

Природные механизмы иммунитета в процессе элиминации вирусной инфекции

В.В. Бобрицкая, О.В. Грищенко, О.Л. Черняк

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель исследования: оптимизация терапии клинических проявлений и профилактики рецидивов вирусной инфекции (ВПГ, ВПЧ) с помощью иммуномодулирующей терапии аллофероном.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 50 пациенток в возрасте от 20 до 42 лет с клиническими проявлениями ПВИ в виде кондилом наружных половых органов, влагалища, шейки матки, дисплазий шейки матки. Пациентки разделены на две группы в соответствии с проводимой терапией: основная группа получала Аллокин-альфа 1 мл подкожно 6 инъекций, группа сравнения – α -интерферон-2b по 3 млн 10 инъекций.

Результаты. Группа пациенток, получавших Аллокин-альфа, демонстрировала лучшие клинические показатели лечения кондиломатозных поражений половых органов, уменьшение количества высыпаний через 6–12 дней после начала терапии, уменьшение степени диспластических изменений шейки матки, а также отсутствие рецидивов (в группе сравнения 32 % пациенток имели рецидив заболевания). Побочных эффектов в результате применения Аллокина-альфа зарегистрировано не было, в то время как у 76% пациенток, получавших α -интерферон-2b, наблюдались выраженные гриппоподобные симптомы, требующие дополнительного назначения дезинтоксикационных препаратов. Контрольные результаты: в основной группе элиминация ВПЧ – в 92% случаев, в группе сравнения – 78%; герпес-элиминация в 96% случаев в основной группе и 75% – в группе сравнения.

Заключение. Аллокин-альфа является высокоэффективным препаратом в лечении папилломавирусной и герпетической инфекции, демонстрирующим высокие результаты терапии, отсутствие рецидивов. Рекомендуемая схема – 6 инъекций препарата до проведения электрохирургического лечения.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, герпес, Аллокин-альфа, α -интерферон-2b.

Вирусные инфекции (ВИ) остаются одной из наиболее актуальных тем современных научных исследований, в том числе в области репродуктивного здоровья. Известна роль ВИ в развитии неопластических процессов различных органов и систем организма, патологии внутриутробного развития плода и новорожденного. Поэтому вопросы эффективной элиминации вирусов, формирование иммунной защиты являются основными в комплексе лечения ВИ различной этиологии.

Интерес представляет механизм развития патологических процессов вирусной этиологии: ВИ эволюционирует на уровне чувствительных так называемых пермиссивных клеток, в которые вирус переносит свои гены. От степени экспрессии генов зависит дальнейшее развитие клетки, вируса и клинические проявления инфекционного процесса.

Вирус (лат. *virus* – яд) – ультрамикроскопический инфицирующий комплекс размерами от 20 до 400 нм, характеризующийся проходимость через бактериальные фильтры, отсутствием роста на искусственных питательных средах, способностью автономно размножаться только внутри клеток восприимчивого организма или развиваться в культурах тканей.

После проникновения в клетку вирус (вирион) распадается на субкомпоненты с высвобождением геномной молекулы ДНК либо РНК. Она определяет дальнейшую стратегию вируса – репродукцию новых вирусных частиц или персистенцию с более или менее ограниченной экспрессией вирусных генов. И то и другое приводит к цитопатическим эффектам, повреждению клеток [1].

Изменения могут ограничиться появлением на поверхности зараженных клеток новых вирусных антигенов, в том числе в комплексе тканевой гистосовместимости HLA. Подобная перестройка может быть значимой, превращая клетку в мишень для иммунных реакций. На этом основано выделение двух механизмов вирусной цитопатогенности – прямые и опосредованные эффекты. Первые целиком зависят от самого вируса, они отражают его взаимоотношения с клетками и могут быть воспроизведены в культурах *in vitro*, вне организма. Вторые требуют участия эффекторов иммунитета и проявляются на уровне организма.

Цитопатический эффект представлен комплексом структурно-функциональных нарушений, которые заканчиваются гибелью клетки или, если они обратимы, допускают ее восстановление. К патологии развития клетки, в том числе под действием ВИ, относится образование поликарбионов в результате слияния нескольких клеток и последующая опухолевая (онкогенная) трансформация клеток [11].

Учитывая возможное развитие злокачественных вариантов течения вирусных заболеваний, в частности папилломавирусной инфекции и сочетаний ВПЧ и ВПГ на фоне иммуносупрессии, чрезвычайно важным в данных случаях является проведение иммуномодулирующей терапии, в том числе индукции выработки собственного интерферона (ИФН) как одного из факторов природных механизмов противовирусной защиты [1, 9].

