

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЛАВОМАКСУ В ЛІКУВАННІ ЖІНОК ІЗ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЛАВОМАКСУ В ЛІКУВАННІ ЖІНОК ІЗ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ – Представлено досвід застосування імуномодулятора лавомаксу в комплексному лікуванні жінок з гострокінцевими генітальними кондиломами. Продемонстровано його виражений протівірусний і клінічний ефекти при даній патології.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАВОМАКСА В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С ПАПИЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ – Представлен опыт применения иммуномодулятора лавомакса в комплексном лечении женщин с остроконечными генитальными кондиломами. Продемонстрировано его выраженный противовирусный и клинический эффекты при данной патологии.

EXPERIENCE OF USE LAVOMAX IN TREATMENT OF WOMEN WITH PAPILLOMAVIRAL INFECTION – The experience of use immunomodulator Lavomax in treatment of 52 women with genital warts was presented. Demonstrated its pronounced antiviral and clinical effect in this condition.

**Ключові слова:** папіломавірусна інфекція, гострокінцеві кондиломи, лавомакс.

**Ключевые слова:** папиломавирусная инфекция, остроконечные кондиломы, лавомакс.

**Key words:** papillomaviral infection, genital warts, Lavomax.

**ВСТУП** Папіломавірусна інфекція (ПВІ, вірусні бородавки, гострокінцеві кондиломи, венеричний кондиломатоз) – група вірусних інфекційних захворювань, що характеризуються розвитком хронічних рецидивних папіломатозних утворень на шкірі та слизових оболонках, поширенням серед жінок репродуктивного віку, високою контагіозністю. Кількість хворих з папіломавірусною інфекцією постійно зростає. Як свідчать дані літератури, в нашій державі у 1999 р. було зареєстровано 7231 хворого з папіломавірусною інфекцією, а в 2007 р. – уже 20 172 [3].

Віруси папіломи людини (ВПЛ) – це маленькі віруси з дволанцюговою спіраллю ДНК, що містять приблизно 7900 пар нуклеотидів. У кожного з приблизно 80 різних ідентифікованих типів вірусів папіломи людини виявлено специфічний тропізм до різних типів тканин. Вірус папіломи людини живе в шкірі та слизових оболонках статевих органів. Клінічні прояви залежать від типу вірусу та локалізації утворень. Приблизно 30 типів вірусів папіломи людини виявлено в зонах статевих органів. На сьогодні встановлено 15 штамів з високим онкогенним ризиком, найнебезпечнішими серед яких вважають 16, 18, 31 і 45 типи. Інші типи вірусу папіломи відносять до таких, які мають низький онкогенний ризик. Вони уражають шкіру та слизові оболонки, найчастіше у вигляді гострокінцевих і плоских кондилом, бородавок. Рідше виявляють ураження у вигляді плям, гігантських кондилом Бушке – Левенштайна, бовеноїдних папулез [4, 5].

Віруси 6, 11, 13, 42 і 44 типів є причиною виникнення гострокінцевих кондилом. У жінок кондиломи з'являються найчастіше на зовнішніх статевих органах у ділянці малих статевих губ, рідше на великих

статевих губах, в піхві, на шийці матки, в ділянці сечівника, промежини та заднього проходу. Вкрай рідко зустрічаються гострокінцеві кондиломи в ротовій порожнині, горлі, сечовому міхурі та прямій кишці. Кондиломи зовнішніх статевих органів та піхви зазвичай розташовані на широкій або тонкій ніжці, нагадують цвітну капусту [1, 2].

Для того, щоб вірус міг проявити себе клінічно, необхідною є накопичення певної його “критичної кількості”. Це стає можливим за умови зниження місцевого імунітету. Накопичившись у достатній кількості на ділянці шкіри або слизової оболонки, ВПЛ змінює функцію епітеліальних клітин: вони починають безконтрольно ділитися, що призводить до розростання ділянки шкіри та появи гострокінцевих кондилом. Зазвичай, гострі кондиломи з'являються одномоментно. Найчастіше – відразу кілька кондилом, іноді до кількох десятків. Рідше бувають випадки, при яких кондиломи з'являються поступово протягом кількох днів.

