



Статья публикуется на правах рекламы

Препарат Панавир в терапии новообразований кожи, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией

Молочков А.В.¹ • Баграмова Г.Э.² • Гуреева М.А.²

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям¹

Баграмова Гаянэ Эрнстовна – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников²

Гуреева Марина Александровна – ассистент кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников²

В статье описаны различные варианты течения папилломавирусной инфекции, обсуждаются подходы к диагностике и лечению клинических проявлений данной инфекции, предлагается включение в комплекс терапии клинических проявлений папилломавирусной инфекции препарата Панавир (наряду

с традиционно применяющимися методами деструкции). Оценивается клиническая и иммунологическая эффективность предложенной методики.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, иммунотерапия, противовирусная терапия, Панавир

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

Доброкачественные плоскоэпителиальные папилломатозные новообразования кожи и слизистых оболочек, возникающие в результате инфицирования кератиноцитов вирусом папилломы человека (ВПЧ), в настоящее время включают в группу бородавчатых поражений кожи [1]. На сегодняшний день выделено более 100 типов ВПЧ на основании различий в последовательности ДНК (некоторые из них связаны с особой локализацией и характерной клинической и гистологической картиной поражений).

Поражения кожи, ассоциированные с ВПЧ, включают бородавки вульгарные, ладонные, подошвенные, мозаичные (ВПЧ 1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 60, 63, 65); бородавки плоские (ВПЧ 3, 10, 28, 29); бородавки мясников (ВПЧ 2, 7 1, 3, 4, 10, 28); верруциформную эпидермодисплазию Левандовского – Лютца (ВПЧ 3, 5, 8, 10 9, 12, 14, 15, 17, 19–25, 36–38, 46, 47, 49, 50); плоскоклеточный рак, развившийся на фоне верруциформной эпидермодисплазии

Левандовского – Лютца (ВПЧ 5, 8, 14, 17, 20, 47); околоногтевой плоскоклеточный рак (ВПЧ 16, 34, 35); другие разновидности плоскоклеточного рака кожи [2]. Поражения слизистых оболочек – остроконечная кондилома (ВПЧ 2, 6, 11, 42–44, 54, 55, 70, 27, 57); интраэпителиальная неоплазия высокой степени, включая опухоли шейки матки и бовеноидный папулез (ВПЧ 16, 18, 31, 33–35, 39, 40, 51–59, 61, 62); гигантская кондилома Бушке – Левенштейна (ВПЧ 6, 11); рецидивирующий респираторный папилломатоз, папилломы конъюнктивы (ВПЧ 6, 11); фокальная эпителиальная гиперплазия – болезнь Хека (ВПЧ 13, 32) [3, 4].

Условие развития поражения кожи, ассоциированного с ВПЧ, – контакт вируса с клетками базального слоя эпителия при механических (царапины и т.д.) и других повреждениях кожи. Наиболее выражена восприимчивость к инфицированию ВПЧ при иммуносупрессии [5]. Без лечения клинические проявления папилломавирусной инфекции могут спонтанно



инволюцировать (в 90% случаев), длительно персистировать или увеличиваться в размере и количестве, трансформируясь в рак. При поражениях слизистых оболочек рак *in situ* без лечения переходит в инвазивный рак в 36% случаев за 3,8–5,7 года [6]. С меньшей частотой спонтанной инволюции подвергаются более длительно существующие очаги поражений. Отсутствие спонтанной инволюции бородавок также может быть связано с повторным инфицированием новыми типами ВПЧ. Реинфекция одним и тем же типом ВПЧ встречается нечасто, возможно, благодаря приобретенному иммунитету.

Для выявления ВПЧ-инфекции чаще всего применяются молекулярно-генетические методы: неамплификационные (дот-блот, саузерн-блот гибридизация, гибридизация *in situ* на фильтре и ткани) и амплификационные (полимеразная цепная реакция (ПЦР) и Hybrid Capture (НС)-анализ). При сравнении эффективности методов цервикальной цитологии и ПЦР в обнаружении ВПЧ-инфекции установлено, что ПЦР-метод более чувствителен, чем цитологический.

