



УДК 616.5.37-37-053.2:578.827.1:537.63

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ КОЖИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПРЕПАРАТОМ ИНТЕРФЕРОНА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНАХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ГЕОМАГНИТНОГО ПОЛЯ

Л.В. ПОЛОВНЕВА
П.В. КАЛУЦКИЙ
Л.В. СИЛИНА

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: madonality@yandex.ru

В статье изложены данные об особенностях клиники папилломавирусной инфекции у детей. Полученные данные указывают на низкую эффективность лечения ПВИ кожи традиционными методами. Проведена оценка клинической эффективности комплексной терапии папилломавирусной инфекции кожи у 60 детей, проживающих в регионах с различным уровнем геомагнитного поля. Исследование показало положительную динамику клинических симптомов и благоприятные изменения иммунологических показателей при использовании препарата интерферон альфа 2b + таурин у детей с папилломавирусной инфекцией кожи.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция кожи, дети, иммунитет, геомагнитное поле

Введение. Папилломавирусная инфекция (ПВИ), вызываемая вирусом папилломы человека, одна из наиболее часто встречающихся вирусных инфекций у детей [3]. Доказана ведущая роль вируса папилломы человека в патогенезе развития рака шейки матки, также частые рецидивы и хроническое течение воспалительных поражений половых органов ухудшают прогноз в отношении репродуктивной функции, что определяет актуальность изучения папилломавирусной инфекции у детей [7].

При заражении вирусом папилломы человека развивается патологический процесс, клинические проявления которого могут быть обусловлены типом вируса, а степень их выраженности зависит от индивидуальных особенностей ребенка. Важнейшая причина клинической манифестации этой инфекции и ее рецидивирующего течения – наличие нарушений в иммунной системе.

В последнее время были предприняты значительные усилия для выяснения роли иммунной системы человека при папилломавирусной инфекции. Развитие папилломавирусной инфекции тесно связано с иммунным статусом инфицированного организма. Инфекция вызывает иммунодефицит и снижает противовирусную защиту, способствует персистенции вируса папилломы человека [1]. Рядом исследователей дается разноречивая оценка роли различных звеньев иммунитета, как гуморального, так и клеточно-опосредованного, в развитии данного заболевания [4].

К сожалению, проблема вируса папилломы человека в России в течение многих лет оставалась вне поля зрения специалистов. Это было связано с недостаточными возможностями лабораторной диагностики и слабым пониманием патогенетических механизмов заболевания. До сих пор не существует четко определенной системы медицинской помощи детям со специфическими инфекциями [2].

Также остается открытым для исследований вопрос тактики лечения папилломавирусной инфекции у детей. В современной научной литературе предлагается множество способов лечения клинических проявлений ПВИ (криодеструкция, электродеструкция, лазерная вапоризация, радиохирургическое удаление), но ни одна из методик не является приоритетной при выборе тактики лечения ребенка в силу высокого риска побочных эффектов и осложнений, технической сложности выполняемых манипуляций [6]. Проведенный нами анализ современной литературы показывает, что наиболее эффективным методом лечения бородавок можно считать комбинированный метод, включающий деструкцию видимых поражений и иммунотерапию. Несмотря на множество предложенных локальных методов лечения, остается высокой частота рецидивирования патологического процесса, что диктует необходимость поиска лекарственных средств, повышающих эффективность лечения.

Таким образом, высокая частота встречаемости папилломавирусной инфекции среди маленьких пациентов, отсутствие надежных методов лечения и частое рецидивирование инфекции делают данную проблему в дерматологии одной из наиболее актуальных.

Литературные данные свидетельствуют о тесной зависимости состояния здоровья детей от региональных экологических условий. До настоящего времени малоизученным остается во-



прос о воздействии аномальных геомагнитных полей, возникающих в регионах с крупными подземными залежами железосодержащих руд, такими как Курская магнитная аномалия, где значения магнитного поля превышают фоновые в других регионах в 4-5 раз [9]. Наиболее восприимчивым к действию аномальных абиотических факторов в силу физиологической незрелости адаптационных систем является растущий организм. Магнитное поле оказывает негативное влияние на функциональное состояние многих систем детского организма и изменяет характер и интенсивность его ответной реакции [10].

