ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА У БОЛЬНЫХ ОСТРОКОНЕЧНЫМ КОНДИЛОМАТОЗОМ АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

*Наталья Владимировна Шперлинг¹, Александр Исаакович Венгеровский¹,
Андрей Викторович Зуев¹, Лариса Михайловна Чукаева¹, Игорь Алексеевич Шперлинг²*

¹Кафедра фармакологии (зав. — проф. А.И. Венгеровский), кафедра дерматовенерологии (зав. — проф. П.Н. Пестерев) Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск,
² кафедра военной эпидемиологии и военной гигиены (начальник — доц. Б.Я. Шупляков) Томского военно-медицинского института, г. Томск, e-mail: shperling@mail.tomsknet.ru

Реферат

Изучена клиническая эффективность индукторов интерферона йодантипирина и амиксина, которая оказалась примерно одинаковой — 90,6% и 88,2% соответственно. Рекомендовано избирательное использование препаратов у больных аногенитальным кондиломатозом, имеющих сопутствующие заболевания. При патологии щитовидной железы предпочтение следует отдавать амиксину, при заболеваниях печени и почек — йодантипирину.

Ключевые слова: лечение остроконечных кондилом, йодантипирин, амиксин.

Остроконечные кондиломы (аногенитальные бородавки) — вирусное заболевание, передающееся преимущественно половым путем и проявляющееся экзофитными и эндофитными разрастаниями на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, шейки матки, перианальной области. Возбудителем остроконечных кондилом является вирус папилломы человека (ВПЧ) 6 или 11 серотипов. Заболеваемость населения данной инфекцией с каждым годом увеличивается [4]. Болезнь чаще встречается у лиц в возрасте от 15 до 30 лет и причиняет им страдания физического, психического и социального характера.

В настоящее время существует арсенал методов лечения остроконечных кондилом, но их применение не всегда оказывается эффективным и сопровождается рецидивами заболевания [1].

В патогенезе аногенитального кондиломатоза большая роль принадлежит иммунодефицитным состояниям, иммуносупрессивной и пролиферативной активности ВПЧ, что обосновывает использование препаратов с иммуномодулирующей, противовирусной и антипролиферативной активностью [7]. Указанные

свойства проявляют препараты интерферона (ИФН) и индукторы ИФН. Эффекты препаратов экзогенного ИФН, как правило, непродолжительны, лечение плохо переносится больными из-за ряда побочных эффектов, стоимость препаратов относительно высока [1]. Альтернативой экзогенной интерферонизации является применение индукторов синтеза эндогенных ИФН, лишенных недостатков экзогенных препаратов ИФН и даже имеющих ряд преимуществ. Так, индукторы ИФН характеризуются хорошей биодоступностью, растворимы в биологических жидкостях, вызывают интерферонемию в пределах физиологической концентрации, совместимы с назначением большинства медикаментозных средств [3].

Большой опыт применения ИФН и их индукторов для лечения аногенитальных бородавок позволил нам выбрать из большого ряда лекарственных средств препарат, проявляющий максимальные противорецидивные свойства, — йодантипирин (ООО «НТМ», Россия, таблетки по 100 мг, регистрационное удостоверение № 96/316/2, патент РФ на изобретение № 2221562 от 2004 г. — индуктор α - и β -ИФН. Тем не менее использование препарата в ряде случаев ограничено в связи с тем, что йодантипирин является йодсодержащим нестероидным противовоспалительным лекарственным средством и поэтому противопоказан лицам, страдающим тиреотоксикозом и язвенной болезнью желудочно-кишечного тракта. Поэтому целесообразно продолжить поиск препаратов, имеющих равные йодантипирину и, возможно, большие клинические эффекты при аногенитальных бородавках.

Динамика исчезновения кондилом у больных аногенитальным кондиломатозом по данным наружного осмотра

Сроки исследования после начала терапии, нед	Обследованные группы					
	1-я (n=32)		2-я (n=34)		3-я (n=43)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	10	31,2 ^{##}	6	17,6	6	14
2-я	11	34,4 [*]	9	26,5 [*]	8	18,6
3-я	6	18,7 [#]	10	29,4	10	23,2
4-я	4	12,5	5	14,7	8	18,6
5-я	1	3,2 ^{##}	4	11,8	8	18,6
6-я	-	-	-	-	3	7
Средняя длительность (X±m) местного лечения, нед	2,2±0,2 p=0,010 p ₂ =0,220		2,7±0,2 p=0,049		3,3±0,3	

Примечание: ^{*}/[#] – достоверность различий (p<0,05, χ^2) по сравнению с данными 3-й/ 2-й групп; p/p₂ – уровень статистической значимости различий (t-тест) по сравнению с 3-й/2-й группами; X – среднее значение; m – ошибка среднего значения.