Факторы противовирусной защиты, участвующие в процессе элиминации ВИ, достаточно разнообразны, проявления зависят от типа вируса, сопутствующих условий реализации патологических функций (таблица).

Прямое цитопатогенное действие вирусов на иммунокомпетентные клетки заключается в том, что антигены вирусов индуцируют поликлональную активацию лимфоцитов и усиливают их апоптоз. Зараженные лимфоциты становятся мишенями для цитотоксических лимфоцитов, снижается эндогенная продукция ИЛ-2 (интерлейкин-2), функция NK-клеток (*natural killers* – естественные киллеры).

NK способны лизировать клетки, инфицированные другими внутриклеточными возбудителями, а также некоторые опухолевые клетки. К тому же они продуцируют и секретируют некоторые иммунорегуляторные цитокины (ИФН, ИЛ-1, ИЛ-2, лимфотоксин). Активность NK-клеток не имеет обычной иммунологической специфичности, проявляется еще до включения факторов специфической иммунной защиты и находится под контролем, прежде всего ИФН, ИЛ-2, β -эндорфина и, в меньшей степени, вирусных продуктов и иммунных комплексов [3].

В случаях ВИ нарушается способность NK-клеток распознавать на инфицированных вирусом клетках антигенные структуры, что может быть обусловлено их маскировкой или гибелью.

Факторы противовирусной защиты

Факторы неспецифической защиты	Факторы специфической защиты против конкретного вируса (включая клетки памяти)
Макрофаги	Цитотоксические Т-лимфоциты CD4+ CD8+
Интерферон	В-лимфоциты, ответственные за продукцию специфических антител
Интерлейкины (ФНО, ИЛ-6 и др.)	Растворимые факторы вирусного или клеточного происхождения, высвобождаемые из инфицированных вирусом клеток
Белки плазмы крови	
NK-клетки	

У пациентов с вирусными поражениями снижены продукция эндогенного интерферона, активность натуральных NK и антителозависимая клеточная цитотоксичность, снижены абсолютное число и активность Т-лимфоцитов (клеток CD3+ и CD4+) и нейтрофильных гранулоцитов, повышено количество иммунных комплексов. Выявленные нарушения иммунитета сохраняются как в фазе рецидива, так и в фазе ремиссии.

Для адекватного поддержания противовирусного иммунного ответа необходима соответствующая продукция ИФН и интерлейкинов. Вырабатываемый различными клетками ИФН тормозит транскрипцию вирусного генома в клетке-хозяине и препятствует трансляции вирусной РНК, что снижает вирусемию и облегчает процесс элиминации, а также способствует адекватному иммунному ответу на внедрение вируса в организм [2, 3].

Поэтому в лечении вирусной инфекции ведущую роль играют иммуномодулирующие препараты – ИФН, индукторы ИФН. Следует отметить, что ИФН, а также индукторы ИФН являются неспецифическими препаратами, одинаково эффективно действующими в различных клинических случаях: при наличии бактериальных, внутриклеточных, вирусных инфекций, а также их ассоциаций [2, 7].

Специфические противовирусные препараты сегодня применяют с целью элиминации вируса герпеса (ВГ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Для борьбы с прочими вирусными инфекциями на сегодня не существует специфических лекарственных средств, что также диктует необходимость поиска эффективных иммуномодулирующих препаратов.

Кроме того, важным качеством противовирусного средства является его безопасность и эффективность. Противовирусные препараты должны избирательно подавлять размножение вируса, не затрагивая при этом нормальной функции клетки. Ингибиторы, обладающие недостаточной избирательностью, могут оказаться слишком токсичными для клинического применения. Препараты – стимуляторы иммунной системы являются наиболее естественной альтернативой химиотерапевтическим лекарственным средствам, воздействующим на основные звенья иммунитета.

Достаточно широкое применение в настоящее время получили синтетические препараты ИФН, в частности, альфа-интерферон-2b, аналогичный эндогенному лейкоцитарному ИФН. Активный компонент препарата связывается со специфическими рецепторами клеток, инициируя синтез ферментов и каскад реакций внутри клеток, вследствие чего отмечается угнетение репликации вирусов и увеличение фагоцитарной активности макрофагов. Альфа-интерферон-2b также повышает цитотоксичность лимфоцитов относительно клеток-мишеней и ингибирует пролиферацию метастатических клеток.

Альфа-интерферон-2b назначают в составе комплексной терапии пациентам с вирусными гепатитами В и С, острыми инфекционными заболеваниями вирусной и бактериальной этиологии, хроническим урогенитальным хламидиозом, папилломатозом гортани [2].