Характер течения папилломавирусной инфекции в условиях воздействия аномальных магнитных полей и особенности реакции иммунной системы при этом практически не изучены. Представляет интерес также разработка методов фармакологической коррекции, позволяющих скомпенсировать влияние этих факторов на организм [8].

Целью исследования является оценка особенностей клинического течения и клинической эффективности комплексной терапии папилломавирусной инфекции кожи детей, проживающих в регионах с различным уровнем геомагнитного поля.

Материалы и методы исследования. В исследовании принимали участие 40 больных, которые соответствовали следующим критериям: дети в возрасте от 3 до 11 лет, с установленным диагнозом папилломавирусная инфекция кожи D 23, отсутствие терапии препаратами цитокинов (интерлейкинами 1 и 2, эритропоэтином, интерфероном и его индукторами) в течение одного предшествующего месяца, отсутствие потребности в системном назначении глюкокортикостероидов, отсутствие терапии глюкокортикостероидами в течение 1 предшествующего месяца. Диагноз папилломавирусной инфекции ставился на основании клиники. Длительность заболевания составляла от 2 месяцев до 1 года.

Родители всех детей заполняли информированное согласие на участие ребенка в исследовании. На первом этапе были изучены: индивидуальные карты развития детей, амбулаторные карты, собран анамнез, проведен анализ данных клинικο-параклинического обследования, целенаправленное анкетирование детей и родителей.

Все дети были обследованы по единой программе, которая включала в себя: изучение и оценку анамнестических данных, особенности клинического течения заболевания, общеклиническое обследование. Данные анамнеза включали в себя сведения о наличии папилломавирусных заболеваний у родителей, сведения о возрасте первых проявлений болезни, первичной локализации очага высыпаний, методах и эффективности раннее проводимой терапии, наличие сопутствующей патологии.

После оценки соответствия пациентов критериям отбора с помощью рандомизации (вероятностный метод выборки) больные были разделены на 5 групп: дети 1-й группы в возрасте от 3 до 11 лет, клинически здоровые, проживающие в городе Курске при фоновых значениях геомагнитного поля (ГМП контроль), дети 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп с установленным диагнозом папилломавирусная инфекция кожи. При этом дети 2-й и 4-й групп проживали в городе Железногорске, в регионе с аномальным магнитным полем (АМП), дети 3-й и 5-й групп проживали в городе Курске. Затем в опытных группах 2-й (группа АМП-коррекция) и 3-й (группа ГМП-коррекция) помимо криодеструктивного метода проводили по схеме иммунокоррекцию папилломавирусной инфекции кожи препаратом интерферона. В 4-й (группа АМП сравнения) и 5-й (группа ГМП сравнения) группах дети не получали иммуномодулятор, для лечения использовался метод криодеструкции.

Детям с папилломавирусной инфекцией кожи, проживающих в городах Курске и Железногорске, ректально вводили препарат интерферона по следующей схеме: по 1 суппозиторию 2 раза в день с 12-часовым интервалом в течение 10 дней до деструкции и в течение 10 дней по 1 суппозиторию 2 раза в день после деструкции. Затем в течение 1-3 месяцев – по 1 суппозиторию ректально на ночь через день. Разовая доза интерферона для детей старше 7 лет составляла 250 000 МЕ, до 7 лет 125 000 МЕ.

В группах все исследования проводили до начала лечения и по его окончании. Функциональное состояние иммунной системы оценивали методом непрямой иммунофлуоресценции на основании количественного определения субпопуляций лимфоцитов с использованием набора реагентов «Клоноспектр» («МедБиоСпектр», Россия) и уровня иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов «Микроанализ IgM», «Микроанализ IgG», «Микроанализ IgA» («Синтэко», Россия).

Уровень в крови α - и γ -ИФН определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов «Альфа-Интерферон-ИФА-Бест», «Гамма-Интерферон-ИФА-Бест» («Вектор Бест», Россия). Концентрацию в сыворотке крови ИЛ-2 и ИЛ-8 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов «IL-2» и «IL-8» («BioSourceInternational», США), содержание ФНО- α оценивали с помощью реагентов «Альфа-ФНО-ИФА-Бест» («Вектор-Бест», Россия). Достоверность различий исследованных показателей определяли с использованием парного и непарного t-критерия Стьюдента [5].

