

Н. Р. Сафронникова<sup>1</sup>,  
доктор медицинских наук

С. И. Черныш<sup>2</sup>,  
доктор биологических наук

Ю. А. Фомин<sup>3</sup>,  
кандидат медицинских наук

Д. К. Ермоленко<sup>4</sup>,  
кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Центр превентивной медицины, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург  
<sup>3</sup>СПбГУ, кафедра инфекционных болезней СПбМАПО, Санкт-Петербург  
<sup>4</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

## Папилломавирусные инфекции: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

**Поражения кожи и слизистых оболочек, обусловленные вирусами папилломы человека (ВПЧ), известны человечеству уже более тысячелетия. В настоящее время инфицированность ВПЧ лиц биологически активного возраста в мире составляет 20–60 % (Ludicke F. et al., 2001). Инфекция передается преимущественно половым путем, при медицинских манипуляциях, вертикальным путем во время беременности, в также при прохождении новорожденного через инфицированные родовые пути матери. Имеются данные о заражении медицинского персонала при проведении манипуляций. Инкубационный период составляет 1–6 мес, максимальное содержание вируса в пораженных тканях обнаружено на 6-м месяце. Нередко результатом инфекции являются заболевания аногенитальной области: рак шейки матки, вульвы, влагалища, перианальной области и генитальные кондиломы.**

В Санкт-Петербурге с 1999 по 2004 г. 28–34 % женщин от 20 до 60 лет были инфицированы вирусами папилломы человека (ВПЧ) с высоким (ВПЧ 16 и 18 типов) онкологическим риском (Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М., 2006). ВПЧ способствует развитию рака шейки матки в 99,7 %, рака вульвы, влагалища, полового члена, предстательной железы, яичника — в 10–30 %, рака гортани и ротовой полости — в 10–30 % случаев.

Способность к неограниченно долгому персистенции в организме больного обусловлена особенностями жизненной стратегии этих вирусов, основанной на блокировании механизмов врожденного и адаптивного противовирусного иммунитета. Используя разные приемы молекулярной мимикрии, подавления активности иммунокомпетентных клеток, вирусы, как стало известно в последние годы на примере представителей семейства *Herpesviridae*, обеспечивают защиту зараженных ими эпителиальных клеток от уничтожения Т-лимфоцитами и естественными киллерами, беспрепятственную репликацию вирусного генома и инфицирование новых клеток-хозяев. Иммунная система здорового человека ограничивает вирусную экспансию, однако, в большинстве случаев неспо-

собна элиминировать скрытую вирусную инфекцию. Даже небольшие сбои в системе иммунного надзора приводят к рецидивированию заболевания, а стойкое состояние иммунодефицита может сопровождаться развитием острой вирусной инфекции, поражением жизненно важных внутренних органов и летальным исходом. Особую опасность представляют онкогенные типы ВПЧ, связь которых с развитием рака шейки матки и других органов хорошо известна.

Не вызывает сомнения то, что поддержание системы противовирусного иммунитета на необходимом уровне является ключом к сохранению здорового состояния кожи в условиях повсеместного и практически неконтролируемого распространения вирусов герпеса и папилломы. Вопрос состоит в том, как достичь этой цели при помощи доступных дерматологических средств. В этой связи следует вспомнить, что кожа сама является важнейшим органом иммунной системы. Кератиноциты, дендритные клетки, эпидермальные лимфоциты играют решающую роль в первичных иммунных реакциях, направленных на распознавание и уничтожение патогенов и инфицированных ими клеток, презентацию антигенов и последующее формирование специфического иммунитета. Сказанное в еще большей степени справедливо в отношении слизистых оболочек, служащих главными воротами для проникновения разных инфекционных агентов.

Существуют разнообразные фармакологические и дерматокосметологические средства, предназначенные для защиты кожи и слизистых оболочек от вирусов. Однако опыт практической медицины в области терапии папилломавирусных инфекций показывает, что эта проблема пока еще далека от своего разрешения. В задачу настоящего исследования входит ознакомление врачей, сталкивающихся в своей практической деятельности с трудностями терапии папиллом разной локализации, с новым подходом, основанным на применении аллоферонов.

Аллофероны — новая группа противовирусных препаратов природного происхождения [1], разработанных российскими учеными под руководством одного из авторов настоящего исследования доктора биологических наук С. И. Черныша. Первоначально аллофероны

были выделены из хирургических личинок насекомых семейства *Calliphoridae*, которых на протяжении столетий использовали для заживления и стерилизации ран. Как показали исследования последних лет, иммунная система хирургических личинок синтезирует множество пептидов с антибактериальным, противогрибковым, противовирусным и противоопухолевым действием, включая аллофероны [2]. И сегодня хирургические личинки успешно применяют в дерматологии, однако открытие аллоферонов позволило перейти к технологии более высокого уровня.