Анализ литературы показал, что препаратом сравнения может быть отечественный препарат амиксин (ОАО «Дальхимфарм», Россия, таблетки по 125 мг., регистрационное удостоверение № 000816/02-2002) – низкомолекулярное синтетическое соединение класса флуоренонов, индуктор α - и β -ИФН. Амиксин быстро проникает в кровь, ткани и биологические жидкости организма. Индукция синтеза ИФН под влиянием одной терапевтической дозы амиксина продолжается в течение одних суток с пиковой концентрацией ИФН (до 100 ЕД/мл) через 18 часов после приема препарата [6].

Целью нашего исследования являлось сравнительное изучение клинической эффективности йодантипирина и амиксина при остроконечных кондиломах.

Под наблюдением находились 109 женщин (средний возраст – 24,0±1,9 года) с впервые выявленным аногенитальным кондиломатозом, вызванным ВПЧ 6 либо 11 типов. Методом случайной выборки пациентов разделили на 3 группы, из которых 1-ю группу составили женщины (n=32), принимавшие внутрь йодантипирин по 100 мг 2 раза в день в течение 25 дней и в последующем по 100 мг один раз в день в течение 50 дней (курс лечения – 75 дней). Пациентки 2-й группы (n=34) получали внутрь амиксин в 1 и 2-й дни по 250 мг один

раз в сутки, затем по 125 мг через день в течение 32 дней (курс лечения – 34 дня). С целью удаления резервуара вирусов всем пациенткам в первый день лечения проводили локальную деструкцию кондилом солкодермом или солковагином при расположении кондилом на коже или слизистых оболочках соответственно. 3-ю группу (сравнения) составили 43 женщины, которым проводили только локальную деструкцию кондилом.

Диагноз аногенитального кондиломатоза основывался на жалобах, анамнезе, общем и локальном статусах, данных цитологического исследования и наличии ВПЧ в пораженных кондиломатозом тканях. Дифференциальную диагностику кондилом проводили с широкими кондиломами при вторичном сифилисе (реакция микропреципитации).

Для выявления клинической эффективности лечения всем пациенткам проводили периодическое обследование: наружный осмотр для обнаружения кондилом (еженедельно, в течение 6 нед, затем через 12 и 24 нед от начала лечения), выявления ВПЧ 6/11 типов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов реагентов «Випапол 6/11» (Россия), бактериоскопическое исследование мазков из влагалища и уретры на степень чистоты (через 6, 12 и 24 нед от начала лечения), определение

Таблица 2

Присутствие ВПЧ 6/11 типов у больных аногенитальным кондиломатозом по данным полимеразной цепной реакции

Сроки наблюдения от начала лечения	Обследованные группы					
	1-я (n=32)		2-я (n=34)		3-я (n=43)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лечения	32	100	34	100	43	100
Через 6 нед	4	12,5*	6	17,6*	22	51,2
Через 12 нед	1	3,1*	2	5,9	12	27,9
Через 24 нед	-	-	1	2,9	5	11,6

* Достоверность различий ($p < 0,05$, χ^2) по сравнению с данными 3-й группы.

показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета (через 12 и 24 нед от начала лечения).

Результаты обработаны статистически с использованием t-теста и непараметрического критерия χ^2 Пирсона. Различия между признаками считали достоверными при $p < 0,05$.

Исследования показали, что клиническое выздоровление по данным наружного осмотра у больных происходило в течение 6 нед. При этом у большинства пациенток в 1 и 2-й группах (около 90%) кондиломы исчезали в течение первых трех недель лечения (табл. 1).

материале было констатировано уже через 12 недель после начала терапии. Напротив, у части больных 3-й группы ДНК вируса выявлялась вплоть до окончания периода наблюдения.

Исследование иммунологического статуса у больных аногенитальным кондиломатозом показало значительные изменения в системе Т-звена иммунитета: повышение абсолютного содержания лимфоцитов, лимфоцитов CD8, снижение относительного содержания лимфоцитов CD3 и CD4. Это закономерно приводило к снижению на 20–30% хелперно-супрессорного отношения (CD4/CD8). Количество лимфоцитов CD16 и IgG незначительно увеличивалось. Через 12 и 24 недели после окончания лечения у пациентов возрастало абсолютное содержание лимфоцитов CD3, CD4 и CD16 на фоне снижения количества лимфоцитов CD8, что вызывало повышение индекса CD4/CD8. Абсолютный уровень лимфоцитов CD3 повышался в среднем на 11–21% (максимально во 2-й группе), относительный – на 7–9% (максимально в 1-й группе). Содержание лимфоцитов CD4 возрастало в среднем на 24–32%, относительное – на 10–36% (в обоих случаях максимально во 2-й группе). Абсолютный уровень кле-

Таблица 3

Число случаев рецидивирования аногенитального кондиломатоза в течение 24 недель наблюдения

Показатели	Обследованные группы					
	1-я (n=32)		2-я (n=34)		3-я (n=43)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов с рецидивами	3	9,4 $p < 0,001$ $p_2 > 0,05$	4	11,8 $p < 0,001$	32	74,4
Эффективность терапии, %	90,6		88,2		25,6	

Примечание: p/p_2 – уровень статистической значимости различий (t-тест) по сравнению с данными 3-й/2-й групп.