Результаты. Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции были изучены у 40 детей в возрасте от 3 до 11 лет. Средний возраст составил 7,5 лет. Из них девочек было 16 (40 %), мальчиков – 24 (60%), что указывает на более частую заболеваемость среди мальчиков кожными формами папилломавирусной инфекции, в то время как проявления папилломавирусной инфекции на слизистых оболочках чаще наблюдаются среди девочек. Длительность заболевания на момент взятия под наблюдение составляла от 2 месяцев до 1 года.

Первичное проявление папилломавирусной инфекции возникало в любом возрасте, но наиболее часто в возрасте 7,5 лет, что, вероятно, связано с тем, что в 7 лет дети попадают в школьный коллектив, что увеличивает вероятность заражения папилломавирусом.

По тяжести заболевания больные условно были поделены на три группы. Тяжесть заболевания оценивалась по распространенности патологического процесса, то есть по количеству морфологических элементов на коже. Наличие 1 элемента расценивалось как легкое течение, 2-5 – средней тяжести, более 5 – тяжелое течение. Больные распределились следующим образом: у 15% детей отмечалось легкое течение заболевания, у 50% – средней тяжести, у 35% детей – тяжелое течение.

По данным анамнеза, у 17 (42%) детей, из которых у 13 (32%) – только по материнской линии и у 4 (10%) – только по линии отца, определилась наследственная отягощенность по папилломавирусной инфекции.

При выявлении предполагаемого провоцирующего фактора, предшествующего первичной манифестации папилломавирусной инфекции, удалось установить, что заболевание наиболее часто возникало у пациентов на фоне обострения хронических инфекций носоглотки, перенесенных ОРВИ у 25 (62,5%). У остальных 15 человек (37,5%) не удалось установить связи заболевания с какими-либо внешними или внутренними провоцирующими факторами.

Клиническая картина проявлений ПВИ на коже разнообразна и представлена в виде пятнистых, гиперпигментированных очагов (рис. 1). Высыпания с умеренной или незначительной инфильтрацией (плоские бородавки) наблюдались в 15% случаев, опухолевидные образования с ворсинчатой поверхностью (вульгарные бородавки) – в 55%, образования в виде натоптышей с локализацией на подошвах (подошвенные) – в 25%, опухолевидные образования на ножке (папилломы) – в 5%.



Рис.1. Клиническое проявление ПВИ на коже

Наиболее часто патологический процесс локализовался на коже ладоней и подошв (72,5%), на туловище (15%), на лице и шее (7,5%), на конечностях (5%) (рис. 2).

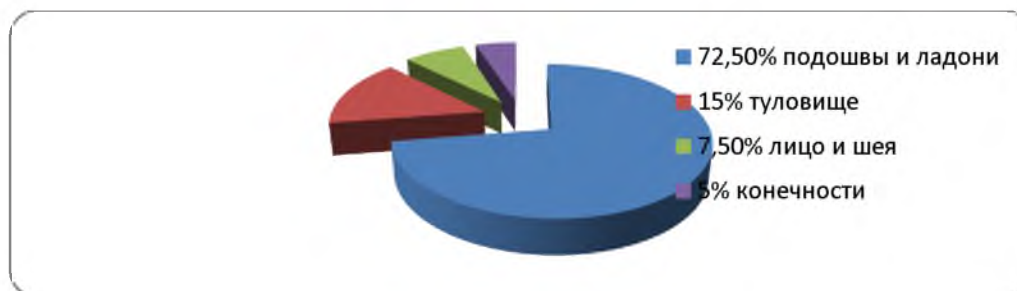


Рис. 2. Локализация очагов папилломавирусной инфекции

Исследование показателей иммунной системы установило, что у группы детей, проживающих в городе Железнодорожске (АМП до лечения), уровень ИЛ 8, ФНО – α , IgA и IgM достоверно превышал данные группы контроля (ГМП контроль) (табл. 1). У больных детей, прожи-



вающих в городе Курске (ГМП до лечения), от контрольных значений отличались (были выше) только концентрация ИЛ 8, IgA и IgM (табл. 2). Сопоставление же иммунологических показателей у детей с папилломавирусной инфекцией кожи, проживающих в регионах с различным уровнем напряженности геомагнитного поля, выявило более высокие значения γ -ИФН, ИЛ 8, ФНО $-\alpha$, IgA, IgM и IgG у детей в городе Железногорске.

