

вующим ХНХ имел выраженную клиническую эффективность, подтвержденную положительной динамикой величины индекса PASI (уменьшение в 4-8 раз). Данные конфокальной микроскопии свидетельствуют о практически полном восстановлении нормальной структуры кожи, наблюдающемся

уже после 14 дней проводимой терапии. Лазерная сканирующая конфокальная микроскопия кожи позволяет определить терапевтические подходы при лечении псориаза и может использоваться для подтверждения эффективности терапии.

Сведения об авторах статьи:

Иблиямина Альфия Аксановна – заочный аспирант кафедры поликлинической терапии БГМУ, врач дерматовенеролог РКБ №2, 450000, г. Уфа, ул. Пушкина, 99. Раб. тел.: (+347) 273-14-07, e-mail: alfa-studio@mail.ru.

Хисматуллина Зарема Римовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии БГМУ. Раб. тел.: (347) 278-24-35

Мухаммадеева Ольга Ринатовна – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии БГМУ, зав. дерматологическим отделением № 2 ГУЗ РКВД, Раб. тел. (347) 242-97-55.

ЛИТЕРАТУРА

1. Параметрическая оценка здоровой кожи методом прижизненной конфокальной сканирующей лазерной микроскопии / Н.Н. Лукашева, А.Ю. Овчинникова, Н.Н. Потекаев, С.Б. Ткаченко // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 5. – С. 12-19.
2. Потекаев, Н.Н. Сравнительная оценка эффективности мази бетаметазона и бетаметазона в комплексе с кальципотриолом методом оптической конфокальной микроскопии / Н.Н. Потекаев, А.Ю. Овчинникова, Д.Н. Серов // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 5. – С. 86 – 90.
3. Epidermal thickness assessed by optical coherence tomography and routine histology: preliminary results of method comparison / T. Gambichler [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 2006. – Vol. 20, N 7. – P. 791 – 795.
4. In vivo epidermal thickness measurement: ultrasound vs. confocal imaging / S. Nouveau-Richard [et al.] // Skin Res. Technol. – 2004. – Vol. 10, N 2. – P. 136 – 140.
5. Fredriksson, T. Oral treatment of psoriasis and pustulosis palmo-plantaris with Ro 10-9359 / T. Fredriksson // Dermatologica. – 1978. – N 1. – P. 13 – 8.

УДК 618.1-006.52-085.281.8

© З.Р. Хисматуллина, Г.Р. Мустафина, Г.А. Терегулова, Ю.О. Маликова, С.С. Цынк, 2011

З.Р. Хисматуллина¹, Г.Р. Мустафина¹, Г.А. Терегулова¹, Ю.О. Маликова¹, С.С. Цынк² **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА АЛЛОКИН-АЛЬФА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У ЖЕНЩИН**

¹ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа
²ГУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер МЗ РБ, г. Уфа

В работе представлены результаты исследования по изучению эффективности препарата Аллокин-альфа у 57 женщин с папилломавирусными поражениями аногенитальной области. Показаны высокая эффективность и безопасность комплексного метода лечения больных с папилломавирусной инфекцией Аллокином-альфа в комбинации с применением радиоволновой хирургии.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, радиохирургическое воздействие, препарат Аллокин-альфа.

Z.R. Khismatullina, G.R. Mustafina, G.A. Teregulova, Yu.O. Malikova, S.S. Tsink **ALLOKIN-ALPHA APPLICATION IN COMBINATION TREATMENT FOR PAPILLOMA-ASSOCIATED LESIONS OF ANOGENITAL REGION IN FEMALE PATIENTS**

The article relates to the study results of Allokin-alpha application efficacy in 57 female patients with papillomavirus-associated lesions of the anogenital region. High efficacy and safety of Allokin-alpha application as combined with radio-wave therapy in papillomavirus-infected patients has been demonstrated.

Key words: papillomavirus infection, radiosurgical treatment, Allokin-alpha.

Широкая распространенность, высокая контагиозность, трудоемкость диагностики и лечения папилломавирусной инфекции (ПВИ), а также способность некоторых типов вируса папилломы человека (ВПЧ) инициировать предопухолевые и злокачественные процессы ставят ее в один ряд с наиболее социально значимыми заболеваниями урогенитальной системы [6].

Распространенность папилломавирусной инфекции в популяции составляет 60-87%. Инфицирование папилломавирусом

происходит, как правило, при первом половом контакте. Максимум заражения ВПЧ-инфекцией приходится на возраст 18-25 лет и снижается после 30 лет, когда существенно возрастает частота дисплазий и рака шейки матки, пик которых приходится на 45 лет [2,5].

