

Опыт применения индинола при рецидивирующей папилломавирусной инфекции гениталий

Н.В. ШПЕРЛИНГ¹, к.м.н., д.м.н., проф., зав. каф.

А.И. ВЕНГЕРОВСКИЙ², врач.

О.А. ПЕРСИДСКАЯ³, д.м.н., доц.

И.А. ШПЕРЛИНГ¹, к.м.н., д.м.н., проф., зав. каф.

¹ Томский военно-медицинский институт

² Сибирский государственный медицинский университет

³ Медицинское объединение «Здоровье», Томск

Ключевые слова: индол-3-карбинол, рецидивирующая папилломавирусная инфекция гениталий, лечение.

Experience with the use of *indinol* for the treatment of recurring genital papillomavirus infection

N.V. SHPERLING¹, A.I. VENGEROVSKY², O.A. PERSIDSKAYA³, I.A. SHPERLING¹

¹ Military Medical Institute, Tomsk

² Siberian State Medical University

³ Medical Association «Zdorovie», Tomsk

Key words: indol-3-carbinol, recurring genital papillomavirus infection, treatment.

¹ e-mail: shperling@mail.tomsknet.ru

² e-mail: pk_ssmu@ssmu.net.ru

³ e-mail: prof@post.tomica.ru

В последние годы проблема папилломавирусной инфекции (ПВИ) гениталий приобрела особую значимость в связи с высокой контагиозностью, широкой распространенностью и онкогенным потенциалом возбудителя инфекции – вируса папилломы человека (ВПЧ) [1]. Характерной особенностью данной патологии является поражение больных в молодом возрасте: максимальная заболеваемость ПВИ регистрируется в возрасте от 15 до 30 лет. Около 80% людей, ведущих половую жизнь, рано или поздно инфицируются ВПЧ, в результате чего болеют клинически выраженными формами инфекции, либо становятся вирусоносителями [2-4].

В настоящее время описаны более 100 серотипов ВПЧ, из которых около 30 поражают аногенитальную область. Выделяют типы ВПЧ низкого (6, 11, 42, 43, 44) и высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51) онкогенного риска. ВПЧ низкого онкогенного риска обычно ассоциированы с доброкачественными экзофитными аногенитальными бородавками, тогда как ВПЧ высокого онкогенного риска обнаруживаются в 95-100% случаев рака шейки матки [5].

Клинические формы ПВИ гениталий видны невооруженным глазом. К ним относятся остроконечные и плоские кондиломы (при наличии койлоцитоза и дискератоза без признаков дисплазии). Субклинические формы инфекции бессимптомны и выявляются только при кольпо/пенилоскопии, цитологическом или гистологическом исследованиях: внутриэпителиальные неоплазии на ранних стадиях при наличии койлоцитоза и дискератоза без признаков дисплазии. Латентные формы ПВИ диагностируют по наличию ДНК ВПЧ в отсутствие морфологических или гистологических изменений.

Наиболее характерным проявлением ПВИ служат остроконечные (экзофитные) кондиломы – разрастания на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, шейки матки, перианальной области, которые в большинстве случаев бессимптомны на

начальных стадиях своего развития. В дальнейшем кондиломы растут и увеличиваются в размерах, сдавливают уретру и анальное отверстие, закрывают вход во влагалище. Эндоуретральные папилломатозные разрастания могут стать причиной дизурических явлений, вплоть до острой задержки мочи. Мацерация и микротравмы в области поражения способствуют развитию воспаления [6, 7].

Плоские (эндофитные) кондиломы обычно располагаются в толще эпителия шейки матки, практически не видны невооруженным глазом и гистологически разделяются на плоские, инвертирующие и атипические. Озлокачествление плоских кондилом с атипией до степени интраэпителиального рака развивается у 4 – 10% женщин в течение 2 лет, тогда как озлокачествление обычных остроконечных кондилом без атипии наблюдается в 5% случаев в течение 5 лет [8].

Существуют следующие методы лечения ПВИ гениталий [1]:

1. Деструктивные методы: физические – хирургическое иссечение, диатермоэлектрокоагуляция, криотерапия, лазерное иссечение, радиоволновая терапия (фульгирация); химические – обработка азотной, трихлоруксусной кислотами, солкодермом, солковагином, ферезолом, колломаком, суперчистотелом.
2. Цитотоксические методы: обработка подофиллином, подофиллотоксином, 5-фторурацилом.
3. Иммунологические методы: назначение иммуномодуляторов, а-, р-, у-интерферонов или их индукторов.
4. Комбинированные методы: сочетанное применение различных методов.