Таблица 1

Иммунологические показатели у детей с папилломавирусной инфекцией кожи, проживающих в Железногорске, до и после лечения

Показатели	АМП до лечения	АМП сравнения	АМП коррекция	ГМП Контроль
α -ИФН, МЕ/л	2,5 $\pm$ 0,3	2,6 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,1	3,8 $\pm$ 0,6
γ -ИФН, МЕ/л	1434 $\pm$ 30	1634 $\pm$ 50*	1500 $\pm$ 12	1200 $\pm$ 300
ИЛ-2, пг/мл	430 $\pm$ 30	450 $\pm$ 20	350 $\pm$ 30	380 $\pm$ 110
ИЛ-8, пг/мл	750 $\pm$ 80*	720 $\pm$ 80*	422 $\pm$ 125	300 $\pm$ 100
ФНО- α , пкг/мл	71,3 $\pm$ 7,0*	70,2 $\pm$ 6,0*	50,1 $\pm$ 5,0	35,0 $\pm$ 15,0
Ig A г/л	3,60 $\pm$ 0,35*	3,70 $\pm$ 0,40*	1,50 $\pm$ 0,27	1,30 $\pm$ 0,04
IgM г/л	1,80 $\pm$ 0,15*	1,90 $\pm$ 0,20*	1,20 $\pm$ 0,16	1,03 $\pm$ 0,05
IgG г/л	14,2 $\pm$ 0,7	13,6 $\pm$ 0,8	12,4 $\pm$ 0,2	11,5 $\pm$ 2,2

Примечание. Достоверные результаты при сравнении с показателями контрольной группы:
* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Таблица 2

Иммунологические показатели у детей с папилломавирусной инфекцией кожи, проживающих в Курске, до и после лечения

Показатели	ГМП до лечения	ГМП сравнения	ГМП коррекция	ГМП Контроль
α -ИФН, МЕ/л	2,80 $\pm$ 0,1	2,70 $\pm$ 0,2	3,70 $\pm$ 0,15	3,80 $\pm$ 0,6
γ -ИФН, МЕ/л	1050 $\pm$ 30	1080 $\pm$ 20	1130 $\pm$ 15	1200 $\pm$ 300
ИЛ-2, пг/мл	425 $\pm$ 30	410 $\pm$ 50	315 $\pm$ 20	380 $\pm$ 110
ИЛ-8, пг/мл	520 $\pm$ 60	420 $\pm$ 40	280 $\pm$ 50	300 $\pm$ 100
ФНО- α , пкг/мл	33 $\pm$ 5,0	34 $\pm$ 3,0	28,0 $\pm$ 7,0	35 $\pm$ 15,0
Ig A г/л	2,6 $\pm$ 0,1*	2,5 $\pm$ 0,2	1,50 $\pm$ 0,30	1,30 $\pm$ 0,04
IgM г/л	1,4 $\pm$ 0,2*	1,3 $\pm$ 0,3	1,10 $\pm$ 0,07	1,03 $\pm$ 0,05
IgG г/л	10,5 $\pm$ 0,5	10,4 $\pm$ 0,4	11,8 $\pm$ 0,3	11,5 $\pm$ 2,2

Примечание. Достоверные результаты при сравнении с показателями контрольной группы:
* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

После проведения терапии с использованием криодеструкции изменения исследованных иммунологических показателей у детей города Курска (ГМП сравнения) не отмечалось, тогда как у детей города Железногорска (АМП сравнения) регистрировалось увеличение концентрации γ -ИФН. Включение в состав комплексной терапии препарата интерферона альфа-2b в группе ГМП-коррекции позволило нормализовать содержание IgA и IgM. В группе АМП-коррекции уровня контроля достигли концентрация ИЛ 8, ФНО- α , IgA и IgM. Однако сопоставление значений исследованных иммунологических показателей у детей города Курска и города Железногорска после терапии с использованием препарата интерферона альфа-2b выявило у пациентов Железногорска более высокие значения γ -ИФН, ФНО- α и более низкие – α -ИФН.

Переносимость препарата интерферона альфа-2b в представленных дозах была хорошей у всех детей. Побочных реакций не выявлено. Положительная динамика иммунологических показателей сопровождалась благоприятными изменениями клинических симптомов.

Анализ проведенного лечения показал, что у детей после удаления бородавок методом криодеструкции, который предполагает только механическое удаление, наблюдается высокая частота рецидивов (47%) в течение полугодового периода, причем бородавки в большинстве случаев возникают на тех же участках кожи, что и раньше. Это, вероятно, объясняется нарушением не только общего иммунитета, но и местного. Эти данные указывают на низкую эффективность лечения ПВИ кожи традиционными методами.

