

<https://medi.ru/info/9854/>

## Иммунотерапия папилломавирусной инфекции

Статьи

Опубликовано в:

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА В ТЕРАПИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Рекомендации для врачей

Санкт-Петербург – Великий Новгород

2007

К настоящему моменту накоплен значительный опыт использования  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферонов (ИФН) в лечении ПВИ. В большинстве исследований отмечается их невысокая активность при местном применении. Известны различные схемы и методы введения интерфероновых препаратов. Используют внутриочаговое введение ИФН- $\alpha$ , если плоские генитальные бородавки плохо поддаются терапии другими средствами. Назначение таким больным ИФН- $\alpha$  в дозе 1 млн МЕ приводило к клиническому излечению в 78% случаев (Гомберг М. А., 1997, 1998). В методических материалах ЦНИКВИ МЗ РФ (2003) как для внутриочагового, так и для системного применения рекомендованы большие дозы ИФН. Предлагается использовать по 1,5-3,0 млн МЕ ИФН 3 раза в неделю в течение 4 недель.

Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ 2a назначают 1-3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в течение 1-2 месяцев или, у мужчин с перианальными остроконечными кондиломами, по 3 млн МЕ в день в течение 14 дней и затем 3 раза в неделю в течение 1 месяца. Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ 2b вводят в основание кондилом 3 раза в неделю (через день) в течение 3 недель. Одновременно проводят лечение не более 5 участков поражения. Суммарная еженедельная доза ИФН не должна превышать 15 млн МЕ. При отсутствии эффекта после первого курса можно провести повторный курс (Гаращенко Т. И. и др., 1993). ИФН- $\beta$  (человеческий фибробластный ИФН- $\beta$ ) вводят в зону поражения или прилегающую область в дозе 3 млн МЕ в течение 5 дней в неделю на протяжении 1-3 недель.

Во время беременности видимые кондиломы часто рецидивируют, имеют тенденцию к пролиферации и становятся рыхлыми. Лечение беременных желательно проводить на ранних сроках, соблюдая особую осторожность. Рекомендуется применять только физические деструктивные методы (криотерапию и CO<sub>2</sub>-лазер). Цитотоксические препараты — подофиллин, подофиллотоксин и 5-фторурацил противопоказаны для лечения беременных. Аналогичные подходы должны соблюдаться при выборе метода лечения ВПЧ-инфекции у детей.

Обследовано 124 женщины в III триместре беременности с разными субклиническими и клиническими формами ВПЧ-инфекции (Тапильская Н. Н. и др., 2006). Диагноз ставился клинически, изучение соскоба с шейки матки методом ПЦР и реакции транскрипционной амплификации NASBA-Real-time (определение клинически значимой концентрации вируса в ткани). Методом ПЦР ВПЧ выявлен у 87 (67,7%), а уточняющим методом NASBA-Real-time результаты диагностированы как клинически значимые у 41 (32,3%) беременной. Обследованы все новорожденные сразу и на 5-й день после рождения, определена цитотоксическая активность НК-клеток методом проточной цитофлюориметрии. Выявлены ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 39, 45, 56, 58, 66. Шесть из 41 (14,6%) новорожденных были инфицированы ВПЧ (6, 11, 16, 45 и 59 типы). У беременных с клинически манифестной формой ВПЧ-инфекции функциональная активность НК-клеток была достоверно сниженной.

Инфицированные беременные женщины основной группы получали препарат интерферона в виде ректальных свечей виферон-2 (500 тыс. МЕ интерферона-а-2b в комплексе с мембраностабилизирующими и антиоксидантными препаратами — 2,5 мг токоферола ацетата и 22 мг аскорбиновой кислоты) по 1 свече 2 раза в день 10 дней, а далее по 1 свече 2 раза в день 2 раза в неделю до родоразрешения. Виферон единственный препарат из класса рекомбинантных интерферонов, разрешенных для лечения беременных женщин. Указанную терапию ви-фероном-2 в течение 4 недель в сочетании с интравагинальным применением противовирусного препарата эпиген (синергический эффект) получили 49 беременных женщин с ВПЧ-инфекцией. В контрольной группе использовали только эпиген. Среди новорожденных основной группы инфицированных вирусом не было, в контрольной группе у 4 из 27 (14,8%) новорожденных обнаружен ВПЧ 6, 11, 33 и 59 типов. После курса лечения вифероном-2 восстановилась функциональная активность НК-клеток у беременных женщин.

