

Р.Л. Степаненко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Клінічний досвід використання препарату «Кераворт» у лікуванні папіломавірусної генітальної інфекції

Важливим фактором, що обтяжує перебіг папіломавірусної генітальної інфекції (ПВГІ), є супресія системи інтерферону організму хворих. Запропоновано сучасний, патогенетично обґрунтowany метод лікування хворих з ПВГІ препаратом «Кераворт». На прикладі клінічних випадків доведено його ефективність.

## Ключові слова

Папіломавірурсна генітальна інфекція, перебіг, клінічні вияви, діагностика, лікування.

**Н**а сьогодні папіломавірурсна генітальна інфекція (ПВГІ) за поширеністю посідає провідне місце у групі захворювань, що передаються переважно статевим шляхом [2, 11, 15, 16, 19, 20, 24, 32].

ПВГІ властива висока контагіозність, з однаковою частотою діагностується як у жінок, так і в чоловіків. Частота інфікування залежить від вікових та статевих характеристик груп населення [33].

В Україні до сьогодні немає статистично достовірної інформації щодо поширення ПВГІ у різних групах населення. Водночас в окремих публікаціях вітчизняних дослідників акцентується увага на зростанні кількості пацієнтів з ПВГІ [8, 9, 16].

Етіологічним чинником ПВГІ є низка типів віrusу папіломи людини (ВПЛ). Папіломавіруси належать до родини *Papovaviridae* (паповавіруси), що є найдрібнішими з усіх відомих вірусів, які містять дволанцюгову ДНК. На сьогодні ідентифіковано понад 140 різних типів папіломавірусів [23]. Встановлено, що понад 70 типів є збудниками різних захворювань людини [18].

Людину може інфікувати як один, так і кілька типів ВПЛ. Передача ВПЛ зазвичай відбувається під час статевих контактів з хворим або вірусоносієм через мікропошкодження епітелію, коли їх глибина досягає клітин базального шару епідермісу, до яких ВПЛ має високий ступінь тропізму. Інфіковані ВПЛ клітини базального

шару в подальшому є постійним джерелом інфікування інших епітеліальних клітин. ВПЛ чинить на епітелій продуктивну або трансформуючу дію. Продуктивна дія ВПЛ супроводжується появою доброкісних новоутворень, зокрема низкою різновидів кондилом і папілом слизових оболонок та шкіри, а трансформуюча — дисплазією тяжкого ступеня [5, 12, 21].

В останні десятиліття численними молекулярними та епідеміологічними дослідженнями встановлено, що цервікальне зараження деякими типами ВПЛ є провісником цервікальних новоутворень [30, 34]. Підтвердженням важливості медичного та медико-соціального значення проблем, пов'язаних з ПВГІ, є присудження 2008 року Нобелівської премії в галузі медицини і фізіології німецькому спеціалістові Гаральду цур Гаузену за відкриття провідного значення ВПЛ у виникненні раку шийки матки.

Біологія ВПЛ та патогенез ПВГІ лишаються недостатньо вивченими. Вважається, що для активації ВПЛ має існувати система зв'язків, побудованих на взаємодії факторів зовнішнього середовища та хазяїна. Важливу роль відіграють клітинні, імунні та гормональні особливості організму, а також інші супутні етіологічні агенти і чинники [31].

Доведено, що система інтерферону (ІФН) забезпечує неспецифічний противірусний захист організму [3]. Аналіз результатів численних досліджень останніх десятиліть свідчить, що

ПВГІ розвивається на тлі змін у системі ІФН. Зокрема, у хворих з ПВГІ встановлено суттєве зниження продукції ІФН [36]. Водночас до сьогодні лишається неповністю з'ясованим механізм безпосереднього впливу ІФН на ВПЛ. Okremi дослідники висловлювали думку, що ІФН чинить антипроліферативний ефект на трансформовані клітини хазяїна [35]. У крові пацієнтів, інфікованих ВПЛ, виявлено активацію експресії генів ІФН ВПЛ, що сприяло підвищенню рівня ІФН [28]. Найбільшу активацію системи ІФН викликали типи ВПЛ високого онкогенного ризику.