Возбудителем ПВИ является вирус папилломы человека, входящий в семейство ДНК-содержащих паповавирусов и обладающий тканево- и видоспецифичностью в отношении эпителия кожи и слизистых оболочек

нижних отделов урогенитальной системы. К настоящему времени изучена структура вируса и доказана роль его онкогенов Е6 и Е7 в ингибировании функций онкопротекторов в клетках эпителия, а также охарактеризованы другие свойства вируса, приводящие к индукции пролиферативных процессов [4].

Среди всех папилломавирусов выделяют вирусы высокого и низкого онкогенного риска [2]. К 1-й группе принадлежат прежде всего типы ВПЧ 16, 18, 45, 56, которые увеличивают риск предраковых заболеваний и рака половых органов, но не вызывают остроконечные кондиломы [7]. Папилломавирусы 6- и 11-го типов вызывают 90% остроконечных кондилом гениталий, а 16- и 18-го типов – более 70% случаев рака шейки матки [1, 11]. Ежегодно в мире регистрируется около 500000 новых случаев рака шейки матки, который является причиной смерти 250000 женщин в год [12].

ВПЧ инфицирует пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпителия. Репликация ДНК ВПЧ происходит только в клетках базального слоя, а в клетках других слоев вирусные частицы лишь персистируют. Из этого следует, что методы лечения, направленные на удаление поверхностного слоя эпидермиса без санации клеток базального слоя, неэффективны и сопровождаются рецидивами заболевания [5].

Состояние иммунной системы организма хозяина играет ключевую роль в развитии папилломавирусной инфекции и прогнозе заболевания. У больных ПВИ отмечается снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), количества клеток Лангерганса и иммунного ответа цервикальных лимфоцитов. Снижены функциональная активность натуральных киллеров (NK) и уровень основных сывороточных иммуноглобулинов. Течение папилломавирусной инфекции определяется степенью компетентности иммунной системы. Ее активация приводит к прекращению дальнейшего развития вирусной инфекции и транзитному присутствию вируса в организме, в то время как при неполноценности иммунной системы развивается вариант персистирующего течения латентной папилломавирусной инфекции [2, 3, 8, 9].

Лечение ПВИ остается довольно трудной задачей, несмотря на значительный арсенал средств и методов (физических, химических, цитотоксических, методов антивирусной и иммуномодулирующей терапии) [5]. Возможность реактивации инфекции диктует

необходимость применения комбинированных методов лечения: деструкция видимых проявлений и использование (системно и местно) препаратов с противовирусной и иммуномодулирующей активностью [3].

Целью данного исследования явилась оценка эффективности использования комплексного лечения кондиломатоза аногенитальной области у женщин с использованием препарата Аллокин-альфа.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 57 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с клиническими проявлениями аногенитальной области. Средний возраст женщин составил $30,4 \pm 9,2$ года. Все пациентки подвергались углубленному клиническому обследованию с изучением анамнеза, социального статуса, семейного положения. Обследование включало гинекологический осмотр, цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности эндо- и экзоцервикса (ПАП-тест), ВПЧ-тестирование, простую и расширенную кольпоскопию, морфологическое исследование биоптатов шейки матки. Заключение цитологических и гистологических исследований трактовали согласно системе Бесета.

Комплексная диагностика инфекций влагалища включала четыре основных метода обследования женщин: микроскопический, бактериологический, иммуноферментный и молекулярно-биологический. Иммуноферментные исследования проводились для оценки этиологической значимости *M. hominis*, *U. urealyticum*.

Набор больных в группы сравнения проводили в соответствии с целями исследования. Выделение группы пациенток с кондиломатозом аногенитальной области определенного возраста было обосновано проведением дополнительных исследований по клинико-эпидемиологической и социально-гигиенической характеристике больных.

Пациенток случайным образом рандомизировали на две группы для последующего лечения. Все женщины были практически сопоставимы по возрасту, характеру патологии шейки матки и данными цитологического, кольпоскопического и гистологического методов исследования. Включение в группы наблюдения обеспечивалось информированным согласием больных на проведение лечебно-диагностических процедур, выполнением пациентами указаний врача относительно назначенного обследования и терапии, а также воздержанием от незащищенных половых контактов на время исследования. В исследо-

вание не были включены пациентки с нарушениями функций печени и почек, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (онкологические болезни, системные заболевания), а также пациентки, получавшие иммунотерапию в течение предшествующих 6 месяцев.