Большое количество методов лечения ПВИ в целом способствует решению проблемы генитальной ПВИ, однако частота рецидивов после проведенной терапии остается высокой (30 – 70%), что обуславливает необходимость всестороннего изучения особенностей этиологии и патогенеза и поиска новых эффективных методов профилактики и терапии данного заболевания [1, 6].

Резистентность генитальной ПВИ к лечению во многом обусловлена этиологией и патогенезом инфекции, ведущую роль в котором играет иммунодефицит. Характер иммунных нарушений в каждом конкретном случае заболевания может иметь свои особенности в зависимости от исходного состояния организма (иммунодефицит, сопутствующие заболевания, гормональный фон, возраст и т.д.) и его резервов специфической и неспецифической резистентности, механизмы которой включаются в ответ на воздействие внешних факторов (стресс, температурные воздействия, нарушение режима труда, отдыха, сна и т.д.). На фоне иммунных нарушений ВПЧ переходит в персистентное состояние, длительное существование которого инициирует развитие вторичного иммунодефицита благодаря реализации своего иммуносупрессивного свойства.

В основе ПВИ-индуцированной иммуносупрессии лежат особенности строения ВПЧ. Известно, что геном вируса представлен кольцевой двухцепочечной ДНК протяженностью 7200–8000 пар оснований и разделен на 3 функционально активных региона: LCR (long control region), E (early) и L (late). Область LCR регулирует транскрипцию вирусных генов. Регион E включает ранние гены E1, E2, E4, E5, E6, E7, которые кодируют белки, отвечающие за процессы вирусной репликации. Поздние гены (L1 и L2) региона L кодируют структурные белки вирусного капсида [9]. Белки E6, E7 ВПЧ подавляют индукцию гена интерлейкина (ИЛ)-18, играющего важную роль в формировании иммунного ответа с участием лимфоцитов CD8, а также ингибируют экспрессию генов главного комплекса гистосовместимости; белок E5 вызывает закисление среды в эндосомах, препятствуя процессингу и эффективной презентации антигена дендритными клетками, а также связывается с ИЛ-18, блокируя индукцию γ -интерферона. Эти феномены рассматриваются как механизмы ускользания ВПЧ от влияния иммунной системы «хозяина» в условиях развивающейся инфекции [5].

При таком многообразии механизмов развития ПВИ успех лечения будет зависеть от «полноты охвата» всех известных звеньев патогенеза заболевания. С этой позиции в

арсенале врачей необходимо иметь «универсальный» метод лечения ПВИ, действие которого объединяет этиотропный, патогенетический и симптоматический подходы, при этом не вызывающий нежелательных побочных эффектов.

Результаты поиска в данном направлении позволили нам применить и оценить клиническую эффективность индинола (индол-3-карбинола) – препарата на основе продуктов растительного происхождения, в комплексном лечении остроконечных кондилом аногенитальной локализации. Поводом для исследования служили опубликованные сведения о результатах исследований специфической эффективности индол-3-карбинола при раке шейки матки, а также в отношении клеточных культур ВПЧ-индуцированных дисплазии и цервикальной карциномы [10 – 12].

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 195 пациентов в возрасте $22 \pm 1,3$ года с клинической, субклинической и латентной формами ПВИ гениталий, вызванной ВПЧ типов 6/11. После окончательного диагноза всем пациентам проводили лечение по общепринятым подходам: деструкция кондилом наиболее показанным методом в комбинации с иммунотропной терапией, в том числе с использованием интерферонов и индукторов интерферона. В результате динамического наблюдения было установлено, что в 36% случаев (у 46 женщин и 24 мужчин) проведенная в течение 4 – 5 мес терапия не имела успеха: у пациентов возникали рецидивы заболевания, регистрировались ВПЧ-положительные результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР). В дальнейшем эти пациенты в зависимости от клинической формы ПВИ были распределены на 2 группы: 1-ю – с рецидивирующим течением; 2-ю – с бессимптомным вирусоносительством ВПЧ. Кроме того, каждую группу разделили на подгруппы в зависимости от вновь назначенного лечения: пациентов в подгруппах А продолжали лечить по общепринятым схемам; в подгруппах Б — по тем же схемам с добавлением индинола по 2 капсулы (200 мг) 2 раза в день в течение 90 дней. В случае возникновения рецидивов заболевания в период после проведенной терапии больным проводили повторное лечение. В ходе динамического наблюдения за пациентами оценивали эффективность терапии по параметрам иммунного статуса через 3 и 6 мес от начала лечения, ПЦР-тестирования слизистых оболочек урогенитального тракта в местах видимого или предполагаемого ВПЧ-поражения (передний и задний свод влагалища, уретра) через 3, 6, 9 и 12 мес от начала лечения, а также по частоте рецидивов кондиломатоза в течение 1 года от начала лечения.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования позволил выявить, что добавление к общепринятой схеме лечения индинола оказало существенное положительное влияние на процесс выздоровления как больных с резистентными формами остроконечных кондилом гениталий, так и вирусоносителей. Эффект препарата заключался в статистически значимом (в 4,7 раза) снижении частоты рецидивов заболевания и предупреждении их возникновения у пациентов при клинически выраженных формах заболевания и вирусоносительстве соответственно (табл. 1).