В настоящее время аллофероны, структура которых точно установлена, производят путем химического синтеза, что позволяет вводить их в состав современных лекарственных и косметических средств.

На основе аллоферона-1 разработана инъекционная лекарственная форма, выпускаемая под названием «Аллокин-альфа» и предназначенная для лечения рецидивирующего генитального герпеса [3, 5].

Аллоферон-3 — представитель нового поколения синтетических аллоферонов, сохраняет все основные параметры биологической активности природных аллоферонов и в то же время обладает рядом новых свойств, неизвестных у аллоферона-1 [5]. Действие препарата направлено на усиление распознавания вирусных антигенов иммунокомпетентными клетками кожи и последующее уничтожение ими очагов вирусной инфекции. Кроме того, аллоферон-3 обладает выраженным противовоспалительным свойством, обусловленным заменой неспецифической воспалительной реакции на более тонкие механизмы реагирования, характерные для системы противовирусного иммунитета. Следует отметить, что такой механизм регуляции воспалительной реакции принципиально отличает аллоферон-3 от классических противовоспалительных средств типа кортикостероидов или производных салициловой кислоты, применение которых при воспалительных процессах вирусной этиологии в большинстве случаев противопоказано.

Терапевтическое действие аллоферона-3, как и других аллоферонов, тесно связано с регуляцией функции иммунной системы. Иммуноцитохимическими методами установлено, что аллоферон-3 специфически связывается с клеточной мембраной лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов. Введение аллоферона-3 в очаг инфекции включает каскад реакций, направленных на усиление противовирусной защиты организма: активацию механизмов распознавания и элиминации вирусных антигенов и инфицированных клеток естественными киллерами, синтез лейкоцитарного интерферона. Ответ лейкоцитов на стимуляцию аллоферона-3 реализуется в присутствии соответствующей мишени, например опухолевой клетки или клетки, инфицированной вирусом. Иными словами, аллоферон-3 выступает в качестве кофактора активации иммунного ответа, для формирования которого необходимо участие основно-

го сигнала — патологически измененной клетки. Эта особенность позволяет локализовать действие препарата в очаге поражения, избегая избыточных реакций иммунной системы за его пределами.

Аллофероны, наряду с противовирусной активностью, обладают противоопухолевым свойством, впервые обнаруженным в опытах на животных с трансплантированными опухолями. Сравнительные исследования аллоферона-1 и аллоферона-3 (аллостатина) показали, что последний обладает более выраженными адъювантными свойствами, обеспечивая эффективное распознавание 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.

Аллоферон-3 в дерматологии и косметологии наиболее целесообразно использовать местно. С этой целью разработан гель «Алломедин», основным действующим компонентом которого является синтетический пептид аллоферон-3 (аллостатин). Кроме аллоферона-3 туда входит комплекс веществ, обеспечивающих доставку основного действующего вещества к клеткам эпителия, оптимальную консистенцию, стабильность и рН геля.

Алломедин — дерматологическое средство, предназначенное для защиты кожи и слизистых оболочек от вирусов, вызывающих воспалительные процессы и новообразования эпителиальных тканей. В состав геля входят ингредиенты, безопасность и эффективность которых подтверждена детальными исследованиями и многолетним опытом использования в качестве компонентов дерматологических средств.

## Материалы и методы

Изучение эффективности Алломедина проводили у 296 больных по трем направлениям: поражение кожи — 57 больных; слизистых оболочек рта, носа и гортани — 63 больных; слизистых оболочек влагалища и уретры — 176 больных (табл. 1). Наблюдали пациентов от 18 до 50 лет. Мужчины составили 27 %, женщины — 73 %. Все пациенты применяли гель «Алломедин» 2–3 раза в день в течение 7–10 дней. Все больные до лечения проходили клинико-лабораторное обследование в объеме, зависящем от локализации и размера поражений. Оценку эффективности проводили отдельно по нескольким группам. Контрольные группы формировали также в соответствии с локализацией поражений и методами традиционного лечения.

## Результаты и обсуждение

При нанесении на участки, пораженные ВПЧ (обычные и остроконечные кондиломы, аногениталь-

ные папилломы, цервикальные внутриэпителиальные неоплазии, папилломы гортани), Алломедин обеспечивает постепенную регрессию пораженной вирусом ткани вплоть до полного ее исчезновения и восстановления нормального состояния и внешнего вида кожи и слизистой оболочки. При этом окружающие здоровые ткани остаются неповрежденными, что обеспечивает оптимальный косметический эффект. Время, необходимое для восстановления нормального состояния кожи, может варьировать в зависимости от природы и тяжести повреждения.

