

Клиническая эффективность комбинации препаратов Панавир и Индинол в лечении женщин с папилломавирусной инфекцией

Ю. В. Редькин, доктор медицинских наук.

ООО «Кабинет профессора Ю. В. Редькина»; Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Омск.

О. Г. Батунова

ООО «Атлант» Клиника доктора Яковлева, Омск.

Среди инфекций, передаваемых половым путем, особое значение имеет папилломавирусная инфекция (ПВИ) половых органов, возбудителем которой является вирус папилломы человека [1 – 3].

ПВИ является наиболее часто встречающейся вирусной инфекцией, передающейся половым путем. Число инфицированных за последнее десятилетие увеличилось более чем в 10 раз. Данные о частоте выявления ПВИ половых органов в России недостаточно полны и основаны на статистике, собранной отдельными медицинскими учреждениями или врачами.

Кроме того, папилломавирусная инфекция чрезвычайно сложна для диагностики и терапии, так как требует длительного и многостороннего обследования с последующим дорогостоящим лечением половых партнеров. Особенно трудна для диагностики латентная форма ПВИ, при которой морфологических изменений в тканях, как правило, не выявляют. Более чем у 15% практически здоровых женщин при обследовании в шейке матки обнаруживается вирус папилломы человека (ВПЧ), хотя клиническая симптоматика заболевания отсутствует. Вирус папилломы человека рассматривается сегодня как этиологический фактор плоскоклеточного рака шейки матки [4-6].

Кроме того, отмечено, что ВПЧ может передаваться от матери к плоду, вызывая папилломатоз гортани у ребенка. Вирус способен поражать клетки трофобласта, приводя к спонтанным абортам.

Папилломавирусная инфекция так широко распространена и последствия ее настолько серьезны, что, учитывая затраты на проведение диагностики и лечение всех видов патологии, в США ее считают самой «дорогостоящей» инфекцией после СПИДа. Поэтому ПВИ является областью интересов многих научных дисциплин и специалистов. Большой вклад в изучение данной проблемы вносят вирусологи, иммунологи, дерматологи, онкологи, педиатры, эпидемиологи, патоморфологи [4, 5, 7 – 10].

В практическом акушерстве и гинекологии ВПЧ-ассоциированные заболевания половых органов остаются одной из важнейших проблем. Широкий полиморфизм клинических проявлений, частое бессимптомное и субклиническое течение инфекции, сложность, а также высокая стоимость диагностических лабораторных исследований, нерешенность многих вопросов по тактике ведения пациентов с различными формами инфекции создают для практического врача массу трудностей. Отсутствие единых протоколов ведения таких больных, возможностей выявления и определения генотипов вируса также снижает эффективность борьбы с данной инфекцией.

Одной из причин низкой эффективности борьбы с этой инфекцией является недостаточный уровень знаний многими врачами основ клинической вирусологии, иммунологии и фармакологии. Сформировавшаяся в последние годы тенденция к необоснованному и порой агрессивному лечению женщин, инфицированных ВПЧ, нередко приводит к отдаленным осложнениям, что заставляет сегодня еще раз проанализировать знания и накопленный в мире опыт по данной проблеме [11, 12]. Важным аспектом практической деятельности остается вопрос создания, апробации и внедрения в широкую лечебную практику новых, эффективных и безопасных противовирусных иммуноактивных средств.

В настоящее время не существует единой этиотропной терапии и практически отсутствует системное лечение пациентов с ПВИ [7, 8, 13]. Установлено, что лечение больных с манифестными формами ПВИ должно быть комплексным и включать использование различных методов деструкции образований. Это, прежде всего, подразумевает применение различных цитотоксических препаратов (Подофиллин, Подофиллотоксин, 5-фторурацил), физическую (криодеструкция, лазеротерапия, диатермокоагуляция, электрохирургическое иссечение) или химическую (солкодерм, трихлоруксусная кислота и другие препараты) деструкцию [3, 9, 11].

