

## **Иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции**

Соколовский Е.В., Игнатовский А.В.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. академика И.П.Павлова

Проведено исследование эффективности иммуномодулирующего препарата «Иммуномакс» для лечения больных с клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции. Обследованы 20 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет. Давность заболевания варьировала от 2 месяцев до 3 лет. До начала лечения и через 4 недели после окончания терапии всем пациентам проведено комплексное микробиологическое (микроскопия, полимеразная цепная реакция, определение уровня вирусной ДНК) и иммунологическое обследование. После лазерной деструкции остроконечных кондилом всем пациентам проводились внутримышечные инъекции препарата «Иммуномакс» в дозе 200ЕД на 1-й, 2-й, 3-й, 8-й, 9-й и 10-й дни лечения. В ходе комбинированной терапии более чем в половине случаев для удаления остроконечных кондилом требовалась лишь однократная обработка очагов лазером. Заживление наблюдалось в среднем к 8-10 дню лечения. По окончании курса терапии «Иммуномаксом» отмечена нормализация лабораторных показателей, касающихся количества NK-клеток и их функциональной активности. Отсутствие рецидива отмечено у 16 пациентов. Побочные эффекты в ходе исследования не зарегистрированы. Использование препарата «Иммуномакс» при лечении больных с поражениями, вызванными вирусом папилломы человека, позволяет добиваться высокой эффективности лечебных мероприятий и уменьшить вероятность рецидива инфекции, что связано с нормализующим действием лекарственного средства на соотношение субпопуляций лимфоидных клеток. Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, иммуномодулирующая терапия, лазерная деструкция

### **Immunomodulating therapy of papilloma virus infection**

E.V.Sokolovskiy, A.V.Ignatovskiy

I.P.Pavlov St.Petersburg State Medical University

The authors studied the effectiveness of the immunomodulator «Immunomax» for treatment of patients with clinical manifestations of papilloma virus infection. The examination involved 20 patients aged from 18 to 45. The duration of the disease varied from 2 months to 3 years. Prior to treatment and 4 weeks after the termination of the therapy all patients underwent a complex microbiological (microscopy, polymerase chain reaction, determination of the virus DNA level) and immunological investigation. After laser destruction of pointed condylomas all patients received intramuscular injections of the drug «Immunomax» in the dose 200U on the 1st, 2nd, 3rd, 8th, 9th and 10th day of treatment. In the course of combined therapy in over half of cases a single laser treatment of foci proved to be sufficient. Healing was observed by the 8 to 10th day of treatment, on the average. After the termination of the course of «Immunomax» therapy the normalization of laboratory indices of the NK-cells count and their functional activity was obtained. Relapses were absent in 16 patients. No side effects were registered during the investigation. The use of the drug «Immunomax» permits to carry out highly effective therapies in treatment of patients with human papilloma virus disorders, and to decrease the risk of relapse of infection, which is related to the normalizing action of the drug on the lymphoid cell subpopulation ratio. Key words: papilloma virus infection, immunomodulating therapy, laser destruction

#### **Для корреспонденции:**

Соколовский Евгений Владиславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8 Телефон: (812)238-7196

Статья поступила 01.03.2005 г., принята к печати 19.09.2005 г.

В настоящее время не вызывает сомнения достаточно широкое распространение папилломавирусной инфекции (ПВИ) среди населения. Многими авторами отмечается тенденция к увеличению числа случаев регистрации данной патологии у пациентов, обращающихся к дерматовенерологам, гинекологам и урологам. По данным ВОЗ, ежегодно отмечается около 340 млн случаев инфицирования ВПЧ, или HPV, включая 0,5 млн случаев цервикального рака [7].

Половой путь передачи папилломавирусов объединяет их с другими сексуально трансмиссивными микроорганизмами, такими как возбудители сифилиса, гонореи, хламидиоза, трихомониаза.

Папилловирусы - семейство, объединяющее группу ДНК-содержащих вирусов. Название образовано из первых слогов названий вирусов, составивших эту группу; па (*pa*) - вирус папилломы (*papilloma*), по (*po*) - вирус полиомы (*polyoma*) и ва (*va*) - вакуолизирующий обезьяний вирус. В этой группе все вирусы являются внутриклеточными паразитами, вирусная ДНК интегрируется в геном клетки-хозяина, в результате чего клетка теряет способность к контактному ингибированию и начинается ее

неконтролируемое деление. Таким образом, паповавирусы, как и вирусы герпеса, могут играть роль онкогенов.

