

Л.К. Асламазян, Л.С. Намазова, Л.П. Мазитова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современные подходы к терапии папилломавирусной инфекции кожи в детском возрасте

С ЦЕЛЬЮ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ОБСЛЕДОВАНО 80 ДЕТЕЙ С КОЖНЫМИ ФОРМАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. У ВСЕХ ДЕТЕЙ ИЗУЧЕНЫ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА. ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОЗВОЛИЛИ ПРЕДПОЛОЖИТЬ, ЧТО ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ РАЗВИВАЕТСЯ НА ФОНЕ СНИЖЕНИЯ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ И У ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ВИРУСНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ. ВСЕМ ПАЦИЕНТАМ С НАРУШЕНИЯМИ ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА ПРОВЕДЕНА КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ, КОТОРАЯ ВКЛЮЧАЛА ПРЕПАРАТЫ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА (ВИФЕРОНА) В СВЕЧАХ И НАРУЖНО. ВПЕРВЫЕ ПРОВЕДЕНО УДАЛЕНИЕ ПАПИЛЛОМ КОЖИ У ДЕТЕЙ КОМБИНИРОВАННЫМ МЕТОДОМ: КРИОЗАМОРАЖИВАНИЕМ И ФОТОВАПОРИЗАЦИЕЙ. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЕ В ТЕЧЕНИЕ ПОЛУТОРА ЛЕТ ПОКАЗАЛО, ЧТО В ГРУППЕ ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЮЩЕЕ ТЕРАПИЮ ПРЕПАРАТОМ ВИФЕРОН И УДАЛЕНИЕ БОРОДАВОК ДВУМЯ ХИРУРГИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ, РЕЦИДИВОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕ БЫЛО. В ЦЕЛОМ, РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ УКАЗЫВАЮТ НА ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТОПИЧЕСКИХ И СИСТЕМНЫХ ПРЕПАРАТОВ ВИФЕРОНА, А ТАКЖЕ КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА УДАЛЕНИЯ БОРОДАВОК В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ КОЖИ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ, ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2b, БОРОДАВКИ, ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ.

Контактная информация:

Мазитова Любовь Павловна,
кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник отделения
стационарозамещающих технологий
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 111991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-03-92
Статья поступила 14.07.2006 г.,
принята к печати 18.09.2006 г.

В последние годы в поликлинической практике детских дерматологов выявлен факт увеличения количества детей, страдающих папилломавирусной инфекцией (ПВИ) [1]. Вместе с тем, лечение таких пациентов имеет определённые трудности, а косметические дефекты, к которым приводят бородавчатые разрастания на коже, особенно в области лица и кистей, создают эмоциональные проблемы, приводя к снижению качества жизни ребёнка. Единственным методом терапии этого недуга является их механическое удаление. Однако такой метод лечения плохо переносится маленькими пациентами, не всегда положительно воспринимается родителями, часто приводит к рецидивированию и прогрессированию заболевания.

Учитывая приведённые выше факты, была поставлена цель разработать эффективную комплексную терапию папилломавирусной инфекции у детей.

Мы наблюдали 80 детей в возрасте от 1 года до 17 лет с различными проявлениями ПВИ на коже. Из них 35 девочек и 45 мальчиков. Это подтверждает известную закономерность, что более частая заболеваемость кожными формами ПВИ отмечается среди мальчиков, в то время как папилломавирусной

L.K. Aslamazian, L.S. Namazova, L.P. Mazitova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences

Modern approaches to the therapy of viral papilloma skin infection in infancy

TO IMPROVE THE METHODS OF PREVENTION AND TREATMENT OF VIRAL PAPILLOMA INFECTION, THE RESEARCHERS EXAMINED 80 CHILDREN, SUFFERING FROM SKIN FORMS OF A DISEASE. THEY EXAMINED PECULIARITIES OF A DISEASE AND INTERFERON STATUS OF ALL THE CHILDREN. THE DATA OF CLINIC AND LABORATORY RESEARCH ALLOWED THEM TO ASSUME THAT VIRAL PAPILLOMA INFECTION GROWS ALONG WITH THE REDUCTION OF IMMUNE MECHANISMS AND IT GROWS AMONG THE CHILDREN, SUFFERING FROM THE GENETIC BURDEN TO VIRAL DISEASES. ALL THE PATIENTS, SUFFERING FROM THE DISORDER OF INTERFERON STATUS, HAVE UNDERGONE THE COMPLEX THERAPY, WHICH INCLUDED MEDICATIONS OF RECOMBINANT INTERFERON (VIFERON) IN SUPPOSITORIES AND EXTRINSIC. FOR THE FIRST TIME, THE RESEARCHERS REMOVED THE SKIN PAPILLOMAS BY A COMBINATION METHOD: CRYOFREEZING AND PHOTOVAPORIZATION. THE ANALYSIS OF TREATMENT AND OBSERVATION WITHIN A YEAR AND A HALF SHOWED THAT IN A GROUP OF CHILDREN, WHO RECEIVED A COMBINATION TREATMENT, INCLUDING VIFERON THERAPY AND REMOVAL OF VERRUCCAS BY 2 SURGICAL METHODS. NO BACKSET OF A DISEASE DETECTED. IN GENERAL, THE FINDINGS OF THE RESEARCH POINTED OUT THE HIGH EFFICIENCY OF TOPICAL AND SYSTEMIC VIFERON MEDICATIONS, AS WELL AS COMBINATION METHOD OF VERRUCCA REMOVAL IN COMPLEX TREATMENT OF VIRAL PAPILLOMA SKIN INFECTION AMONG THE CHILDREN.

