

Институт медицинского образования НовГУ имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород),
Клиника «Медлюкс» (Санкт-Петербург)

Применение иммуномодулятора Галавита в терапии папилломавирусной инфекции

Поражения кожи и слизистых, обусловленные вирусами папилломы человека (ВПЧ), человечеству известны давно. Особую актуальность папилломавирусная инфекция (ПВИ) приобрела в конце XX века в связи с ее широким распространением. Если в 1981–1986 гг. частота кондиломатоза составляла 5,4%, то в 1987–1990 гг. она возросла до 19,1 % [1]. В настоящий момент инфицированность ВПЧ лиц молодого и среднего возраста составляет 20-60%. По данным Центра по контролю за инфекционными заболеваниями (Атланта, США), до 20 млн американских граждан болеют генитальными бородавками, причем ВПЧ встречаются в 3 раза чаще, чем генитальный герпес, и не реже гонореи. Считается, что 20% злокачественных опухолей у женщин и 10% у мужчин обусловлены ВПЧ. Показано, что современное лечение не позволяет избежать рецидивирования ПВИ в 20-30% случаев [1, 2].

Инфекция передается преимущественно половым путем, при медицинских манипуляциях, вертикальным путем, во время беременности, а также при прохождении новорожденного через инфицированные родовые пути матери. Инкубационный период составляет 1-6 месяцев, максимальное содержание вируса в пораженных тканях обнаружено на шестой месяц.

Различают порядка 100 типов ВПЧ, они обладают видовой и тканевой специфичностью, способны инфицировать клетки плоского эпителия и проявлять внутри них репликативную активность. Кроме того, ВПЧ обнаруживаются на коже, слизистых оболочках полости рта, конъюнктивы, пищевода, бронхов, гортани, прямой кишки, половых органов. Полная репликация вирусов происходит только в ядрах высокоспециализированных клеток многослойного плоского эпителия: зернистых, шиповидных клеток кожи, поверхностных эпителиоцитов слизистых оболочек. Следствием инфицирования является развитие доброкачественных или злокачественных неоплазий.

Наиболее часто урогенитальный тракт поражают ВПЧ-6, -11, -16, -18, -31, -35 типов. На основании способности ВПЧ индуцировать неопластические процессы их принято подразделять на разновидности низкого (ВПЧ-6, -11, -42, -43, -44), среднего (ВПЧ-31, -33, -35, -51, -52, -58) и высокого (ВПЧ-16, -18, -45) онкологического риска [3]. В последнее время с раком цервикального канала шейки матки (95% случаев) связывают 15 типов ВПЧ. Среди них наиболее часто

выявляются ВПЧ-16 (50% случаев) и ВПЧ-18 (10% случаев), в связи с чем женщины с подтвержденной ПВИ должны ежегодно проходить осмотр у гинеколога с кольпоскопией, цитологическим исследованием цервикальных мазков, вирусологическое и иммунологическое обследование. Считают, что в 50% случаев ПВИ выводится из организма женщины в течение 1 года, а в 85% случаев – в течение 4 лет [3]. Папилломавирусы – единственная группа вирусов, для которых доказано, что они индуцируют образование опухолей у человека в естественных условиях. В последние годы показана связь ВПЧ с дисплазией и плоскоклеточным раком шейки матки [4].

Существенной особенностью ВПЧ является их способность переключаться с непродуктивного типа инфекции на продуктивный и наоборот. В первом случае вирус реплицируется синхронно с клеткой и не приносит ей вреда. Во втором случае он быстро размножается и лизирует клетку, высвобождая множество новых вирионов, способных инфицировать другие клетки. Показано, что ВПЧ могут оказывать различное действие на слизистую. Так, проявлением продуктивного воздействия являются папилломы и кондиломы, а результатом трансформирующего действия могут быть внутриэпителиальные поражения (дисплазия, инвазивный рак) [4].

При ПВИ, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния (ИДС), обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы, поэтому для повышения эффективности лечения в схемы терапии необходимо включать иммунокорректирующие препараты, а также патогенетические средства, которые облегчают состояние пациента и способствуют более действенному применению используемых лекарств.

