

Эффективность препарата Протефлазид в комплексной терапии больных с урогенитальной папилломавирусной инфекцией

В.Н. Лесовой, Е.В. Яковлева

Харьковский областной нефро-урологический центр им. В.И. Шаповала

Проведена оценка эффективности терапии препаратом Протефлазид у 34 пациентов с урогенитальной папилломавирусной инфекцией (ПВИ). Отмечена высокая эффективность (92%) и хорошая переносимость препарата у больных. На основании этого можно рекомендовать использование Протефлазида для лечения больных с ПВИ.
Ключевые слова: Протефлазид, папилломавирус, лечение.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) может являться причиной как клинических, так и субклинических заболеваний половых органов. К клиническим формам относятся различные типы генитальных бородавок, которые поражают половой член, вульву, влагалище, задний проход и шейку матки. ПВИ часто (60%) сочетается с интерэпителиальной неоплазией, а отдельные типы (16 и 18) вирусов папилломы человека (ВПЧ), проникая в цервикальную зону, способствуют развитию карциномы шейки матки [13, 14]. На основе клинико-морфологических и молекулярно-биологических результатов исследований выделяют следующие формы проявлений ПВИ: латентную инфекцию, остроконечные, плоские, микропапиллярные и инвертированные кондиломы [2].

ВПЧ относится к семейству *Papovaviridae* (паповавирусы), объединяя два рода вирусов: *Papillomavirus* (вирусы папилломы) и *Polyomavirus* (вирусы полиомы). Паповавирусы – наименьшие из всех ДНК-содержащих вирусов. Вирионы паповавирусов лишены наружной оболочки, имеют форму икосаэдра, а их диаметр составляет от 45 до 55 нм, они состоят из 5 до 7 структурных белков. Репликация и созревание осуществляются в ядре, вирионы высвобождаются при разрушении клеток [1].

Более 70 видов данного рода являются возбудителями заболеваний человека. У большинства пациентов ПВИ развивается вследствие заражения при половых контактах с больными [1]. Инкубационный период варьирует от 3 недель до 9 месяцев, иногда и более, а в среднем составляет от 2 до 3 месяцев. Передача вируса сексуальному партнеру осуществляется в 46-67% случаев. Природным резервуаром ВПЧ, как считают, является популяция мужчин с бовеноидным папулезом при клинически выраженной форме заболевания, а также мужчины с субклинической ПВИ и больные раком полового члена [33]. В очагах поражения на коже и головке полового члена, в уретре, мочевом пузыре, мочеточниках, шейке матки, перианальной области выявляют широкий спектр разных типов ВПЧ. С 1996 г. ВОЗ принято решение считать ВПЧ типов 16 и 18 канцерогенными для человека, ВПЧ типов 31 и 33 возможно канцерогенными, а ряд других типов условно канцерогенными [4].

Одним из наиболее важных факторов риска ПВИ являются иммунные нарушения. ПВИ часто встречается у пациентов с дисфункцией клеточного иммунитета: у лиц, инфицированных ВИЧ, получавших иммуносупрессивную терапию [1, 4].

Развитие ПВИ происходит поэтапно:

- первичное инфицирование, когда происходит локализация вируса на ограниченной анатомической области;
- персистенция вирусного генома в эписомальной форме, сопровождающаяся продукцией вирусных частиц во время дифференцировки клеток эпителия (на этом этапе возможно вторичное инфицирование);
- онкогенные процессы, как следствие взаимодействия вирусных онкогенов с регуляторными белками клетки после интеграции вирусной ДНК в их геном.

Широкому распространению вирусной репликации и диссеминации в период первичной инфекции противостоят различные факторы неспецифической противовирусной резистентности организма [3, 5]. Среди них – способность клеток многослойного плоского эпителия слизистой оболочки мочеполювых органов к постоянному сращиванию и обновлению, продукция интерферонов (ИФН), которые способны ограничивать процесс вирусной диссеминации в пределах зоны поражения, а также действие естественных киллерных клеток (НК-клеток) и макрофагов.