Препараты ИФН являются достаточно эффективным средством в комплексе борьбы с ВИ, в том числе папилломавирусной (ПВИ) и герпетической (ВПГ). Однако существует ряд

ограничений в применении данных препаратов, в том числе с учетом побочных эффектов в случаях применения высоких доз.

При парентеральном применении препаратов ИФН может отмечаться развитие характерного гриппоподобного симптомокомплекса, который включает гипертермию, озноб, миалгию, артралгию, головную боль и общую слабость. Данные симптомы, как правило, развиваются в начале терапии, после чего самостоятельно исчезают. При развитии выраженных гриппоподобных симптомов дополнительно назначают жаропонижающие препараты, а также пероральный прием 500 мг парацетамола за 30 мин до введения препарата. С целью уменьшения симптомов интоксикации может проводиться инфузионная терапия кристаллоидами, физиологическим раствором NaCl, вводится ацетилсалицилат внутривенно. Данные мероприятия не уменьшают терапевтического эффекта ИФН, однако снижают осложнения терапии и побуждают к поиску препаратов с меньшим количеством побочных эффектов и достаточным клиническим действием.

Следует также подчеркнуть, что имеются противопоказания к применению препаратов ИФН. К ним относятся аутоиммунные процессы, склонность к аллергическим реакциям, дисфункция щитовидной железы. Кроме того, препарат является «заместительной терапией» при отсутствии необходимого уровня собственного ИФН. При этом в организме в дальнейшем не вырабатывается новых необходимых факторов защиты. Чаще всего курсы терапии ИФН продолжают препаратами, способствующими выработке собственного эндогенного ИФН.

В качестве нового альтернативного решения вопроса иммунокоррекции с учетом патогенетического действия, выраженного противорецидивного эффекта в настоящее время нашел широкое применение препарат Аллокин-альфа. Это противовирусный препарат нового поколения с функцией активации Т-клеточного звена иммунитета, действующим веществом которого является цитокиноподобный пептид аллоферон [4–7]. Получение данного препарата – результат постоянного поиска новых соединений, обладающих иммуномодулирующей активностью, которые могут быть использованы для создания лекарственных препаратов и разработки способов лечения и профилактики вирусных и микробных инфекций, а также опухолей [10, 12].

Аллофероны – семейство цитокиноподобных пептидов иммунной системы насекомых, способных специфически корректировать механизмы противовирусного и противоопухолевого иммунитета человека и других млекопитающих. Эти вещества были выделены из «хирургических личинок» насекомых семейства Calliphoridae, которые еще с древних времен использовались для заживления и стерилизации ран [12].

Синтетический аналог натурального комплекса пептидов запатентован в США, Японии, Южной Корее и странах Евросоюза, широко применяется в различных областях медицины, в том числе для лечения трофических язв и в онкологической практике. Противоопухолевое действие аллоферонов впервые обнаружено в опытах на животных с трансплантированными опухолями [7].

Аллокин-альфа способствует:

- активации системы естественных киллеров;
- индукции синтеза эндогенных интерферонов;

- стимуляции распознавания и лизиса дефектных клеток цитотоксическими лимфоцитами.

Индукция синтеза эндогенного ИФН под действием Аллокина-альфа способствует:

- формированию резистентности интактных клеток к вирусу;
- активации гуморального и Т-клеточного иммунитета;
- стимуляции неспецифической резистентности организма.

Механизм действия препарата качественно отличает его от других, используемых в настоящее время.

Действие Аллокина-альфа направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток естественными киллерами (НК), нейтрофильными гранулоцитами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса [13]. Препарат стимулирует распознавание вирусных антигенов, связываясь с наружными рецепторами лейкоцитов. В отличие от известных индукторов ИФН, Аллокин-альфа выступает в качестве кофактора, позволяя лейкоцитам, продуцирующим ИФН- α , эффективно реагировать на вирусный антиген. Применение препарата способствует повышению функциональной активности НК-клеток уже в первые часы после инъекции и длительной активности этих клеток после окончания курса лечения. Происходит инфильтрация очага поражения иммунокомпетентными клетками (НК-клетки, нейтрофильные гранулоциты) и эффективный лизис пораженных вирусом клеток. В отсутствие чужеродных антигенов и патологически измененных клеток стимулированные лейкоциты сохраняют нормальный уровень активности. Это позволяет локализовать действие препарата в очаге поражения.