В то же время ценность ВПЧ-типирования в клинической практике все еще не совсем ясна. Во всяком случае, положительные результаты не являются определяющими в предсказании исхода этой инфекции. Это связано с возможностью технических ошибок при выявлении ВПЧ риска онкогенности. Необходимо тщательное наблюдение за людьми с обнаруженными ВПЧ среднего и высокого риска онкогенности, поскольку клинические и гистологические признаки ВПЧ-инфекции развиваются через 1–8 месяцев после первоначальной экспозиции вируса. Даже нелеченные папилломатозные элементы могут спонтанно регрессировать или длительно существовать как доброкачественные и в последующем прогрессировать в предраковые поражения и рак.

Для использования в скрининге и мониторинге терапии тестирования на ДНК ВПЧ и для уверенности в надежности результатов используемый тест должен отвечать ряду требований:

- выявление широкого спектра генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска (не менее 10 наиболее распространенных);
- не выделять низкоонкогенные типы ВПЧ, способные влиять на специфичность исследования.

Кроме того, важной задачей ВПЧ-теста является возможность определения вирусной нагрузки. При этом выявление вируса в количестве, не превышающем порогового, имеет малое клиническое значение, так как говорит о высокой

вероятности спонтанного излечения. В качестве положительных должны рассматриваться только те случаи вирусной нагрузки, которые превышают допустимый порог. В то же время при послеоперационном мониторинге введение порога неоправданно, поскольку выявление вируса даже с низкой нагрузкой может быть маркером рецидива [7].

В настоящее время детально изучены особенности иммунного ответа при инфицировании ВПЧ. Так, известно, что вирус папилломы не поражает антигенпрезентирующие клетки, избегая тем самым прямого пути активации иммунитета. Ранние вирусные белки ВПЧ локализируются в основном в ядре инфицированных клеток, и у больных с ВПЧ-индуцированной дисплазией регистрируется очень слабый иммунный ответ на эти белки. В то же время ранние белки ВПЧ синтезируются активно и индуцируют процессы малигнизации инфицированных клеток. Поздние гены ВПЧ содержат кодоны, которые очень редко используются млекопитающими. За счет этого синтез капсидных белков ВПЧ протекает медленно и в малых количествах, тормозя развитие противовирусного иммунитета [8]. М. Nees и соавт. в 2001 г. подтвердили, что длительное использование препаратов интерферона (ИФН)-α2 более чем у 50% пролеченных пациентов с папилломавирусной инфекцией не привело к клиническому улучшению в связи с резистентностью инфицированных клеток к ИФН, что напрямую связано с уровнем синтеза онкобелка E7. Таким образом, существует достоверная связь между онкобелком E7, который нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность ИФН-α2 за счет избирательного блокирования большинства генов, индуцируемых интерфероном, будучи мощным иммуносупрессором, значительно снижающим эффективность иммунокорректирующей терапии [9]. Учитывая патогенетическую связь жизненного цикла и противовирусной защиты, в терапию папилломавирусной инфекции необходимо вводить иммуномодулирующие препараты под контролем иммунолога на основании данных иммунограммы пациента.

Один из перспективных препаратов для включения в комплексную терапию клинических проявлений папилломавирусной инфекции – препарат Панавир, сочетающий иммунокорректирующую и противовирусную активность в отношении широкого спектра вирусов, включая ВПЧ.

Панавир – препарат растительного происхождения, очищенный экстракт побегов растения

Solanum tuberosum, биологически активный полисахарид, состоящий из глюкозы (38,5%), галактозы (14,5%), рамнозы (9,0%), маннозы (2,5%), ксилозы (1,5%), урсонных кислот (3,5%). Панавир оказывает цитопротективное действие, способен тормозить репликацию вирусов в инфицированных культурах клеток и приводит к существенному снижению инфекционной активности вирусов, индуцирует синтез собственных интерферонов организма. Таким образом, Панавир является поливалентным противовирусным препаратом и индуктором эндогенного интерферона, эффективным в отношении терапии папилломавирусной инфекции.

Панавир выпускается в нескольких лекарственных формах, для системного применения используются раствор для внутривенного введения в ампулах по 5 мл в упаковке № 5 и суппозитории ректальные № 5. Для локальной терапии вирусных инфекций применяются вагинальные суппозитории и гель по 3 и 30 г. Существуют также формы, предназначенные для профилактики вирусных заболеваний, – спреи Панавир Интим и Панавир Инлайт.

