

ЙОДАНТИПИРИН В ЛЕЧЕНИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*Сибирский государственный медицинский университет,
Томский военно-медицинский институт Министерства обороны РФ,
Н.В. Шперлинг, А.В. Зуев, А.И. Венгеровский, И.А. Шперлинг, Л.М. Чукаева*

Для лечения папилломавирусной инфекции (ПВИ) гениталий успешно используются препараты экзогенных интерферонов. В то же время препараты интерферонов имеют существенные побочные эффекты (гриппоподобные состояния, нарушения со стороны крови, желудочно-кишечного тракта и др.) и недостаточно эффективны: α -интерферон эффективен в 42-71% случаев, γ -интерферон - в 17-57% случаев, β -интерферон - в 45- 82%.

Применение индукторов интерферона имеет ряд преимуществ перед использованием экзогенных интерферонов. Имея основные свойства интерферонов, индукторы не обладают антигенностью; стимулированный синтез эндогенного интерферона не вызывает гиперинтерферонемии и связанных с ней побочных эффектов; даже однократное введение индукторов интерферона обеспечивает длительную циркуляцию синтезированных цитокинов на терапевтическом уровне.

С целью поиска новых эффективных препаратов для лечения и профилактики рецидивов остроконечного кондиломатоза была изучена клиническая эффективность йодантипирина.

Материалы и методы

Материалом исследования служили данные, полученные при обследовании, лечении и наблюдении 99 больных (80 женщин и 19 мужчин) в возрасте $23,7 \pm 1,3$ лет, страдающих ПВИ, представленной остроконечными кондиломами аногенитальной области, вызванными ВПЧ 6/11 типов. Из них 23 человека составили первую группу (I) с первым эпизодом заболевания, которые получали лечение по схеме: йодантипирин внутрь по 100 мг 2 раза в день в течение 25 дней и в последующем по 100 мг 1 раз в день в течение 50 дней в сочетании с локальной химической деструкцией кондилом солковагином либо солкодермом. Во вторую группу (II) вошли 23 пациента с первым эпизодом кондилом на фоне воспалительных заболеваний органов мочеполовой сферы неспецифической этиологии (подострый неспецифический вульвовагинит, бактериальный вагиноз, уретрит), которым назначали йодантипирин по указанной схеме и одновременно проводили терапию сопутствующего воспалительного заболевания, после излечения которого проводили местную деструктивную терапию. В третью группу (III) вошли 26 больных с рецидивирующим течением кондилом, которым также проводили вышеописанную комплексную терапию. Группу сравнения (IV) составили 27 пациентов с остроконечными кондиломами аногенитальной области, которым проводили химиодеструктивную терапию.

Всем пациентам проводили следующее обследование: наружный осмотр, цитологическое исследование патологически измененных тканей, обнаружение ДНК вируса папилломы человека методом полимеразной цепной реакции, бактериоскопическое исследование мазков из влагалища и уретры на степень чистоты, определение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Контроль эффективности лечения осуществляли через 1,3,6 и 9 мес. от начала лечения, а также при возникновении жалоб. Критерии эффективности лечения включали исчезновение кондилом, отсутствие ДНК ВПЧ (по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР)), нормализацию иммунного статуса, уменьшение числа рецидивов.

Результаты

Результаты клинико-лабораторных исследований показали, что йодантипирин в комплексе с локальной деструкцией кондилом солкодермом/солковагином оказывал влияние на объективную симптоматику заболевания (сокращал продолжительность периода окончательного исчезновения бородавок), уменьшал число процедур химической деструкции кондилом. Наиболее короткие сроки окончательной ликвидации кондилом были в I и II группах: в среднем на 30,3 % и 27,3 % соответственно, меньше сроков в группе сравнения. У пациентов I, II и III групп, принимавших йодантипирин, необходимость проведения повторной деструкции кондилом была соответственно на 25 %, 20 % и 13 % случаев меньше, чем у больных, получавших исключительно местное лечение.

