

Альфарекин в лечении папилломавирусной инфекции

Н.А. Резниченко

Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького

Центр «Планирования семьи» ДОКТМО, г. Донецк

Исследована эффективность применения Альфарекина в комплексном лечении женщин с папилломавирусной инфекцией. Установлено, что применение Альфарекина более эффективно влияет на показатели клеточного иммунитета в сравнении с использованием индуктора синтеза интерферона, существенно снижает частоту положительной детекции ДНК вируса, ведет к снижению концентрации провоспалительных цитокинов на фоне повышения уровня интерферонов.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, интерферон, Альфарекин, лечение.

В последние годы среди вирусных инфекций, передающихся половым путем, наибольшего внимания заслуживает возрастающая заболеваемость папилломавирусной инфекцией (ПВИ). Частота ПВИ половых органов в гинекологической практике составляет 44,3% [1]. Доказано, что ПВИ – этиологический фактор не только генитальных бородавок, но и такого тяжелого заболевания, как рак шейки матки (РШМ) [2, 3]. По степени онкогенности их подразделяют на группу высокого онкориска: 16, 18, 45, 36; среднего онкориска: 31, 33, 35, 51, 52, 58; низкого онкориска: 6, 11, 42, 43, 44 [4, 5]

Как известно, состояние иммунной системы во многом определяет характер течения ПВИ, и потому оправданным является изучение эффективности применения иммуномодулирующих препаратов на течение ПВИ. Однако до настоящего времени не созданы лекарственные препараты с достаточной эффективностью действия.

Цель работы: повышение эффективности терапии хронической рецидивирующей ПВИ у женщин репродуктивного возраста путем включения в схему комбинированной терапии иммуностимулятора Альфарекина.

Альфарекин® , как и природный лейкоцитарный интерферон, имеет три основных вида биологической активности: иммуномодулирующую, противовирусную и противоопухолевую. Механизм действия препарата Альфарекин® основан на том, что интерферон, связываясь с соответствующими рецепторами клеток организма, индуцирует комплекс внутриклеточных механизмов, приводящих к появлению ферментов, которые препятствуют репликации вирусов, увеличивают фагоцитарную активность макрофагов, специфическую цитотоксичность лимфоцитов к клеткам-мишеням, ингибируют пролиферацию метастазирующих клеток. Данные эффекты указанного иммуномодулятора позволяют рассматривать его в качестве важного компонента иммунокорригирующей терапии при инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) [6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 158 женщин, планирующих беременность и инфицированных ВПЧ 16/18, 31/33, 35/45. У 142 (89,8%) из обследованных при гинекологическом осмотре была выявлена эрозия шейки матки, у 16 (10,2%) – эндоцервицит. Распределение пациентов по

группам проводили рандомизированно – методом случайной выборки. Было сформировано 4 группы пациентов. В I группе (64 женщины) терапия включала использование Альфарекина в дозе 1 000 000 внутримышечно 1 инъекция в день – 10 дней. Параллельно интравагинально использовали антисептический пенообразующий раствор, содержащий три активных вещества – хлоргексидин, гексамидин и хлоркрезол, разведенный в 10 раз 2 раза в день на марлевом тампоне, а также мытье наружных половых органов данным раствором в течение 20 дней. Во II группе (34 женщины) использовали индуктор синтеза интерферона, по фармакологическому действию близкий к интерферону-альфа (ИФН-α), внутримышечно 3 введения в дозе 10 мг с интервалом 1 день вместе с местной терапией, описанной выше. В III группе (36 женщин) использовали индуктор синтеза ИФН, по фармакологическому действию близкий к ИФН-α, подкожно 3 введения в дозе 10 мг с интервалом 1 день вместе с местной терапией, описанной выше. В IV группе (24 женщины) применяли только указанное выше местное лечение.

Всем обследованным до терапии и через 1 мес после ее начала проводили исследование субпопуляций лимфоцитов с определением удельного веса CD4+ и CD16+, а также определение концентрации в сыворотке фактора некроза опухолей α (ФНО-α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-8 (ИЛ-8), ИФН-α и ИФН-γ, а также полимеразную цепную реакцию (ПЦР-γ) на наличие генома папилломавирусов.

Проводимая при помощи программы «MedStat» статистическая обработка полученного материала включала анализ распределения. Рассчитывали медиану, ошибку медианы. При сравнении центральных тенденций двух независимых выборок использовали непараметрический W-критерий Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При повторном гинекологическом обследовании установлено (табл. 1) достоверное ($p < 0,05$) снижение частоты выявления эрозии шейки матки в группах I–III. При этом частота регистрации указанной патологии в I группе после лечения была достоверно ниже, чем во II и IV группах.