Системная терапия раствором для внутривенного применения назначается по следующей схеме: первые три инъекции через 48 часов и последующие две через 72 часа, согласно исследованию колебаний уровня эндогенного интерферона на фоне иммунокорректирующей терапии Панавиром [10].

Материал и методы

Под нашим наблюдением в клинике дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и КВД № 15 г. Москвы было 48 пациентов с различными проявлениями папилломавирусной инфекции. Среди обследованных было 22 мужчины и 26 женщин, возраст варьировал от 22 до 49 лет и в среднем составил $36,3 \pm 5,2$ года. У 18 пациентов были диагностированы поражения кожи (у 11 – вульгарные бородавки, у 4 – подошвенные бородавки, у 3 – плоские бородавки), у 30 – поражения слизистых оболочек (у 26 – остроконечные кондиломы, у 4 – гигантская кондилома Бушке – Левенштейна). У 30 из 48 (62,5%) патологический процесс носил рецидивирующий характер, при этом в прошлом данным пациентам проводилось от 1 до 6 курсов деструкции новообразований различными методами.

В каждом случае проводилось клиническое обследование, ПЦР-исследование биоптата очага поражения для выявления ВПЧ,

иммунологическое обследование с определением субпопуляций лимфоцитов и интерферонов статуса до лечения и через 10 дней после окончания терапии.

Лечение пациентов проводилось в три этапа. На первом этапе выполнялись 3 внутривенные инъекции препарата Панавир по 5,0 мл с интервалом 48 часов. На втором этапе проводилась деструкция новообразований методами электрокоагуляции или радиоволновой терапии. На следующий день после деструкции начинали третий этап терапии – проводилось две внутривенные инъекции препарата Панавир по 5,0 мл с интервалом 72 часа. В дальнейшем рекомендовалось продолжить применение ректальных суппозиториях Панавир в течение еще 10 дней. Наблюдение после окончания терапии проводилось в течение не менее 3 месяцев.

Оценка эффективности терапии выполнялась по клиническим данным и по изменению параметров иммунологического статуса.

Результаты

При обследовании пациентов в каждом случае были выявлены различные типы ВПЧ. При поражении кожи проводилась только качественная реакция, позволяющая подтвердить наличие ВПЧ кожных типов. При остроконечных кондиломах наиболее часто этиологическим агентом заболевания являлись ВПЧ средней степени онкогенного риска (31, 33, 58) – у 15 (57,6%) пациентов, у 2 (7,6%) были выявлены ВПЧ низкой степени онкогенного риска (44 и 54), в 9 случаях (34,6%) определялись ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 33, 58). У 2 пациентов с диагнозом гигантских кондилом Бушке – Левенштейна были выявлены ВПЧ 6-го и 11-го типа. В целом папилломавирусная инфекция была зарегистрирована у каждого из обследованных пациентов.

При иммунологическом обследовании до лечения у пациентов были выявлены значительные отклонения в показателях клеточного иммунитета: снижение общего количества Т-лимфоцитов, снижение количества Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса, маркеров активации ($CD25^+$, $CD38^+$) (рис. 1).

Отклонения в субпопуляционном составе лимфоцитов, зарегистрированные нами до лечения, коррелировали с выраженным снижением показателей интерферонов статуса (рис. 2), при этом отмечалось снижение интерферонпродуцирующей активности ИФНа и ИФН γ до 53,5 и 50% соответственно.

