Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова

Эффективность и приемлемость лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки с применением неспецифического противовирусного препарата растительного происхождения

Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская, Е.А. Минаева

Адрес для переписки: Эльмира Робертовна Довлетханова, eldoc@mail.ru

На примере препарата Панавир рассмотрены возможности применения неспецифических противовирусных препаратов с иммуномодулирующим действием в лечении ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваний. Отмечено, что лечение Панавиром эффективно и патогенетически обоснованно, уменьшает риск персистенции вируса папилломы человека и вероятность рецидива инфекционного процесса.

Ключевые слова: *вирус папилломы человека, персистенция, Панавир*

Введение

Папилломавирусная инфекция – одна из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем [1]. У женщин риск инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) в течение жизни составляет 70–80%. Заражение, как правило, происходит в возрасте 16–29 лет [2, 3].

ВПЧ представляет собой ядерный ДНК-содержащий вирус, который может встраиваться (интеграция генома вируса) в клеточные хромосомы инфицированного организма. Важную роль на этапе инфицирования играют вирусные белки. Они отвечают за процесс транскрипции, инициируют репликацию вируса и заключение в капсид вирусного генома. При делении зараженных клеток базального слоя эпителия геном вируса передается в дочернюю клетку [4–9]. Влияние вируса на клетку (цитопатический эффект) может быть разнообразным: полное разрушение пораженной клетки (цитолиз), длительное сосуществование вируса в клетке без гибели последней (латентная и персистирующая инфекция), а также злокачественная трансформация клетки [10]. Вирусы не образуют типичных токсинов, однако и вирионы, и вирусные компоненты, накапливающиеся в пораженных тканях, оказывают токсическое воздействие. Не меньшее токсическое действие оказывают и продукты распада клеток.

Папилломавирусная инфекция обладает специфической тропностью к цервикальному эпителию, ей отводится ведущая роль в развитии патологических процессов шейки матки. Приблизительно 15 генотипов ВПЧ относятся к вирусам высокого онкогенного риска и считаются этиологическими факторами развития рака шейки матки [11], который занимает четвертое место в мире по распространенности среди злокачественных опухолей у женщин [12]. На сегодняшний день самым значимым для процесса трансформации нормального эпителия шейки матки в цервикальную интраэпителиальную неоплазию тяжелой степени является ВПЧ 16-го и 18-го типов [13–15]. Учитывая этиологическую связь ВПЧ высокого онкогенного риска и рака шейки матки, анализ на выявление этих типов ВПЧ ввиду его высокой диагностической значимости рассматривается как альтернатива цитологическому скринингу рака шейки матки [16]. Обзор семи рандомизированных контролируемых исследований показал, что ВПЧ-тестирование в комбинации с цитологическим исследовани-

ем позволяет обнаружить на 67% больше поражений цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени, чем ВПЧ-тест или цитологическое исследование по отдельности. Была отмечена низкая специфичность тестов, позволяющих выявлять ДНК ВПЧ, для цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени [17, 18].

Как показал ряд исследований, в трети случаев цервикальная интраэпителиальная неоплазия средней и тяжелой степени обнаружена у женщин, результат предыдущего скрининга которых соответствовал атипичным клеткам плоского эпителия неясного значения (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance – ASCUS) [6]. Это подтверждает необходимость ранней диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки с применением высокоинформативных и чувствительных методов. Для диагностики предраковых заболеваний и рака шейки матки используются следующие методы:

- цитологический (жидкостная цитология, PAP-тест);
- морфологический;
- молекулярно-генетический (генотипирование ВПЧ с определением вирусной нагрузки);
- иммуноцитохимический, иммуногистохимический (определение экспрессии маркеров пролиферации p16(INK4a) и Ki-67).

Современные методы лечения патологии шейки матки в целом подразделяются на деструктивные и медикаментозные [19, 20].

Говоря о вирусном инфицировании, необходимо отметить роль иммунной системы: взаимоотношения иммунитета и инфекции определяют тяжесть симптомов [14, 21, 22]. При ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вирусов, могут развиться иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы [14–16], что в свою очередь может стать причиной длительной персистенции вируса и рецидива.