Лечение ПВИ остается довольно трудной задачей, несмотря на значительный арсенал средств и методов терапии. Поскольку полного излечения к настоящему времени достичь невозможно, считается, что целью проводимых лечебных манипуляций должна быть не элиминация возбудителя, а перевод инфекции в стадию устойчивой ремиссии (клинического выздоровления). В связи с этим предлагается следующая тактика ведения пациентов с ВПЧ-инфекцией [2]: 1) разрушение папилломатозных оча-

гов; 2) стимуляция противовирусного иммунитета; 3) сочетание этих подходов. В основе местного лечения лежит удаление кондилом и измененных участков эпителия: деструктивные методы (физические и химические), цитотоксические препараты. Эффективность лечения кондилом составляет 50-94%, уровень рецидивирования в течение 3 месяцев после лечения 25%. Вероятно, одной из причин рецидивов является наличие латентных вирусов в клетках здоровой кожи и слизистых оболочек в зоне, прилегающей к очагу поражения.

В комплексной терапии ПВИ аногенитальной области использовали после удаления папиллом противовирусные препараты в сочетании с отечественным иммуномодулирующим препаратом «Галавит» (ЗАО «Центр современной медицины Медикор», Россия). Активным компонентом препарата Галавит является производное фталгидразина. Галавит оказывает действие на моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета, регулирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО), восстанавливает работу Т-лимфоцитов и цитотоксическую активность естественных киллеров, стимулирует синтез интерферонов и повышает неспецифическую резистентность организма [5–7]. Галавит показал хорошую терапевтическую эффективность при лечении ряда вирусных и бактериальных инфекций, вторичных иммунодефицитных состояний различного генеза [6–8].

Под наблюдением находилось 150 больных обоего пола с ПВИ аногенитальной области в возрасте от 19 до 50 лет. Диагностика проводилась на основании характерных клинических проявлений заболевания, цитологического исследования мазков и результатов ПЦР. В 45% случаев ВПЧ не удалось идентифицировать. У 120 больных при определении типа ВПЧ получили следующие результаты: у 40% – ВПЧ-11 типа, у 7% – ВПЧ-16, у 4% – ВПЧ-6 и у 3% – ВПЧ-18 типа. Клинически чаще регистрировали такие формы ПВИ, как остроконечные кондиломы, папилломы и плоские бородавки. Анализ иммунограммы до лечения показал уменьшение числа клеток CD4⁺ и натуральных киллеров, снижение уровня трансферрина (ТФ), повышение уровня церулоплазмينا (ЦП). Для оценки неферментативной антиоксидантной активности определяли соотношение ТФ/ЦП. Выявлено снижение синтеза интерферонов- α/β (ИФН) и ИФН- γ (табл.).

Лечение проводили в 2 этапа. Сначала с помощью химической деструктивной терапии удаляли папилломатозные элементы. Вторым этапом проводили противорецидивный курс Галавита (системно и местно) у 50 больных (36 женщин и 14 мужчин). Галавит назначали внутримышечно по следующей схеме: 200 мг – 1-й день, 100 мг – 2-й день, а с 3-го дня по 100 мг через 48 часов, курс 10-15 инъекций. Одновременно на места бывших поражений наносили 1%-ную мазь «Галавит» ежедневно 5-10 дней.

50 больных группы 1 клинического контроля (32 женщины и 18 мужчин) с аналогичной патологией получали ликолипид (глюкозаминилмурамил дипептид) по 10 мг 1 раз в день по общепринятой схеме, 50 больным контрольной группы 2 (35 женщин и 15 мужчин) были назначены ректальные свечи виферон-3 по стандартной схеме.