Аллоферон быстро проникает в кровь, где взаимодействует с иммунокомпетентными клетками. Повышение уровня интерферона отмечается уже через 2 ч после введения препарата и сохраняется на высоком уровне (в 2–2,5 раза выше обычного фонового) на протяжении 6–8 ч с достижением исходных значений к концу суток. Повышенная функциональная активность НК-клеток наблюдается на протяжении 7 дней после введения препарата [1, 7].

Эффективность препарата в случаях гепатита, герпетической, папилломатозной инфекции различной локализации, в том числе папилломатоза гортани, доказана множеством исследований [1–4]. Отечественными исследованиями Национального института рака убедительно доказана клиническая эффективность препарата в комплексе лечения дисплазий шейки матки, ассоциированных с ПВИ [5].

Препарат Аллокин-альфа представляет собой лиофилизированный порошок для приготовления раствора для подкожного введения, по 1 мг в ампулах, по 3 ампулы в упаковке. Для приготовления раствора содержимое ампулы растворяют в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Не рекомендуется использовать в качестве растворителя другие препараты. Аллокин-альфа запрещено смешивать в одном шприце с другими парентеральными препаратами. Использовать раствор препарата Аллокин-альфа следует сразу после приготовления.

Стандартный курс лечения рецидива ВПГ включает инъекции препарата в дозе 1 мг через день, на курс – 3–6 инъекций. При лечении хронического рецидивирующего генитального герпеса Аллокин-альфа может назначаться в комбинации с ацикловиром и его производными (препараты обладают разным механизмом действия и дополняют друг друга в лечении ВИ).

Стандартный курс лечения инфекций, вызванных онкогенными типами ВПЧ, включает инъекции препарата в дозе 1 мг через день, всего на курс – 6 инъекций. Введение 1 мг аллоферона назначают каждые 48 ч. Общая рекомендованная курсовая

доза Аллокина-альфа составляет 6 инъекций. В зависимости от состояния пациента и эффективности проведенной терапии спустя некоторое время врач может назначить повторный курс.

Противопоказаниями к применению препарата Аллокин-альфа являются: гиперчувствительность, беременность и грудное вскармливание (на время лечения прекращают), выраженные аутоиммунные заболевания, детский возраст.

В связи с актуальностью темы иммуномодуляции в случаях заболеваний, вызванных ВИ, нами было проведено сравнительное исследование клинической эффективности применения препарата Аллокин-альфа и традиционной интерферонотерапии (α -интерферон-2b).

Цель исследования: оптимизация терапии клинических проявлений и профилактики рецидивов ВИ (ВПЧ, ВПГ) с помощью иммуномодулирующей терапии аллофероном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 50 пациенток в возрасте от 20 до 42 лет с клиническими проявлениями ПВИ в форме кондилом наружных половых органов, влагалища, шейки матки, дисплазий шейки матки.

Пациентки были разделены на две группы по 25 человек (основная группа и группа сравнения) в соответствии с проводимой терапией. В основной группе с целью элиминации ВИ назначали препарат Аллокин-альфа по 1 мл подкожно через день (интервал 48 ч), 6 инъекций. Пациентки группы сравнения получали инъекционную форму α -интерферона-2b по 3 млн внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно. В случаях развития выраженных побочных эффектов препарат применяли через день. Курсовая доза ИФН – 30 млн.

Всем пациенткам обеих групп проводили клинико-визуальное обследование, расширенную вульвовагино- и кольпоскопию до начала терапии, через 4 и 6 нед после проведенной терапии, а также контрольный осмотр через 6 мес после окончания лечения с целью диагностики рецидивов заболевания.

При первичном осмотре у всех пациенток обеих групп в области больших, малых половых губ, входа во влагалище и на стенках влагалища обнаруживали либо единичные, либо множественные папилломатозные разрастания, в некоторых случаях сливные, иногда по форме «цветной капусты». У двух пациенток, вошедших в дальнейшем в основную группу наблюдения, была диагностирована редко встречающаяся кондилома гигантских размеров Бушке–Левенштейна; у одной пациентки – одиночная на слизистой оболочке большой половой губы (рис. 1), и у другой – в периаанальной области, с мелкими сателлитными кондиломами (рис. 3). Вторая пациентка с кондиломой Бушке–Левенштейна за 2 нед. до начала проведения настоящего исследования получила курс ИФН по 3 млн внутримышечно 10 инъекций. Клинического улучшения не наблюдалось, поэтому было решено провести курс лечения аллофероном (Аллокин-альфа, №6), что и послужило основанием для включения ее в основную группу.

