

М.Д. Иващенко<sup>1</sup>,М.А. Меженина<sup>1</sup>,М.С. Тищенко<sup>2</sup>,  
доктор медицинских наукН.В. Федорова<sup>1</sup><sup>1</sup> городская поликлиника №4, г.Петрозаводск<sup>2</sup> президент Карельской ассоциации врачей-инфекционистов

## Клиническая эффективность препаратов аллоферона в лечении папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста

Под наблюдением находилось 45 женщин репродуктивного возраста (17–45 лет) с клинической и субклинической формой ПВИ. У 26 (57,7%) пациенток наблюдалась патология шейки матки. Всем пациенткам проводилась терапия препаратами аллоферона: 20 женщин получали местное лечение препаратом Алломедин® (группа 1), 21 женщина (группа 2) получали лечение препаратом Аллокин-альфа, 4 женщины (группа 3) получали комплексное лечение в виде местного применения геля Алломедин® и подкожных инъекций Аллокина-альфа. У 87% пациенток первой группы, 43% — второй группы и 100% — третьей группы отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшение или исчезновение кондилом. Отрицательные результаты ПЦР-исследования на ДНК ВПЧ после проведенного лечения были выявлены у 95% женщин первой группы, 56% — второй группы и 100% — третьей группы. Полученные результаты позволяют рекомендовать препараты аллоферонов для лечения папилломавирусной инфекции урогенитального тракта у женщин.

В настоящее время заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), остается на высоком уровне, представляя серьезную угрозу для репродуктивного населения. Одной из наиболее распространенных ИППП является папилломавирусная инфекция (ПВИ). Согласно проведенным исследованиям, распространенность ПВИ в популяции составляет от 60% до 87%. При этом, по данным Всемирной организации здравоохранения, за последнее десятилетие число инфицированных увеличилось в 10–15 раз. Широкая распространенность, сложности диагностики, а также способность ПВИ инициировать не только доброкачественные, но и злокачественные процессы мочеполовых органов, ставит ПВИ в один ряд с наиболее социально опасными заболеваниями урогенитальной системы. [2, 4, 6, 8]

Возбудителем ПВИ является вирус папилломы человека (ВПЧ). Для человека патогенен вирус папилломы, относящийся к подгруппе А и обладающий ткане- и видоспецифичностью в отношении эпителия

кожи и слизистых оболочек нижних отделов урогенитальной системы. [3, 4, 6, 9]

Разные типы вируса папилломы человека вызывают различные заболевания: ВПЧ 6 — генитальные кондиломы, ВПЧ 11 — папилломы гортани и генитальные кондиломы, ВПЧ 16 — гигантские кондиломы (опухолевидные разновидности Бушке–Левенштейна). ВПЧ разделяются на типы низкого (типы 6, 11, 42, 43, 44), среднего (типы 31, 33, 35, 51, 52, 58) и высокого (16, 18, 36, 45, 56, 66) риска в зависимости от степени связывания с цервикальной карциномой. [1, 3, 6, 11, 13]

Долгосрочные исследования показали, что у женщин с наличием ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска дисплазия развивается в 15–28% случаев, в то время как в отсутствие ДНК ВПЧ — лишь 1–3% случаев. [6, 9, 11, 12]

Наиболее высокие показатели инфицированности наблюдаются в возрастной группе 25–35 лет, в этом же возрасте наиболее часто встречается кондиломатозная атипия цервикального эпителия, представляющая собой ранние цитологические изменения, связываемые с ПВИ. В более старшем возрасте уровень заболеваемости ПВИ значительно снижается. Наиболее вероятными причинами подобной закономерности могут являться снижение сексуальной активности женщин после 35 лет и развитие иммунитета к определенным типам вируса. [2, 4, 6]

Большинство проблем, в том числе и онкологические заболевания, которые может вызвать папилломавирус, — преимущественно женские. У мужчин обычно всё заканчивается поражением кожи и слизистых оболочек — кондиломы в основном появляются в промежности, мошонке, уретре, головке полового члена. [3, 4]

Среди женщин, у которых по меньшей степени 3 раза (с промежутками в 4 мес.) были получены положительные результаты определения ВПЧ, риск тяжелых онкогенных поражений эпителия возрастал в 14 раз. По данным ВОЗ ежегодно выявляют примерно 500 000 заболевших раком шейки матки. [4, 9]

Клинически различают несколько типов кондилом, кроме типичных остроконечных: папиллярные (с экзофитным ростом), плоские, интраэпителиальные (с эндофитным ростом) и ВПЧ 16, вызывающие опухолевидные разновидности (гигантские кондиломы Бушке–Левенштейна). Европейское руководство по ИППП определяет кондиломы как доброкачественные аногени-