Таблица. Иммунологические показатели у больных ПВИ, леченных Галавитом

Показатели иммунограммы	Норма	До лечения	После лечения
CD4, %	5-48	29,5±2,8	46,2±3,0*
NK-клетки, %	9-16	5,2±0,38	13,4±2,3*
ТФ, г/л	2,344±0,048	1,731±0,032	2,311±0,0-35*
ЦП, г/л	0,398±0,015	0,473±0,008	0,395±0,022
K=ТФ/ЦП	6,0	3,68	5,9* (ув. на 60%)
Циркулирующий ИФН в сыворотке крови, МЕ/мл	12-25	27,2±1,0	20,2±0,5
Продукция ИФН in vitro (МЕ): - ИФNa/b - ИФNg	85-250 45-110	76,0±6,2 35,1±4,1	215,8±7,4* 72,2±2,4*

Примечание: * - $p < 0,05$ в группах больных до и после лечения.

ГАЛАВИТ®
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ

www.galavit.ru

121374, Москва, ул. Алексея Свиридова, д. 15, корп. 3.
Тел.: (095) 445-4265, 445-1417, 445-1421; факс: (095) 445-2005
E-mail: medicor@galavit.su

ЗАО ЦЕНТР СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ
Медикор

После лечения Галавитом проявления ПВИ разрешались в среднем в течение $8,8 \pm 0,6$ дня. Эпителизация у больных контрольных групп 1 и 2 наступала позднее (в течение $11,1 \pm 0,8$ дня и $12,4 \pm 0,7$ дня соответственно). Проведенные через 30-35 дней после окончания курса лечения исследования методом ПЦР выявляли ВПЧ достоверно реже на фоне применения Галавита: у 6 (12%) больных, леченных Галавитом, у 14 (28%) больных контрольной группы 1 и у 27 (54%) больных контрольной группы 2.

Комплексное лечение ПВИ наряду с клиническим эффектом оказывало положительное влияние на показатели иммунного статуса пациентов. Так, после курса Галавита достоверно возросло число клеток $CD4^+$ и натуральных киллеров, нормализовались показатели ТФ и ЦП и соотношение ТФ/ЦП. Это важно, ибо ТФ и ЦП относятся не только к основным

металлопротеинам, которые характеризуют антиоксидантный потенциал сыворотки крови, но являются важными факторами неспецифической резистентности организма. Восстанавливается способность лейкоцитов синтезировать эндогенные ИФН- α , β и ИФН- γ , что говорит о повышении функциональной активности иммунокомпетентных клеток.

В заключение следует отметить, что использование Галавита в комплексной терапии ПВИ у больных с изначально рецидивирующим течением заболевания позволяет снизить частоту рецидивирования с 50% до 12%. Препарат Галавит оказывает иммунокорректирующее действие, увеличивает содержание лимфоцитов $CD4^+$ и натуральных киллеров, восстанавливает антиоксидантный потенциал сыворотки крови и повышает неспецифическую резистентность организма.

Список литературы

1. Ван Крог Д., Лейси С.Д., Гросс Д., Баракко Р., Шнайдер А. Европейское руководство по аногенитальным бородавкам // ИППП. 2002. № 3. С.29–37.
2. Беляковский В.Н. Лечение папилломавирус-ассоциированных кондилом наружных половых органов // Иммунопатология. 2003. № 1. С. 88–93.
3. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Рук-во для врачей. М.: Изд-во «Триада-Х», 2003. 439 с.
4. Гайдуков С.Н., Атласов В.О., Измайлов Р.М. и др. Патология шейки матки и эндометрия. Учебное пособие. СПб.: Издание ГПМА, 2004. 44 с.
5. Калюжин О.В., Абидов М.Т. Регуляция продукции ИЛ-1 и ФНО галавитом // Бюлл. экспер. биол. и мед.-1999. № 127. С. 42–43.
6. Кротин П.Н., Павленк Е.О., Ландина О.Ю., Меркулова Л.В. Опыт лечения дисплазии шейки матки у женщин с HPV препаратом «Галавит» // Лечащий врач. 2003. № 8. С. 75.
7. Усовецкий И.А. Применение нового отечественного иммуномодулятора Галавита в лечении урогенитальных инфекций // Terra Medica. 2004. №2. С. 21–22.
8. Ермоленко Д.К., Исаков В.А. Опыт применения нового иммуномодулирующего препарата «Галавит» при противорецидивной терапии папилломавирусной инфекции аногенитальной области // Иммунология и аллергология. 2002. № 2. С. 155.