Прием Панавира пациенты переносили хорошо, каких-либо осложнений или побочных

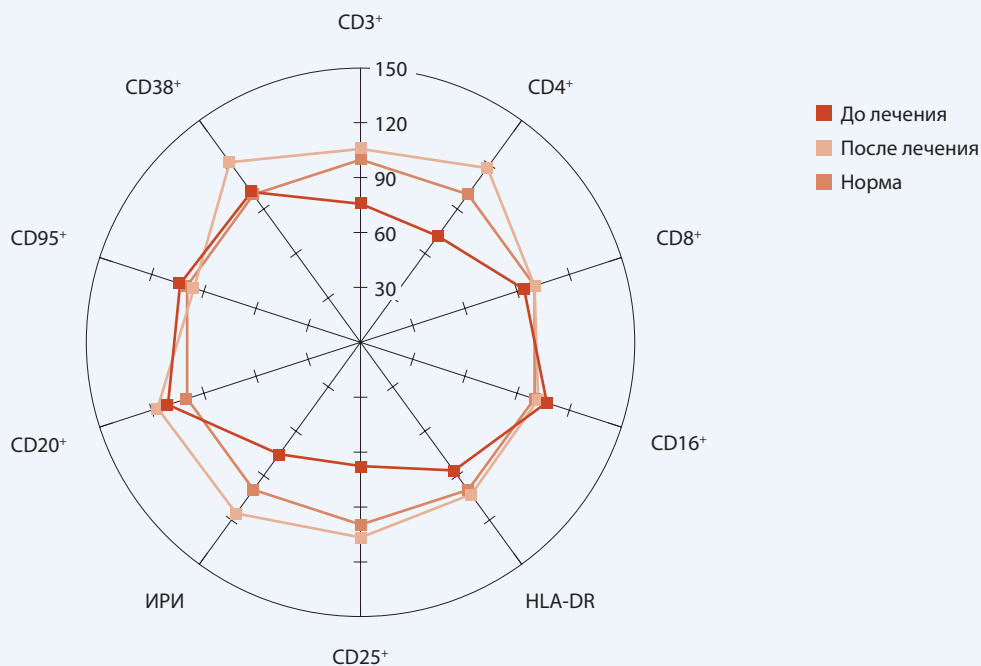


Рис. 1. Отклонения в субпопуляционном составе лимфоцитов пациентов с различными клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции до и после лечения (n = 48); ИРИ – иммунорегуляторный индекс

реакций, связанных с применением препарата, зарегистрировано не было. Деструкция новообразований была проведена каждому пациенту также в отсутствие каких-либо осложнений. При повторном иммунологическом обследовании через 11 дней после окончания полного курса лечения была отмечена отчетливая положительная динамика иммунологических показателей: нормализация общего количества Т-лимфоцитов, значительное повышение относительного количества Т-хелперов с нормализацией иммунорегуляторного индекса, увеличение количества клеток с активационными маркерами, нормализация количества клеток с маркерами адгезии (см. рис. 1). Отмеченные изменения коррелировали с более чем двукратным увеличением интерферонпродуцирующей активности ИФНа (см. рис. 2).

Что касается клинической эффективности проведенного курса терапии, в каждом случае ближайшие результаты были хорошими: заживление после проведения деструкции новообразований происходило в стандартные сроки, в 5 случаях в связи с присоединением вторичной инфекции пациентам были назначены системные и местные антибактериальные препараты.

Для оценки отдаленных результатов проводилось наблюдение пациентов в течение 3–7 месяцев

после окончания терапии (в среднем $4,6 \pm 0,76$ месяца).

При оценке отдаленных результатов проводилось клиническое обследование и ПЦР-исследование материала из области деструкции. При наблюдении рецидив был зафиксирован у 7 из 48 пациентов (14,5%), при этом у 3 отмечался рецидив гигантской кондиломы Бушке – Левенштейна,

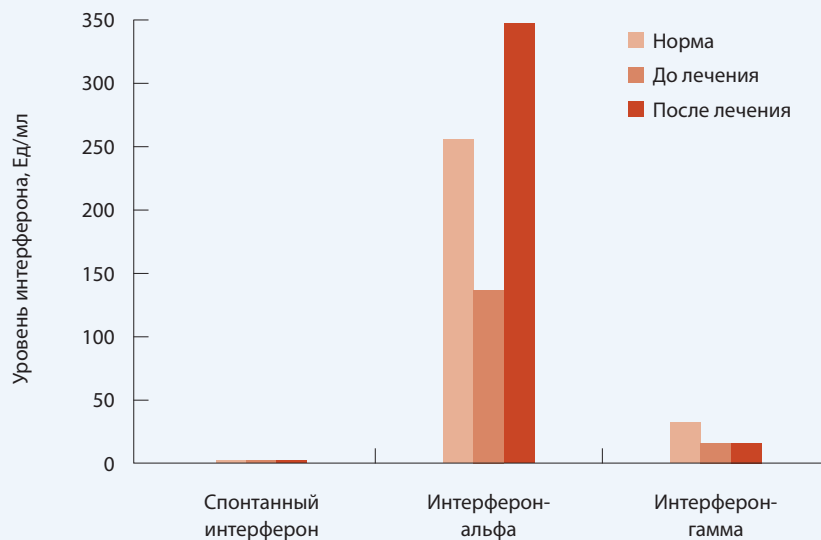


Рис. 2. Интерфероновый статус пациентов с различными клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции до и после лечения (n = 48)

у 2 – рецидивирование подошвенных бородавок, у 2 – остроконечных кондилом. Все случаи рецидивирования были зафиксированы в течение первого месяца наблюдения.