В течение первых 3 мес от начала приема индинола рецидивы инфекции прекратились и в дальнейшие сроки наблюдения не отмечались у 88% больных с клинической формой заболевания (при 54% в группе сравнения), у остальных 12% в течение последующих 3 мес регистрировалось по 1 – 2 рецидива (при 4 – 7 рецидивах у больных в соответствующей группе сравнения). Рецидивы в группе больных, не получавших индинол, возникали вплоть до окончания периода наблюдения (12 мес). Противорецидивный эффект индинола объясняется его ВПЧ-элиминирующим свойством, проявившимся уже в ранние сроки наблюдения: по данным ПЦР через 3 мес от начала лечения в комплексе с индинолом

число ВПЧ-позитивных больных в группе пациентов с клинически выраженной формой ПВИ было в 2,2 раза, а в группе вирусоносителей – в 4,7 раза меньше, чем в соответствующих группах без применения индинола. Действие препарата было пролонгированным, так как через 6 мес от начала лечения (3 мес после окончания приема индинола) в соответствующих исследуемых группах практически полностью отсутствовали случаи выявления ВПЧ в слизистой оболочке урогенитального тракта, а через 9 и 12 мес не выявлялись вовсе, в то время как у многих пациентов, не принимавших индинол, ДНК ВПЧ типов 6/11 регистрировалась вплоть до 12 мес от начала лечения (см. табл. 1).

Снижение вирусной нагрузки, очевидно, повлияло на динамику показателей активности иммунной системы, свидетельствующую в пользу более ранней и полной нормализации под влиянием комплексной терапии с применением индинола по сравнению с соответствующими значениями у пациентов в группе сравнения (табл. 2). При этом наиболее значимые изменения претерпевали содержание лимфоцитов CD16 и показатели иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, которые у пациентов, принимавших индинол, статистически значимо не отличались от нормы уже через 3 мес от начала лечения. У больных, не принимавших индинол, нормализации этих показателей не было зарегистрировано даже к исходу 6 мес после начала лечения. Примечательно, что добавление препарата в схему терапии ВПЧ-носителей не отразилось на изученных параметрах иммунного статуса.

В настоящее время определены и продолжают изучаться механизмы действия индинола, которыми во многом объясняет клиническая эффективность препарата.

Индол-3-карбинол блокирует синтез белка E7 ВПЧ, останавливает пролиферацию ВПЧ-инфицированных эпителиальных клеток, индуцирует их апоптоз, препятствуя фосфорилированию цитоплазматических белков – участников каскадной передачи, активируемой эпидермальным фактором роста, а также блокирует действие факторов роста и цитокинов, стимулирующих пролиферацию тканей. Учитывая высокий онкогенный потенциал ВПЧ у женщин, индинол следует рассматривать как средство профилактики пролиферативных процессов, в том числе злокачественных. В эпителии шейки матки индинол за счет антиэстрогенного эффекта стимулирует активность изофермента цитохрома CYP450 1A1, смещая равновесие в сторону 2-гидроксиэстронов, способствующего гибели опухолевых клеток и профилактике их дальнейшего образования; конкурирует с эстрогенами за связь с рецепторами; снижает количество эстрогеновых рецепторов на клетках-мишенях [11, 13].

Таким образом, в комплексном лечении больных рецидивирующими клинически выраженными формами ПВИ гениталий, ассоциированными с ВПЧ типов 6/11, а также вирусоносителей ВПЧ данных типов целесообразно использование индинола, проявляющего выраженные вирус-элиминирующий и противорецидивный эффекты. Представленный клинический материал свидетельствует о том, что широкое применение в клинической практике индинола – препарата с широким спектром противовирусного и противоопухолевого действия, является перспективным и необходимым для решения проблемы распространения и последствий вирусных урогенитальных инфекций, в частности, ПВИ генитальной локализации.

