

# Применение Неовира у пациентов с кожными проявлениями ВПЧ-инфекции

Круглова Л.С., Стенько А.Г., Жукова О.В., Пташинский Р.И.

<sup>1</sup> Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы,

<sup>2</sup> Клиника активного долголетия «Институт Красоты» на Арбате, г. Москва

<sup>1</sup> Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., зав. отделением физиотерапии и лазеротерапии МНПЦДК, e-mail: kruglovals@mail.ru

<sup>1</sup> Жукова Ольга Валентиновна, доцент, к.м.н., главный врач МНПЦ ДК ДЗМ.

<sup>2</sup> Стенько Анна Германовна, д.м.н., заведующая отделением дерматологии Клиники активного долголетия «Институт Красоты» на Арбате, г. Москва

<sup>1</sup> Пташинский Роман Иванович, Директор МНПЦ ДК ДЗМ

**Абстракт:** *Актуальность.* Самой распространенной клинической разновидностью ВПЧ-инфекции являются подошвенные и плоские бородавки, которые могут встречаться у 60% детей и подростков. В возрастной категории до 40 лет наиболее часто встречающейся разновидностью ВПЧ-инфекции являются остроконечные кондиломы аногенитальной области. И именно данные клинические разновидности ВПЧ-инфекции имеют склонность к рецидивированию. Несмотря на разнообразие методов терапии данной патологии, в целом эффективность лечения, даже в сопоставлении с плацебо, по данным ряда авторов, не превышает 30–40%, а рецидивирование ВПЧ-инфекции может достигать до 25% в период до полугода после проведенного лечения.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 26 пациентов с аногенитальными кондиломами и 28 пациентов с различными клиническими разновидностями экстрагенитальных бородавок, рецидивирующее течение. В сравнительном аспекте была изучена эффективность иммуностимулирующего препарата Неовир. **Результаты.** Включение в комплекс терапевтических мероприятий у пациентов с рецидивирующим течением ВПЧ-инфекции с локализацией патологического процесса в генитальной и экстрагенитальной области курса (№ 5) в/м инъекций Неовира в дозе 250 мг каждые 48 часов способствует снижению количества рецидивов заболевания и положительно влияет на уровень тревожности пациентов, что, в конечном счете, значительно повышает их качество жизни и социальное и личностное благополучие.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, иммунный дисбаланс, иммунокоррекция, Неовир.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости инфекционными болезнями, что, прежде всего, обусловлено резистентностью микроорганизмов (вирусов, бактерий, грибов) к традиционной медикаментозной терапии, снижением иммунной реактивности макроорганизма (иммунодефицитные состояния, уменьшение инфекционного бремени населения развитых стран). Среди инфекционных заболеваний особое положение занимают вирусные инфекции, при этом эпидемиологическую значимость имеют как хорошо известные природные штаммы вирусов, так и мутированные штаммы. Применительно к кожным заболеваниям за счет широкого распространения особый статус получила папиллома вирусная инфекция, возбудителем которой является вирус из семейства ДНК содержащих паповавирусов — вирус папилломы человека ВПЧ (HPV, Human Papillomavirus).

На сегодняшний день ВПЧ представляют собой группу одних из самых распространенных вирусов. По данным различных авторов распространённость вирусоносительства ВПЧ в мировой популяции составляет более 60% [1,2].

Важность ВПЧ-инфекции в эпидемиологическом плане достаточно велика и не может быть переоценена, так как среди наиболее распространенных безвредных микроорганизмов при кожных инфекционных заболеваниях им принадлежит главенствующая роль [4]. ВПЧ может быть связан со множеством кожных поражений, а также клинических проявлений на слизистых оболочках. Некоторые типы ВПЧ связаны с повышенным риском эпителиальных злокачественных образований; в связи с чем, они были разделены на различные по степени риска онкогенеза типы [5].

Пути передачи ВПЧ-инфекции зависят от типа вируса, так для аногенитальных кондилом это преимущественно половой путь, для ладонно-подошвенных бородавок — бытовой. Попав в организм, вирусы ВПЧ контаминируют эпителий. В пораженной клетке вирус может существовать в двух

формах: эписомальной — вне хромосом клетки, данная форма обуславливает доброкачественное течение, и интросомальной — интегрированной в геном клетки, что характерно для злокачественного поражения [6]. Репликация его составляет до 200 копий в одной пораженной клетке [7]. При этом для ВПЧ не характерна фаза продуктивного воспаления и интеграции.

