
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ПАНАВИР В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ПАПИЛЛОМАВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

П.И. Ковчур, И.Е. Бахлаев

Кафедра госпитальной хирургии с курсом онкологии
Петрозаводский государственный университет
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Россия, 185910

Исследование посвящено клинической эффективности препарата панавир при комплексном лечении женщин с заболеваниями шейки матки, инфицированных папилломавирусом (ВПЧ). Комплексно обследовано 59 больных. При диагностике ВПЧ 16, 18, 31, 33 типов проводилось лечение панавиром после деструктивных методов лечения шейки матки. Оценена эффективность панавира с помощью ПЦР-контроля через 3,6 месяцев, 1 год от начала лечения, которая составила 84,7%. Применение противовирусной терапии позволяет предупредить рецидивы папилломавирусных заболеваний шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, противовирусное лечение, панавир.

Диагностика и лечение заболеваний шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ), является актуальной задачей в связи со способностью данного возбудителя вызывать злокачественную патологию [1, 2, 3, 4]. Основным этиологическим фактором возникновения рака шейки матки (РШМ) у женщин является ВПЧ-инфекция человека [5—6], обусловленная особенностями жизненной стратегии вируса, основанной на блокировании механизмов врожденного и адаптивного противовирусного иммунитета. При этом, подавляя активность иммунокомпетентных клеток, ВПЧ обеспечивают защиту зараженных ими эпителиальных клеток от уничтожения Т-лимфоцитами и естественными киллерами, беспрепятственную репликацию вирусного генома и инфицирование новых клеток-хозяев [1, 7, 9]. В то же время специфических препаратов для подавления ВПЧ-инфекции не существует. Несмотря на увеличение арсенала противовирусных препаратов, лечение ВПЧ-инфекции остается сложной задачей [2, 5, 9, 10]. В последнее время значительно расширился интерес к применению препаратов растительного происхождения, каким является отечественный препарат панавир (Panavir) — высокомолекулярный полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов. Он является противовирусным и иммуномодулирующим средством, повышает неспецифическую резистентность организма к различным инфекциям и способствует индукции интерферона.

Цель исследования. Оценить эффективность препарата панавир у женщин с хронической ВПЧ-инфекцией шейки матки.

Материал и методы исследования. Комплексно проведено обследование 59 женщин с заболеваниями шейки матки, включающее сбор анамнестических данных, цитологическое, кольпоскопическое, гистологическое исследование, диагностику инфекций, передаваемых половым путем, определение ВПЧ-инфекции с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), теста «ВПЧ высокого канцерогенного риска без определения типа (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59), количест-

венное исследование». При выявлении ВПЧ 16, 18, 31, 33 типов в сочетании с субклиническими и клиническими проявлениями ВПЧ-инфекции шейки матки проводилось противовирусное лечение препаратом панавир. Препарат панавир (регистрационный номер № 000293\02-2001, патент № 2108800 от 20.06.98, Россия) представляет собой очищенный экстракт побегов растения *Solanum tuberosum*. Основное действующее вещество — гексозный гликозид, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы и уроновых кислот. Активная субстанция представляет аморфный порошок легко растворимый в воде (1 : 3), практически нерастворимый в спиртах, эфире, ацетоне, хлорамине. Применялась лекарственная форма в виде изотонического раствора с концентрацией 0,004% по 5,0 мл внутривенно по схеме в количестве 5 инъекций. Оценивали клиническую эффективность панавира как противовирусного препарата на основании ПЦР-контроля через 3, 6 месяцев, 1 год.

Результаты и обсуждение работы. Проспективно обследовано 59 больных с фоновыми заболеваниями и с эпителиальными дисплазиями шейки матки 1, 2, 3-й степени (CIN I, II, III) с цитологической и гистологической верификацией диагноза. При обследовании у пациенток был выявлен ВПЧ по результатам ПЦР диагностики генотип 16 — 50,8%, генотип 18 — 11,9%, генотип 33 — 15,3%, генотип 31 — 10,2%, генотип 31+33 — 10,2%, генотип 74% — 1,6%. Средний возраст пациенток составил $23,4 \pm 4,1$ лет (от 19 до 43 лет). Нерожавших женщин в исследуемой группе было 52,5%, с отягощенным анамнезом (аборт, выкидыш) — 20,3%. Доказано, что частота возникновения РШМ у женщин с ВПЧ-инфекцией «высокого риска» возрастает в среднем в 30 раз по сравнению с незараженной ВПЧ-популяцией [5, 6, 7]. Среди факторов риска ВПЧ-инфекции наиболее часто отмечают особенности репродуктивного поведения [2, 3]. Возраст начала половой жизни у женщин в группе исследования составил $17,8 \pm 2,1$ года (от 15 до 27 лет). Из них 23,7% (14) женщин вступали в половые контакты до 16 лет [3, 9]. Доказано, что инфицированность ВПЧ-инфекции превалирует у молодых женщин (15—25 лет), уменьшаясь с возрастом. Отмечено, что у них происходит более быстрое самопроизвольное очищение от ВПЧ и регрессия имеющейся патологии, чем у женщин позднего возраста [6, 9]. Существует мнение, что значимым фактором риска РШМ является временной интервал между первым половым контактом и моментом обследования на ВПЧ-инфекцию [6].