Система ИФН является наиболее важным компонентом естественной противовирусной резистентности человека. В основе противовирусной активности ИФН лежит способность, с одной стороны, индуцировать состояние резистентности к вирусной репликации в инфицированных клетках, которые имеют рецепторы к ИФН, с другой – активировать иммунные клетки [1-3]. Молекулярные механизмы угнетения ИФН репликации различных вирусов полностью не ясны, однако известно, что они в значительной степени варьируют. В частности, противовирусное действие ИФН при ПВИ может проявляться опосредованно – через регуляцию функциональной активности иммунных клеток и продукцию цитокинов. Последние же разрушают вирусинфицированные и опухолевые клетки, участвуют в регуляции и дифференцировке нормальных клеток костного мозга и др. Известно, что при ПВИ нарушается способность естественных киллеров распознавать на инфицированных вирусом клетках антигенные структуры, что может быть связано с маскировкой или потерей последних.

Установлено, что при ПВИ регуляторные и эффекторные популяции Т-лимфоцитов распознают антигены вируса в комплексе с молекулами I или II класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), которые представляются антигенпредставляющим клеткам (АПК) или экспрессируются на инфицированных клетках-мишенях. В то же время ВПЧ может нарушать некоторые этапы процессинга вирусных антигенов в АПК. Однако известно, что на опухолевых клетках, содержащих ДНК ВПЧ, интегрированную или неинтегрированную в ДНК хозяина, вирусные антигены могут отсутствовать. Это приводит к нарушению распознавания вирусных антигенных детерминант Т-лимфоцитами и, как следствие, к слабому иммунному ответу на ПВИ.

Развитие иммунного ответа на вирусы, как и на другие антигены, связано с продукцией и действием разнообразных клеточных и гуморальных факторов, среди которых выделяют, в первую очередь, цитокины Т-хелперов [1, 2].

Дисфункция системы иммунитета, наблюдаемая при ПВИ, идентифицирована на уровне системного иммунного ответа. Тем не менее, ВПЧ-инфекция, передающаяся через эпителий половых органов, индуцирует также нарушение иммунного ответа на уровне поверхности слизистой оболочки половых органов [1-3].

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод, что при связанных с ПВИ заболеваниях мочеполовой системы нарушаются системный и местный клеточный иммунные ответы. Эти изменения вызваны влиянием вирусных продуктов на неспецифические и специфические иммунологические реакции.

Традиционно в лечении ПВИ с клиническими проявлениями применяются хирургические лазеры, а также методы электрокоагуляции и криодеструкции. Терапевтически применяются препараты, вызывающие химически-индуцированный некроз экзофитных проявлений ПВИ (солкодерм, коломак и др.).

В качестве противорецидивной терапии заболевания применяются рекомбинантные формы интерферонов, индукторы эндогенного интерферона и, наиболее часто, мази с противовирусными препаратами.

К сожалению, даже применение всех методов, приведенных выше, не решает полностью вопрос излечения папилломavirusной инфекции и, зачастую, является недостаточно эффективным.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности применения препарата Протефлазид в комплексе терапии у больных с урогенитальным инфицированием ПВИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 34 пациента с ПВИ, которые консультировались и проходили лечение в Харьковском областном нефро-урологическом центре (8 женщин и 26 мужчин). Возраст пациентов находился в пределах от 20 до 50 лет.

До начала лечения и после окончания терапии всем больным проведено тщательное обследование по специально разработанной программе, включающее общепринятые клинические и лабораторно-инструментальные исследования, а также изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета.

В зависимости от метода лечения все обследуемые больные ПВИ были разделены на две группы:

- основная группа – 20 больных, получавших, помимо местной терапии остроконечных кондилом препаратом Солкодерм, капли Протефлазид;
- контрольная группа – 14 больных, не получавших Протефлазид.

По своему составу пациенты обеих групп существенно друг от друга не отличались.

Из анамнеза пациентов известно, что ранее по поводу поражения ПВИ обращались за помощью 20 пациентов, что составило 60%. Повторное появление остроконечных кондилом у всех 20 пациентов (100%) носило более выраженный и распространенный характер.

У мужчин остроконечные кондиломы располагались на крайней плоти у 10 (29,4%) больных, эндоуретрально – у 2 (6,0%), на крайней плоти и головке полового члена – у 7 (20,5%), распространенные формы с поражением полового члена и уретры наблюдались у 7 (20,5%) больных.