Инкубационный период при ВПЧ-инфекции достаточно длительный: от полумесяца до нескольких лет. Очень часто при ВПЧ отмечается скрытое (латентное) течение [8]. Под влиянием различных триггерных факторов запускается активация вируса, происходит усиленное размножение, что приводит к манифестации клинических проявлений. Как правило, клинические симптомы ВПЧ-инфекции развиваются на фоне иммунодефицитных состояний макроорганизма [9].

ВПЧ может существовать в различных формах, что определяется эпителиальной поверхностью и типом вируса, ответственного за инфекцию. Клинические проявления ВПЧ-инфекции также значительно варьируются в зависимости от состояния иммунной системы макроорганизма [10].

Самой распространенной клинической разновидностью ВПЧ-инфекции являются подошвенные и плоские бородавки, которые могут встречаться у 60% детей и подростков [11]. В возрастной категории до 40 лет наиболее часто встречающейся разновидностью ВПЧ-инфекции являются остроконечные кондиломы аногенитальной области, которые относятся к инфекциям передаваемым половым путем. И именно данные клинические разновидности ВПЧ-инфекции имеют склонность к рецидивированию [12].

На сегодняшний день терапия папилломавирусной инфекции подразумевает патогенетическую терапию и симптоматическое лечение. Этиологической терапии пока не существует, поэтому лечение кожных проявлений ВПЧ-инфекции представляет определенные терапевтические трудности, поскольку основные методы направлены на деструкцию бородавок (кондилом), что не обеспечивает полной ремиссии в каждом конкретном случае. В результате существует много разных подходов к терапии, однако не все они являются надежными и отвечают требованиям высокой доказательности. Последним критериям соответствуют лишь наружное применение подофиллина и криотерапия.

Основные терапевтические мероприятия направлены на удаление последствий действия вируса. Общая медикаментозная терапия назначается при поражении высокоонкогенными типами вируса с локализацией патологического процесса в аногенитальной области или при рецидивирующем течении, когда в качестве препаратов выбора используются противовирусные препараты и иммуномодуляторы. Для удаления используются хирургическое иссечение, электрокоагуляция, лазерная коагуляция и криодеструкция. Однако побочными эффектами данных методик является болезненность процедур и, что самое главное, возможное распространение вируса на окружающие, поврежденные в процессе удаления ткани.

Несмотря на разнообразие методов, в целом эффективность лечения, даже в сопоставлении с плацебо, по данным ряда авторов, не превышает 30–40%, а рецидивирование ВПЧ-инфекции может достигать до 25% в период до полугода после проведенного лечения.

Таким образом, несмотря на достаточно широкий арсенал средств для лечения кожных поражений ВПЧ, данная проблема продолжает оставаться весьма актуальной. Учитывая тот фактор, что в основе неблагоприятного течения ВПЧ-инфекции лежат фоновые иммунодефицитные состояния,

терапевтические мероприятия, направленные на улучшение функционирования врожденного и адаптивного иммунитета, будут в значительной степени повышать эффективность лечения. В этом плане перспективным является иммуномодулирующий препарат Неовир.

Неовир относится к группе индукторов эндогенного интерферона и обладает непрямым противовирусным действием. По химическому строению Неовир является производным акридонуксусной кислоты (АУК). Основным механизмом действия акридонуксусных производных состоит в стимуляции различных клеточных популяций иммунной системы, особенно в лимфатических органах и индукции синтеза интерферонов, главным образом — альфа- и бета-ИФН: молекул раннего противовирусного ответа. Большинство фармакологических эффектов препарата связано с эндогенной продукцией интерферона и модуляцией выработки цитокинов. Основной клеточной «мишенью» Неовира являются тканевые макрофаги, нейтрофилы, В-лимфоциты. Уже через 30 минут после внутримышечного введения в стандартной дозе происходит его резкое нарастание в плазме крови и последующее снижение с периодом полураспада в кровотоке порядка 60 минут. Препарат не трансформируется ферментами организма и выводится из организма в течение нескольких часов, основной клиренс происходит через почки.

В отличие от пассивной или активной иммунизации, эффект интерферонов является ранним (реализуется в первые несколько часов после введения препарата), он неспецифичен и выражается в подавлении «горизонтального» распространения вирусов в связи с развитием вирусорезистентности неинфицированных клеток. Кроме того, под влиянием Неовира происходит образование дефектных вирусных частиц, которые неспособны к самовоспроизведению. Важным фактором лечебного эффекта Неовира является активация клеток-естественных киллеров (NK), что весьма важно в аспекте усиления иммунологического надзора при повышенном риске малигнизации. Существенное повышение концентраций ИФН в кровотоке отмечается примерно через 4–12 часов после инъекции препаратов АК, и уже через 24–48 часов уровни интерферона возвращаются к исходным.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Критерии включения:** пациенты с верифицированным диагнозом кожные проявления ВПЧ-инфекции рецидивирующее течение, возраст больных 14–55 лет; подписанное добровольное информированное согласие, готовность строго соблюдать указания врача.