Пациенткам I группы (n=26) проводилась эксцизия кондиломатозных разрастаний радиохирургическим воздействием (прибор «Сургитрон»), пациенткам II группы (n=31) проведено комплексное лечение путем эксцизий кондиломатозных разрастаний радиохирургическим воздействием (прибор «Сургитрон») и назначения системной противовирусной и иммуномодулирующей терапии препаратом Аллокин-альфа. Аллокин-альфа – препарат, синтезированный во ВНИИ ОЧБП (Санкт-Петербург) на основе аллоферона-1.

Аллофероны – новая группа противовирусных препаратов природного происхождения – производятся путём химического синтеза и входят в состав современных лекарственных средств. Производные аллоферона усиливают распознавание вирусных антигенов иммунокомпетентными клетками, что приводит к уничтожению очагов вирусной инфекции. Кроме того, эти препараты усиливают способность естественных киллеров распознавать и лизировать аномальные клетки. Продукция интерферона лейкоцитами в ответ на стимуляцию вирусным антигеном (ко-фактор активации иммунного ответа) позволяет локализовать действие препарата в очаге поражения, избегая избыточных реакций иммунной системы за его пределами, характерных для других иммунотропных средств.

Результаты и обсуждение

В структуре заболевших женщин на возрастную группу 20-29 лет в период 2006-2010 гг. приходилось около 60% от общего числа случаев заболевания кондиломатозом аногенитальной области. По результатам проведенных нами социально-гигиенических исследований среди опрашиваемых женщин с кондиломатозом аногенитальной области доля молодых в возрасте 20-29 лет составила 45,6%. Именно в этой возрастной группе больные кондиломатозом аногенитальной области в большинстве случаев имели высокую частоту случайных половых связей (70,0%), злоупотребляли алкоголем (82,7%), часто пользовались практикой незащищенного секса (55,5%).

Проведенные исследования по клинко-эпидемиологической и социально-гигиенической характеристике больных позволили объективно обосновать выделение

соответственно с принципами доказательной медицины группы пациенток с кондиломатозом аногенитальной области в возрасте 20-29 лет как наиболее адекватной для оценки эффективности и безопасности использованных методов лечения.

При изучении анамнеза и клинических проявлений определены следующие особенности: в анамнезе большинства пациенток встречались сопутствующие гинекологические заболевания, включая хронические рецидивирующие воспалительные процессы влагалища (61%), шейки матки (28%). У 68% пациенток ранее отмечалась патология шейки матки.

У всех пациенток имелись клинические признаки ВПЧ-инфекции следующих локализаций: слизистая оболочка шейки матки у 14 (24,5%), стенки влагалища у 11 (19,3%), половые губы у 41 (71,9%), преддверие влагалища у 36 (63,1%), перианальная область у 9 (15,8%). Практически у всех женщин отмечена распространённость процесса в различных топических локализациях. Элементы в виде отдельных папул были отмечены у всех женщин, а разрастания по типу «цветной капусты» – у 29 (50,9%). Эндофитные кондиломы (плоские, инвертирующие и атипические) на шейке матки – у 9 (15,8%). У большинства женщин отмечена гипертрофия шейки матки, что является одним из патогномоничных признаков ВПЧ-инфекции. Длительность заболевания с момента выявления ВПЧ-инфекции у большинства обследованных женщин составляла 1-3 года.

При подтверждении диагноза ВПЧ-инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами, отграничивающими типоспецифические участки ДНК, у 23 (40,4%) пациенток были выявлены онкогенные генотипы (16, 18) вирусов папилломы человека.

У 23 (40,3%) пациенток были выявлены ИППП: уrogenитальный хламидиоз, трихомониаз, кандидоз, которые были санированы до начала комплексной противовирусной терапии.

В 89,5% ВПЧ-инфекция протекала на фоне дисбиотических процессов, неспецифических или специфических заболеваний влагалища и шейки матки. На фоне бактериального вагиноза ВПЧ-инфекция протекала в 36,8% случаев, на фоне неспецифического вагинита – в 56,1%.

После обследования и санации пациенткам обеих групп проводилось лечение радиоволновым воздействием (прибор «Сурги-

трон»). Этот метод хирургического воздействия выбран ввиду ряда достоинств (быстрота лечения, отсутствие обугливания и затруднений при рассечении тканей, отсутствие субъективных ощущений) [10]. Лечение проводили под местной анестезией (инфильтрационная анестезия лидокаином, ультракаином, применение крема Эмла).

Пациенткам второй группы до радиохирургического воздействия вводился препарат Аллокин-альфа подкожно в дозе 1 мг через день 6 раз.