Гигантская кондилома Бушке–Левенштейна встречается как у молодых, так и у пожилых женщин и представляет собой очень крупный вариант остроконечной кондиломы, образовавшийся в результате слияния нескольких патологических элементов. Гигантская кондилома может поражать как женские, так и мужские половые органы, периаанальную, паховую области, реже – лицо, слизистую оболочку полости рта. Частота ее озлокачествления по отношению к плоскоклеточному раку оценивали в 5–16%. Основными причинами озлокачествления гигантской кондиломы считают неблагоприятные факторы окружающей среды, иммуносупрессию, недостаточную гигиену, длительное раздражение слизистых оболочек, в том числе ввиду прочих инфекционных процессов, вызывающих патологические выделения, а также генетические факторы. В случаях трансформации гигант-

ской кондиломы Бушке–Левенштейна в плоскоклеточный рак было обнаружено нарушение экспрессии гена p53, участвующего в онкопротекторных процессах организма.

Представляет интерес клиническая картина кондиломы Бушке–Левенштейна: в начале заболевания появляются мелкие бородавчатоподобные узелковые элементы типа папиллом или остроконечных кондилом одновременно на нескольких участках кожи. Элементы быстро растут, сливаясь между собой и образуя поражение с широким основанием, на поверхности которого формируются вегетации, ворсинчатоподобные образования, бороздки. Выраженность вегетации увеличивается, их поверхность покрывается роговыми чешуйками, мацерируется, в бороздках скапливается экссудат с неприятным запахом. По периферии основного очага образуются сателлиты – отдельные остроконечные кондиломы (рис. 3).

Пациентки с кондиломами половых органов предъявляли жалобы на наличие высыпаний и зуд в области наружных половых органов и влагалища. Жалобы на патологические выделения из половых путей предъявляли 16 (64,0%) пациенток основной группы и 18 (72,0%) группы сравнения.

У 7 из 25 пациенток основной группы (28,0%) диагностирована также дисплазия шейки матки I степени (CIN I), у 5 (20,0%) – дисплазия II степени (CIN II) (рис. 6а); в группе сравнения у 6 женщин из 25 (24,0%) – CIN I и у 5 (20,0%) – CIN II.

С целью верификации инфекционных факторов всем пациенткам проводили комплексное клинико-лабораторное обследование. Проведена диагностика методом ПЦР ВПЧ 21 типа в режиме реального времени с генотипированием. Кроме того, выполняли инфектологическое исследование ПЦР с целью определения наличия ВПГ, хламидий, микоплазм, проводили бактериологическое исследование.

Всем пациенткам проводили подсчет количества патологических элементов перед началом исследования, после 3 инъекций Аллокина-альфа (через 6 дней) и после 6 инъекций препарата (через 12 дней). Проводили также контрольные вирусологические исследования через 6 нед после окончания терапии, а также контроль возможного рецидива заболевания через 6 мес после проведения лечения.

Клинико-визуальное обследование пациенток (осмотр кожи и слизистых оболочек половых органов) проводили до лечения, через 6, 12 дней, затем через 4 и 6 нед, а также через 6 мес после окончания терапии. Оценку клинической эффективности терапии проводили с учетом динамики субъективных (зуд) и объективных клинических симптомов (количество кондилом, их размер), длительности ремиссии. Оценивали клинические рецидивы кондиломатозных высыпаний через 6 мес после окончания терапии.

Степень диспластических изменений шейки матки оценивали до начала лечебных мероприятий, через 4 нед после проведения иммуномодулирующей терапии, а также через 6 нед после проведения электрохирургического лечения. Контрольное кольпоскопическое исследование проводили через 6 мес после окончания терапии с целью контроля рецидивов процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате инфектологического обследования у всех пациенток обследуемых групп были выделены различные штаммы ВПЧ, в большинстве случаев относящиеся к типам с высоким онкогенным потенциалом.

У 7 (28,0%) пациенток основной группы и 8 (32,0%) пациенток группы сравнения выделены 16-е и 18-е типы ВПЧ. В данных группах соответственно дисплазия шейки матки I степени диагностирована у 4 женщин в основной группе и у 4 в группе сравнения; дисплазия шейки матки II степени – у 3 пациенток в основной группе и у 4 в группе сравнения. У 1 пациентки основной группы с гигантской кондиломой

Бушке–Левенштейна выделен 53-й тип ВПЧ (определяется в тканях урогенитального тракта, сегодня не ассоциируется с какими-либо новообразованиями), и у 1 пациентки с гигантской кондиломой – 16, 18-й типы. Дисплазии шейки матки у этих пациенток выявлено не было.

У 5 пациенток основной группы выделены 70, 73-й типы ВПЧ (ассоциированные с предраком и онкозаболеваниями урогенитального тракта), среди пациенток группы сравнения 73-й тип выделен у одной пациентки.