Исходное исследование иммунного статуса больных остроконечными кондиломами выявило значительные изменения в иммунитете: повышение абсолютного содержания лимфоцитов, клеток CD3, снижение относительного содержания лимфоцитов CD4. Значения иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) в I,

II и III группах были снижены на 30,2 %, 20,4 % и 22,8 % по сравнению с соответствующими показателями в группе здоровых доноров. Изменения со стороны гуморального иммунитета были нехарактерны.

Через 3 мес. после начала приема йодантипирина по вышеуказанной схеме (2 нед. после приема последней таблетки) у пациентов было зарегистрировано повышение абсолютного (на 24-42 %) и относительного (на 10-35 %) содержания фракции лимфоцитов CD4, достоверное снижение абсолютного (на 10-42 %) и относительного (на 25-30 %) содержания лимфоцитов CD8; на 49-63 % возросли значения индекса CD4/CD8. Статистически значимых изменений со стороны В-звена иммунитета в этот период исследования зафиксировано не было.

Через 3 мес. после окончания приема йодантипирина иммунологическая картина у пациентов нормализовалась. При этом у обследованных лиц в I и III группах сохранялся повышенный индекс CD4/CD8, во II - отмечалась тенденция к снижению содержания в сыворотке крови IgG и IgA.

Иммунологические показатели у больных аногенитальным кондиломатозом через 3 мес. после проведенной терапии, X±ш

Показатели	Исследуемые группы							
	I (n=12)		II (n=10)		III (n=17)		Здоровые доноры (n=10)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество лимфоцитов В, Ч109/л	45,4 ±2,4*		44,5 ±3,3*		41,0 ±2,7		36,3±2,4	
CD3, г/л	1,22 ±0,13	61,32 ±1,71	1,43 ±0,12	64,11 ±2,92	1,36 ±0,09	61,32 ±2,63	1,17 ±0,02	60,50 ±2,63
CD4, г/л	0,90 ±0,07	37,64 ±1,71	0,90±0,1 2	35,51 ±2,31	0,79 ±0,04	35,32 ±1,41	0,76 ±0,03	38,81 ±1,22
CD8, г/л	0,48 ±0,04	20,33 ±1,31	0,61 ±0,14	23,32 ±3,13	0,39 ±0,03	17,34 ±1,01*	0,47 ±0,02	24,20 ±1,21
CD4/CD8	1,92 ±0,11		1,82 ±0,29		2,14 ±0,13*		1,62 ±0,07	
CD16, г/л	0,30 ±0,04	12,74 ±1,34	0,36 ±0,06	15,64 ±2,13	0,29 ±0,03	13,82 ±1,41	0,28 ±0,02	14,20 ±2,71
IgG, мг/мл	13,91 ±1,42		9,36 ±1,1*		10,38 ±0,92		13,12 ±1,17	
IgA, мг/мл	1,92 ±0,45		0,70 ±0,23*		1,46 ±0,16		1,53 ±0,15	
IgM, мг/мл	1,44 ±0,33		1,26 ±0,16		1,69 ±0,32		1,43 ±0,16	

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$, *t*-тест) по сравнению со значениями в группе здоровых доноров
X - среднее значение; т - ошибка среднего значения

Согласно результатам ПЦР йодантипирин способствовал элиминации ВПЧ из пораженных тканей. Через 3 мес. после начала терапии ДНК ВПЧ 6/11 типов в исследуемых тканях не обнаруживалась у 80 % пациентов, принимавших йодантипирин и менее чем у 50 % у пациентов, пролеченных деструктивным методом. В целом, эффективность терапии по данным ПЦР через 3,6 и 9 мес. после начала лечения соответственно составляла: в I группе - 78,3 %, 91,3 % и 95,7 %; во II - 82,6 %, 100 % и 100 %; в III - 76,9 %, 96,2 % и 96,2 %; в группе сравнения - 48,2 %, 74,1 % и 85,2 %.