У клінічній практиці загальноприйнятим є поділ форм ПВГІ на клінічну, субклінічну та латентну [12]. Клінічна форма ПВГІ характеризується утворенням генітальних кондилом, а субклінічна виявляється за результатами цитологічних та кольпоскопічних досліджень або на підставі характерної гістологічної картини. Виявлення ДНК ВПЛ за відсутності клінічних і морфологічних ознак інфекції свідчить про латентну форму ПВГІ [29].

Локальні методи лікування ПВГІ спрямовано на видалення різних типів гострокінцевих кондилом та атипово зміненого епітелію. З цією метою залежно від локалізації, морфології, поширеності використовуються різні види хімічних коагулянтів і цитостатиків, а також фізіокірургічні методи: кріо-, електро-, лазеротерапія та хірургічне видалення. Частота рецидивування після лікування місцевими методами становить 30–70 % [1, 2, 9, 10, 15, 17, 30].

В останнє десятиліття опубліковано значну кількість наукових робіт, присвячених використанню неспецифічного фактора захисту — ІФН для лікування ПВГІ [4, 8, 13–15, 22, 26]. При кондиломах інтерферони застосовують у вигляді аплікацій, свічок або внутрішньокондиломно [4].

Також активізувалися наукові дослідження, спрямовані на розроблення вакцин проти ВПЛ [25, 35]. На сьогодні запропоновано вакцину проти ВПЛ, створену на основі неструктурних білків цього вірусу. Нейтралізація їх антигенами, які продукуються Т- і В-клітинами імунної системи організму, в разі введення антигену сприяє пригніченню реплікації ВПЛ. Водночас виявлено низьку імуногенність цієї вакцини [25, 30, 35].

На фармацевтичному ринку України з'явився новий противірусний препарат — іміквімод, який підвищує неспецифічну резистентність організму до різних інфекцій, сприяє індукції інтерферону та гальмуванню реплікації вірусів у інфікованих клітинах.

Дані літератури свідчать, що в патогенезі ПВГІ не визначено механізмів тривалого реци-

дивуючого перебігу цієї інфекції, а також основних чинників, які сприяють формуванню імуно-дефіцитних станів в організмі людей, інфікованих ВПЛ. Неповністю з'ясовано вплив перебігу ПВГІ на систему інтерферону, клітинного і гуморального імунітету, недостатньо вивчено особливості форм перебігу ПВГІ залежно від інфікування типами ВПЛ різного онкогенного ступеня ризику.

Поглиблene дослідження поширеності та спектра клінічних виявів ПВГІ, а також патогенетичних механізмів тривалої персистенції ВПЛ в організмі сприятиме розробленню удосконалених комбінованих підходів до лікування пацієнтів з цією інфекцією. Крім того, подальшого удосконалення потребують профілактичні заходи, спрямовані на запобігання клінічним рецидивам та поширенню ПВГІ, а також зменшення кількості випадків злоякісних неоплазій генітальної локалізації, асоційованих з ВПЛ.

Мета роботи — підвищення рівня ефективності лікування та профілактики генітальної папіломавірусної інфекції.

## Матеріали та методи

Комплексне клініко-лабораторне та імунологічне обстеження проведено у 12 пацієнтів з підтвердженням діагнозом ПВГІ. Критеріями включення хворих у дослідну групу слугували візуалізовані клінічні вияви, які свідчили про інфікуваність ВПЛ; позитивний результат верифікації ДНК ВПЛ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Заключний діагноз встановлено на підставі даних анамнезу, клінічних виявів та результатів комплексних лабораторних досліджень, зокрема і ПЛР.

## Результати та обговорення

Комплексно обстежено і проліковано 12 пацієнтів віком від 18 до 40 років з підтвердженим діагнозом ПВГІ. За результатами візуального обстеження у пацієнтів, інфікованих ВПЛ, діагностовано клінічну форму перебігу ПВГІ (рис. 1, 3). Клінічна картина інфекції характеризувалася наявністю типових гострокінцевих кондилом з езофітним ростом, що локалізувалися на шкірі та слизових оболонках зовнішніх статевих органів. У 3 пацієнтів з клінічною формою перебігу ПВГІ спостерігалися комбінації типових гострокінцевих кондилом з їх різновидами, зокрема кератотичними або папульозними бородавками.

