При анализе полового поведения у изучаемой группы женщин было выявлено, что раннее начало половой жизни (до 18 лет) отмечали 34 (65,4%) пациентки. Все женщины, включенные в исследование, имели в анамнезе инфекции, передаваемые половым путем. Это подтвердило тот факт, что наличие их в анамнезе способствует инфицированию эпителия шейки матки ВПЧ.

Генотипирование ВПЧ показало наличие следующего спектра типов вируса: 16-й тип выявился у 19 пациенток; 18-й – у 8; 58-й – у 7; 31-й – у 11; 33-й – у 2; 56-й – у 6; 44-й (55-й) – у 2; 11-й – у 3; 6-й – у 5. Обращало на себя внимание то, что сочетание нескольких типов ВПЧ выявлено у 11 (21,2%) пациенток.

При дальнейшем исследовании (кольпоскопическое, цитологическое) было выявлено: ВПЧ-носительство (без кольпоскопических и цитологических проявлений) у 8 (15,4%) пациенток, ASCUS – у 23 (44,2%), LSIL – у 17 (32,7%), HSIL – у 4 (7,7%).

По результатам цитологического исследования в мазках на фоне поверхностных и промежуточных клеток плоского эпителия обнаруживали койлоциты – в 61,5% случаев; дискератоциты были выявлены в 40,3%; дискариоз – в 48% наблюдений. В 84,6% случаев цитологически выявлялись дистрофические изменения той или иной степени выраженности.

При проведении расширенной кольпоскопии экзофитные кондиломы шейки матки выявлены у 4 женщин, ацетобелый эпителий вне и внутри зоны трансформации – у 32 пациенток, мозаика и пунктация –

у 28. У 17 женщин была выявлена эктопия шейки матки, у 6 – эктропион шейки матки, у 1 пациентки – полип цервикального канала.

Пациенткам с ASCUS и LSIL в сочетании с положительным ВПЧ-тестом назначался Панавир внутривенно 5 мл 0,004% раствора по схеме: 3 инъекции – с интервалом 48 ч, 2 последующие – с интервалом 72 ч, на курс – 5 инъекций. Побочных реакций не наблюдалось ни у одной пациентки.

Контрольное обследование пациенток с определением ВПЧ с вирусной нагрузкой и цитологическим исследованием проводилось через 6 месяцев. После проведенной терапии через 6 месяцев значительное снижение вирусной нагрузки было отмечено у 25 (62,5%) пациенток, полная элиминация ВПЧ – у 11 (27,5%), у 4 (10%) пациенток значимых изменений вирусной нагрузки не произошло.

По данным цитологического исследования отмечался положительный эффект: у 8 пациенток с LSIL была регрессия до ASCUS. У 12 пациенток с ASCUS в предыдущем цитологическом исследовании результат Пап-теста был определен как NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy – отсутствие интраэпителиального поражения или злокачественности).

Таким образом, по нашим данным, Панавир является эффективным неспецифическим противовирусным лекарственным средством, что позволяет рекомендовать препарат для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний. В числе его преимуществ – отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions (Review) 50. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd., 2014.
2. Инфекции, передающиеся половым путем. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2014.
3. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2012; 20–36, 79–86.
4. Стратегический документ «Подготовка к внедрению вакцины против ВПЧ в Европейском регионе». ВОЗ, 2008.
5. Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н., Телешева Л.Ф., Абрамовских О.С., Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом. Уральский мед. журн. 2010; 3 (68): 91–4.
6. Rhodes J. Discovery of immunopotentiatory drugs: current and future strategies. Clin Exp Immunol 2002; 130: 363–9.
7. Lobato S, Tafuri A, Fernandes Pz et al. Minichromosome maintenance 7 protein is a reliable biological marker for human cervical progressive disease. J Gynecol Oncol 2012; 23 (1): 11–5; <http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2012.23.1.11>
8. Wheeler CM et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years. J Infect Dis 2007; 194: 1291–9.
9. Brown CA, Bogers J, Sahebali S et al. Role of Protein Biomarkers in the Detection of High-Grade Disease in Cervical Cancer Screening Programs. J Oncol 2012; 2012; doi:10.1155/2012/289315.
10. Garland SM, Insinga RP, Singa HL et al. Human papillomavirus infections and vulvar disease development. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 1777–84.
11. Костава М.Н., Прилепская В.Н., Возможности терапии папилломавирусной инфекции. Рус. мед. журн. 2009; 17 (1): 9–16.
12. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Медлит, 2004.
13. Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin 2012; 62 (3): 147–72; doi: 10.3322/caac.21139. Epub 2012.
14. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Кучеров В.А., Стовбун С.В. Эффективность комплексной терапии у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом. Рос. вестн. акушера-гинеколога, 2011; 5: 67–70.
15. Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д., Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. В кн.: Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 87–93.
16. Мальцева Л.Н., Фаррахова Л.Н., Кучеров В.А. и др. Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2012; 2: 78–80.
17. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDC. reports 2006–2008. MMWR 2006, 55; RR-11: 62–7; <http://www.cdc.gov/std>
18. Регистр лекарственных средств России. Панавир. Инструкция по применению, 2014.
19. Роговская С.И., Подзолкова Н.М., Оламова А., Генитальные кондиломы: терапия и профилактика. Врач. 2010; 12: 48–51.
20. Russomano F, Reis A, Camargo M et al. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infections without CIN. Systemic review. San Paulo Mtd J Rev Paul Med 2000; 118 (4): 109–15.