У 5 (20,0%) женщин основной группы и 7 (28,0%) контрольной выделены 6-й и 11-й типы вируса папилломы, которые относятся к вирусам низкого онкологического потенциала, часто вызывающие кожные доброкачественные неоплазии (бородавки). Среди этих пациенток дисплазия шейки матки I степени диагностирована у 1 (4,0%) пациентки основной группы и 2 (8,0%) – контрольной.

Вирус герпеса I/II типов был выделен методом ПЦР у 21 пациентки основной группы (84,0%) и у 20 пациенток группы сравнения (80,0%). Среди них наблюдались высокие титры ИФА IgG, превышающие от 4 до 10 раз условную норму, в сочетании с высокой авидностью, что свидетельствует о длительно текущем инфицировании. IgM как показатель острого, «свежего», процесса ни в одном из наблюдаемых случаев не был выявлен.

Хламидии методом ПЦР были выделены у 2 (8,0%) пациенток основной группы и у 3 (12,0%) группы сравнения, микоплазмы – у 4 и 4 (16,0%) соответственно по группам. У 15 (60,0%) пациенток основной группы и 17 (68,0%) пациенток группы сравнения диагностирован неспецифический кольпит, у 7 (28,0%) и 5 (20,0%) соответственно по группам – бактериальный вагиноз.

Наряду с иммуномодулирующей терапией пациентки получали антибиотики в соответствии с выделенными возбудителями, а также местную санацию влагалища комплексными суппозиториями.

В результате проведенной иммуномодулирующей терапии получены положительные результаты в обеих группах наблюдения. Однако следует подчеркнуть, что клиническая эффективность лечения ПВИ была выше в основной группе, получавшей Аллокин-альфа, чем в группе сравнения с проведенной терапией α -интерфероном-2b. На фоне проведения терапии Аллокином-альфа при подсчете количества кондиломатозных элементов в основной группе отмечена регрессия элементов: в среднем на 5–7 элементов больше, чем в группе сравнения. Следует особо подчеркнуть, что у 5 (20,0%) пациенток основной группы после терапии Аллокином-альфа произошла полная регрессия кондилом, а также выявлена положительная динамика кольпоскопической картины дисплазий при исследовании шейки матки (рис. 6б).

У остальных пациенток кондиломы, не подвергшиеся обратному развитию на фоне иммуномодулирующей терапии, были удалены электрохирургическим (радиоволновым) методом, так же, как и гигантские кондиломы.

У 2 пациенток, имевших кондилому Бушке–Левенштейна, электрохирургическое удаление проведено на фоне 6 инъекций Аллокина-альфа (основная группа) (см. рис. 2, 3, 4).

Особенно показательными были результаты отсутствия рецидивов заболевания через 6 мес в основной группе наблюдения (рис. 5) и рецидивы в группе сравнения, получавшей ИНФ, через 3 мес у 5 (20,0%) пациенток и через 6 мес – у 3 (12,0%). Пациенткам группы сравнения ввиду рецидива заболевания либо при наличии положительных результатов ПЦР ВПЧ были проведены повторные курсы интерферонотерапии – курсовая доза 30 млн с рекомендациями последующих курсов препаратов-индукторов ИФН, в том числе Аллокина-альфа.

Побочных эффектов в результате применения препарата Аллокин-альфа зарегистрировано не было, в то время как у 19 (76%) пациенток, получавших α -интерферон-2b, наблюдались выраженные гриппоподобные симптомы, требующие дополнительного назначения жаропонижающих, дезинтоксикационных препаратов, 6 (24%) пациенток отмечали чувство слабости, диспептические явления.

Контрольные лабораторные результаты: в основной группе элиминация ВПЧ – в 92% случаев, в группе сравнения – 78%; герпес-элиминация – 96% случаев в основной группе и 75% – в группе сравнения. В обеих группах отрицательными были результаты исследования на наличие микст-инфекций, выделенных у пациенток до начала терапии.

Таким образом, следует констатировать, что наиболее показательными были результаты элиминации ВИ в основной группе, получавшей Аллокин-альфа, что, по-видимому, связано со способностью препарата стимулировать активность НК-клеток и активировать индукцию собственного интерферона организма, тем самым обеспечивая защиту от реинфекции и надежную элиминацию вирусов.

В результате проведенного клинического исследования можно рекомендовать приведенную ниже схему терапии вирусных поражений в гинекологической практике.

Схема терапии вирусных поражений в гинекологической практике

- Аллокин-альфа – 1 мл подкожно через день, 6 инъекций.
- Электрохирургическое (ЭХЛ) лечение оставшихся папилломатозных элементов, а также шейки матки в случаях дисплазий шейки матки, требующих ЭХЛ.