Нами отмечено, что пациентки, чей сексуальный опыт не превышал четырех лет, обнаруживали 9-кратно увеличенную встречаемость ПВИ по сравнению с теми, кто вел половую жизнь более 10 лет. По-видимому, полученные данные указывают на постепенное формирование специфического иммунитета у женщин носительниц ВПЧ-инфекции.

В группе исследования 47,5% женщин использовали оральные гормональные контрацептивы, 23,7% — барьерные, 13,5% — барьерные и гормональные оральные контрацептивы, 6,8% — coitus interruptus, 1,7% — ВМК, 6,8% — не использовали. Известно, что фоновые и предраковые процессы на шейке матки у женщин не имеют четкой клинической симптоматики [4]. Основными жалобами больных в группе исследования были зуд (30,5%), жжение в области наружных половых

органов (45,8%), умеренные белесоватые выделения из влагалища (86,4%), отсутствовали жалобы у 13,6% женщин. Все больные были обследованы на заболевания, передаваемые половым путем (ИППП) и неспецифические заболевания инфекционной патологии, при обнаружении которых проводилась санация: хламидиоз (6,8%), кандидоз (37,3%), уреаплазмоз (23,8%), смешанная инфекция (5,1%). Таким образом, в группе исследования в 72,9% случаев у пациентов выявлена ИППП и неспецифические заболевания инфекционной патологии. Всем больным с учетом данных обследования проведена соответствующая противовоспалительная терапия. При кольпоскопии у 81,3% женщин отмечены аномальные кольпоскопические картины в виде шиповидных выростов эпителия, мозаики, пунктуации, йоднегативных зон, атипических сосудов, где выполнялась биопсия с кольпоскопическим контролем. При расширенной кольпоскопии фиксируется зона трансформации на шейке матки у женщин, которая и является мишенью для воздействия ВПЧ-инфекции. Вирус проникает в базальные клетки эпителия через микротравмы, образующиеся при половых контактах. Находясь в базальном слое в небольшом количестве копий, ДНК вируса не обнаруживается кольпоскопически, цитологически, гистологически. При дальнейшей экспрессии вируса развивается субклиническая, а затем клиническая стадия заболевания [6, 7, 8]. У 48 (81,4%) женщин в группе исследования выполнена прицельная биопсия в связи с наличием аномальной кольпоскопической картины (таблица).

Таблица

Результаты гистологического исследования биоптата шейки матки

Патогистологический диагноз	Число наблюдений	
	абс.	%
Стационарный эндоцервикоз	27	56,2
Железисто-кистозный эндоцервикоз	3	6,3
Эндоцервикоз с эпидермизацией	2	4,1
Эндоцервикоз с воспалением	2	4,1
Эндоцервикоз с парацератозом	1	2,1
Лейкоплакия	3	6,3
Дисплазия шейки матки 1—2-й степени	8	16,7
Дисплазия шейки матки 3-й степени	1	2,1
Фиброзно-железистый полип+эндоцервикоз	1	2,1
Всего	48	100,0

Из 59 женщин в группе исследования 21 (35,6%) имела кондиломатоз наружных половых органов в сочетании с заболеваниями шейки матки. Всем пациентам на первом этапе проводилось деструктивное лечение с учетом возраста, анамнеза и выявленных заболеваний шейки матки, на втором этапе — панавир по предложенной схеме. В случае выявления CIN III, рака *in situ* — диатермоконизация шейки матки с проведением противовирусного лечения. В группе исследования, учитывая цитологические, гистологические и молекулярные данные наличия ВПЧ-инфекции, выполнялась диатермоконизация у 22% женщин, криодеструкция — у 64,4%, лазеровапоризация — у 13,6% на фоне проведения терапии панавиром. В настоящее время любые методы лечения патологии шейки матки должны сочетаться с противовирусной терапией, так как персистенция ВПЧ-инфекции является ключевым фактором для возникновения РШМ. В то же время одни только