Комбинированное, двухэтапное лечение папилломавирусной инфекции, когда на 1 -м этапе тем или иным способом в зависимости от выраженности и распространенности инфекционного процесса проводится разрушение папилломатозных очагов, а на 2-м этапе с целью минимизации риска рецидивирования инфекции используются иммуностропные средства, представляется наиболее перспективным. Показано, что назначение ИФН-а даже 1 раз в неделю в течение 8 недель после лазерного удаления остроконечных кондилом снижает частоту рецидивов с 24 до 7% (Klutke J. J. с соавт., 1995). Комплексное лечение распространенных кондилом электрокоагуляцией с последующим внутриочаговым и системным применением а-ИФН (1-2 раза в неделю) и лейкинферона по 10 000 МЕ внутримышечно, через день на курс 10-15 инъекций, значительно повышает эффективность терапии и снижает процент рецидивов (Дубинский В. В. с соавт., 1996). Снизить частоту рецидивирования ВПЧ-инфекции позволяет также назначение отечественного иммуномодулирующего препарата галавит после предварительного удаления папилломатозных элементов. Так, внутримышечное назначение этого препарата по следующей схеме: 200 мг — первый день, 100 мг — второй день, а с третьего дня по 100 мг через 48 часов, всего от 10 до 15 инъекций, в сочетании с местным назначением 1% мази галавит у 50% больных с изначально рецидивирующим течением заболевания позволяет снизить частоту рецидивирования до 12% (Ермоленко Д. К., Исаков В. А., 2003).

Хороший эффект получен при комбинированном лечении кондилом урогенитального тракта с использованием криодеструкции, затем местно наружную лекарственную форму на косметической эмульсионной основе, содержащей рекомбинантный ИФН-у для стимуляции местного клеточного иммунитета и снижения процессов пролиферации в очагах поражения (Богатырев И. И. и др., 1996). Несмотря на низкую эффективность интерферонотерапии считают, что местное и системное использование интерферонов повышает восприимчивость (чувствительность) опухолевых клеток к интерферону.

Отдельные авторы рекомендуют локальное удаление очагов папилломавирусной инфекции производить не ранее чем через 2-3 недели после окончания системной противовирусной терапии, поскольку возможно полное исчезновение кондилом или их значительное уменьшение в количестве и размерах только на фоне правильно подобранной системной терапии (Дубенский В. В., 1996; Семенов А. В., 2005).

Ликопид (глюкозаминилмурамил дипептид) – иммуномодулятор, производство ЗАО «ПЕПТЕК» (Москва). Применение ликопида вызывает значительное повышение эффективности антибактериальных, противогрибковых и противовирусных средств, снижает их курсовые дозы. Ускоряет выздоровление, повышает резистентность организма. Таблетки по 1 и 10 мг назначают при формах, не требующих хирургического лечения: 10 мг, по 1 т. 1 раз в сутки внутрь – 3 курса по 7 дней с перерывом 14 дней. При тяжелых формах (с 8-го дня после операции) 10 мг, по 1 т. 1 раз в сутки внутрь – 10 дней. Хорошие результаты были получены Пинегиным Б. Б. с соавт. при лечении умеренно выраженной ВПЧ-инфекции шейки матки (площадь поражения до 25-30%, легкий койлоцитоз) ликопидом в качестве моноиммунотерапии. Больные получали препарат тремя циклами по 10 мг в день в течение 6 дней с 14-дневными интервалами.

Изопринозин (активное вещество инозиплекс, производство «Биогал», Венгрия) – обладает противовирусным (изопринозин проявляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения) и иммуномодулирующим действием. Таблетки по 500 мг с целью получения противовирусного эффекта назначаются в максимальных дозах (50-100 мг/кг) в течение 14-18 дней, иммуномодулирующее действие проявляется при дозах 20-50 мг/кг массы тела. При вирусной инфекции, для иммуносупрессированных взрослых больных – 50 мг/кг массы тела в день, для детей – 100 мг/кг массы тела в день (для взрослых – в 3-5 приемов, для детей – в 4 приема в день), как правило в течение 5-8 дней, в тяжелых случаях – до 15 дней, в исключительных случаях возможно продление курса.

При остроконечных кондиломах по 2 т. изопринозина 3 раза в день в течение 14-28 дней в качестве монотерапии. При комбинированном лечении с лазерной терапией CO<sub>2</sub> либо солкодермом – по 2 т. 3 раза в день в течение 5 дней, проводят 3 курса с интервалом 1 месяц. Комбинированное лечение кондиломы цервикса и вульвовагины у 64 больных изопринозином с лазерной терапией после первого курса сопровождалось выздоровлением 93%, в контрольной группе в 68% случаев. Терапия свыше 14 дней предполагает контроль содержания мочевой кислоты и трансаминаз в сыворотке крови. Возможно использование изопринозина в сочетании с ИФН. В случае вульгарных бородавок рекомендуется по 500 мг изопринозина 3 раза в день в течение 10 дней, повторные курсы проводят с интервалом в 1 месяц (Димтриев Г. А., Биткина О. А., 2006).

Галавит (активный компонент – производное фталгидразида) – новый иммуномодулирующий и противовоспалительный препарат, ампулы по 0,1 г. После обработки папиллом вводят внутримышечно по следующей схеме: 200 мг – первый день, 100 мг – второй день, а с третьего дня по 100 мг через 48 часов; курс 10-15 инъекций в сочетании с местным назначением 1% мази галавит у 50% больных с изначально рецидивирующим течением заболевания позволяет снизить частоту рецидивирования до 12% (Ермоленко Д. К., Исаков В. А., 2003).