Динамика показателей клеточного иммунитета представлена в табл. 2. Отмечено достоверное возрастание удельного веса CD4+-лимфоцитов во всех группах и CD16+-лимфоцитов в I–III группах (табл. 2). При этом, в группе женщин, терапия которых включала Альфарекин, удельный вес исследуемых субпопуляций лимфоцитов оказался достоверно выше, чем в остальных группах. В то же время, самое низкое содержание указанных клеток при повторном обследовании было зарегистрировано в группе, пациенткам которой было назначено только местное лечение.

Исследование уровня провоспалительных цитокинов в динамике лечения ПВИ выявило (табл. 3) достоверное снижение ФНО-α во всех группах, а ИЛ-1 и -8 в I–III группах женщин.

Таблица 1

Частота выявления эрозии шейки матки и эндоцервицита в группах обследованных до и после терапии, %

Группа	Эрозия ШМ		Эндоцервицит	
	До	После	До	После
I	90,6±3,6	23,4±5,3*	9,4±3,6	1,6±1,6
II	91,2±4,9	47,1±8,6**	9,8±5,5	5,9±4,0
III	91,7±4,6	41,7±8,2*	8,3±4,6	2,8±2,7
IV	87,5±6,8	70,8±9,3†	12,5±6,8	8,3±5,6

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с показателем в группе до лечения, † – p<0,05 в сравнении с I группой после лечения, ** – p<0,05 в сравнении со II группой после лечения, † – p<0,05 в сравнении с III группой после лечения.

Таблица 2

Показатели удельного веса отдельных субпопуляций лимфоцитов в группах обследованных до и после терапии, Ме±m

Группа	CD4+		CD16+	
	До	После	До	После
I	28,00±0,44	38,00±0,40*	11,00±0,32	14,00±0,36*
II	28,00±0,51	31,00±0,46**	11,00±0,42	12,00±0,44**
III	28,00±0,52	32,00±0,47**	10,50±0,31	12,00±0,46**
IV	28,00±0,46	30,00±0,59***	9,50±0,56	9,00±0,54***

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с показателем в группе до лечения, † – p<0,05 в сравнении с I группой после лечения, ** – p<0,05 в сравнении со II группой после лечения, † – p<0,05 в сравнении с III группой после лечения.

Таблица 3

Концентрация ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-8 до и после лечения, пг/мл

Группа	ФНО-α		ИЛ-1		ИЛ-8	
	До	После	До	После	До	После
I	22,1±1,0	7,4±0,5*	25,8±1,1	5,7±0,6*	21,0±1,0	7,2±0,5*
II	25,2±1,4	12,6±1,0**	25,6±1,3	11,4±0,8**	21,3±1,1	9,7±0,8**
III	23,5±1,6	14,4±0,7**	23,6±1,4	9,9±0,7**	21,4±1,1	9,4±0,7**
IV	21,3±1,5	16,6±1,1***	24,8±2,3	17,7±1,4***	22,7±1,6	15,4±1,1***

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с показателем в группе до лечения, † – p<0,05 в сравнении с I группой после лечения, ** – p<0,05 в сравнении со II группой после лечения, † – p<0,05 в сравнении с III группой после лечения.

Таблица 4

Концентрация ИФН-α и -γ до и после лечения, пг/мл

Группа	ИФН-α		ИФН-γ	
	До	После	До	После
I	5,0±0,5	33,5±0,9*	6,2±0,5	30,7±1,0*
II	6,8±0,8	26,7±1,6**	5,3±0,6	21,4±1,6**
III	5,5±0,7	28,1±1,4**	5,4±0,7	23,2±1,6**
IV	5,1±0,9	14,5±1,6***	7,0±0,9	12,1±0,9***

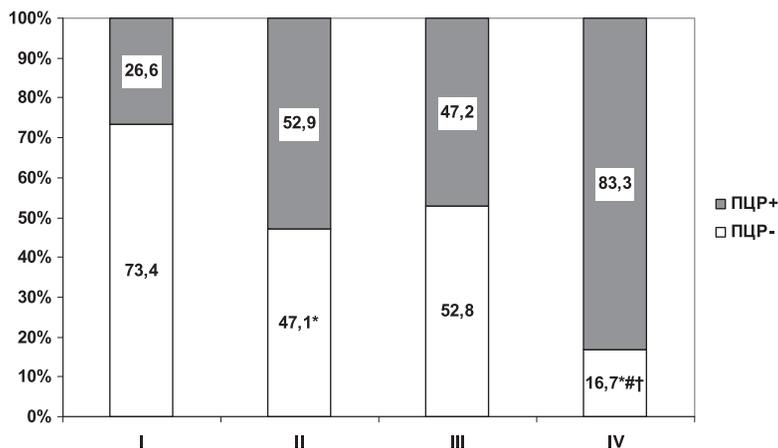
Примечание: * – p<0,05 в сравнении с показателем в группе до лечения, † – p<0,05 в сравнении с I группой после лечения, ** – p<0,05 в сравнении со II группой после лечения, † – p<0,05 в сравнении с III группой после лечения.