Вторым компонентом указанной терапии является назначение иммуностимулирующих средств (интерфероны и их индукторы, экзогенные иммуномодуляторы естественного происхождения) [6, 14 – 16]. Клеточный иммунитет играет основную роль как в персистенции, так и в спонтанном регрессе поражений, который может наступить через 6 – 8 мес [9]. Поэтому наряду с местным лечением и удалением очагов поражения необходимы длительные и адекватные курсы противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Лечение кондилом должно быть направлено на полное исчезновение высыпаний или, по крайней мере, рассчитано на длительную ремиссию. Следует заметить, что ни один из используемых методов терапии ПВИ не гарантирует полного разрушения кондилом и элиминации вируса из организма, частота рецидивов составляет не менее 20 – 30% [3, 8, 9, 13]. Поскольку полного излечения от ПВИ в настоящее время, по мнению отдельных авторов, достичь невозможно, целью терапии является удаление экзофитных кондилом, а не элиминация вируса [3, 15]. С другой стороны, некоторые исследователи утверждают, что добиваться элиминации вируса из ткани совершенно не обязательно [7].

Другие авторы, используя комплексный подход, в большинстве случаев (92%) через 3 месяца после начала терапии добиваются элиминации вируса [14].

В предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18-м типами ВПЧ раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом особые надежды связывают с появлением вакцин нового поколения (в России это вакцина «Гардасил», производитель «Мерк Шарп и Доум ИДЕА», Б. В, Нидерланды, и др.), широкое клиническое применение которых начато совсем недавно. Вместе с тем появление на отечественном лекарственном рынке новых противовирусных средств, обладающих широким спектром противовирусной и иммуномодулирующей активности, дает как специалистам, так и пациентам определенные надежды и требует широкого их внедрения. Известно, что процесс ВПЧ-зависимой малигнизации эпителиальных клеток связан с интеграцией вирусной ДНК в геном таких инфицированных клеток. При этом происходит нарушение структуры гена E2 вирусной ДНК с последующей активацией синтеза онкобелков E6 и E7. На сегодняшний день химическое соединение индол-3-карбинол (Индинол, производитель «Миракс-Фарма», Россия) является единственным патогенетическим средством для лечения заболеваний, ассоциированных с ПВИ. Индинол существенно снижает иммуносупрессивные функции ВПЧ и создает благоприятный фон для лечения ВПЧ-инфекции иммунокорректирующими препаратами [6].

Таким образом, создание и внедрение в клиническую практику новых противовирусных препаратов является актуальным и перспективным направлением в создании эффективных методологических подходов в борьбе с заболеваниями, вызванных ВПЧ.

Появление на отечественном фармацевтическом рынке лекарственных средств, обладающих широким спектром противовирусной и иммуномодулирующей активности, обнадеживает. Одним из таких средств, эффективных в лечении пациентов с ПВИ, является новый российский препарат Панавир («Флора и Фауна», Россия). Уже имеются определенные наработки доказательства эффективности Панавира при лечении больных с ПВИ. Однако отсутствуют исследования, в которых анализировался бы опыт комбинированного использования Панавира и Индинола.

Целью данной работы было установление эффективности комбинации препаратов Панавир и Индинол в открытом контролируемом проспективном исследовании при лечении женщин с различными клиническими формами папилломавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 20 пациенток репродуктивного возраста (16 – 45 лет) с клинической (экзофитные кондиломы: типичные остроконечные, папиллярные, папуловидные и др.) и субклинической формой папилломавирусной инфекции. Субклинические формы ПВИ проявлялись невидимыми невооруженным глазом, бессимптомными, выявляемыми только при кольпоскопии и/или при цитологическом или гистологическом исследовании плоскими кондиломами типичной структуры с множеством койлоцитов.