KEY WORDS: INTERFERON STATUS OF CHILDREN, INTERFERON ALFA 2B, VERRUCCAS, VIRAL PAPILLOMA INFECTION.

инфекцией слизистых чаще страдают девочки [2]. Первичная манифестация заболевания наблюдалась во всех возрастных группах, но наиболее часто — в возрасте 7 и 12 лет. По-видимому, это связано с тем, что в 7-летнем возрасте ребёнок попадает в школьный коллектив, где увеличивается вероятность заражения папилломавирусом, а в 12 лет — гормональной нестабильностью и учащением стрессовых ситуаций, значительно снижающих иммунную резистентность ребёнка.

Наследственная отягощённость по ПВИ в первом поколении отмечена в 51,25% случаев, чаще по линии матери. У 15 детей ПВИ сочеталась с герпесвирусной инфекцией, а у 2 — с цитомегаловирусной. Из сопутствующей патологии наиболее часто отмечались хронические заболевания верхних дыхательных путей (гаймориты, фронтиты, тонзиллиты). Клинически заболевание проявлялось в виде плоских бородавок (43%), вульгарных бородавок (49%), папиллом (8%).

Наиболее часто патологический процесс располагался на коже ладоней, пальцев кистей и подошвах; реже на коже туловища и лица. Количество высыпаний варьировало от 1 до 25 элементов. В 20,7% случаев отмечались сочетанные высыпания в виде вульгарных бородавок, плоских бородавок и папиллом на коже. Нами установлена прямая сильная корреляция ($r = 0,76$) между количеством высыпаний на коже и частотой обострений хронической инфекции носоглотки. Это связано с тем, что наличие хронической инфекции снижает иммунную резистентность и способствует активизации вирусов [3].

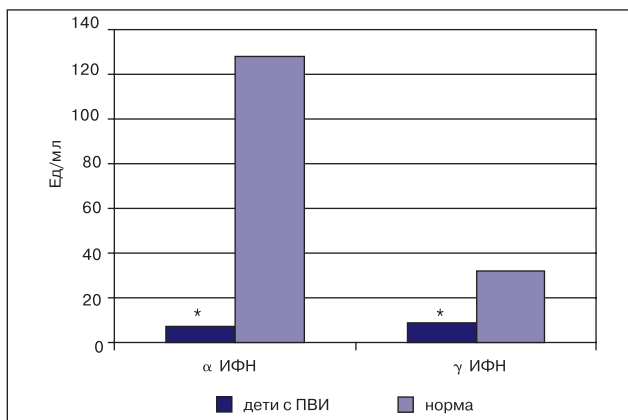
У всех детей наблюдаемой группы проведена комплексная оценка состояния здоровья и интерфероновый статус. Она включала определение в сыворотке крови уровня общего ИФН, а также α и γ интерферонов (ИФН), СПИЛ (спонтанная продукция ИФН лейкоцитами). Анализ полученных данных показал, что уровень общего ИФН в сыворотке крови больных детей был несколько повышен по сравнению с нормой ($N < 4$ Ед/мл), однако эти различия статистически не были достоверными ($p > 0,05$). Имеется также прямая корреляция между уровнем сывороточного ИФН и длительностью заболевания ($r = 0,49$). Наиболее высокие показатели отмечались у детей с длительностью заболевания не более трёх месяцев (то есть в острую стадию заболевания). По мере увеличения длительности заболевания уровень сывороточного ИФН приближался к нормальному. Это обусловлено, по-видимому, тем, что в период манифестации заболевания мобилизуются адаптивные реакции организма в ответ на внедрение вируса. По мере хронизации процесса уровень сывороточного ИФН снижается.

Спонтанная продукция интерферона лейкоцитами у детей с ПВИ была несколько выше нормы ($N < 4$), и в среднем составляла $4,7 \pm 1,4$, однако это повышение являлось статистически недостоверным ($p > 0,05$). Основные нарушения выявлены в пулах γ и, особенно, α интерферонов.