Аллокин-альфа – отечественный противовирусный препарат нового типа. Действующим веществом препарата является цитокиноподобный пептид аллоферон. Аллокин-альфа относится к иммуностимулирующим лекарственным препаратам. Его действие направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными)

киллерами, нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Аллокин-альфа усиливает продукцию интерферона- $\gamma$  (ИНФ) НК-клетками в ответ на стимуляцию ИЛ-12 (Ершов Ф. И. и др., 2003). В отличие от известных индукторов ИНФ, аллокин-альфа выступает в качестве кофактора, позволяя продуцирующим ИНФ-а лейкоцитам эффективно реагировать на вирусный антиген. Это дает возможность сфокусировать эффект препарата в месте размножения вируса и избежать избыточной реакции лейкоцитов за пределами очага инфекции.

Больным назначают 3-5 подкожных инъекций аллокина-альфа в дозе 1 мг с интервалом в один день. С интервалом 1 месяц возможно еще 2 курса препарата. Перспективно сочетанное использование аллокина-альфа с ИНФ (свечи виферон-3), 5% линиментом циклоферона.

Алломедин (ООО Аллофарм) – гидрогель для наружного применения, предназначенный для лечения и профилактики заболеваний кожи, вызываемых вирусами простого герпеса и папилломы человека, а также для ускорения

регенерации поврежденных участков кожи. Основным действующим компонентом алломедина является синтетический пептид аллоферон-3. Аллофероны – новая группа иммуностропных противовирусных препаратов

природного происхождения, обладающих антипролиферативной активностью. Действие аллоферонов направлено на усиление распознавания вирусов и инфицированных ими клеток естественными киллерами, нейтрофилами и другими эффекторами естественного иммунитета. Аллоферон-3 представляет новое поколение аллоферонов, созданное с использованием методов протеомики на базе аллоферона-1 (аллокин-альфа). 8 больных женщин с ВПЧ-инфекцией шейки матки (16 и 18 тип) получали аппликации алломедина в виде монотерапии 1 раз в день в течение 3 дней, а 50 пациенткам дополнительно с алломедином еще назначались подкожно 3 инъекции аллокина-альфа ежедневно. После лечения вирус не определялся в 94-100% случаев, клиническая эффективность отмечена у 95% пролеченных больных (Черныш С. И. и др., 2005).

В настоящее время за рубежом для лечения аногенитальных папиллом рекомендуют использовать новый иммуномодулятор имиквимод (и резиквимод – более сильный аналог имиквимода), стимулирующий выработку прежде всего  $\alpha$ -интерферонов. Препарат применяется в виде 5% крема, который наносится на очаги поражения 3 раза в неделю, что приводит к исчезновению кондилом и заживлению без образования рубцов (Tyring S. et al., 1997). После завершения успешного лечения у пациентов имеется тенденция становиться устойчивыми к появлению бородавок, что предполагает формирование иммунной памяти (Miller R. L. с соавт., 2002).

Вакцины. Ведется работа по созданию вакцин для профилактики и лечения ПВИ у человека. Считают, что вирусоподобные частицы могут защищать от первичного инфицирования, однако маловероятна их протективная роль при хронических папилломатозах. Предполагается вакцинация девочек до начала половой жизни. Наиболее перспективными мишенями для конструирования терапевтических вакцин являются онкобелки Е6 и Е7, поскольку они экспрессируются в тканях рака шейки матки и развитие опухоли обусловлено их присутствием. Ученые работают над созданием белковых вакцин Е6 и Е7, поскольку продемонстрирован цитотоксический иммунитет, индуцируемый рекомбинантным белком Е7 ВПЧ-16. Эта вакцина эффективна в отношении ВПЧ-18, а также ВПЧ-6 и ВПЧ-11, с которыми связывают развитие остроконечных кондилом (Шахова Н. М. и др., 2006).

Индукция иммунитета может быть достигнута использованием для вакцинации очищенной ДНК. Поэтому при конструировании ДНК вакцин используются вирусы осповакцины, аденовирусы, ВПГ. Технологическое производство таких вакцин легче, чем выделение белков. Препарат ДНК вакцины может содержать несколько рекомбинантных плазмид, кодирующих необходимый набор полипептидов, обеспечивающих иммунную реакцию.

Таким образом, ни один из методов лечения ВПЧ-инфекции не является безупречным, так как при использовании любого из них возможно рецидивирование инфекционного процесса. По-видимому, в ряде случаев (профилактика рака шейки матки) более эффективной может быть вакцинация, однако придется найти ответы на многие вопросы, прежде чем новые технологии будут внедрены в клиническую практику (Villa L. L., 2003).

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА В ТЕРАПИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ Рекомендации для врачей

Далее »» [Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции](#)  
1 июля 200