При лечении поражений кожи Алломедином эффективность колебалась от 70 до 98 % (табл. 2). Наружная терапия другими препаратами (Солкодерм, Подофиллин) и методами электрокоагуляции, криодеструкции папиллом не всегда дает ожидаемый результат и не предупреждает развитие рецидивов этих дерматозов. Кроме того, учитывая токсичность препаратов и травматичность воздействий, площадь, подвергаемая обработке, всегда ограничена.

Среди патологии слизистых оболочек рта, носа и гортани особое место занимает рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП).

Для оценки эффективности препарата «Алломедин» было проведено обследование и лечение 17 больных с РРП. Среди них папилломы преддверия носа наблюдались у 5 человек, папилломы глотки — у 3, гортани — у 7, в области трахеостомы — у 1 больного, смешанной локализации — у 2 (гортаноглотка, носоглотка и гортань).

У всех пациентов, включенных в исследование, отмечались частые рецидивы роста папиллом. В 7 случаях наблюдались солитарные папилломы диаметром 7–12 мм, в 10 случаях — стелющиеся папилломы с максимальной площадью поражения 20 мм. Клиническое обследование включало определение в секретах из пораженной области концентрации *slgA* и *lgA* иммуноферментным методом, гистологическое исследование биоптатов и определение ДНК ВПЧ в биоптатах с их типированием методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Гель «Алломедин» наносили 2–3 раза в день в течение 2–3 нед непосредственно на папилломы и зону слизистой оболочки в непосредственной близости от папилломы.

Отмечалось постепенное уменьшение размеров папиллом во всех случаях: они становились плоскими, уменьшалась площадь процесса. В среднем размеры папиллом уменьшались на  $\frac{1}{3}$ . После проведения курса лечения препаратом «Алломедин» 7 больным не потребовалось дополнительное оперативное вмешательство: папиллома полностью исчезла у 3 больных, у 4 — значительно уменьшилась. 6 больным при стабилизации размеров новообразований на фоне проводимого лечения под местной анестезией удалили папилломы диодным лазером контактно. В послеоперационном периоде вновь проводили аппликации

Таблица 1. Эффективность Алломедина при папилломавирусной инфекции в зависимости от локализации

Локализация	Число больных	Положительный эффект	
		абс. число	%
Кожа	57	50	87,70
Слизистые оболочки рта, носа и гортани	63	52	82,50
Слизистые оболочки влагалища и уретры	176	173	98,00

Алломедина на раневую поверхность 2–3 раза в день до полной эпителизации.

До начала курса терапии у 16 больных концентрация *slgA* была значительно ниже нормы. Через сутки после начала терапии Алломедином уровень *lgA* достоверно превышал исходный уровень у 90 % пациентов. После окончания курса терапии уровень иммуноглобулина — как в слюне, так и в назальном смыве — снизился, но был достоверно ниже исходного. После окончания курса терапии концентрация *slgA* превышала исходный уровень, но была ниже физиологической нормы (табл. 3).

Аллергических реакций, неприятных ощущений в области применения Алломедина не наблюдалось ни в одном случае. Во всех случаях произошла эпителизация в сроки от 7 до 20 дней в зависимости от площади поражения. Рецидив заболевания наблюдался у 2 пациентов: в одном случае через месяц после окончания курса аппликаций препарата, во втором — через год после окончания лечения. У остальных 15 пациентов рецидива заболевания не отмечено. Сроки наблюдения составляли от 2 до 16 мес.

Выраженный эффект отмечен при использовании Алломедина при генитальной патологии. Особый интерес представляет опыт применения Алломедина при лечении папилломавирусных инфекций высокого онкогенного риска. В частности, показана высокая эффективность препарата при лечении поражений шейки матки ВПЧ 16 и 18 типов (Черныш С. И., Сафронникова Н. Р., Серебряная Н. Б., 2005). Исследования, выполненные в Центре превентивной медицины, позволяют сопоставить терапевтическую

Таблица 2. Эффективность Алломедина при лечении поражений кожи HPV-инфекцией

Локализация	Группа, получавшая Алломедин	Контрольная группа (стандартная терапия)
Папилломы шеи и подмышечной впадины	70 % (без рецидивов)	30 % (рецидивы 75 %)
Плоские бородавки	98 %	Только удаление
Папилломы век	75 %	Только удаление. Рецидивы 75 %
Остроконечные кондиломы	95 %	Только удаление. Рецидивы 75 %

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Таблица 3. Динамика уровня *slgA* в секретах пациентов с рецидивирующим респираторным папилломатозом в ходе местной терапии Алломедином