Обнаруживались также малые формы (различные изменения многослойного плоского и метапластического эпителия с единичными койлоцитами), инвертированные кондиломы с локализацией в криптах; кондиломатозный цервицит и вагинит. У 18 (90%) пациенток отмечались жалобы на зуд, жжение в области наружных половых органов, бели и дизурические явления, связанные с нарушением микробиоценоза влагалища, резким дефицитом лактобацилл и избытком условно-патогенной микрофлоры.

В целом период наблюдения за больными составил 24 недели.

В работе использовались следующие методы:

1. Общеклиническое исследование.
2. Бактериоскопическое исследование.
3. Обследование на инфекции, передаваемые половым путем (ПЦР-диагностика хламидиоза, микоплазмоза, уреаплазмоза, герпетической инфекции, гонореи, сифилиса).
4. Выявление ДНК вируса папилломы человека (метод ПЦР).
5. Обзорная и расширенная кольпоскопия.
6. Цитологическое исследование (по Папани-колау).
7. Морфологическое исследование биоптатов (окраска гематоксилином и эозином).
8. Исследование иммунного статуса (включая CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95, CD4/CD8, показатели фагоцитоза – фагоцитарное число, индекс завершенности фагоцитоза, НСТ-тест, определение циркулирующих иммунных комплексов по Хашковой и Дижону, сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA, интерферона-γ спонтанного и стимулированного в культуре клеток).

Всем пациенткам проводилась комплексная терапия, включающая сочетание локальной деструкции кондилом и измененного эпителия с назначением противовирусных и иммуномодулирующих средств. В данном исследовании определенный интерес вызвало использование противовирусного препарата Панавир (ООО «Флора и Фауна», Россия). Характерными особенностями спектра противовирусной активности Панавира являются ингибирование синтеза вирусных белков и повышение жизнеспособности клеток в присутствии вирусов в культуре клеток, снижение титров вирусов в культуре клеток [8, 12, 14].

Предварительные данные о положительном терапевтическом эффекте Панавира в отношении ПВИ явились основанием для проведения исследований клинической эффективности, переносимости, безопасности его использования при лечении пациенток с клиническими (рецидивирующие аногенитальные бородавки) и субклиническими формами ПВИ.

Всем больным с первого дня исследования назначалась терапия с применением противовирусного препарата Панавир, который использовали по схеме: 0,004% раствор, 5 мл внутривенно струйно с интервалом 48 часов, 3 инъекции, затем последующие 2 инъекции с интервалом 72 часа. Параллельно, начиная с первого дня исследования, всем пациенткам назначался препарат Индинол, являющийся регулятором патологических пролиферативных процессов и этиотропным средством для лечения заболеваний, ассоциированных с ПВИ [6, 9]. Препарат Индинол назначался по 1 капсуле 3 раза в сутки (300 мг) в течение 3 мес (лечебный курс). Далее препарат использовался в дозе 100 мг/сут, однократно еще 3 мес.

Удаление ограниченных и распространенных экзофитных кондилом кожи и слизистой оболочки влагалища и шейки матки проводилось после окончания терапии Панавиром. Из методов локального лечения, направленного на удаление кондилом и измененного эпителия, использовались криодеструкция или удаление с помощью аппарата радиоволновой хирургии «Сургитрон» (EXBA-350M / 120 Б «НАД1Я-2»), а также кожное и интраваги-

нальное облучение низкоинтенсивным красным лазером («ЛАСТ-2»). После применения деструктивных методов лечения назначался Панавир-гель для наружного использования (0,002%) в виде аппликаций на зоны деструкции, а также в виде вагинальных орошений с последующей постановкой тампона на 3 часа 1 раз в сутки в течение 2 – 3 недель.

Кроме того, использовалось и самостоятельное нанесение препарата пациенткой на наружные половые органы после предварительной деструкции кондилом (2 – 3 недели).