Для человека патогенными являются вирусы папилломы человека (ВПЧ), или *human papilla virus (HPV)*, нескольких типов, которые определяются по последовательности нуклеотидов и антигенности капсидов. Вирус состоит из икосаэдральной внешней протеиновой оболочки-капсида, окружающей геном - кольцевидную двухцепочечную ДНК.

Геном HPV - это, приблизительно, 8 тыс. пар оснований, разделенных на ранние (*early, E*) и поздние (*late, L*) гены. Поздние гены контролируют образование капсида. Ранние гены ответственны за репликацию, регуляцию транскрипции вирусного генома и трансформацию клеток [7].

Классификация типов HPV основана на различиях в последовательности генов E6 и L1 вируса. Описано более 100 типов HPV и показано, что по крайней мере 30 типов могут инфицировать гениталии. HPV разделяются на типы низкого и высокого риска в зависимости от степени связывания с цервикальной карциномой.

Кератиноцит является клеткой-хозяином для HPV. Инфекция начинает свое развитие в тот период, когда вирус получает доступ к базальным клеткам эпителия. Репликация вируса начинается вместе с процессом дифференцировки эпителиальных клеток. Она включает экспрессию ранних вирусных протеинов в нижних слоях эпителия с последующим переключением на экспрессию поздних генов; реплицируется вирус в поверхностных слоях эпителия, что ведет к койлоцитозу. Слои десквамированных кератинизированных клеток (*desquamated cornified cells - DCC*) постоянно слущиваются с ороговевшего пласта. Каждый DCC содержит примерно 100 вирионов. Таким образом, DCC являются средством эффективной передачи вируса [7].

При остром течении инфекции геном HPV существует в эписомальной форме внутри клетки-хозяина, и вирус способен завершить свой полный жизненный цикл, производя новые вирусные частицы. Наличие зрелых вирусных частиц внутри клетки вызывает перинуклеарное просветление, известное как койлоцитоз [1].

Европейское руководство по ИППП определяет кондиломы как доброкачественные аногенитальные бородавки, вызванные вирусом папилломы человека; генотипы 6 и 11 выявляют более чем в 90% случаев. Одновременно пациенты могут быть инфицированы ВПЧ высокой степени онкогенного риска типы 16 и 18, которые вызывают в основном субклинические поражения, ассоциирующиеся с интраэпителиальной неоплазией и аногенитальным раком [4].

Лечение папилломавирусной инфекции нередко представляет определенные трудности, связанные с рецидивированием остроконечных кондилом, даже если лечение включает использование иммуномодулирующих препаратов разных групп.

**Цель работы:** оценить эффективность использования отечественного иммуномодулирующего препарата «Иммуномакс» в комбинированной терапии папилломавирусной инфекции.

## Пациенты и методы

В исследовании принимали участие 20 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет, имеющих клинические проявления папилломавирусной инфекции. По полу группа разделилась следующим образом: мужчины - 11, женщины - 9 человек. Давность заболевания варьировала от 2 мес до 3 лет. У 4 пациентов заболевание диагностировано впервые, 13 - в анамнезе имел место один, а у 3 пациентов два рецидива.

До начала лечения и через 4 нед после окончания терапии всем пациентам было выполнено следующее:

- опрос и осмотр;
- микроскопическое исследование отделяемого урогенитального тракта с окраской метиленовым синим и по Граму;
- исследование материала из очага поражения с помощью полимеразной цепной реакции для выявления вируса папилломы человека с определением его типа;
- определение уровня вирусной ДНК полуколичественным методом;
- исследование соскобов из урогенитального тракта для выявления хламидий, мико- и уреоплазм;
- тестирование сыворотки крови на сифилис; исследование на ВИЧ только после проведения дотестового собеседования;
- клинический анализ крови;
- иммунологическое исследование с определением субпопуляций лимфоидных клеток (CD3+, CD19+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, NK-клетки (CD3-/CD56+), отношение Т-хелперы/Т-супрессоры).

Всем пациентам проводилась лазерная деструкция остроконечных кондилом с последующим назначением внутримышечных инъекций препарата «Иммуномакс» в дозе 200 ЕД на 1-3 и 8-10 дни лечения.

Активным компонентом препарата «Иммуномакс» является кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000-40 000 кДа. Это лекарственное средство выделено из растений комплексом биохимических методов, включающих ультрафильтрацию и хроматографию. «Иммуномакс» представляет собой стерильный лиофилизированный порошок по 200 ЕД во флаконах, выпускает его ООО «Иммафарма» (Россия).