Таблица 1. Показатели эффективности индинола в комплексном лечении больных остроконечными кондиломами аногенитальной области и вирусоносителей.

Показатель		1-я группа (и=46)		2-я группа (и=24)	
		А (n=25)	Б (n=21)	А (n=11)	Б (n=13)
Среднее число рецидивов в течение 1 года после лечения		5,6±0,5*	1,2±0,1	1,2±0,2	–
Число ВПЧ-положительных пациентов (после начала лечения) абс. (%)	через 3 мес	11/73,3*	7/33,3	4/36,4*	1/7,7
	через 6 мес	8/53,3*	1/5,8*	3/27,3	–
	через 9 мес	5/33,3	–	3/27,3	–
	через 12 мес	4/26,7	–	2/18,2	–

Примечание. * — статистически значимые различия ($p < 0,05$, критерий χ^2 Пирсона) по сравнению с соответствующими показателями в подгруппах Б.

Таблица 2. Характерные изменения иммунного статуса больных остроконечными кондиломами аногенитальной области и вирусоносителей при комплексном лечении индинолом (M±t)

Наиболее часто изменяемые параметры иммунного статуса (после начала лечения)		1-я группа (n=46)		2-я группа (n=24)	
		А (n=25)	Б (n=21)	А (n=11)	Б (n=13)
До лечения	CD16, г/л	0,15±0,02*	0,14±0,02*	0,31±0,03	0,29±0,02
	CD4/CD8	0,76±0,11*	0,78±0,10*	1,44±0,09	1,41±0,10
Через 3 мес от начала лечения	CD16, г/л	0,17±0,03*	0,21±0,04	0,27±0,02	0,30±0,02
	CD4/CD8	0,84±0,12*	1,38±0,14	1,45±0,12	1,42±0,13
Через 6 мес от начала лечения	CD16, г/л	0,19±0,03*	0,31±0,04	0,29±0,03	0,27±0,02
	CD4/CD8	0,96±0,13*	1,57±0,13	1,44±0,11	1,50±0,14

Примечание. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$, t-тест) по сравнению с соответствующими значениями показателей у доноров: CD16 = 0,28±0,02 г/л; CD4/CD8 = 1,62±0,09; M – среднее значение; t – ошибка среднего значения.

ЛИТЕРАТУРА

- Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Кутуева Ф. Р. и др. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей. Ст-Петербург, Великий Новгород. 2007; 64.
- Дмитриев Г. А., Биткина О. А. Папилломавирусная инфекция. М: Медицинская книга 2006; 80.
- Савельева И. С., Городничева Ж. А. Секс и молодежь – представления и связанное с этим поведение риска. Вестн Рос ассоц акуш-гин 2001; 3 – 4: 40 – 46.
- Wen L. M., Estcourt C. S., Simpson J. M., Mindel A. Risk factors for the acquisition of genital warts: are condoms protective? Sex Transm Infect 1999; 75: 5: 312 – 316.
- Молочков В. А., Киселев В. И., Рудых И. В., Щербо С. Н. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение. М: Студия «Мириада Вива» 2005; 30.
- Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Ермоленко Е. И. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. В кн.: Инфекции, передаваемые половым путем. Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. М: Медиа Сфера 2007: 448 – 513.
- West A. F., Leung H. Y., Powell P. H. Pan-urethral warts as a cause of acute retention of urine. BJU Int 1999; 9: 12: 1100 – 1101.
- Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении: Автореф. дис. ... д-ра мед наук. М 2003; 38.
- Herrington C. S. Human papillomaviruses and cervical neoplasia. Classification, virology, pathology and epidemiology. J Clin Pathol 1994; 47: 4: 1066 – 1072.
- Киселев В. И., Киселев О. И., Северин Е. С. Исследование специфической активности индол-3-карбинола в отношении клеток, инфицированных вирусом папилломы человека. Вопр биол, мед и фармацевт химии 2003; 4: 28 – 32.
- Киселев В. И., Ляшенко А. А. Индинол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М 2008; 48.
- Yuan F., Chen D. Z., Liu K. et al. Anti-estrogenic activates of indol-3-carbinol in cervical cells: implication for prevention of cervical cancer. Cancer Res 1999; 19: 3a: 1673 – 1680.
- Ляшенко А. А., Киселев В. И., Северин Е. В. Индол-3-карбинол (индинол): терапевтические и профилактические эффекты на клетки опухолей молочной железы. Мол мед 2005; 2: 20 – 26.