В дальнейшем, после лечения, выполнялась важная составляющая тактики ведения женщин с ПВИ — коррекция микробиоценоза влагалища с помощью про- и эубиотиков. Лечение сопутствующих бактериальных инфекций проводилось до назначения препарата Панавир в соответствии с существующими стандартами. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

При статистической обработке полученных данных использовались параметрические и непараметрические приемы (критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона, Краскелла-Уоллеса, Манна-Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При расспросе и сборе анамнеза практически у всех пациенток выявлялись признаки вторичного иммунодефицита. У 8 (40%) женщин температура тела эпизодически повышалась до субфебрильной, 14 (70%) пациенток отметили частые простудные заболевания (более 4 раз в год), выраженный вегетоастенический синдром. У 9 (45%) женщин имелись рецидивы лабиального герпеса. В половине семей половой партнер также страдал рецидивами герпетической инфекции, у двух мужчин выделение из уретры вируса простого герпеса было бессимптомным. Практически все женщины (18 человек) имели осложненный акушерский анамнез и обследовались также в связи с этим.

При исследовании мазков периферической крови выявлялся относительный (у 45% женщин) и абсолютный лимфоцитоз (у 15% пациенток). Отмечались общая тенденция к лейкопении и сдвиг формулы вправо. Изменения показателей периферической крови в целом соответствовали течению персистирующей вирусной инфекции.

При исследовании иммунного статуса обнаруживались типичные признаки хронического инфекционного синдрома с наличием клеточного иммунодефицита (снижение количества CD3, CD4-лимфоцитов, количественный дисбаланс иммунорегуляторных клеток, низкие показатели фагоцитоза, накопление патогенных ЦИК). У 8 (40%) женщин наблюдали повышение уровня сывороточного IgM. Обнаруженные изменения иммунного статуса соответствуют наличию вирусиндуцированной иммуносупрессии, являющейся результатом длительной активности вируса.

В исследуемой группе женщин в результате проведенного ПЦР-типирования установлено, что высокоонкогенные типы ВПЧ (16, 18) обнаружены у трех (15%) пациенток, также у трех женщин выявлялись низкоонкогенные типы (6, 11). У 11 женщин (55%) обнаруживались вирусы среднего онкогенного риска (31, 33, 35, 52). Следует подчеркнуть, что еще у трех пациенток (15%) регистрировалось сочетание различных типов ВПЧ. Обследование до начала исследования показало высокую инфицированность урогенитального тракта этих женщин различными патогенами.

Сочетание ПВИ с инфекциями, передаваемыми половым путем (хламидии, уреа- и микоплазмы, ВПГ, ЦМВ), наблюдали у 15 женщин (75%), принявших участие в данном исследовании. Нередко ВПЧ сочетался с двумя или более возбудителями урогенитальных инфекций. У 6 женщин (30%) с ПВИ половых органов обнаружена уреоплазменная инфекция, у 5 из 20 пациенток (25%) были выявлены хламидии, а у 2 (10%) — *T. vaginalis*. Вирус простого герпеса в эпителиальных клетках шейки матки выявлен также у двух из 20 пациенток с ВПЧ (10%).

Практически у всех обследованных пациенток с ПВИ имелись те или иные нарушения вагинальной микрофлоры, проявляющиеся в снижении числа лактобактерий, наличии избыточного количества условно-патогенных микроорганизмов, воспалительной реакции, проявляющейся в повышенном количестве лейкоцитов. Превалировала 4-я степень

чистоты содержимого влагалища. При обследовании женщин выявлены следующие дисбиотические и воспалительные состояния нижнего отдела полового тракта: вагинит – у 9 (45%) пациенток, бактериально-кандидозный вульвовагинит – у 5 (25%), острый трихомонадный вагинит – у 2 (10%), бактериальный вагиноз – у 4 (20%) пациенток.

Перед началом терапии ВПЧ все обследованные получили лечение по поводу инфекций, передаваемых половым путем, с учетом выделенных возбудителей. При подборе антибактериального препарата для лечения хламидийной, уреоплазменной и микоплазменной инфекций, а также при наличии микст-инфекций важным моментом являлся тщательный сбор анамнеза (учет ранее применяемых препаратов, продолжительность курса, дозы, выраженность терапевтического эффекта).