Из данных, представленных на рис. 1, следует, что у детей значительно снижена способность лейкоцитов продуцировать ИФН в ответ на воздействие индукторов α и γ ИФН. У детей наблюдаемой группы уровень α ИФН составил $7,4 \pm 2,6$ Ед/мл (при норме 64–256 Ед/мл), а γ ИФН $8,7 \pm 2,8$ (при норме 16–64 Ед/мл). При этом средние значения этих показателей у детей наблюдаемой группы были статистически достоверно ниже ($p < 0,0001$) средних показателей в норме. Наибольшее снижение продукции α ИФН отмечено у детей, в анамнезе которых имела герпесвирусная инфекция.

Таким образом, у большинства детей, инфицированных ПВИ, подавлена способность лейкоцитов продуцировать α ИФН (лейкоцитарный) и γ ИФН (иммунный).

Рис. 1. Средние показатели уровней α и γ ИФН в крови у детей с папилломавирусной инфекцией



В связи с указанными изменениями интерфероновый статус у детей, страдающих ПВИ, целесообразным и патогенетически обоснованным явилось проведение иммуннокорректирующей терапии [4].

Всем больным с нарушениями интерфероновый статус проведена комплексная терапия, которая включала использование препарата интерферон альфа-2b (Виферон, ООО «Ферон») в свечах и наружно. Интерферон альфа-2b в свечах представляет собой комбинированный препарат, в состав которого входит человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b, витамины Е и С в терапевтически эффективных дозах. Использование рИФН (рекомбинантного интерферона) с антиоксидантами (витамины С и Е) потенцирует противовирусный эффект рИФН. Ректальное введение интерферона альфа-2b позволяет достичь более высокой концентрации ИФН и более длительного его нахождения в крови, чем при парентеральных методах введения (Малиновская В.В., 1998 г). Интерферон альфа-2b является единственным зарегистрированным в России препаратом из класса рекомбинантных интерферонов, разрешённых Государственным фармакологическим комитетом МЗ РФ для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний детей, в том числе новорождённых [5]. Препарат обладает антивирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью, благодаря чему достигается нормализация иммунного ответа.

Для оценки эффективности препарата интерферон альфа-2b при лечении ПВИ у детей, страдающих этим заболеванием, они разделены на две группы. Первую группу составили 50 детей, в лечении которых использовался препарат интерферон альфа-2b в свечах и наружно. Вторую группу составили 30 детей, которым было проведено только удаление патологических элементов. Обе группы были сопоставимы по возрасту и активности кожного патологического процесса.

Лечение препаратом Виферон проводилось по следующей схеме: по 1 свече 2 раза в день с 12-часовым интервалом в течение 10 дней. Затем по 1 свече 2 раза в день 3 раза в нед в течение 2 мес. При этом, детям до 7 лет назначался Виферон 1 (содержание интерферона альфа-2b 150 000 МЕ), а детям после 7 лет — Виферон 2 (содержание интерферона альфа-2b 500 000 МЕ).

На рис. 2 и 3 изображены уровни показателей ИФН-статуса до лечения, через 3 мес и через год после окончания лечения. Из них видно, что эффективность лечения препаратом интерферон альфа-2b статистически достоверно выше, чем при использовании только хирургического метода.

Удаление бородавок проводилось комбинированным методом, который включал в себя их предварительное крио-

замораживание перед лазерным удалением. Данный метод имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционным удалением физическими методами, так как криозамораживание оказывает местное обезболивающее действие, и, что наиболее важно, криозамораживание четко выявляет границы поражённого участка кожи за счёт характерной сосочковой поверхности, которая при этом белеет. Этот метод позволяет избежать диссеминации вирусных частиц в соседние здоровые клетки и, следовательно, предотвращает распространение патологического процесса на коже [6, 7].

Для оценки эффективности комбинированного метода удаления бородавок дети в обеих группах были разделены