Биологический материал	Исходный уровень	Через сутки	После окончания терапии	Норма
Слюна, мг/л	59,7 ± 18,5	170 ± 34,3	138,4 ± 51,2	207,5 ± 92,2
Назальный смыв, мг/л	8,9 ± 4,3	22,5 ± 1,4	18,2 ± 2,2	30,20 ± 7,5

Таблица 4. Эффективность разных методов лечения HPV-инфекции

Метод	Число больных	Положительный эффект лечения,	
		абс. число	%
Криодеструкция шейки матки	60	32	53,3
Полилекарственная терапия	19	5	26,6
Полилекарственная терапия + криодеструкция	224	152	67,9
Полилекарственная терапия + лазеродеструкция	53	31	58,5
Алломедин местно	150	147	98

эффективность применения разных схем лечения ВПЧ-инфекций половых органов. По данным ПЦР применение Алломедина по стандартной краткосрочной схеме обеспечивает элиминацию ВПЧ 16 и 18 типов у 98 % больных (табл. 4). Ни одна из применявшихся ранее схем, включая сложные комбинации полилекарственной терапии и деструктивных методов лечения, не дает такого терапевтического эффекта. У больных с клинически выраженными проявлениями ВПЧ-инфекции применение Алломедина приводит к устра-

нению воспалительных явлений, реэпителизации пораженного участка слизистой оболочки, постепенному уменьшению размеров папиллом. Особенно важным результатом применения Алломедина является предотвращение образования новых очагов поражения ВПЧ и, соответственно, снижение риска последующих онкологических заболеваний.

## Выводы

Таким образом, Алломедин высокоэффективен при папилломавирусных инфекциях любой локализации. Он не токсичен, не оказывает аллергического действия, быстро всасывается в кожу и может быть рекомендован для наружного лечения кожи и слизистых оболочек, а также для обработки кожи после удаления папилломатозных высыпаний с целью предотвращения рецидива дерматоза.

Доступные в настоящее время материалы доклинических и клинических исследований, а также опыт исследования препарата в клинической практике позволяет рекомендовать применение Алломедина в дерматовенерологии, гинекологии, урологии (для лечения ВПЧ-инфекции, остроконечных бородавок, внутриэпителиальных дисплазий слизистых оболочек вирусной этиологии, папилломавирусных поражений шейки матки).

## Литература

1. Башмакова М. А., Савичева А. М. Папилломавирусная инфекция. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. С. 20.
2. Беляковский В. Н. Лечение папилломавирус-ассоциированных кондилом наружных половых органов // Иммунопатология. 2003. № 1. С. 88–93.
3. Димитриев Г. А., Биткина О. А. Папилломавирусная инфекция. М.: Мед. книга, 2006. С. 76.
4. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Компания «Димитрейд График Групп», 2004. С. 180.
5. Логинова Н. С., Логинов В. В. Выбор иммуномодуляторов на основании определения интерферонов статуса и тиолдисульфидного соотношения у больных папилломавирусной инфекцией и генитальным герпесом // Terra Medica. 2004. № 3. С. 3–5.
6. 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: Метод. рекомендация. СПб., 2005. С. 27.
7. Прилепская В. Н. Генитальные инфекции и патология шейки матки. Омск, 2004.
8. Ярилин А. Кожа и иммунная система // Эстетическая медицина. 2003. Т. 2, № 2. С. 111–121.
9. Chernysh S. I., Kim S. I., Bekker G. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 9, № 20. P. 12628–12632.
10. Черныш С. И. Насекомые защищаются: молекулы и клетки иммунного ответа // СПбГУ. 2000. № 20 (3543). С. 11–12.
11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. М., 2004. Вып. 5. Разд. 20.1.2.2.3.2.
12. Ершов Ф. И., Кубанова А. А., Пинегин Б. В. и др. Влияние аллокин-альфа на течение рецидивов хронического генитального герпеса // Materia Medica. 2003. № 4 (40). С. 103–111.
13. Серебряная Н. Б. Иммунные дисфункции при герпесвирусной инфекции: новые подходы к терапии // Мед. иммунология. 2005. Т. 7. № 2–3. С. 321–322.
14. Черныш С. И. Аллокины (цитокиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих // Rus. J. Immunol. 2004. Vol. 9, S.1. P. 36.

15. *Черныш С. И.* Аллокины, противовирусные и противоопухолевые препараты нового типа // В сб.: Матер. XII Нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 2005. С. 723.
16. *Иванченко Г. Ф., Каримова Ф. С.* Профилактика и лечение папилломатоза гортани // В кн.: Заболевания голосового аппарата верхних дыхательных путей. М., 2001. С. 111–113.
17. *Карпищенко С. А., Катинас Е. Б., Плужников М. С., Рябова М. А.* К вопросу о комбинированном лечении рецидивирующего папилломатоза гортани // Болезни органов дыхания. 2004. № 1. С. 22–25.