В нашем исследовании с учетом данных анамнеза и клинической картины для лечения хламидийной, уреоплазменной и микоплазменной инфекций использовался препарат группы макролидов Вильпрафен (джозамицин). При неосложненном хламидиозе нижних отделов мочеполовой системы и уреамикоплазмозе препарат назначался в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, При хламидиозе верхних отделов мочеполовой системы, осложненных формах уреамикоплазмоза, при сочетании хламидийной и уреамикоплазменной инфекций препарат назначался в дозе по 500 мг 2 раза в день в течение 14 дней. Для лечения бактериального вагиноза в сочетании с вагинитами использовался препарат Тержинан (вагинальные таблетки) по 1 таблетке на ночь 10 дней.

В случае обнаружения *T. vaginalis* при неосложненном трихомониазе перорально назначался препарат имидазольного ряда орнидазол (Тиберал) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, при осложненном трихомониазе — по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. В качестве местной терапии и в том и другом случае использовался препарат Тержинан (вагинально, на ночь, 10 дней). Для лечения урогенитального кандидоза назначался Низорал по 2 таблетки (400 мг) 1 раз в сутки, 5 дней, в сочетании с местным использованием Тержинана по вышеописанной схеме.

После лечения инфекций, передаваемым половым путем, и дисбиотических процессов во влагалище всем пациенткам проводилось восстановление микробиоценоза влагалища препаратом Бифидумбактерин интравагинально, 1 раз в сутки (на ночь), в течение 10 дней под контролем восстановления чистоты влагалищного секрета. Эффективность проводимой терапии оценивали спустя 3 – 4 недели. Контроль излеченности кандидозного и трихомонадного вульвовагинита, а также бактериального вагиноза проводился через 7 дней после окончания комплексной терапии.

В результате проведенной терапии уже через 10 – 14 дней у большинства женщин нормализовалась температура тела, уменьшились проявления астении; регистрировались позитивные сдвиги в иммунограмме (через 2 – 3 месяца после начала терапии) – нормализация значений показателей фагоцитоза и клеточного-гуморального иммунитета (CD4, показателей бластной трансформации лимфоцитов при стимуляции их *in vitro* фитогемагглютинином, соотношения иммунорегуляторных клеток CD4/CD8; тенденция к нормализации ЦИК и уровня IgM).

Для лечения пациенток с ПВИ проводилась комплексная терапия, включающая сочетание локальной деструкции кондилом и измененного эпителия с назначением противовирусных (Панавир и Индинол) и иммуномодулирующих (тимические факторы) средств. Критериями излеченности считали исчезновение признаков инфекции: отсутствие кондилом, атипического эпителия, элиминацию вируса папилломы человека.

У всех пациенток с клиническими формами ПВИ после проведенного курса комбинированной терапии наблюдали регресс высыпаний на коже наружных половых органов и слизистых оболочках. Все женщины отмечали исчезновение зуда, жжения в области половых органов, выделений из половых путей (белей). При лечении распространенных форм инфекции эпителизация покровов после удаления образований наступала на 7 – 10-е сутки (в зависимости от размеров дефекта). Эффективность лечения ПВИ на стенках влагалища и шейки матки составила 100%.

Отсутствие признаков атипического эпителия при субклинической форме ПВИ по данным кольпоскопии (ацетобелый эпителий, «мозаика» и «пунктуация», атипическая зона

трансформации), а также отсутствие койлоцитоза и дискератоза при морфологическом исследовании наблюдалось у 16 (80%) больных через 3 месяца от начала терапии и у 18 (90%) пациенток при повторном исследовании через 6 месяцев.

Прекращение выделения ВПЧ со слизистой оболочки цервикального канала и стенок влагалища (отрицательные результаты ПЦР ДНК) отмечено у 15 из 20 пациенток (75%) через 3 мес от начала проведения терапии Панавиром в комбинации с Индинолом, при повторном исследовании через 6 месяцев (Индинол в профилактическом режиме) – у 18 из 20 пациенток (90%).