Гострокінцеві кондиломи статевих органів належать до захворювань, що передаються статевим та контактно-побутовим шляхом. Можливе самовідтворення кондилом з виникненням нових вогнищ поза зоною первинного утворення. У 50–70 % дітей, які народилися в інфікованих матерів, відбувається вертикальна передача вірусу. Рецидиви гострокінцевих кондилом пов'язані, переважно, не з реінфекцією ПВІ, а з її реактивацією [3].

У даній час існує цілий арсенал різноманітних методів лікування хворих з папіломавірусною інфекцією. Оптимальною сьогодні вважається комбінована терапія, що поєднує локальне та системне лікування [3–5]. Разом з тим, і досі немає загальноновизнаних програм лікування жінок із папіломавірусною інфекцією.

Тому метою дослідження було вивчити клінічну ефективність та безпечність застосування сучасного індуктора інтерферону – лавомаксу в жінок репродуктивного віку, хворих на гострокінцеві кондиломи.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Під спостереженням перебувало 52 жінки основної групи віком 33 (19; 47) роки з гострокінцевими генітальними кондиломами. Тривалість захворювання становила 6 (2; 11) років. У всіх пацієнток було проведено полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для діагностики папіломавірусної інфекції. Вірусну етіологію виявлено в 100 % випадків – це були 6, 13, 42 і 44 типи. У якості лікувальної програми хворим проведено видалення кондиломатозних розростань методом електрокоагуляції з одночасним застосуванням лавомаксу по 250 мг внутрішньо кожні 48 год протягом 15 днів. Побічних медикаментозних реакцій не відмічено.

Групу порівняння становили 27 пацієнток із гострокінцевими кондиломами, яким проведено загальноприйняті методи лікування, передбачені наказом

МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р., що не включали імуномодулюючих засобів.

Результати серологічних тестів на ВІЛ-інфекцію та сифіліс у всіх жінок були негативними. Імунологічне обстеження пацієнток проводили шляхом оцінки таких імунологічних показників, як відносний та абсолютний вміст Т- і В-лімфоцитів у периферичній крові, рівень природних кілерів, співвідношення субпопуляцій Т-хелперів/Т-супресорів (CD-4/CD-8) методом моноклональних антитіл, концентрації сироваткових імуноглобулінів основних класів (Ig M, Ig G) методом імунодифузії у гелі за Mancini, рівня циркулюючих імунних комплексів у реакції преципітації та вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів – інтерлейкінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) у сироватці крові методом ІФА.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Спостереження за пацієнтками тривало 12 місяців. За цей період не було виявлено жодного клінічного випадку рецидиву ПВІ. При проведенні ПЛР через 3, 6 і 12 місяців ВПЛ не знайдено.

Аналіз отриманих результатів динаміки процесів епітелізації ділянок деструкції та відмирання кондилом продемонстрував значно швидші терміни регенерації епітелію шкіри, зменшення набряку та запальної відповіді порівняно з групою порівняння.

Дослідження показників клітинного та гуморального імунітету вказують на позитивний вплив зазначеної терапії на стан імунного профілю пацієнток основної групи. Так, оцінка концентрації імуноглобулінів М та G виявила нормалізацію концентрації як Ig M, так і Ig G протягом 21 дня при їх первинному різкому підвищенні відповідно у 1,8 та 2,6 рази.

Дослідження показників Т-клітинної ланки імунітету показало, що у результаті запропонованої терапії в основній групі відмічено збільшення показників абсолютного числа Т-лімфоцитів за рахунок нормалізації рівня Т-хелперів, порівняно з вихідними даними ( $p < 0,05$ ), що супроводжувалось нормалізацією імунорегуляторного індексу. Одночасно, в групі порівняння спостерігали поглиблення зсуву імунорегуляторного індексу і посилення імунного дисбалансу внаслідок розвитку запальної реакції. Це підтвердило визначення рівня цитокінів. Повторне дослідження цитокінового профілю через 21 день від початку лікування виявило нормалізацію показників прозапальних цитокінів у сироватці крові пацієнток основної групи та значне їх зростання у групі порівняння, що є свідченням недостатньої ефективності загальноприйнятої терапії.