Локализация кондилом у женщин была также различной: у 4 (11,8%) пациенток – в области вульвы, у 2 (5,9%) – в области вульвы и во влагалище, и у 2 (5,9%) пациенток поражения локализовались парауретрально.

В качестве основного метода диагностики нами был использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением типов вируса: 16 и 18, а также 31 и 33.

Кроме того, всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее бактериоскопическое исследование отделяемого из мочеполовых путей, иммуноферментный анализ сыворотки крови на ЗППП, ультразвуковое исследование органов малого таза, уретроскопия и кольпоскопия.

Системы гуморального иммунитета исследовали путем определения основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Систему клеточного иммунитета исследовали путем определения количества Т-, В-, Д-, 0-лимфоцитов с расчетом теофиллинчувствительности лимфоцитов.

В обязательном порядке, с диагностической целью, всем пациентам были проведены серологические реакции на сифилис; взяты биоптаты тканей с целью исключения возможных неопластических процессов.

В комплексном лечении больных основной группы нами использовался отечественный препарат Протефлазид.

Протефлазид – это препарат в виде жидкого спиртового экстракта, полученного из диких злаковых растений *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L. Основными биологически активными веществами Протефлазида являются флавоноиды, подобные кверцетину (рутину), основу молекулы которых составляет флавоновый кислород-содержащий гетероцикл. Флавоноиды относятся к природным фенольным соединениям. Отличия спектра флавоноидов, содержащихся в Протефлазиде, от кверцетина заключается в наличии разных радикалов в ароматической части молекулы. От рутина вещества Протефлазида отличаются степенью гликозилирования, местом присоединения углеводных остатков и их природой, конфигурацией гликозидных связей. Специфические свойства препарата определяются тем, что в фармакологическом плане в условиях организма действует не один флавоноид, но наблюдается эффект системы биохимических превращений с присутствием высокоактивных промежуточных продуктов-радикалов.

При применении *per os* препарат всасывается частично в желудке и, в основном, в тонком отделе кишечника. Небольшое количество флавоноидов подвергается распаду при первичном прохождении через печень (пресистемный метаболизм), основная часть распределяется по органам и тканям, проникает в инфицированные вирусом клетки. При введении *per os* флавоноиды препарата метаболизируются полностью, ни в моче ни в кале следовых количеств флавоноидов не обнаруживается. У взрослых окончательный период полувыведения колеблется в пределах 5-9 часов, что обуславливает назначение препарата трижды в сутки. Протефлазид обладает антивирусным действием вследствие блокирования вирусспецифических ферментов (тимидинкиназа, ДНК-полимеразы).

Препарат является индуктором синтеза эндогенного α - и γ -ИФН, обладает апоптозомодулирующей и антиоксидантной активностью.

Всем пациентам проводилось общепринятое этиотропное лечение.

Протефлазид назначали по следующей схеме:

1-я неделя – по 5 капель 3 раза в сутки;

2-3-я недели – по 10 капель 3 раза в сутки;

4-я неделя – по 8 капель 3 раза в сутки;
5-8-я недели – по 10 капель 1 раз в сутки.

Препарат рекомендовали принимать через час после еды.

На фоне приема препарата производилась местная терапия препаратом Солкодерм (Швейцария), в соответствии с рекомендациями фирмы производителя, до полной мумификации плюс-ткани с последующим отторжением струпа. Кондиломы, расположенные в уретре у мужчин и во влагалище у женщин, удалялись хирургически.

Большим группы контроля проводилось только местное деструктивное вмешательство, идентичное в обеих группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При рассмотрении полученных клинических результатов нами были проанализированы основные особенности течения заболевания, связь остроты начала и протекания специфического процесса, тяжесть клинической картины, давность заболевания и частота рецидивирования.

В обеих наблюдаемых группах пациентов сразу после окончания терапии в 98% случаев произошло полное клиническое выздоровление.

Наблюдение больных в течение полугода показало, что рецидив кондиломатозных проявлений в I (от начала лечения) триместре отмечен у 3 (21,4%) больных контрольной группы и у 1 (5,0%) пациента в исследуемой группе. Полученные клинические результаты и во II триместре остались неизменными.

Данные ПЦР-контроля на ВПЧ, проводимого через 3 и 6 месяцев после лечения, значительно отличались в обеих группах. Взятие исследуемого материала при отсутствии клинических проявлений вируса производилось у женщин из цервикального канала шейки матки и из уретры у мужчин.