Природні механізми імунітету в процесі елімінації вірусної інфекції

В.В. Бобрицька, О.В. Грищенко, О.Л. Черняк

Мета дослідження: оптимізація терапії клінічних проявів і профілактики рецидивів вірусної інфекції (ВПГ, ВПЛ) за допомогою імуномодулювальної терапії алофероном.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилися 50 пацієнток у віці від 20 до 42 років з клінічними проявами ПВІ у формі конділом зовнішніх статевих органів, піхви, шийки матки, дисплазій шийки матки. Пацієнтки розподілені на дві групи відповідно до отриманої терапії: основна група отримувала Алокін-альфа 1 мл підшкірно 6 ін'єкцій, група порівняння – α -інтерферон-2b по 3 млн 10 ін'єкцій.

Результати. Група пацієнток, які отримували Алокін-альфа, демонструвала кращі клінічні показники лікування конділоматозних уражень статевих органів, зменшення кількості висипань через 6–12 днів після початку терапії, зменшення ступеня диспластичних змін шийки матки, а також відсутність рецидивів (в групі порівняння 32% пацієнток мали рецидив захворювання). Побічних ефектів в результаті застосування Алокіну-альфа зареєстровано не було, в той час як у 76% пацієнток, які отримували α -інтерферон-2b, спостерігалися виражені гриппоподібні симптоми, що вимагали додаткового призначення дезінтоксикаційних препаратів. Контрольні результати: в основній групі елімінація ВПЛ – у 92% випадків, у групі порівняння – у 78%; герпес-елімінація – у 96% випадків в основній групі і у 75% – у групі порівняння.

Заключення. Алокін-альфа є високоефективним препаратом у лікуванні папіломавірусної і герпетичної інфекцій, що демонструє високі результати терапії, відсутність рецидивів. Рекомендована схема – 6 ін'єкцій препарату до проведення електрохірургічного лікування.

Ключові слова: папіломавірусна інфекція, герпес, Алокін-альфа, α -інтерферон-2b.

- Контрольное вирусологическое исследование.
- При наличии позитивных результатов вирусологического исследования – повторный курс Аллокина-альфа 1 мл подкожно через день 6 инъекций. Аналогично – при наличии рецидива кондилом.

ВЫВОДЫ

Аллокин-альфа является высокоэффективным препаратом в лечении папилломавирусной и герпетической инфекции, демонстрирующим высокие результаты терапии, отсутствие рецидивов.

Аллокин-альфа эффективен в составе комплексной терапии дисплазий шейки матки и кондилом различной локализации как этап противовирусного лечения до проведения электрохирургического вмешательства. Применение препарата сокращает объем хирургического вмешательства и сроки реабилитации.

Терапия Аллокином-альфа хорошо переносится пациентами ввиду отсутствия побочных эффектов, может использоваться для лечения пары, в том числе с целью элиминации вирусной инфекции, а также как этап подготовки к планируемой беременности.

Перспективным представляется применение препарата в случаях диагностики онкогенных штаммов ВПЧ при отсутствии клинических форм ВПЧ-ассоциированных заболеваний – в качестве эффективного препарата элиминации вирусной инфекции и профилактики развития диспластических заболеваний различной локализации.

Natural mechanism of immunity in the elimination process of virus infection

V.V. Bobrytska, O.V. Grishchenko, O.L. Chernyak

The objective: optimization of treatment of clinical symptoms and prevention of relapse of virus (HSV, HPV) using immunomodulatory therapy aloeferon.

Patients and methods. The study included 50 patients aged 20 to 42 years with clinical manifestations of HPV in the form of warts of vulva, vagina, cervix, cervical dysplasia. Patients were divided into two groups according to the treatment received – the main group received Allokin-Alpha 1ml subcutaneous 6 injections, the comparison group – α -2b interferon 3 million 10 injections.

Results. The group of patients treated with Allokin-alfa, showed better clinical performance treatment of genital kondilomas lesions, decrease in the number of lesions in 6–12 days after initiation of therapy, decrease in the degree of dysplastic changes in the cervix, and the absence of relapse (in the control group 32% of patients had a relapse). No side effects as a result of Allokin-alpha has not been registered, while 76% of patients receiving α -interferon-2b expressed flu-like symptoms were observed, requiring additional purpose of detoxification drugs. Test results: in the main group had the elimination of HPV in 92% of cases, 78% in the control group; herpes – elimination of 96% of the cases in the main group and 75% in the comparison group.