**Критерии не включения:** пациенты моложе 14 лет и старше 55 лет, другая локализация очагов ВПЧ-инфекции (уретра, влагалище, шейка матки), противопоказания к применению Неовира, онкологические заболевания, выраженная иммуносупрессия (ВИЧ-инфекция), применение иммунных средств менее чем за 6 месяцев до начала исследования.

Для постановки диагноза в большинстве случаев достаточно было тщательного осмотра и ПЦР-диагностики. Однако в ряде случаев для подтверждения диагноза проводилось гистологическое исследование биопсийного материала (Leica Microsystems Nussloch GmbH, ФРГ).

Под нашим наблюдением находилось 26 пациентов с верифицированным диагнозом аногенитальные (остроконечные) кондиломы, рецидивирующее течение. Среди них 15 мужчин (57,7%) и 11 женщин (42,3%). Возраст пациентов варьировал в достаточно широких пределах от 18 лет до 52 лет, однако подавляющее большинство пациентов (80,8%) находилось в молодом возрасте — от 25 до 35 лет. У большинства (61,5%) очаги располагались в препуциальной области, реже (15,4%) в перианальной области и у 23,1% очаги одновременно возникали в нескольких анатомических зонах. При рецидивировании процесса в большинстве клинических случаев (88,5%) отмечались очаги в нескольких анатомических зонах, при этом локализация манифестации процесса, всегда была поражена. Также под нашим наблюдением находилось 28 пациентов (15 (53,6%) женщин и 13 (46,4%) мужчин) с различными клиническими разновидностями экстрагенитальных бородавок, рецидивирующее течение. Подошвенные бородавки

были диагностированы у 12 пациентов (42,9%), у 11 пациентов (39,3%) — вульгарные бородавки и у 5 (18,8%) — плоские бородавки.

Все пациенты в зависимости от проводимого лечения были распределены на 2 группы:

- 1 группа (n=28) — 14 пациентов с аногенитальными кондиломами и 14 пациентов с экстрагенитальной локализацией бородавок, которым после проведения деструкции очагов проводились в/м инъекции Неовира в дозе 250 мг, курс лечения состоял из 5 введений препарата через каждые 48 часов;
- 2 группа (n=26) — 12 пациентов с аногенитальными кондиломами и 14 пациентов с экстрагенитальной локализацией бородавок, которым проводилась деструкция очагов.

Результаты лечения (количество пациентов без рецидива) оценивались через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Через 3 месяца после комплексного лечения, включающего применение Неовира, количество пациентов без рецидивов заболевания составило 100%, как при генитальной форме, так и при экстрагенитальной локализации процесса. Через 5–6 месяцев у 8% больных с остроконечными кондиломами отмечался рецидив, через 9 и 12 месяцев у 14% и 21% соответственно. У 14% пациентов с экстрагенитальными бородавками отмечался рецидив заболевания в сроки 4–6 месяцев, в дальнейшем количество пациентов с рецидивами не увеличивалось (рис.1).

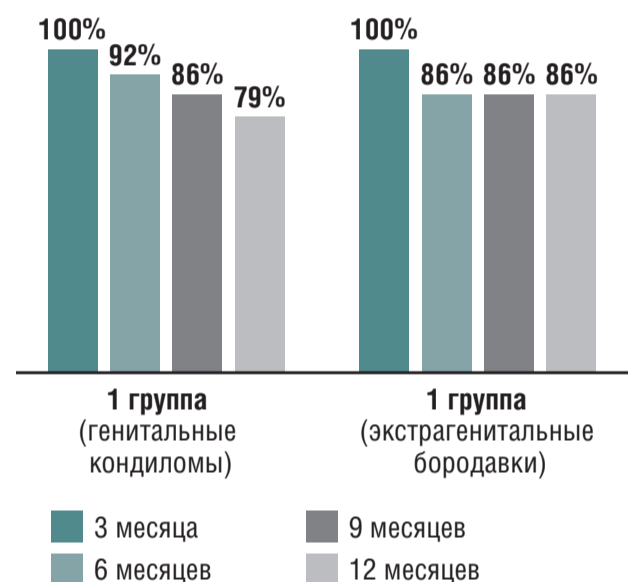


Рис. 1. Количество пациентов без рецидивов заболевания в 1 группе после терапии, включающей применения Неовира

Во 2 группе уже через 3 месяца у 21% пациентов с остроконечными кондиломами и у 14% пациентов с экстрагенитальными бородавками отмечался рецидив заболевания. В сроки до 6 месяцев обострение процесса отмечали 42% и 50% пациентов соответственно. В период 9–12 месяцев количество больных с рецидивами оставило 58% и 64% (рис.2).