Обсуждение

При оценке эффективности включения в комплексную терапию клинических проявлений папилломавирусной инфекции иммуномодулирующих препаратов в целом и Панавира в частности необходимо учитывать как ближайшие и отдаленные клинические результаты, так и изменения иммунологических показателей.

Примененная в нашем исследовании схема терапии позволила добиться хороших ближайших клинических результатов (эффективность лечения – 100%) и отдаленных результатов, прослеженных в течение $4,6 \pm 0,76$ месяца (эффективность лечения 85,5%). При оценке отдаленных результатов необходимо подчеркнуть, что рецидивы наблюдались в случаях распространенных инвазивных патологических процессов, например, таких, как гигантская кондилома Бушке – Левенштейна, которая является облигатным предраком. Такие процессы, как правило, не удается подвергнуть полной механической деструкции, что приводит к сохранению высокой вирусной нагрузки и, по-видимому, недостаточной эффективности иммунотропной и противовирусной терапии по примененным в нашем исследовании схемам. В целом клиническая эффективность проведенного нами комплексного метода лечения клинических проявлений папилломавирусной инфекции значительно превосходит

метод деструкции новообразований как монотерапии в отношении как ближайших, так и отдаленных результатов. По данным В. Berman и С.С. Ramires (2006), частота рецидивирования остроконечных кондилом практически не зависит от метода деструкции и колеблется от 37 до 40% при использовании деструкции как метода монотерапии [11].

Что касается лабораторных показателей, необходимо отметить, что при использовании предложенной методики терапии в сочетании с деструкцией новообразований удалось добиться нормализации субпопуляционного состава лимфоцитов, что коррелировало с показателями, свидетельствующими о значительной активации системы противовирусного иммунитета (статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение CD4, иммунорегуляторного индекса, CD25, CD38, ИФНа).

Выводы

1. Полученные данные позволяют сделать вывод о патогенетической обоснованности включения противовирусного препарата Панавир в комплексную терапию клинических проявлений папилломавирусной инфекции.
2. Включение Панавира в комплексную терапию позволило добиться 85,5% эффективности в отношении отдаленных результатов.
3. Высокая клиническая эффективность предложенного комплексного метода терапии клинических проявлений папилломавирусной инфекции коррелирует с нормализацией иммунологического статуса пациентов.

Литература

1. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolf HH, Landthaler M, eds. Braun-Falko's Dermatology. 3rd ed. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. 1711 p.
2. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. J Am Acad Dermatol. 1995;32(1): 1–21.
3. Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Smith TF, Espy MJ. The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. J Urol. 1995;154(3):1024–9.
4. Kiviat N, Koutsky LA, Paavonen J. Cervical neoplasia and other STD related genital and anal neoplasias. In: Holmes KK, Sparling PF, Mardh P-A, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN. Sexually Transmitted Diseases. 3rd ed. New York: McGraw Hill, 1999. p. 811–31.
5. McCabe M, Nowak M, Maguire D, Robertson P. Immunosuppression by human skin cancers. Aust J Exp Biol Med Sci. 1984;62(Pt 5): 539–45.
6. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. J Clin Virol. 2000;19(1–2):1–5.
7. Куевда ДА. Современная концепция диагностики папилломавирусной инфекции: тезисы докладов Межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология в период реформирования здравоохранения и реализации национальных проектов». Екатеринбург, 22–23 мая 2007 г. с. 112–3.
8. Palefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 1999;21 Suppl 1:S42–8.
9. Greenfield I, Cutill S. Antivirals. In: Sterling JC, Tyring SK, eds. Human papillomavirus. Clinical and scientific advances. London: Arnold; 2001. p. 1120–30.
10. Перламутров ЮН, Чернова НИ. Современные подходы в терапии пациентов с папилломавирусной инфекцией гениталий. Эффективная фармакотерапия. 2010;(1):34–6.
11. Berman B, Ramires C.C. Anogenital warts. In: Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, eds. Treatment of skin disease: comprehensive therapeutic strategies. 2nd ed. Mosby; 2006. p. 47–9.