Установлены клинические особенности течения папилломавирусной инфекции у детей, характеризующиеся большей манифестацией заболевания в младшем школьном возрасте. Наиболее часто заболевание проявляется в виде вульгарных бородавок (55%) с локализацией в области ладоней и подошв (72,5%), а также характеризуется наследственной отягощенностью



по папилломавирусной инфекции, чаще по линии матери (32%). Традиционный метод лечения – криодеструкция – в качестве монотерапии не является эффективным ввиду высокой частоты рецидивов в течение полугода (47%).

Выводы. Таким образом, развитие папилломавирусной инфекции у детей, проживающих в регионе Курской магнитной аномалии в условиях постоянного воздействия геомагнитного поля повышенной напряженности, приводит к возникновению более выраженных нарушений иммунной защиты по сравнению с пациентами региона с фоновым значением геомагнитного поля. Традиционная терапия с использованием криодеструкции позволила скорректировать исходно измененные иммунологические показатели у детей города Курска, но практически не оказала никакого воздействия на показатели у жителей города Железногорска. Включение в терапию дополнительно иммуномодулятора позволило добиться корректирования вторичного иммунодефицита. В то же время необходимо отметить, что значения ряда показателей у детей города Железногорска даже после достигнутой их нормализации в результате комплексной терапии по-прежнему отличались от значений у детей аналогичной группы города Курска.

Литература

1. Асламазян, Л.К. Современные подходы к терапии папилломавирусной инфекции в детском возрасте / Л.К. Асламазян // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 98-100.
2. Асламазян, Л.К. Современные особенности течения папилломавирусной инфекции у детей / Л.К. Асламазян, Л.П. Мазитова // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3, № 4. – С. 9-10.
3. Калупкий, П.В. Воздействие геомагнитного поля Курской магнитной аномалии на биологические объекты / П.В. Калупкий, В.В. Бельский // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 1998. – № 1. – С. 43-50.
4. Кубанов, А.А. Характеристика интерферонового и иммунного статуса у больных с папилломавирусной инфекцией / А.А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 2. – С. 9-14.
5. Кулаков, В.И. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий женщин и их значение для скрининга рака шейки матки / В.И. Кулаков, И.А. Аполихина, В.Н. Прилепская, Г.Т. Сухих // Гинекология. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 4-8.
6. Коколина, В.Ф. Диагностика и лечение урогенитальных инфекций у детей и подростков / В.Ф. Коколина // Пособие для врачей. – М., 2010. – 35 с.
7. Перламутров, Ю.Н. Комбинированная терапия рецидивирующих аногенитальных бородавок / Ю.Н. Перламутров, А.М. Соловьев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 6. – С. 50-52.
8. Плохинский, Н.А. Биометрия / Н.А. Плохинский. – М.: МГУ, 1970. – 367 с.
9. Шперлинг, Н.В. Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения больных с папилломавирусной инфекцией / Н.В. Шперлинг // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 5. – С. 22-25.
10. Arany, I. Status of local cellular immunity in interferon- responsive and - nonresponsive human papillomavirus-associated lesions Text. / Arany, S.K. Tying // Sexually Transmitted Diseases. – 1996. – Vol. 23, № 6. – P. 475-480.

CLINICAL FEATURES OF SKIN AND HPV INFECTION AND IMMUNOCORRECTION OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY WITH INTERFERON PREPARATIONS IN CHILDREN LIVING IN REGIONS WITH DIFFERENT LEVELS OF GEOMAGNETIC FIELD

**L.V. POLOVNEVA
P.V. KALUTSKY
L.V. SILINA**

Kursk State Medical University

e-mail: madonality@yandex.ru

The article presents data on the characteristics of clinical human papillomavirus infection in children. These data indicate low effectiveness of the treatment of skin HPV with traditional methods. The evaluation of clinical effectiveness of the treatment of papilloma virus infection of the skin of 60 children living in regions with different levels of geomagnetic field is carried out. The dynamics of clinical symptoms and favorable changes in immunological indicators, using interferon alpha2b + taurine for children with HPV infection of the skin was shown.

Keywords: human papilloma virus infection skin, children, immune system, the geomagnetic field.