Стан системи імунітету організму в обстежених хворих з різними формами ПВГІ оцінювався за низкою показників, зокрема ІФН-статусу; функціональної активності клітин фагоцитарної



Рис. 1. Хворий О., діагноз: ПВГІ (до лікування)



Рис. 2. Хворий О., діагноз: ПВГІ (після 4-тижневого курсу терапії)



Рис. 3. Хворий О., діагноз: ПВГІ (до лікування)



Рис. 4. Хворий О., діагноз: ПВГІ (після 4-тижневого курсу терапії)

системи; змін показників клітинного та гуморального імунітету.

У хворих з ПВГІ встановлено порушення показників клітинного та гуморального імунітету. Зокрема, в периферійній крові пацієнтів з клінічною формою ПВГІ знижувався рівень CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup> Т-лімфоцитів, а перерозподіл CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup>-клітин призводив до зниження імунорегуляторного індексу. В сироватці крові хворих встановлено зниження рівня IgG та підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Доведено, що вагомим чинником тривалого перебігу та розвитку продуктивних клінічних виявів ПВГІ є супресія системи ІФН. При різних формах перебігу ПВГІ встановлено пригнічення продукції ІФН- $\alpha$  та ІФН- $\gamma$  клітинами периферійної крові та зниження вмісту сироваткового ІФН. Пригнічення інтерфероногенезу супроводжувалося порушенням показників клітинних факторів імунітету, зокрема зменшенням рівня CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>DR<sup>+</sup> Т-лімфоцитів, NK-клітин.

Встановлено, що ПВГІ супроводжується по-рушенням низки факторів неспецифічної резистентності організму хворих. Зокрема, реєструвалося підвищення кисневозалежньої бактерицидності нейтрофілів і поглинальної активності моноцитів та пригнічення функціонального резерву системи фагоцитозу. Встановлено також, що внаслідок активації фагоцитів зростала продукція лейкоцитарного фактора некрозу пухлин (ФНП) та тлі зниження функціонального резерву клітин — продуцентів цього цитокіну.

Більшість заходів лікування ПВГІ спрямовані на видалення хімічними або фізичними методами уражень шкіри та слизових оболонок, спричинених ВПЛ.

На сучасному етапі важливим у терапії ПВГІ є застосування нових лікарських препаратів потужної противірусної дії. Одним з таких препаратів є «Кераворт» виробництва «Гленмарк Джнерікс Лтд» (Індія). В Україні зареєстровано саше (250 мг крему), що містить іміквімоду 12,5 мг.

Усім обстеженим з клінічною формою ПВГІ було рекомендовано лікування згідно зі схемою лікування.

На гострокінцеві кондиломи проводили місцеві прицільні аплікації препарату іміквімод («Кераворт»), що є модифікатором імунної відповіді. Іміквімод не виявляє прямої противірусної активності, його дія зумовлена індукцією синтезу ІФН- $\alpha$  та інших цитокінів. Аплікації проводили 3 рази на тиждень перед сном і залишали на шкірі 6–10 год протягом 8 тиж. Під час лікування пацієнти спостерігали набряк у перші 2–3 год після нанесення крему. Спочатку зникали поодинокі (невеликого розміру) гострокінцеві кондиломи,

більш поширеній процес потребував тривалішого курсу терапії. Інші небажані явища не реєструвалися. Крім цього, з урахуванням можливості реінфікування ВПЛ перед лікуванням пацієнтам рекомендувалося тимчасово припинити статеве життя, а також залучити до обстеження на інфікованість ВПЛ своїх постійних статевих партнерів.

У 9 з 12 обстежених досягнуто повного регресу гострокінцевих кондилом, а в інших 3 пацієнтів реєструвався суттєвий регрес кондилом (рис. 2, 4).

Аналіз результатів проведених імунологічних досліджень свідчить, що досягнення клінічного вилікування у пацієнтів з ПВГІ в результаті проведення противірусної терапії супроводжується нормалізацією показників імунореактивності організму. Зокрема, після завершення курсу терапії препаратором іміквімод у пацієнтів зростала  $\gamma$ -інтерфероногенна активність лейкоцитів та реєструвалася тенденція до підвищення продукції ІФН.