Исследования, посвященные изучению молекулярных механизмов инфицирования, персистенции и размножения ВПЧ в эпителиальных клетках человека, обосновали проведение дополнительной иммунотерапии при инфицировании половых органов ВПЧ с клинической манифестацией [14, 17, 23, 24]. Иммуномодулирующие препараты системного и локального действия (интерфероны и их индукторы, синтетические иммуномодуляторы, иммуноглобулины) используются как самостоятельно, так и в сочетании с деструктивными методами.

К сожалению, специфические препараты против папилломавирусной инфекции отсутствуют, в связи с чем в клинической практике применяются неспецифические противовирусные препараты с иммуномодулирующим эффектом. Одним из таких препаратов, хорошо зарекомендовавшим себя в лечении не только пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, но и патологических состояний, обусловленных другими вирусными инфекциями, является оригинальный отечественный противовирусный препарат растительного происхождения Панавир (зарегистрирован в России в 2001 г.). Разработка препарата велась на базе сразу нескольких научно-исследовательских институтов. В 2013 г. за создание, производство и внедрение в медицинскую практику Панавира коллективу разработчиков присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

Препарат создан на основе учений о биологически активных веществах, содержащихся в быстро делящихся клетках растений, обладающих барьерными (защитными) свойствами. Его основное действующее вещество представляет собой гексозный гликозид, выделенный из побегов *Solanum tuberosum*. На сегодняшний день существует целый ряд исследований, которые доказывают положительные результаты использования Панавира при ряде заболеваний, ассоциированных с вирусной инфекцией, в частности папилломавирусной и герпетической [14–18, 25].

Уникальность механизма противовирусного действия Панавира состоит в том, что он влияет на все этапы жизненного цикла вируса. Действующее вещество подавляет внедрение и пенетрацию, препятствует раскрытию вирусного капсида. Синтетические нуклеозиды, входящие в состав препарата, нарушают репликацию вирусной ДНК и синтез капсидных белков, в результате чего нарушается сборка вирусных частиц.

Панавир проявляет цитопротективный эффект (защищает клетки от воздействия вирусов). Ингибирует синтез вирусных белков и способствует торможению репликации вирусов в инфицированных культурах клеток, что приводит к существенному снижению инфекционной активности вирусов. Повышает жизнеспособность инфицированных клеток. Индуцирует синтез интерферона в организме. Обладает поливалентным действием, то есть эффективен в отношении различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов.

Препарат выпускается в форме раствора для внутривенных инъекций, ректальных и влагалищных суппозиториев, геля для наружного применения. При местном использовании Панавир проявляет выраженный противовоспалительный эффект, а в виде геля помимо общих эффектов оказывает антисептическое действие и способствует быстрой регенерации тканей.

Согласно инструкции, Панавир может назначаться как отдельно, так и в рамках комплексной терапии. Раствор для внутривенного введения применяется по следующей схеме: три инъекции с интервалом 48 часов, две последующие с интервалом 72 часа, пять инъекций на курс. Суппозитории ректальные вводятся также трехкратно с интервалом 48 часов и далее двукратно с интервалом 72 часа, а вагинальные – ежедневно в течение пяти дней [26].

Ряд авторов отметили эффективность включения Панавира в комбинированное лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Так, на первом этапе пациентки с цервикальной интраэпители-

альной неоплазией подвергались деструктивным методам лечения, на втором этапе проводилось противовирусное лечение Панавиром. Эффективность подобной комбинированной терапии была высокой и составила 78,6–92,3% [15–17, 18].

Материал и методы

В научно-поликлиническом отделении Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова накоплен опыт лечения препаратом Панавир. Были обследованы 45 женщин, которые обратились в научно-поликлиническое отделение с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с ВПЧ. С целью верификации диагноза использовались клинико-анамнестические, лабораторные и специальные методы обследования: сбор анамнестических данных, общий и гинекологический осмотр, микроскопическое исследование влагалищных выделений, цитологическое исследование (жидкостная цитология), расширенная кольпоскопия, молекулярно-биологические методы исследования, в том числе метод мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени для определения 21 типа ВПЧ, гистологическое исследование биопсийного материала.