В ходе исследования был выявлен выраженный противорецидивный эффект йодантипирина. В подавляющем большинстве случаев (73,1-91,3 %) больные, получавшие йодантипирин, не имели рецидивов в течение всего периода исследования (9 мес.). У остальных пациентов развивался один рецидив (за исключением 2-х больных, у которых изначально отмечались более существенные отклонения в исходных и

контрольных иммунограммах). В противоположность этому в группе сравнения рецидивы возникали у 75 % больных, было много случаев с двумя и тремя рецидивами. Эффективность терапии, оцениваемая по числу случаев рецидивирования заболевания в течение 9 мес., в I, II и III группах пациентов была выше, чем в группе сравнения на 61,1 %, 65,4 % и 47,2 % соответственно.

Обсуждение результатов

Клиническая эффективность йодантипирина на начальных этапах терапии обусловлена его антипролиферативным эффектом. Йодантипирин подавляет пролиферацию пораженного вирусами эпителия в результате стимуляции продукции эндогенных α - и γ -интерферонов, регулирующих пролиферативную активность тканей. При ПВИ ρ -интерферон избирательно ингибирует транскрипцию E6 и E7 матричных РНК ВПЧ, подавляя пролиферацию инфицированных клеток кожно-мышечной системы, мезенхимальной и эпителиальной тканей.

Результаты исследования дали основание характеризовать йодантипирин как эффективный противовирусный и иммуномодулирующий препарат, систематическое применение которого нормализует качественно-количественные параметры иммунного ответа у больных аногенитальным кондиломатозом и способствует элиминации ВПЧ.

Следует особо отметить эффект йодантипирина у больных во II группе, у которых кондиломатоз сопровождался воспалительными заболеваниями урогенитальной сферы (наиболее частый вариант ПВИ гениталий), что являлось противопоказанием для проведения деструкции кондилом. Купирование воспаления в очагах поражения у пациентов, принимавших йодантипирин одновременно с противовоспалительными препаратами, наблюдалось спустя 12-16 дней от начала лечения, в то время, как пациентам в IV группе, получавшим противовоспалительную терапию без йодантипирина, требовалось существенно больше времени - от 20 до 26 дней. Поэтому назначение йодантипирина данной категории пациентов способствовало более раннему началу местной терапии, что существенно сокращало время лечения. Противовоспалительное действие йодантипирина в данном случае связано с его иммуномодулирующей активностью, а также с прямым влиянием на механизмы воспаления: уменьшая дегрануляцию тучных клеток, препарат предупреждает освобождение медиаторов воспаления, ингибирует ферменты синтеза простагландинов, тормозит освобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов, снижает проницаемость мембран; кроме того, уменьшает интенсивность биологического окисления и тормозит связанные с ним процессы фосфорилирования и образования АТФ в митохондриях клеток очага воспаления.

Следует отметить, что на отдельные эффекты йодантипирина при различных вариантах ПВИ (сокращение сроков ликвидации кондилом, снижение количества процедур местной химиодеструктивной терапии) существенное влияние оказывали особенности течения болезни и исходное состояние противовирусной защиты организма. По мере увеличения сроков после завершения терапии скорость элиминации вируса, частота рецидивов, количество процедур локального воздействия при рецидивах кондилом не различались между группами. Последнее позволяет говорить о главенствующей роли йодантипирина в успехе проведенной терапии и рекомендовать назначение данного препарата при различных вариантах аногенитального кондиломатоза, в частности при нерецидивирующем, рецидивирующем течении и кондиломатозе, осложненном воспалительной патологией урогенитальной сферы неспецифической этиологии.

Выводы

Применение йодантипирина в комплексной терапии ПВИ, вызванной ВПЧ 6/11 типов, представленной остроконечными кондиломами аногенитальной локализации, сокращало сроки окончательной ликвидации кондилом, уменьшало число процедур местной химиодеструктивной терапии как в период основного лечения, так и при рецидивах болезни, ускоряло элиминацию вируса папилломы человека из пораженных тканей, нормализовало функцию иммунной системы, снижало количество рецидивов.

Высокая клиническая эффективность, таблетированная лекарственная форма, относительно невысокая стоимость позволили рекомендовать применение йодантипирина в комплексном лечении остроконечных кондилом.