противовирусные препараты бессильны остановить процесс опухолевой трансформации, так как инфицированные клетки содержат «видоизмененный» вирус. Поэтому эти клетки должны быть удалены любым из известных методов: электрокоагуляция, криодеструкция, лазеровапоризация, электроконизация шейки матки [10]. При наблюдении за женщинами, перенесшими такое лечение, целесообразно обследование на ВПЧ и при персистенции вируса проводить противовирусное лечение [9, 10]. В результате наблюдения за пациентами, получавшими панавир в течение 3, 6 месяцев, установлено, что у 84,7% имела место ремиссия заболевания. В группе пациентов с отсутствием эффекта от лечения препаратом панавир ($n = 9$) через 6 месяцев зафиксирована ВПЧ-инфекция в высокой концентрации в сочетании с субклиническими и клиническими проявлениями инфекции на шейке матки. Выявлены генотипы 16 (88,9%) и генотип 18, 31, 74 (11,1%). Дополнительно в этой группе проведено комплексное лечение: препаратом аллокин-альфа по 1 мг подкожно через день 3 раза и деструктивные методы лечения шейки матки. Применены следующие схемы лечения: схема аллокин-альфа № 3 + диатермоэксцизия шейки матки ($n = 2$); схема аллокин-альфа № 3 + криодеструкция шейки матки ($n = 6$); схема аллокин-альфа № 3 + лазеровапоризация ($n = 1$). Всем партнерам в этой группе проведено параллельно противовирусное лечение аллокином-альфа. При динамическом наблюдении через 3 месяца зарегистрировано отсутствие ВПЧ по данным ПЦР-контроля и клиническое излечение по данным цитологического и кольпоскопического исследований у 7 (77,8%) пациенток. В 2 случаях у пациенток выявлен ВПЧ генотип 18+ и 74+. Через 3, 6 месяцев в одном случае зарегистрирована ВПЧ-инфекция в клинически малозначимых концентрациях вируса (менее 3 lg на 10^5 клеток). Во втором случае выявлена ВПЧ-инфекция в клинически значимых концентрациях вируса (5 lg на 10^5 клеток), при этом при кольпоскопии зарегистрирована нормальная кольпоскопическая картина и при цитологическом анализе CIN III, что потребовало дополнительного лечения. Следовательно, если установлено возрастание концентрации ВПЧ-инфекции в период динамического наблюдения за пациентами, то рекомендуется обследование полового партнера на предмет наличия ВПЧ-инфекции с последующим совместным лечением обоих половых партнеров. У всех больных была отмечена хорошая переносимость терапии препаратом панавир. Побочных эффектов, индивидуальной непереносимости, а также нежелательных явлений у пациентов зафиксировано не было.

Выводы

1. Системное противовирусное лечение у женщин с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки препаратом панавир имеет высокую эффективность и составляет 84,7%.

2. Необходим дифференцированный подход к местному лечению при патологии шейки матки (криодеструкция, диатермохирургическое лечение, лазеротерапия). В случае выявления дисплазии 3-й степени, рака *in situ*, микроинвазивного рака шейки матки необходимо проведение хирургического лечения, вторым этапом — назначение противовирусного лечения с соответствующим динамическим наблюдением.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Аксель Е.М., Давыдов М.И.* Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2004 г. // Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17. — № 3. — С. 15—37.
- [2] *Аирафян Л.А., Киселев В.И.* Современные возможности профилактики и ранней диагностики предрака и рака репродуктивных органов // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 4. — С. 24—29.
- [3] *Голованова В.А., Новик В.И., Гуркин Ю.А.* Частота и факторы риска папилломавирусной инфекции и дисплазии эпителия шейки матки у сексуально активных девушек-подростков // Вопр. онкол. — 1999. — Т. 45. — № 6. — С. 623—626.
- [4] *Прилепская В.Н., Розовская С.И., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А., Голубенко А.И., Лебедева М.И., Шамаракова М.В.* Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 2. — С. 48—53.
- [5] *Einstein M.H., Goldberg G.L.* Human papillomavirus and cervical neoplasia // *Cancer Invest.* — 2002. — Vol. 20. — P. 1080—1085.
- [6] *Franco E.L., Rohan T.E., Villa L.L.* Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1999. — Vol. 91. — P. 506—511.
- [7] *Khleif S.N.* Molecular mechanisms of human papillomavirus-induced carcinogenesis: insights on potential targets for prevention // Orlando, ASCO. — 2005. — Educational book. — P. 407—410.
- [8] *Kraus I., Molden T., Holm R. et al.* Presence of E6 and E7 mRNA from human papillomavirus types 16, 18, 31, 33 and 45 in the majority of cervical carcinomas // *Am. Clin. Microbiol.* — 2006. — Vol. 44. — № 40. — P. 1307—1310.
- [9] *Muderspach L., Wilczynski S., Roman.* A phase I trial of a human papillomavirus (HPV) peptide vaccine for women with high-grade cervical and vulvar intraepithelial neoplasia who are HPV 16 positive // *Clin. Cancer Res.* — 2000. — № 6. — P. 3406—3416.
- [10] *Zelinski G.D., Rozendaal L., Voorhorst F.J. et al.* HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 // *Gynecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 67—73.

EFFICACY OF PANAVIR IN TREATMENT OF CHRONIC PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS OF THE CERVIX UTERI

P.I. Kovchur, I.E. Bakhlaev

Course «Oncology» of the Chair of Hospital Surgery
Petrozavodsk State University
Pr. Lenina, 33, Petrozavodsk, Karelia, Russia, 185910

This research is devoted to determination of the clinical efficacy of Panavir in the combined therapy of the uterine cervix diseases associated with human papillomavirus (HPV). The article presents data of the complex examination of 59 patients. Patients with diagnosed 16th, 18th, 31st, 33rd types of HPV underwent destructive methods of treatment of the cervix followed by Panavir. The efficacy of Panavir was estimated by PCR in 3, 6 and 12 months from the beginning of treatment and it was 84,7%. Antiviral therapy permits to prevent recurrence of papillomavirus infection of the cervix uteri.

Key words: cancer of the cervix uteri, human papillomavirus (HPV), antiviral therapy, Panavir.