Рис. 2. Изменение содержания α ИФН в крови у детей до и после лечения

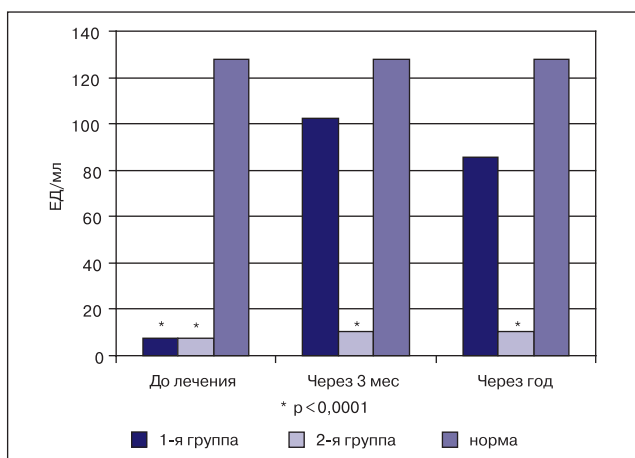
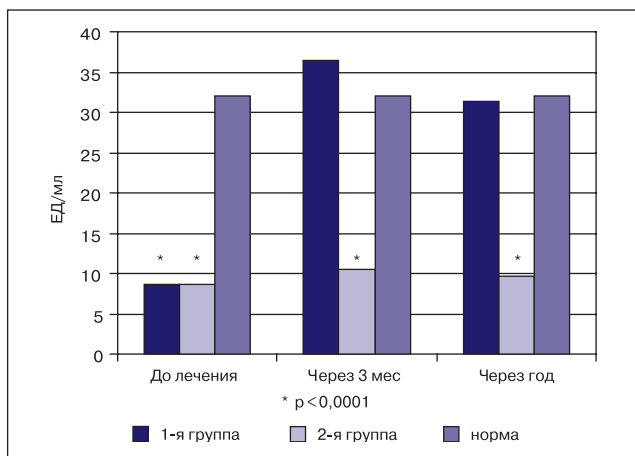


Рис. 3. Изменение содержания γ ИФН в крови у детей до и после лечения



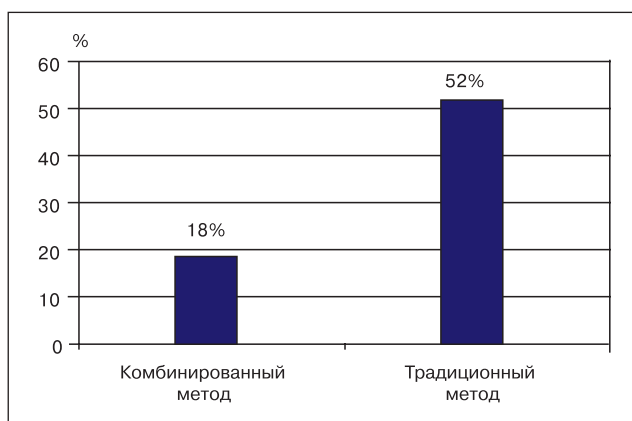
на две подгруппы по 25 и 15 детей соответственно. У 25 детей 1-й подгруппы и 15 2-й подгруппы бородавки были удалены комбинированным методом с предварительным криозамораживанием, а 25 и 15 детям из 1-й и 2-й группы соответственно, проведено традиционное удаление с помощью лазера.

Анализ результатов лечения показал, что у детей после удаления бородавок традиционным методом, предполагающим только механическое удаление, частота рецидивов намного выше. Это, вероятно, объясняется нарушением не только общего иммунитета, но и местного. Учитывая это, мы сочли целесообразным применение в комплексной терапии также и топических препаратов ИФН. Всем 50 детям из 1-й группы (которые получали системную терапию препаратом интерферон альфа-2b) проводили лечение топическим интерфероном (мазью интерферон альфа-2b), который наносили сразу после удаления элемента и использовался 2 раза в день в течение 3-х нед.

Сравнительный анализ частоты рецидивов показал, что в группе детей, не получавшей интерферон альфа-2b, общий уровень рецидивов составил 70%, а во 2-й группе, где интерферон альфа-2b применяли внутрь и наружно, 4%. В то же время, из рис. 4 видно, что процент рецидивов при комбинированном удалении значительно ниже, чем при традиционном даже у детей, не получавших системной терапии.

Таким образом, использование препарата интерферон альфа-2b является патогенетически обоснованным и более эффективным методом лечения ПВИ у детей в сравнении с традиционной терапией, что подтверждается клиническими данными. Применение комбинированного метода удаления бородавок приводит к существенному снижению количества рецидивов и предотвращает распространение патологического процесса на коже.

Рис. 4. Частота рецидивов у детей, не лечившихся препаратом интерферон альфа-2b



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соколовский Е.В., Игнатовский А.В. Иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинат. — 2005. — Т 4, № 4. — С. 27–30.
2. Борщевская Р.П., Кунцевич Л.Д. Результаты наблюдения за детьми с остроконечными кондиломами // Рос. журн. кожн. и венер. болезн. — 1998. — № 6. — С. 30–32.
3. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. Руководство для врачей. — М: Медицина 1996. — 384 с.
4. Дубенский В.В., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Слюсарь Н.Н. Эффективность иммунокоррекции цитокинами при лечении папил-

ломавирусной инфекции // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 2001. — № 5. — С. 54–58.

5. Малиновская В.В. Руководство для врачей «Виферон». — Москва, 2005.

6. Богатырева И.И., Васильев М.М. Современные аспекты папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта. — 1999.

7. Логина Н.С. Повышение эффективности терапии папилломавирусной инфекции с помощью коррекции индивидуальных особенностей интерферонового статуса. — Terra Medica, 2003. — № 1.