При этом, в группе женщин, терапия которых включала Альфаферкин, средние уровни исследуемых цитокинов при повторном обследовании оказались достоверно ниже, чем в остальных группах. В то же время, самая высокая концентрация указанных маркеров при повторном обследовании была зарегистрирована в группе, пациенткам которой было назначено только местное лечение.

Исследование уровня интерферонов в динамике лечения ПВИ выявило (табл. 4) достоверное повышение уровня ИФН-α во всех группах, а ИФН-γ в I–III группах женщин. При этом, в группе женщин, терапия которых включала Аль-

факекин, средние уровни исследуемых ИФН при повторном обследовании оказались достоверно выше, чем в остальных группах. В то же время, самая низкая концентрация указанных маркеров при повторном обследовании была зарегистрирована в группе, пациенткам которой было назначено только местное лечение.

Повторное молекулярно-генетическое обследование всех женщин на наличие генома вируса показало, что положительная детекция ДНК ВПЧ в I группе регистрируется в 26,6%, во II группе – в 52,9%, в III группе регистрируется в 47,2% и в IV группе – в 83,3% случаев (рисунок).



Частота регистрации ДНК папилломавирусов среди обследованных женщин после лечения, %

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с I группой после лечения, * – $p < 0,05$ в сравнении со II группой после лечения,

† – $p < 0,05$ в сравнении с III группой после лечения.

Таким образом, в работе установлено, что применение Альфарекина у женщин с ПВИ приводит к достоверному снижению частоты клинических проявлений заболевания (эрозии, эндоцервицит). Доказано, что после курса терапии Альфарекином достоверно повысился удельный вес CD4+, CD16+-лимфоцитов. Также применение Альфарекина привело к снижению концентрации провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-8, а также повышению концентрации ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке. Аналогичная динамика, но менее выраженная, наблюдалась в группах женщин, терапия которых вместо Альфарекина включала индуктор синтеза ИФН, по фармакологическому действию близкий к ИФН- α . Кроме того, на фоне терапии Альфарекином у 73,4% женщин стала отрицательной детекция онкогенных штаммов вируса папилломы методом ПЦР, что достоверно выше, чем в других группах. С определенной долей вероятности можно утверждать, что для полноцен-

ной терапии ПВИ у женщин целесообразно использовать Альфарекин в качестве иммуностимулирующего средства по предложенной схеме.

ВЫВОДЫ

1. Применение Альфарекина у женщин с ПВИ приводит к снижению выраженности клинических проявлений заболевания, нормализации состояния половых путей.
2. Использование Альфарекина достоверно ($p < 0,05$) повышает удельный вес CD4+, CD16+-лимфоцитов, ведет к снижению концентрации ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-8 в сыворотке на фоне повышения концентрации ИФН- α и ИФН- γ .
3. После терапии Альфарекином у 73,4% женщин детекция онкогенных штаммов вируса папилломы методом ПЦР имела отрицательный результат.
4. Полученные данные целесообразно использовать в дальнейшем при лечении ПВИ.

Альфарекин у лікуванні папіломавірусної інфекції Н.А. Резніченко

Досліджено ефективність застосування Альфарекіну в комплексному лікуванні жінок з папіломавірусною інфекцією. Установлено, що застосування Альфарекіну більш ефективно впливає на показники клітинного імунітету у порівнянні з використанням індуктора синтезу інтерферону, суттєво знижує частоту позитивної детекції ДНК вірусу, веде до зниження концентрації прозапальних цитокинів на тлі підвищення рівня інтерферонів.

Ключові слова: папіломавірусна інфекція, інтерферон, Альфарекін, лікування.

Alfarekin in the treatment of hpv infection N.A. Reznichenko

The efficiency of alfarekin in treatment of women with HPV infection. Found that the use alfarekin more effectively affect the performance of cellular immunity in comparison with the use of interferon inducer, significantly reduces the incidence of positive detection of viral DNA, leading to a decrease in blacks with pro-inflammatory cytokines on the back of higher levels of interferon.

Key words: human papillomavirus infection, interferon, Alfarekin, treatment.

Сведения об авторе

Резниченко Наталья Анатольевна – Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; тел.:(062) 385-95-03

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. – Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008; 192 с.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. / zur Hausen H. // Proc. Assoc. Am. Physicians. – 1999. – № V(111). – P. 581–587.
3. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. / C.D. Harro, Y.-Y.S. Pang, R.B.S. Roden [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2001. – № 93. – P. 284–292.
4. Бебнева Т.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки/ Т.Н. Бебнева, В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2001. – № 1 (3). – С. 24–26.
5. Брагуца Е.В. Особенности патогенеза папилломавирусной инфекции и методы ее лечения с применением интерферонотерапии / Е.В. Брагуца // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2010. – Том 149, часть 4. – С. 27–30.
6. Horner M. Interferon in anogenital infections with human papillomavirus / M. Horner // Wien. Med. Wochenschr. – 1993. – Vol. 143, № 16–17. – P. 464–468.

Статья поступила в редакцию 19.06.2013