Тестирование с помощью ПЦР пораженных кондиломатозом тканей, слизистой оболочки уретры и цервикального канала позволило выявить более ранние сроки элиминации ВПЧ 6/11 типов в первых двух группах пациенток по сравнению с аналогичными показателями в группе сравнения (табл. 2).

Ускоренная элиминация ВПЧ регистрировалась в 1 и во 2-й группах больных. При этом у пациентов 1-й группы полное отсутствие ДНК вирусов в исследованном

ток CD8 под влиянием терапии снижался в среднем на 10–42%, относительный – на 19–42% (в обоих случаях максимально в 1-й группе).

Эффективность терапии, оцениваемая по числу рецидивов заболевания, в течение 24 недель в 1 и 2-й группах была выше ($p < 0,001$), чем в группе сравнения, на 61,1%, 65,4% соответственно (табл. 3).

Результаты исследования убедительно показали, что йодантипирин и амиксин в комплексе с локальной химичес-

кой деструкцией кондиллом оказывают практически одинаковое положительное влияние на объективную симптоматику остроконечного кондилломатоза (сокращение периода окончательной ликвидации бородавок). Добавление этих препаратов в комплексное лечение аногенитального кондилломатоза замедляло развитие кондилломатозного процесса в тканях уже на начальных этапах местной деструктивной терапии, что предотвращало образование новых кондиллом.

Согласно результатам ПЦР-диагностики, как йодантипирин, так и амиксин способствовали более быстрой элиминации ВПЧ у больных аногенитальным кондилломатозом по сравнению с местной терапией, что служило косвенным показателем высокой вирусэлиминирующей активности индукторов интерферона.

Известно, что ИФН регулируют пролиферативную активность тканей [5]. β -ИФН селективно ингибирует транскрипцию E6 и E7 матричных РНК ВПЧ, подавляет пролиферацию клеток кожно-мышечной системы, мезенхимальной и эпителиальной тканей (фибробласты этих тканей активно продуцируют β -ИФН). С учетом гистологического строения кондиллом (фиброэпителиальные образования кожи и слизистых оболочек), есть основания полагать, что реализация антипролиферативных свойств изучаемых препаратов опосредована регуляцией интерферонсинтетической функции фибробластов [2]. Иммунозависимость папилломавирусной инфекции является одним из определяющих факторов развития заболевания [7]. Нормализация иммунограммы у пациентов обеих групп, принимавших индукторы интерферона, свидетельствовала о купировании иммунодефицитного состояния и патогенетически обоснованном применении терапии индукторами интерферона.

Таким образом, эффективность йодантипирина и амиксина при лечении остроконечных кондиллом была примерно

одинаковой, что дает возможность рекомендовать избирательное использование препаратов у больных аногенитальным кондилломатозом, имеющих сопутствующие заболевания. При патологии щитовидной железы предпочтение следует отдавать амиксину, при заболеваниях печени и почек — йодантипирину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / Под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2002. — 112 с.
2. Евстропов А.Н. Экспериментальная химиотерапия вирусных инфекций нестероидными противовоспалительными средствами и их комбинацией с противовирусными лекарственными препаратами: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 1992. — 48 с.
3. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2005. — 368 с.
4. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путем, — проблема настоящего и будущего // Акуш. и гин. — 2003. — № 6. — С. 3-6.
5. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении // Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 5. — С. 195-198.
6. Турьянов М.Х. Применение индуктора интерферона амиксина в лечении острых и хронических вирусных гепатитов / Методические рекомендации. — М., 1999. — 14 с.
7. Frazer, I.H. The role of the immune system in anogenital human papillomavirus // Australas J. Dermatol. — 1998. — Vol. 39, № 1. — P. 5-7.

Поступила 01.07.08.

USAGE OF INDUCERS OF INTERFERON IN PATIENTS WITH SPIKY CONDYLOMATOSIS OF ANOGENITAL AREA

*N.V. Shperling, A.I. Vengerovsky, A.V. Zuev, L.M. Chukaeva,
I.A. Shperling*

Summary

Studied was the clinical effectiveness of interferon inducers iodantipyrine and amiksin, which was roughly the same — 90.6% and 88.2% respectively. Recommended was selective use of drugs in patients with anogenital condylomatosis and related conditions. In the pathology of the thyroid gland preference should be given to amiksin, in diseases of liver and kidney — to iodantipyrine.