тальные бородавки, вызываемые вирусом папилломы человека; генотипы 6 и 11 выявляют более чем в 90% случаев. Одновременно пациенты могут быть инфицированы ВПЧ высокой степени онкогенного риска — типы 16 и 18, которые вызывают в основном субклинические поражения, ассоциирующиеся с интраэпителиальной неоплазией и аногенитальным раком. [4, 6, 9]

Используемые методы лечения ПВИ можно подразделить на несколько основных групп: деструктивные (электролазеродеструкция, химиодеструкция), цитостатические и антимиотические (5-фторурацил, проспидин, подофиллин, подофиллотоксин), противовирусные (оксолин, теброфен, бонафтон, госсипол), иммунологические ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ИФН), комбинированные (сочетание различных способов лечения). [1, 4, 7]

Аллофероны — новая группа противовирусных препаратов природного происхождения. Разработанный на их основе пептид Аллостатин® 1, наряду с противовирусной активностью, обладает противоопухолевым действием, впервые обнаруженным в опытах на животных с трансплантированными опухолями. Сравнительные исследования Аллоферона-1 и Аллостатина® 1 показали, что последний обладает более выраженными адъювантными свойствами, обеспечивая эффективное распознавание опухолевых антигенов и отторжение опухолевого трансплантата. Возможность направленного усиления противоопухолевого иммунитета представляет особый интерес в случае папилломавирусных инфекций, главная опасность которых состоит в вероятности ракового перерождения зараженных вирусом клеток эпителия. [5, 10]

Терапевтическое действие Аллостатина® 1 (действующего вещества геля Алломедин®), направлено на усиление распознавания вирусных антигенов иммунокомпетентными клетками и уничтожение очагов вирусной инфекции, на усиление способности естественных киллеров распознавать и лизировать аномальные клетки, а также на продукцию интерферона лейкоцитами в ответ на стимуляцию вирусным антигеном.

Предварительные данные о положительном терапевтическом эффекте аллоферонов в отношении ПВИ позволили нам провести исследование клинической эффективности, переносимости, безопасности их использования при лечении пациенток с клиническими и субклиническими формами ПВИ.

## Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 45 женщин репродуктивного возраста (17–45 лет) с клинической и субклинической формой ПВИ. У 26 (57,7%) пациенток наблюдалась патология шейки матки. Большинство из них не предъявляло каких-либо жалоб.

В целом период наблюдения за больными составил 3-12 мес.

В работе использовались следующие методы:

1. Общеклиническое исследование.
2. Обследование на инфекции, передаваемые половым путем (ПЦР-диагностика хламидиоза, микоплазмоза, уреаплазмоза, герпетической инфекции).
3. Выявление ДНК ПВЧ методом ПЦР с определением типа вируса.
4. Обзорная и расширенная кольпоскопия.
5. Цитологическое исследование (по Папаниколау).
6. Морфологическое исследование биоптатов.

При расспросе и сборе анамнеза выяснилось, что 46% (21 женщина) имели двух и более половых партнеров, 79% не знали о здоровье полового партнера или были уверены, что он здоров. При этом только 38% (17 человек) пользовались барьерными методами предохранения. У 24 процентов женщин были признаки скрытой иммунной недостаточности (рецидивы герпетической инфекции 3 и более раз в год), у двух пациенток регистрировался сахарный диабет 1 типа, у одной — хронический вирусный гепатит С.

При кольпоскопическом обследовании многослойный плоский эпителий был выявлен у 15 женщин, что составило 33,3%. Железистая эктопия без зоны трансформации была выявлена у 10 пациенток (22%), эктопия с зоной превращения — у 14 пациенток (31,1%), лейкоплакия различной степени зрелости — у двоих (4,4%), дисплазия 1 ст. — у двоих (4,4%) и остроконечные кондиломы — у двоих (4,4%).

При проведении ПЦР-типирования было установлено, что у 40 женщин (88,8%) регистрировались высокоонкогенные типы ВПЧ (16 и 18 типа), у двоих (4,4%) — среднего онкогенного риска (31 и 33 типы) и у троих (6,6%) — сочетание среднего и высокого онкогенного риска. При этом клинические проявления ПВИ (чаще всего остроконечные кондиломы) регистрировались у 53% женщин.

Одновременно до начала лечения проводилось обследование на другие ЗППП. У 69,2% обследованных в анамнезе имелись или выявлялись при обследовании другие ИППП (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, кандидоз, трихомониаз). Нередко отмечалось сочетание ВПЧ с двумя и более ИППП.