### Результаты исследования и их обсуждение.

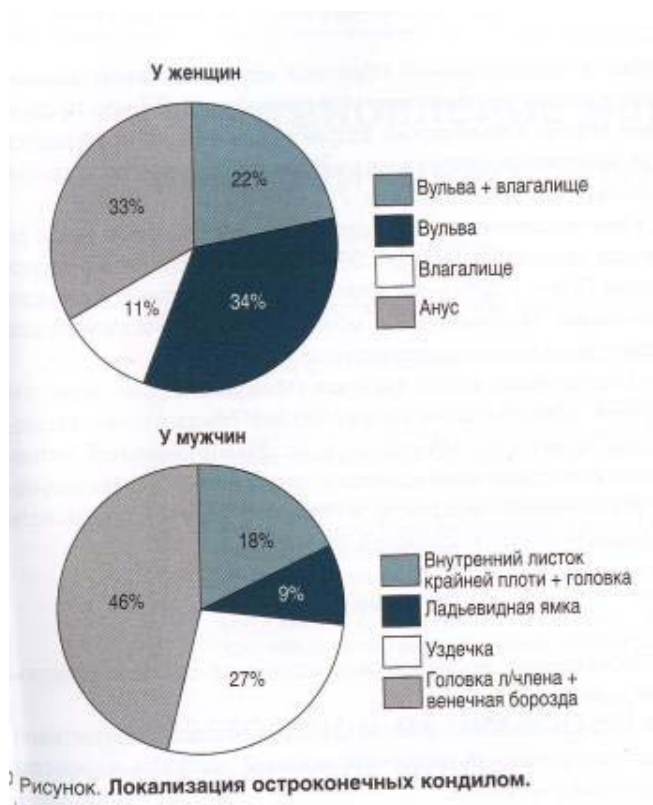
Покажзация остроконечных кондилом у женщин и мужчин показана на рисунке.

Клинические проявления остроконечных кондилом у 14 пациентов имели классический вид и были представлены папилломатозными разрастаниями по типу «цветной капусты», а у 6 - имели плоскую форму.

Количество высыпаний варьировало от 1-2 кондилом до нескольких десятков размером от 1-2 до 40 мм.

У 5 пациентов наличие генитальных кондилом сопровождалось субъективной симптоматикой - зудом, дискомфортом в зоне высыпаний.

Вирусы папилломы человека привлекают к себе внимание специалистов разных профилей, являясь причиной возникновения бородавок и кондилом, ВПЧ 16 типа обнаружен в опухолях шейки матки, ВПЧ 6, 10, 11, 16 типов – при неопластических процессах различных локализаций [2, 6]. Из общего числа наших пациентов при вирусологическом обследовании на вирус папилломы человека у 8 пациентов (40%) выделены типы вируса высокого онкогенного риска (16/18, 31/33), подавляющее большинство (5 человек) из них составили женщины, у 12 человек (60%) выделен ВПЧ низкого риска (6, 11, 12). Распределение пациентов по количеству и типу вируса папилломы человека представлено в табл. 1.



**Таблица 1. Распределение пациентов по количеству и степени онкогенности вируса**

Тип вируса (ВПЧ)	Количество обследованных пациентов		
	+	++	+++
Высокой степени риска	1	5	2
Низкой степени риска		10	2
Всего (n = 20)	1	15	4

**Таблица 2. Результаты лечения пациентов**

Нозологическая форма	Клиническое улучшение (n)	Рецидив (n)
<b>Остроконечные кондиломы:</b>		
гениталий	15	2
периаанальной области	1	2

Результаты серологических тестов на сифилис и ВИЧ были отрицательными.

Лечение закончили 20 пациентов. Все отмечали хорошую переносимость препарата, лишь двое указали на некоторую болезненность инъекций лекарственного средства. В клинических и биохимических анализах отклонений от нормы после проведенного курса лечения не выявлено.

В процессе комбинированной терапии для удаления остроконечных кондилом в более чем половине случаев требовалась лишь однократная обработка очагов лазером. Заживление наблюдалось в среднем к 8-10 дню.

При осмотре пациентов после проведенного лечения отмечался выраженный клинический эффект. Отсутствие рецидива было у 16 пациентов, у 4 пациентов (1 мужчина и 1 женщина с остроконечными кондиломами гениталий, а также 2 пациента с остроконечными кондиломами перианальной области) имел место рецидив, проявивший себя в появлении меньшего, чем первоначально, количества высыпаний, по поводу чего пациентам была повторно выполнена лазеродеструкция. Результаты проведенного лечения представлены в табл. 2.