Рис. 2. Количество пациентов без рецидивов во 2 группе после традиционной терапии

Безусловно, рецидивирующее течение ВПЧ-инфекции в значительной степени отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов, что обусловлено и локализацией процесса, ограничением в социальной и личной жизни. Так у больных аногенитальными кондиломами при обращении отмечались нарушения в большей степени, касающиеся личной жизни, что в значительной степени отрицательно ска-

зывалось и на самочувствие и на общем функционирование пациентов. У подавляющего большинства (92,3%) наблюдались проблемы в сексуальной жизни, у 76,9% — снижение настроения, в ряде случаев (73,1%) подавленность, снижение трудовой активности — 34,6% (рис.3).

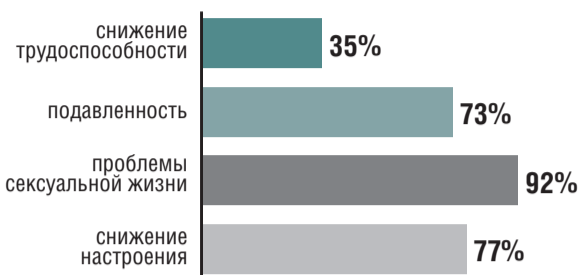


Рис. 3. Основные жалобы пациентов с генитальными кондиломами

У больных экстрагенитальными бородавками до лечения отмечались нарушения в большей степени, касающиеся общественной жизни. У подавляющего большинства пациентов (64,3%) наблюдались проблемы с занятиями спортом, 46,4% — отмечали невозможность посещения бассейнов, спортивных залов и салонов красоты, в ряде случаев (42,8%) возникали проблемы в сексуальной жизни, снижение трудовой активности отмечали 25% (рис.4).

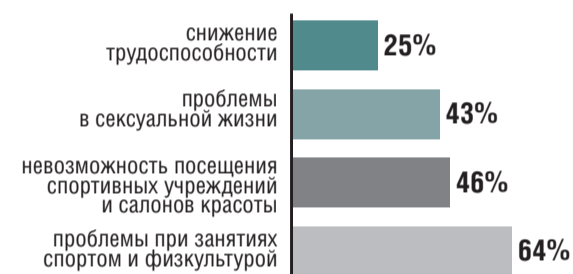


Рис. 4. Основные жалобы пациентов с экстрагенитальными бородавками

Для выявления влияния комплексного лечения на степень ситуативной и личностной тревожности, которые в значительной степени и определяют основные отрицательные моменты повседневного функционирования пациентов, в работе использовался тест по Спилбергеру и Ханину. До лечения у большинства больных (69,2%) с аногенитальными кондиломами и 60,7% с экстрагенитальными бородавками была выявлена высокая степень ситуативной и личностной тревожности (индекс более 46 баллов), средняя степень тревожности (индекс от 31 до 45 баллов) отмечалась в 30,8% и 21,5% случаев соответственно. Низкая степень тревожности (индекс менее 30 баллов) отмечалась лишь у 17,8% пациентов с экстрагенитальными бородавками.

У пациентов 1 группы после терапии количество лиц высокой степенью ситуативной и личностной тревожности не отмечалось, у 76,9% пациентов уровень тревожности соответствовал низкому уровню — индекс ниже 30 баллов, у 23,1% отмечалась средняя степень тревожности — индекс от 31 до 45 баллов (рис.5).