Conclusion The medicine Allokin-alpha is highly effective in the treatment of HPV and HSV infection, demonstrating good results of therapy, no relapse of infection. The recommended regimen – 6 injections of the drug prior to the electrosurgical treatment.

Key words: human papillomavirus infection, herpes, Allokin-alpha, α -interferon-2b.

Сведения об авторах

Грищенко Ольга Валентиновна – Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58

Бобрицкая Виктория Владимировна – Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (050) 327-13-31. E-mail: bobritska@mail.ru

Черняк Ольга Леонидовна – Департамент г. Харькова по вопросам оказания помощи матерям и детям, кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соловьев А.М. Рекомендации пациентам с папилломавирусной инфекцией при отсутствии ее клинических проявлений/ Медицинский совет; Гинекология и дерматология. — 2009. — № 3. — С. 12–18.
2. Окладников Д.В., Окладникова Е.В. Эффективность комбинированного метода лечения папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. Медицина сегодня 2009; 16 (290): 17–19.
3. Хаитов Р.М., Игнатова Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. — М.: Изд-во «Медицина», 2010. — 752 с.
4. Короленкова Л.И. Снижение вирусной нагрузки, определенной методом гибридного захвата у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки как результат эффективной предэкзcisionной терапии аллокином-альфа //Акушерство и гинекология. — 2012. — № 4–12. — С. 1–5.
5. Ершов Ф.И. Аллокин-Альфа в комплексной терапии папилломавирусной инфекции у женщин с заболеваниями шейки матки / Ершов Ф.И., Ковчур П.И., Бахлаев И.Е. — Петрозаводский Государственный Университет, 2008.
6. Ковчур П.И. Влияние «Аллокина-альфа» на экспрессию маркеров регуляторных лимфоцитов Treg у больных с хронической папилломавирусной инфекцией/ П.И. Ковчур, Е.К. Олейник, И.Е. Бахлаев, А.В. Чуров //Известия Самарского научного центра Российской академии наук. — 2009. — Т. 11, № 1 (5). — С. 958–961.
7. Роговская С.И. Эффективность терапии заболеваний гениталий при сочетании папилломавирусной и герпесвирусной инфекции/ С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева, П.И. Некрасов, Н.Ю. Полонская//Акушерство и гинекология. — 2014. — № 9.
8. Лигирда Н.Ф. До питання діагностики та лікування дисплазій епітелію шийки матки, що супроводжуються кератозом /Н.Ф. Лигирда, М.С. Кротеви́ч, В.С. Сві́нці́цький, Л.В. Скоро́да// Здоровье женщины. — 2016. — № 6 (112). — С.62–69.
9. Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология: руководство. — Издательство НижГМА, 2006. — .
10. Chernysh S.I., Kim S.I., Bekker G. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects // Proceedings of National academy of science of USA. — 2002. — Vol. 9, № 20. — P. 12628–12632.
11. HPV-associated skin disease / Akgul Bakı, Cooke James C., Storey Alan // J. Pathol. — 2006. — 208, № 2. — С. 165–175.
12. Patent Antiviral preparation US 20090311339 A1 Dec 17, 2009.



Рис. 1. Основная группа. Гигантская кондилома Бушке–Левенштейна



Рис. 2. Результат электрохирургического удаления кондиломы Бушке–Левенштейна на фоне терапии препаратом Аллокин-альфа

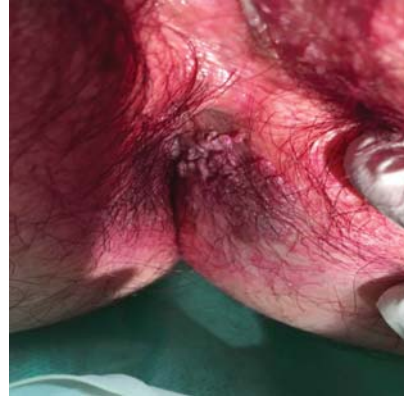


Рис. 3. Кондилома Бушке–Левенштейна в перианальной области, мелкие сателлитные кондиломы промежности



Рис. 4. Результат терапии препаратом Аллокин-альфа (6 инъекций): исчезновение сателлитных кондилом в перианальной области (при кондиломе Бушке–Левенштейна)



Рис. 5. Основная группа. Контрольный осмотр через 6 мес — чистая слизистая оболочка половых губ, влагалища



Рис. 6а. Основная группа. Дисплазия Ист. (проба Шиллера до начала терапии)



Рис. 6б. Основная группа — уменьшение площади дисплазии после 6 инъекций Аллокина-альфа (проба Шиллера после курса терапии)