Результаты и их обсуждение

Возраст женщин составил от 25 до 46 лет (средний возраст – 31,6 ± 3,2 года). Средний возраст наступления менархе – 12,7 ± 1,5 года. При первичном обращении менструальный цикл назвали регулярным 38 (84,5%) пациенток. У трех (15,5%) менструальная функция была нарушена (олигоменорея, дисменорея). О раннем начале половой жизни (до 18 лет) сообщили 32 (71,2%) пациентки. Все женщины вели активную половую жизнь. Число сексуальных партнеров – от одного до семи. Курили 23 (51,2%) пациентки. Жалобы на патологические выделения из влагалища предъявляли 39 (86,7%) пациенток. У 41 (91,2%) пациентки обнаружены инфекции, передаваемые половым путем: хламидиоз, уреаплазмоз, трихомоноз, вирус простого герпеса. Анализ анамнестических данных показал, что к наиболее значимым факторам риска поражения эпителия шейки матки у обследованных женщин относились раннее начало половой жизни, большое число половых партнеров (> 4), инфекции, передаваемые половым путем, курение.

Результаты цитологического исследования интерпретировались с помощью классификации Бетесда (2014). Кольпоскопическая картина оценивалась на основании Международной классификации кольпоскопических терминов, рекомендованной 14-м Всемирным конгрессом Международной федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки (2011). По результатам цитологического исследования, хронический цервицит установлен у 12 (26,6%) пациенток, ASCUS – у 19 (42,2%), интраэпителиальное плоскоклеточное поражение низкой степени тяжести (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion – LSIL) – у девяти (20%) и высокой степени тяжести (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions – HSIL) – у пяти (11,1%).

Всем пациенткам проведено обследование на ВПЧ методом мультиплексной ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени для количественного определения и типирования ВПЧ. ВПЧ выявлялся в 31 (68,8%) наблюдениях: у девяти (75%) пациенток с хроническим цервицитом, у 12 (63,2%) с ASCUS, у семи (77,8%) с LSIL, у четырех (80%) пациенток с HSIL. При этом чаще встречался ВПЧ 16-го (n = 19, 42,2%), 18-го (n = 2, 4,4%), 31-го (n = 6, 13,3%), 33-го (n = 3, 6,7%) и 58-го (n = 4, 8,9%) типов. В 12 (26,6%) случаях обнаружено сочетание нескольких типов ВПЧ.

При расширенной кольпоскопии более выраженные изменения диагностированы у пациенток с LSIL и HSIL, что, как известно, коррелирует с глубиной поражения шейки матки.

Пациенткам с хроническим цервицитом, ASCUS и положительным ВПЧ-тестом (n = 21) был назначен 0,004%-ный раствор Панавира 5 мл внутривенно по схеме: три инъекции с интервалом 48 часов, две последующие инъекции с интервалом 72 часа (всего пять инъекций на курс), а также по одному влагалищному суппозиторию Панавира однократно в течение десяти дней.

Контрольное обследование с определением ВПЧ и вирусной нагрузки (ПЦР в режиме реального времени) и цитологическим исследованием проводилось через шесть месяцев. Вирусная нагрузка снизилась у 15 (78,9%) пациенток, полная элиминация ВПЧ наблюдалась у шести (31,5%) пациенток. У 12 пациенток с ASCUS в результате контрольного цитологического обследования патологических изменений не обнаружено (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy – NILM).

Побочных эффектов при применении Панавира не отмечено.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что определение вирусной нагрузки методом ПЦР в режиме реального времени диагностически предпочтительно для раннего выявления патологии шейки матки. В большинстве случаев, в том числе при тяжелой степени поражения эпителия шейки матки, обнаруживался ВПЧ высокого онкогенного риска, а именно 16-го и 18-го типов, который, как известно, играет ключевую роль в развитии предраковых заболеваний и рака шейки матки.

Панавир следует рассматривать как эффективное неспецифическое противовирусное лекарственное средство с выраженной иммуномодулирующей активностью и рекомендовать его для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Среди преимуществ препарата – хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов.

Учитывая особенности развития папилломавирусной инфекции, применение противовирусных препаратов неспецифического действия в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки эффективно и патогенетически обоснованно, уменьшает риск персистенции ВПЧ и вероятность рецидива инфекционного процесса.