Поскольку ВПЧ эпителиотропен, особенно важное значение имеет состояние системы местной защиты органов репродуктивной системы. Слизистые оболочки, являющиеся механическим и функциональным барьером, играют роль иммунного фильтра, в котором можно выделить гуморальные (лизоцим, иммуноглобулины, интерлейкины, ин-терфероны) и клеточные (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, клетки Лангерганса) компоненты. В защите организма от ВПЧ важную роль играют мононуклеарные клетки, кератиноциты и клетки Лангерганса. Данные о функциях последних в системе локального иммунного ответа не всегда однозначны. Эффективность их антигенпрезентирующей функции определяется уровнем экспрессии и типом антигенов главного комплекса гистосовместимости и молекул адгезии, участвующих в презентации вирусных антигенов Т-клеткам [3, 5, 6].

Активация клеточного звена иммунной системы при НРВ наряду с индукцией цитотоксического эффекта может выражаться в стимуляции лимфопролиферативного ответа мононуклеарных клеток периферической крови пациентов, а также в привлечении в очаг вирусной инфекции клеток воспалительного инфильтрата.

Механизм привлечения в очаг ПВИ макрофагов и других эффекторных клеток в настоящее время активно изучается. Имеются разноречивые данные о том, какую роль в защите организма от ПВИ и развитии неопластических процессов играют гуморальные факторы, к числу которых относятся иммуноглобулины (Ig). В клинической практике обычным является оценка количества общих иммуноглобулинов. Было показано, что при предраковой патологии шейки матки гуморальное звено иммунной системы было изменено у большинства больных [6].

Комплексное применение иммуномодулирующих препаратов приводит к некоторому повышению количества лимфоцитов, относящихся к семействам Т-хелперов и естественных киллеров, что может иметь определенное значение для осуществления противовирусной функции иммунной системы. Одновременно происходит значительное снижение количества ИФН в крови и возрастание способности клеток крови к индуцированной продукции ИФН. На локальном уровне, как уже указывалось, происходят изменения, которые можно охарактеризовать как сдвиг в сторону преобладания продукции противовоспалительных цитокинов [6].

По данным литературы, использование иммуномодулирующей терапии в лечении папилломавирусной инфекции повышает сбалансированность клеточного звена иммунной системы и продукции ИФН клетками. Это выражается в синхронизации изменений в содержании CD4+ и CD8+-лимфоцитов, обратная корреляция между которыми возрастает, а также в возникновении обратной корреляционной зависимости между количеством ИФН и индуцированной продукцией ИФН<sub>γ</sub>. Клинический эффект значительно повышается при включении иммуномодулирующих препаратов в традиционную терапию ПВИ [2, 6, 7].

Иммунологическое обследование, выполненное нами до начала терапии, выявило у 29% пациентов снижение содержания CD4+, у 32% - NK-клеток, что в сочетании с рецидивирующим течением ПВИ можно считать показанием для проведения иммунокорректирующей терапии.

По окончании курса терапии «Иммуномаксом» нами отмечена нормализация лабораторных показателей, касающихся количества NK-клеток и их функциональной активности, благодаря чему возможно достижение положительного клинического эффекта, к тому же удается преодолеть функциональные нарушения иммунитета.

## **Выводы**

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Использование препарата «Иммуномакс» эффективно в комбинированной терапии поражений, вызванных вирусом папилломы человека.
2. Лекарственное средство хорошо переносится большинством пациентов.
3. Побочные явления у 20 пациентов, принимавших участие в настоящем исследовании, не встречались.
4. Применение «Иммуномакса» позволяет уменьшить вероятность рецидива папилломавирусной инфекции.
5. «Иммуномакс» может использоваться в комплексной терапии пациентов с поражениями, вызванными вирусом папилломы человека.
6. Применение «Иммуномакса» позволяет нормализовать соотношение субпопуляций лимфоидных клеток, что повышает сбалансированность клеточного звена иммунной системы.

## **Литература**

1. Белокриницкий Д.В. Лабораторные методы исследования в клинике. 1987: 277-311.
2. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Лечение поражений аногенитальной области, вызванных папилломавирусной инфекцией. Вестник дерматологии и венерологии 1998; 2:3.
3. Европейское руководство по ЗППП, 2001; 44-52.
4. Ершов Ф.И., Григорян С.С., Готовцева Е.П. Система интерферона в норме и при патологии. М., 1996; 135-46.
5. Роговская СИ. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении. Гинекология 2003; (5).
6. Jorma Raavonen. Папилломавирусная инфекция человека. Контроль и профилактика инфекций, передаваемых половым путем. СПб., 2004; L: 111.