Також хворим рекомендувалося використання препарату з профілактичною метою.

## Висновки

Вагомим чинником тривалого перебігу та розвитку продуктивних клінічних виявів ПВГІ є супресія системи ІФН — у хворих з різними формами ПВГІ встановлено пригнічення продукції ІФН- $\alpha$  та ІФН- $\gamma$ . У пацієнтів виявлено порушення показників клітинного та гуморального імунітету — зменшення рівня CD4 $^{+}$ -лімфоцитів, що супроводжується порушенням імунорегуляторного індексу, CD16 $^{+}$ -лімфоцитів, активованих CD3 $^{+}$ DR $^{+}$  Т-лімфоцитів. Встановлено, що найбільш раціональним з метою досягнення етіологічного та клінічного вилікування хворих з різними формами ПВГІ є проведення противірусної та імунокоригувальної терапії.

На сьогодні пацієнт може ефективно використовувати навіть самостійно в домашніх умовах сучасний місцевий засіб «Кераворт», що є модифікатором імунної відповіді. Іміквімод індукує синтез ІФН- $\alpha$  та інших цитокінів. Це дає змогу значно поліпшити якість життя пацієнтів.

## Список літератури

1. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология.— М.: Медицина, 2008.— 400 с.
2. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция.— М.: Медицинская книга, 2006.— 80 с.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.— М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2003.— С. 113—127.
4. Дубенский В.В. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции и методы лечения // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2001.— № 1.— С. 51—55.
5. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий.— СПб: Ольга, 2000.— 571 с.
6. Кузовкова Т.В., Герасимова Н.М., Кунгурев Н.В. и др. Иммунотропная терапия рецидивирующего генитального герпеса // Клин. дерматол. и венерол.— 2005.— № 4.— С. 4—6.
7. Ключарева С.В., Ялина Л.В., Данилов С.И., Кяткявичене Е.В. Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2007.— № 4.— С. 66—70.
8. Лакатош В.П. Сучасні підходи до діагностики, лікування та прогнозування захворювань шийки матки, асоціованих з папілломавірусною інфекцією: Автореф. дис. ...д. мед. н.— К., 2001.— 24 с.
9. Мавров И.И. Половые болезни.— Харьков: Факт, 2002.— 788 с.
10. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей.— М.: Издательский дом «Русский врач», 2004.— 35 с.
11. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Кошель Е.Н. и др. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска (обзор литературы) // Проблемы репродукции.— 2008.— № 1.— С. 18—21.
12. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки.— М.: ГЭОТАР-Медіа, 2004.— 141 с.
13. Роговская С.И., Логинова Н.С., Файзулин Л.З., Сухих Г.Т. Препараты интерферона и интерфероногены в лечении заболеваний половых органов, вызванных папилломавирусной инфекцией // Заболевания, передаваемые половым путем.— 1998.— № 5.— С. 27—30.
14. Роговская С.И., Прилепская В.Н., Межевитикова А.Е., Костава М.И. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 6.— С. 48—51.
15. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика).— Беларусь: Витебский гос. мед. университет.— 2008.— 84 с.
16. Шперлинг Н.В., Зуев А.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А. Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения больных с папилломавирусной инфекцией гениталий // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 5.— С. 22—25.
17. Auborn K.J. Treatment of HPV-infection // Clin. in Lab. Med.— 2000.— Vol. 20, N 2.— P. 407—421.
18. Baer H., Allen S., Braun L. Knowledge of human papillomavirus infections among young adult men and women: Implications for health education and research // J. Community health.— 2000.— Vol. 25, N 1.— P. 67—78.
19. Bernard Y.U. The clinical importance of nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses // J. Clin. Virol.— 2005.— Vol. 2.— P. 1—6.
20. Brown D.R., Shew M.L., Qadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // J. Infect. Dis.— 2005.— Vol. 191 (2).— P. 182—192.
21. Castle P.E., Schiffman M., Gravitt P.E. et al. Comparisons of HPV DNA detection by MY09/11 PCR methods // J. Med. Virol.— 2002.— Vol. 68, N 3.— P. 417—423.
22. Dinsmore W., Jordan J., Omahony C. et al. Recombinate human interferon-bets in the treatment of condylomata acuminata // Int. J. Std.— 1997.— Vol. 8, N 10.— P. 622—628.
23. Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al. Version 4 is based on Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses/ 8<sup>th</sup> ICTV Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses // Academic Press.— 2005.— 1259 p.