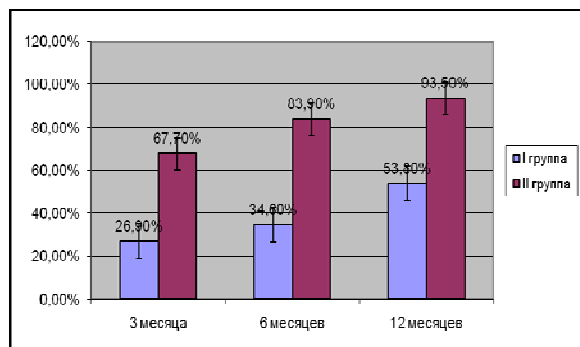


Рис. Сравнительная характеристика эффективности элиминационной терапии ВПЧ у женщин I и II групп через 3, 6 и 12 месяцев. Ось ординат - процент эффективности элиминационной терапии (%), ось абсцисс – сроки контроля.

Контроль эффективности элиминационной терапии осуществляли через 3, 6 и 12 месяцев после начала лечения. Также проведено контрольное обследование, которое включало обнаружение вируса папилломы человека (методом ПЦР), и кольпоскопию. Учитывали длительность элиминационного периода от начала лечения.

Как следует из рисунка, где представлены результаты лечения пациенток I и II групп, элиминация вируса папилломы человека на

фоне лечения независимо от срока контроля наиболее эффективна у пациенток II группы и достоверно отличалась от I группы ($p < 0,001$), т.е. самая высокая эффективность оказалась при использовании комплексного лечения.

Мы проанализировали длительность вирусоносительства и ее зависимость от метода лечения. Максимальная элиминация ПВЧ-инфекции у женщин как в I, так и во II группе наступила через 12 месяцев.

У всех пациенток отсутствовали побочные явления и аллергические реакции. Все женщины отметили хорошую переносимость этого комплексного метода лечения.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют сделать вывод о высокой эффективности комплексного метода лечения больных папилломавирусной инфекцией Аллокином-альфа в комбинации с применением радиоволновой хирургии. Это позволяет широко рекомендовать использование деструктивных методов и противовирусное лечение препаратом Аллокин-альфа №6 при папилломавирусных поражениях аногенитальной области у женщин. Комплексный метод терапии может быть проведен в амбулаторных условиях, что обуславливает его высокую комплаентность.

Важным направлением исследований является прогнозирование клинической эффективности различных видов терапии вирусных дерматозов, позволяющее выбирать рациональную стратегию лечения и экономить значительные средства, затрачиваемые на лечение больных.

Сведения об авторах статьи:

Хисматуллина Зарема Римовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии БГМУ, г. Уфа, ул. Ленина 3, E-mail: hzr07@mail.ru

Мустафина Гульгена Раисовна – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии БГМУ

Терегулова Галина Аскаровна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии БГМУ

Маликова Юлия Олеговна – клинический ординатор кафедры дерматовенерологии БГМУ

Цынк Светлана Сергеевна – врач-дерматовенеролог Республиканского кожно-венерологического диспансера, г. Уфа, Союзная 37.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева, Е. Н. // Проблемы репродукции/Е.Н.Андреева, О. Р.Григорян. – 2006. – № 5. – С. 17–24
2. Бурьяк, Д.В. Михалевич С.П. // Медицинские новости. –2008. –№ 2. – С. 7–9.
3. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р., Ермоленко Е. И., Москвин И. И. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции: рекомендации для врачей. – СПб., Великий Новгород, 2007. – 64 с.
4. Кисина, В.И., Кубанов А.А.//Вестник дерматологии и венерологии. –2005. –№4. –С.29-32.
5. Молочков В.А., Семенова Т.Б., Киселев В.И., Молочков А.В. Генитальные вирусные инфекции. –М.: Издательство БИНОМ, 2009. – 208с.
6. Прилепская, В.Н., Сухих Г.Т. // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. –С. 72–74.
7. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение, профилактика: пособие для врачей. –М., 2007. – С.5-9.
8. Роговская, С.П. // Гинекология. – 2003. –Т. 5, № 5. –С. 195–198.
9. Струк В. Ф. // Одесский медицинский журнал. 2006. № 3. С. 65
10. Сухих Г.Т., Аполихина И.А., Лопатина Т.В. Диагностика, профилактика и лечение папилломавирусной инфекции гениталий у женщин: учебное пособие. – 2010. – 47с.
11. Geyer, S.J. // Cytol. 2006. № 50. P. 599–600.
12. Notheti, P.K., Goldman, M.P. // G. ital. dermatol. e venerol. 2005. 140, №6. P. 607–610.