Таким чином, застосування сучасного синтетичного імуномодулятора – індуктора інтерферону лавомаксу є перспективним напрямком системного лікування хворих на папіломавірусну інфекцію. При цьому лавомакс чинить виражену противірусну дію стосовно ДНК- та РНК-геномних вірусів. Діюча речовина препарату – тилорон – сприяє підвищенню продукції ендogenous інтерферону. При цьому у відповідь на введення в організм тилорону підвищується кількість всіх трьох типів інтерферону, а саме  $\alpha$ -,  $\beta$ - і

$\gamma$ -інтерферонів. При застосуванні препарату “Лавомакс” значно підвищується синтез інтерферону в клітинах печінки, кишечника, а також синтез інтерферону в нейтрофілах і Т-лімфоцитах. Максимальне виділення інтерферону проходить після перорального прийому по ланцюгу кишечник-печінка-кров і визначається протягом 4–24 год. Крім того, прийом препарату “Лавомакс” приводить до стимуляції клітин кісткового мозку і підвищує утворення антитіл. Тилорон приводить до нормалізації кількості Т-хелперів і Т-супресорів в організмі людини. Противірусну дію тилорону зумовлено пригніченням репродукції вірусів у клітинах організму [1, 6].

Наслідком цього є індукція в організмі каскаду імунних реакцій, спрямованих на швидке наростання титрів ендogenous інтерферонів- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  за рахунок посиленого вироблення інтерферону. В епітеліальних клітинах ініціюється процес знищення і елімінації вірусів та уражених ними клітин. Рівень інтерферону зберігається високим довгий час після відміни препарату (до 2-х місяців), потім різко знижується.

Застосовані методи лікування є адекватними, високоефективними та безпечними, не мають негативного впливу на репродуктивну функцію, прискорюють терміни регенерації епітелію, зменшують кількість ускладнень.

**ВИСНОВОК** Лавомакс чинить виражений противірусний ефект щодо вірусу папіломи людини, тому застосування даного імуномодулятора може бути рекомендованим у комплексній терапії хворих із гострокішцевими генітальними кондиломами.

**Перспективи подальших досліджень** Отримані результати свідчать про перспективність досліджень впливу індукторів інтерферону на регуляцію імунної реакції при інфікуванні папіломавірусною інфекцією та необхідність їх включення в комплексну терапію гострокішцевих генітальних кондилом у жінок.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Корнацька А. Г. / Клінічне застосування препарату “Лавомакс®” в комплексній терапії жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза герпесвірусно-бактеріальної етіології / А. Г. Корнацька О. Ю. Борисюк, Н. Є. Горбань // Здоров'я жінки. – 2010. – № 6. – С. 23–28.
2. Инфекции в акушерстве и гинекологии / под ред. О. В. Макарова, В. А. Алешкина, Т. Н. Савченко. – М. : МЕД-пресс-информ, 2007. – 123 с.
3. Линников В. И. Опыт применения иммуномодулятора “Галавита” при лечении папилломавирусной инфекции / В. И. Линников, Н. И. Бондаренко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2010. – Т. 149, Ч. IV. – С. 114–116.
4. Манухин И. Б. Заболевания наружных половых органов у женщин / И. Б. Манухин, Н. И. Кондриков, Т. П. Крапошина. – М. : Медицинское информационное агентство, 2002. – С. 42–65.
5. Сметник В. П. Неоперативная гинекология / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – С. 562–573.
6. Effect of inducer neovir on the sensitivity MDR- and MDR-t-cells to antitumor drugs / A. Gretkova, E. Slavina, I. Leipunskeya, Z. Kadagidze // Russian Journal of Immunology. – 2000. – Vol.5, № 6. – P. 162–173.

Отримано 02.10.13