Среди пациентов основной группы у 18 (90,0%) результаты ПЦР-анализов были стабильно отрицательными.

В группе контроля у 8 (57,0%) пациентов ПЦР-титрование ВПЧ подтверждало его наличие, несмотря на отсутствие клинических проявлений.

Положительное влияние препарата на неспецифическую резистентность организма подтверждено анализом лейкограммы.

При сравнении картины периферической крови в динамике у больных основной и контрольной групп установлено, что назначение Протефлазида способствует ликвидации лейкопении и нейтропении, а также тромбоцитопении, тогда как у 10 (71,5%) пациентов контрольной группы даже при видимом клиническом выздоровлении сохранялась лейкопения (от $3,5$ до $3,9 \times 10^9$ /л) и нейтропения.

Исходные иммунологические показатели в обеих группах были однотипны и характеризовались Т-лимфопенией, снижением числа циркулирующих CD4+ (Th)-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, угнетением показателя РБТЛ с ФГА, повышением содержания ЦИК, преимущественно за счет наиболее патогенных средне-(11S-19S) и низкомолекулярной (<1 IS) фракций.

Повторное обследование показало, что к моменту выздоровления у больных основной группы отмечается четкая тенденция к восстановлению исходно сниженных показателей иммунитета: ликвидируется Т-лимфопения, повышается содержание в крови Th (CD4+) и коэффициент CD4/CD8, т.е.

исчезают признаки вторичного иммунодефицита. У больных группы сравнения большей частью сохраняются выраженные сдвиги со стороны иммунной системы, преимущественно по типу относительного супрессорного варианта вторичного иммунодефицита.

Нежелательные побочные эффекты и аллергические реакции на прием Протефлазида отсутствовали.

ВЫВОДЫ

Таким образом, представляется целесообразным включение препарата Протефлазид в комплексную терапию больных с ПВИ, так как он существенным образом влияет на окончательную элиминацию возбудителей из организма, а также с успехом предупреждает рецидивы заболевания.

Назначение Протефлазида повышает эффективность терапии на 15-17%. Кроме того, положительный эффект носит более стойкий характер.

На основании данных ПЦР-анализов можно утверждать, что у больных, получавших Протефлазид, значительно снижается риск передачи инфекционного агента половому партнеру, а также риск возникновения вирусиндуцированных неопластических процессов (на 47-50%).

Приведенные факты дают основание рекомендовать использование Протефлазида в комплексной терапии пациентов с урогенитальной папилломавирусной инфекцией.

Эффективність препарату Протефлазід у комплексній терапії хворих на урогенітальну папіломавірусну інфекцію В.М. Лісовий, О.В. Яковлева

Проведено оцінку ефективності терапії препаратом Протефлазід у 34 пацієнтів з урогенітальною папіломавірусною інфекцією (ПВІ). Відмічено високу ефективність (93%) та добру переносимість препарату у хворих. На підставі цього можна рекомендувати використання Протефлазиду для лікування хворих із ПВІ.

Ключові слова: Протефлазід, папіломавірус, лікування.

The effectiveness of Proteflaside application in complex therapy of patients with urogenital papilloma (wart) virus infection V.N. Lesovoy, E.V. Yakovleva

The estimation of efficiency of therapy by preparation Proteflazid at 34 patients with urogenital papilloma (wart) virus. The high efficiency (93%) and good tolerability of the preparation at the patients are marked. On the basis of it it is possible to recommend the using preparation Proteflazid for treatment of patients with urogenital papilloma (wart) virus infection.

Key words: Proteflazid, papilloma (wart) virus infection, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вирусология. Филдс Б., Найп Д. (ред.). М: Мир; 1989; 2.
2. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М: Медицина; 1996.
3. Жуков Н.А. Лечение острых кондиллом. Вестн. дерматологии и венерологии 1983; 9: 65–66.
4. Кривошеев Б.Н., Крилицына Ю.М. Терапевтическая эффективность солкодерма у больных с папилломавирусными поражениями кожи и слизистых оболочек. Рос. журн. кожн. и вен. б-ней 2001; 3: 10–13.
5. Arany I., Stephen K., Tying S. Sexually Transmitted Diseases 1996; 23 (6): 475–480.