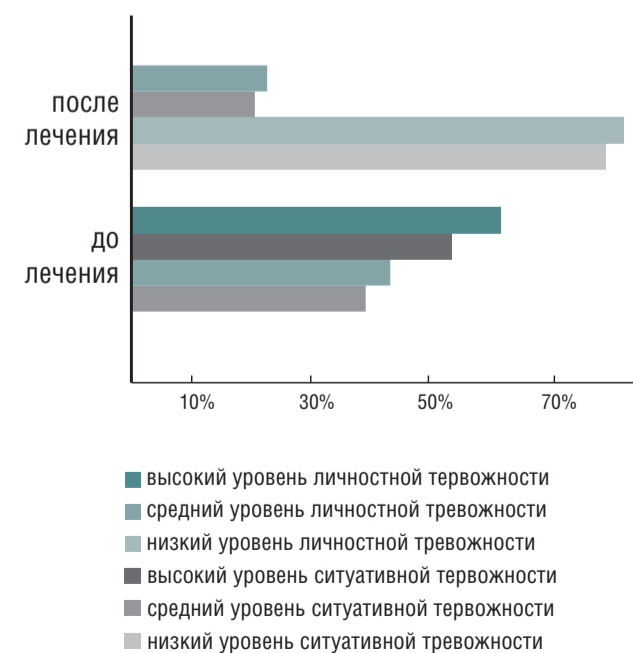


Рис. 5. Количество пациентов с различными уровнями тревожности (данные теста Спилбергера и Ханина) в 1 группе до и после терапии.

Во 2 группе после лечения у 25,0% пациентов уровень тревожности соответствовал низкому уровню — индекс ниже 30 баллов, у 35,7% была констатирована средняя степень тревожности — индекс от 31 до 45 баллов и у 39,3% пациентов сохранялась высокая степень ситуативной и личностной тревожности (рис.6).



Рис. 6. Количество пациентов с различными уровнями тревожности (данные теста Спилбергера и Ханина) во 2 группе до и после терапии.

Следует отметить, что ни в одном клиническом случае побочных реакций (повышение температуры, аллергические реакции) после применения Неовира не отмечалось, у 12,9% пациентов отмечалась локальная, носящая проходящий характер, болезненность в месте введения препарата.

Таким образом, включение в комплекс терапевтических мероприятий у пациентов с рецидивирующим течением ВПЧ-инфекции с локализацией патологического процесса в генитальной и экстрагенитальной области курса (№5) в/м инъекций Неовира в дозе 250 мг каждые 48 часов способствует снижению количества рецидивов заболевания и положительно влияет на уровень тревожности пациентов, что, в конечном счете, значительно повышает их качество жизни и социальное и личностное благополучие.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Benton E. C. The epidemiology of human cutaneous papilloma virus infections. In: Williams H. C., Strachan D. P., editors. Challenge of dermato-epidemiology. Boca Raton (FL): CRC Press; 1997.
2. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K.V., et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. // N Engl J Med. 2003;348:518–27.
3. Goldstein B. G., Goldstein A. O. Cutaneous warts. 2014 [cited 2014 May 26] Available from: www.uptodate.com Subscription required.
4. United Kingdom National Guideline on the Management of Anogenital Warts, 2007. <http://clinical.evidence.bmj.com/ceweb/conditions/skd/1710/1710.jsp> (subscription required).
5. Cutler D.J., Zwick M.E., Carrasquillo M.M., Yohn C.T., Tobin K. P., et al. High-throughput variation detection and genotyping using microarrays. // Genome Res.—2001.—11: 1913–1925.
6. Berthet N., Paulous S., Coffey L.L., Frenkiel M.P., Moltini I., et al. Resequencing microarray method for molecular diagnosis of human arboviral diseases. // J Clin Virol.—2012. — 6: 12116–12121.
7. Chen Z., Schiffman M., Herrero R., Desalle R., Burk R.D. Human papillomavirus (HPV) types 101 and 103 isolated from cervicovaginal cells lack an E6 open reading frame (ORF) and are related to gamma-papillomaviruses. // Virology.—2007. — 360: 447–453.
8. Wu R., Sun S., Steinberg B.M. Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium. //Molecular Medicine. 2003. — 9 (3/4), 77–84.
9. Na C.H., Park H.P., Song I.G., Choi H., Kim M.S., Shin B.S. A comparison of therapeutic efficacy of a melamine foam sponge and conventional cotton wool bud in the cryotherapy of viral warts: a paired comparison study. //Pediatr Dermatol. 2012 Sep;29 (5):555–559.
10. Heard I., Tondeur L., Arowas L., Falguieres M., Demazoin M.C., et al. Human papillomavirus types distribution in organised cervical cancer screening in France. 2013. — PLoS One 8: e79372.
11. Zur Hauzen H., Devilliers E.M. Human papillomaviruses // Ann. Rev. Microbiol. — 2002. — Vol. 48. — P. 427–447.
12. Downs S.H., Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. //J Epidemiol Community Health.—2014.—pp. 377–384.