24. Fox P.A. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost consideration // Am. J. Clin. Dermatol.— 2005.— Vol. 6 (6).— P. 365–381.
25. Galloway D.A. Papillomavirus vaccines in clinical trials // Lancet Infect. Dis.— 2004.— Vol. 3, N 8.— P. 469–475.
26. Gross G., Rogozinski T., Schofer H. et al. Recombinant interferon-beta gel as adjuvant in the treatment of recurrent genital warts results of a placebo-controlled double-blind-study in 120 patient // Dermatologia.— 1998.— Vol. 196, N 3.— P. 330–334.
27. Horner M. Interferon in anogenital infections with human papillomavirus // Wien. Med. Wochenschr.— 1993.— Vol. 143, N 16–17.— P. 464–468.
28. Kjaer S.K., Engholm G., Dahl C. Case-control study of risk factors for cervical squamous-cell neoplasia in Denmark. Role of oral contraceptive use // Cancer. Causes. Control.— 1993.— Vol. 4, N 6.— P. 513–519.
29. Lacey C.J., Gross G., Barrasco R. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of ano-genital warts // Sex. Transm. Infect.— 2000.— Vol. 76, N 3.— P. 162–168.
30. Lehtinen M., Diller J. Preventive human papillomavirus vaccination // Sex. Transm. Infect.— 2002.— Vol. 78, N 1.— P. 4–6.
31. Pollamem R. Human papillomavirus infection of the female lower genital tract and its pathobiologic correlates // Acta Univ. Quluen.— 1996.— N 376.— P. 1–67.
32. Rentala M. Transmission of high-risk Human papillomavirus (HPV) between parents and infant // J. Clin. Microbiol.— 2005.— Vol. 43.— P. 376–381.
33. Sanjose S., Diaz M., Castellsague X. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis // Lancet Infect Dis.— 2007.— Vol. 7.— P. 453–459.
34. Sherman M.E., Schiffman M., Cox J.T. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance / Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) // J. Natl. Cancer. Inst.— 2002.— Vol. 94, N 2.— P. 102–107.
35. Steller M.A., Schiller J.T. Human papillomavirus immunology and vaccine prospects // J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.— 1996.— Vol. 21.— P. 145–148.
36. Varsani A., Williamson A., de Villiers D. et al. Chimeric human papillomavirus type 16 neutralizing epitope for the L2 minor capsid protein of HPV-6 and HPV-166 // J. Virol.— 2003.— Vol. 77, N 15.— P. 8386–8393.

Р.Л. Степаненко

Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, Київ

## КЛІНІЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА «КЕРАВОРТ» В ЛЕЧЕНИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ГЕНІТАЛЬНОЙ ІНФЕКЦІЇ

Важним фактором, отягощающим течение папилломавирусной генитальной инфекции (ПВГИ), является супрессия системы интерферона организма больных. Предложен современный, патогенетически обоснованный метод лечения больных с ПВГИ препаратом «Кераворт». На примере клинических случаев доказана его эффективность.

**Ключевые слова:** папилломавирусная генитальная инфекция, течение, клинические проявления, диагностика, лечение.

R.L. Stepanenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Clinical experience of using «Keravort» for treatment of genital infection with human papillomavirus

An important factor that aggravates the course of human papillomavirus genital infection (PVGI) is the suppression of interferon system in hospitalized patients. We propose a modern, pathogenetically sound method of treating PVGI patients with drug «Keravort». Its effectiveness has been proved as exemplified by clinical cases.

**Key words:** papillomavirus genital infection, course, clinical manifestations, diagnosis, treatment.



### Дані про автора:

Степаненко Роман Леонідович, к. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13. E-mail: rstepanenko\_md@mail.ru