При этом ни в одном случае не было выявлено аллергических реакций, и только у одной пациентки (5%) отмечались незначительная слабость и головокружение при введении первых двух доз препарата.

ВЫВОДЫ

Проведенное клиническое исследование свидетельствует о высокой эффективности Панавира в комбинации с Индинолом при лечении женщин с урогенитальной папилломавирусной инфекцией. Такая комбинация препаратов высокоэффективна, обеспечивает быстрое прекращение выделения вируса со слизистых оболочек мочеполовых органов, приводит к снижению количества местных деструктивных воздействий и устранению этиологического фактора цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Применение Панавира в комбинации с Индинолом является патогенетически обоснованным и безопасным вариантом фармакотерапии больных с папилломавирусной инфекцией.

Литература

1. Адашкевич В. П. Заболевания, передаваемые половым путем / В. П. Адашкевич. – Витебск, 1997 – С.173 – 175
2. Аковбян В. А. Лечение и профилактика проявлений папилломавирусной инфекции урогенитального тракта / В. А. Аковбян, А. С. Анкирская, И. И. Богатырева [и др.] // ЗГПП – 1996 – № 1. – С 73-75.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: руководство для практикующих врачей / А. А. Кубанова, В. И. Кисина, Л. А. Блатун, А. М. Вавилов и др. – М.: Литтерра, 2005 – С. 579 – 585.
4. Андреев А. И. Возможности цитологического и гистологического методов исследования в диагностике плоских кондилом шейки матки / А. И. Андреев // Акуш. и гинекол. – 1990. – №2. – С. 35 – 38
5. Биткина О. А. Заболевания, вызываемые вирусом папилломы человека : учеб. пособие для студентов и врачей / О. А. Биткина, Р. Д. Овсяникова. – М.: Медицинская книга, 2004 – 40
6. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. И. Киселев. – М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2004 – 184 с
7. Аполихина И. А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И. А. Аполихина. – М., 2002 – 109.
8. Дубенский В. В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция / В. В. Дубенский // Панавир в лечении вирусных инфекций / под ред В. И. Сергиенко – М., 2005. – С 111 – 141
9. Молочков В. А. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение : пособие для врачей / В. А. Молочков, В. И. Киселев, И. В. Рудых, С. Н. Щербо. – Студия «Мирада Вива», 2005 – 32 с.
10. Прилепская В. Н. Фоновые заболевания шейки матки: патогенез, диагностика, лечение / В. Н. Прилепская, Т. А. Фокина // Акуш. и гинекол. – 1990. – № 6 – С.3 – 7.
11. Ван-Крог Г. Европейский курс по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ: рекомендации для врачей общей практики по диагностике и лечению аногенитальных бородавок / Г. Ван-Крог, С. Дж. Н. Литец, Г. Гросс [и др.] // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2001. – № 1 – С. 5 – 13
12. Кузнецова Ю. Н. Латентная папилломавирусная инфекция шейки матки, обусловленная ВПЧ 16 и 18 типов / Ю. Н. Кузнецова, Н. М. Герасимова, Л. К. Глазкова, Н. П. Евстигнеева // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2003, – № 2 – С 31 – 34
13. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки : руководство для практикующего врача / С. И. Роговская – М.: «ГЭОТАР-МЕДИА», 2005 – 193 с
14. Бухарина Е. В. Эффективность препарата Панавир в комплексном лечении папилломавирусной инфекции /Е. В. Бухарина // Панавир в лечении вирусных инфекций / под ред. В. И. Сергиенко. – М., 2005 – С.148 – 150
15. Инфекции, передаваемые половым путем : учебно-методическое пособие / под ред. Н. Г. Короткого, В. Ю. Унжуху – М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2006 – 110 с
16. Кедрова А. Г. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки / А. Г. Кедрова // Акуш. и гинекол. – 2006. – № 6. – С.27 – 30