Литература

1. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions (Review) // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 28. № 3. CD008054.
2. *Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // J. Pathol. 1999. Vol. 189. № 1. P. 12–19.
3. *Kim S., Arduino J.M., Roberts C.C. et al.* Incidence and predictors of human papillomavirus-6, -11, -16, and -18 infection in young norwegian women // Sex. Transm. Dis. 2011. Vol. 38. № 7. P. 587–597.
4. *Мальцева Л.Н., Фаррахова Л.Н., Кучеров В.А. и др.* Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12. № 2. С. 78–80.
5. *Роговская С.И., Подзолкова Н.М., Оламова А.* Генитальные кондиломы: терапия и профилактика // Врач. 2010. № 12. С. 48–51.
6. *Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al.* Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer // CA Cancer J. Clin. 2012. Vol. 62. № 3. P. 147–172.
7. *Lobato S., Tafuri A., Fernandes P.Á. et al.* Minichromosome maintenance 7 protein is a reliable biological marker for human cervical progressive disease // J. Gynecol. Oncol. Vol. 23. № 1. P. 11–15.
8. *Wheeler C.M., Kjaer S.K., Sigurdsson K. 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. 2009. Vol. 199. № 7. P. 936–944.
9. *Brown C.A., 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. Vol. 2012. ID 289315.
10. *Garland S.M., Insinga R.P., Sings H.L. et al.* Human papillomavirus infections and vulvar disease development // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009. Vol. 18. № 6. P. 1777–1784.
11. *Schmitt M., Depuydt C., Benoy I. et al.* Multiple human papillomavirus infections with high viral loads are associated with cervical lesions but do not differentiate grades of cervical abnormalities // J. Clin. Microbiol. 2013. Vol. 51. № 5. P. 1458–1464.
12. *Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. 2015. Vol. 136. № 5. P. E359–386.
13. *Schiffman M., Wentzensen N., Wacholder S. et al.* Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer // J. Natl. Cancer Inst. 2011. Vol. 103. № 5. P. 368–383.
14. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей / под ред. Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2012. С. 20–36, 79–86.
15. *Прилепская В.Н., Костава М.Н.* Возможности терапии папилломавирусной инфекции // РМЖ. 2009. Т. 17. № 1. С. 16–19.
16. *Ronco G., Dillner J., Elfström K.M. et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9916. P. 524–532.
17. *Murphy J., Kennedy E.B., Dunn S. et al.* HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2012. Vol. 34. № 5. P. 443–452.
18. *Sørbye S.W., Fismen S., Gutteberg T.J. et al.* Primary cervical cancer screening with an HPV mRNA test: a prospective cohort study // BMJ Open. 2016. Vol. 6. № 8. ID e011981.
19. Инфекции, передающиеся половым путем. Клинические лекции / под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
20. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Медлит, 2004.
21. *Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д.* Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки // Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 87–93.
22. *Rhodes J.* Discovery of immunopotentiatory drugs: current and future strategies // Clin. Exp. Immunol. 2002. Vol. 130. № 3. P. 363–369.
23. *Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н., Телешева Л.Ф., Абрамовских О.С.* Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом // Уральский медицинский журнал. 2010. № 3. С. 91–94.
24. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006 // MMWR Recomm. Rep. 2006. Vol. 55. № RR-11. P. 62–67.
25. *Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Кучеров В.А. и др.* Эффективность комплексной терапии у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом // Проблемы репродукции. 2011. Т. 17. № 5. С. 61–64.
26. Панавир. Инструкция по применению // www.grls.rosminzdrav.ru.

Efficacy and Acceptability of Treatment of HPV-Associated Cervical Diseases Using a Nonspecific Antiviral Herbal Drug

E.R. Dovletkhanova, V.N. Prilepskaya, Ye.A. Minayeva

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov

Contact person: Elmira Robertovna Dovletkhanova, eldoc@mail.ru

On the example of the drug Panavir, the possibilities of using non-specific antiviral drugs with immunomodulation action in the treatment of diseases associated with the human papillomavirus are discussed. It is noted that the treatment with Panavir is effective and pathogenetically justified, reduces the risk of persistence of the human papillomavirus and the probability of a relapse of the infectious process.

Key words: *human papillomavirus, persistence, Panavir*