Параллельно с проведением терапии по поводу ПВИ пациентки получали лечение и сопутствующей патологии.

Всем пациенткам проводилась терапия препаратами аллоферона: 20 женщин получали местное лечение препаратом Алломедин® (группа 1) в виде аппликаций геля Алломедин® на шейку матки 2 раза в сутки на протяжении 5–7 дней. 21 женщина (группа 2) получали лечение препаратом Аллокин-альфа. Терапия Аллокином-альфа назначалась по 1 мг подкожно через день (курс лечения состоял из 3 инъекций). 4 женщины (группа 3) получали комплексное лечение в виде местного применения геля Алломедин® и трех подкожных инъекций Аллокина-альфа. Всем пациенткам рекомендовалось одновременное лечение полового партнера. Удаление ограниченных

и распространенных кондилом проводилось после проведенного противовирусного лечения.

## Результаты и их обсуждение

У пациенток первой группы отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшение или исчезновение кондилом в 87% случаев. Методом ПЦР лишь у одной больной после проведенного лечения выявлялась ДНК ПВЧ. Ни у одной из женщин не отмечалось каких-либо побочных действий или аллергических реакций на применение геля Алломедин®.

У пациенток второй группы (получавших Аллокин-альфа) клиническая эффективность отмечалась в 9 случаях (43%), отрицательные результаты ПЦР-исследования на ДНК ВПЧ после проведенного лечения — у 12 женщин (56%). Ни у одной больной не выявлялось каких-либо побочных действий или аллергических реакций, но большая часть пациенток отме-

чала болезненность при подкожном введении препарата.

У всех пациенток третьей группы отмечалась положительная клиническая динамика. Ни у кого из них при контрольном обследовании не выявлялась ДНК ВПЧ.

## Выводы

Проведенные исследования показывают высокую клиническую и вирусологическую эффективность препаратов группы аллоферонов.

Проведенное лечение препаратами аллоферонов позволяет уменьшить объем оперативных вмешательств, связанных с удалением кондилом.

Препараты аллоферонов хорошо переносятся и не вызывали аллергических реакций.

Полученные нами результаты позволяют рекомендовать препараты аллоферонов для лечения папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта у женщин.

## Литература

1. *Беляковский В. Н.* Лечение папилломавирус-ассоциированных кондилом наружных половых органов // Иммунопатология. — 2003. — №1. — С. 88-93.
2. *Гайдуков С. Н., Атласов В. О., Измайлов Р. М. и др.* Патология шейки матки и эндометрия. Учебное пособие. — СПб.: Издание ГПМА, 2004. — 44 с.
3. *Дмитриев Г. А., Биткина О. А.* Папилломавирусная инфекция. — М.: Медицинская книга, 2006. — 76 с.
4. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клини. лекции) / Под ред. проф. В.Н.Прилепской. — М.: МЕДпресс, 2000. — 432 с.
5. *Исаков В. А., Азовцева О. В., Кутуева Ф. Р., Семенов А. Е., Архипова Е. И., Черныш С. И.* Аллокин-альфа в комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции. // Terra medica nova. — 2006. — № 3 — с 1-3.
6. *Киселев В. И.* Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — М.: Компания «Димитрейд График Групп», 2004. — 180 с.
7. *Кубанова А. А.* Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. — М.: Литтерра, 2005. — 882 с.
8. *Лялина Л. В., Носков Ф. С., Жебрун А. Б. и др.* Организация и проведение скрининга на наличие онкогенных вирусов папилломы человека в целях профилактики злокачественных новообразований органов репродуктивной системы. Методические рекомендации. — СПб, 2005. — 27 с.
9. *Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М.* Профилактика вирусзависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции/пособие для врачей. — СПб., 2007 — 34 с.
10. *Черныш С. И.* Аллокины, противовирусные и противопухолые препараты нового типа // Материалы XII национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2005. — 723 с.
11. *Bosch F. X., Lorinez A., Munos N., Meiyer C. J. L. M., Shacn K. V.* The casual relationbetween papillomavirus and cervical cancer// Journal of clinical pathology// — 2002. — Vol. 55. — № 4. — P. 244-265.
12. *Duensibg S., Munger K.* Mechanism of genomic instability in human cancer: insight from studis with human papillomavirus oncoproteins// Int. J. Cancer. — 2004. — Vol. 109. — № 2 — P. 157-162.
13. *Medeiros L. R., Ethur A. B. M., Zanini R. R.* Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review// Cad. Saude Publica, Rio de Janeiro. — 2005. — Vol. 21(4). — P. 1006-1015.