

УДК 616.31-002

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Силантьева Е. Н.<sup>1,2</sup>, Юнусова Е. И.<sup>2</sup>, Рувинская Г. Р.<sup>1,2</sup>

*<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»  
Министерства образования и науки России, Институт  
фундаментальной медицины и биологии, кафедра стоматологии  
и имплантологии;<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия —  
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования» Минздрава России, кафедра  
терапевтической, детской стоматологии и ортодонтии; кафедра  
дерматовенерологии и косметологии,  
г. Казань, Российская Федерация*

**Введение.** В настоящее время во всем мире ежегодно растет число пациентов с раком головы и шеи, при этом около 52 тысячи новых фактов связаны с вирусом папилломы человека (ВПЧ).

**Цель** работы — определить эффективность применения препарата «Панавир» в составе комбинированной терапии ВПЧ-ассоциированной патологии слизистой оболочки полости рта (СОПР) и аногенитальной области.

**Объекты и методы.** Наблюдали 3 группы по 20 пациенток в каждой (15 — с ВПЧ-ассоциированной патологией СОПР и 5 — с сочетанной ВПЧ-ассоциированной патологией СОПР и аногенитальной области) после радиохирургической деструкции папиллом получали три схемы терапии.

1 схема — внутривенно «Панавир» (раствор), гель «Панавир» до полной эпителизации зоны деструкции, спрей «Панавир-инлайт» в полость рта и спрей «Панавир-интим» в аногенитальную область в течение 4 недель. 2 схема — наружное лечение аналогично первой схеме. 3 схема — на СОПР — масляный раствор витамина А — 3 раза в день до полной эпителизации, в аногенитальную область — раствор фулорцина и крем «Пантенол».

**Результаты.** При клинико-лабораторном мониторинге через 3-6-12 месяцев элиминация ВПЧ в первой группе достигнута в 70-85-90%; во второй — в 50-75-80%; в третьей — в 30-40-40%, соответственно. В течение 12 месяцев рецидивы в первой группе зарегистри-

стрированы в 10%; во второй и в третьей группах — 20% и 45%, соответственно.

**Заключение.** Комбинированная терапия, состоящая из деструкции и комплексного применения разных лекарственных форм препарата «Панавир» показало высокую эффективность и позволило добиться снижения уровня рецидивов ВПЧ-ассоциированной патологии СОПР и аногенитальной области.

**Ключевые слова:** ВПЧ-ассоциированная патология; иммунитет; «Панавир».

## INTERDISCIPLINARY COMBINATION THERAPY OF HPV-ASSOCIATED PATHOLOGY OF THE ORAL MUCOSA AND ANOGENITAL AREA

Silantieva E. N.<sup>1,2</sup>, Yunusova E. I.<sup>2</sup>, Ruvinskaya G. R.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Department of Dentistry and Implantology;*

<sup>2</sup>*Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Continuous Education, Department of Therapeutic, Pediatric Dentistry and Orthodontics; Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kazan, Russian Federation*

**Introduction.** Currently, the number of patients with head and neck cancer is growing annually all over the world, with about 52 thousand new cases associated with the human papillomavirus (HPV).

**Objective.** To study the effectiveness of the drug “Panavir” in the combination therapy of HPV-associated pathology of the oral mucosa and anogenital area.

**Objects and methods.** 3 groups of 20 patients each (15 with HPV-associated pathology from the mouth and 5 with combined HPV-associated pathology from the mouth and anogenital region) received three therapy regimens after radiosurgical destruction of papillomas.

1 scheme — intravenously “Panavir”, “Panavir” gel until complete epithelization of the destruction zone, “Panavir-insight” spray into the oral cavity and “Panavir-intim” spray into the anogenital area for 4 weeks. Scheme 2 — external treatment is similar to the first scheme. 3 scheme — on the mouth — an oil solution of vitamin A 3 times a day until complete epithelialization, in the anogenital area — a solution of fucorcin and “Panthenol” cream.

**Results.** During clinical and laboratory monitoring, after 3-6-12 months, HPV elimination in the first group was achieved in 70-85-90% of cases; in the second — in 50-75-80%; in the third — in 30-40-40%, respectively; within 12 months, relapses in the first group were registered in 10% of cases; in the second and third groups — 20% and 45%, respectively.

**Conclusion.** Combination therapy, consisting of the destruction and complex use of various dosage forms of “Panavir”, showed high effectiveness and allowed to reduce the level of recurrence of HPV-associated pathology of the oral mucosa and anogenital region.

**Keywords:** HPV-associated pathology; immunity; “Panavir”.

**Введение.** С каждым годом среди населения всего мира происходит неуклонный рост числа вирусных инфекционных заболеваний, и это считается основной причиной увеличения заболеваемости плоскоклеточным раком области головы и шеи, при том 30,0% рака ротоглотки, 2,1% рака полости рта и 2,3% рака гортани связаны с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1]. По данным Р. М. Albano (2017), ВПЧ-инфекции обуславливают от 3 до 85,0% плоскоклеточного рака гортани [5].

Распространенность ВПЧ при потенциально злокачественных заболеваниях полости рта составляет 22,5%. Наиболее распространенным генотипом, выделенным при отсутствии клинических проявлений инфекции, является ВПЧ-16 типа [3, 4]. Высокодифференцированный рак слизистой дна полости рта и языка чаще встречается у ВПЧ-позитивных пациентов (52,8%), чем у ВПЧ негативных (32,8%) [2].

ВПЧ-ассоциированная патология — большая группа заболеваний, характеризуется развитием папилломатозных (бородавчатых) образований на коже и слизистых оболочках, хроническим рецидивирующим течением, широким распространением, высокой контагиозностью. Передача ВПЧ, антропонозного возбудителя, происходит контактно-бытовым или половым путем, а также от матери к ребенку.

Возникновение и формирование ВПЧ-ассоциированной, как и другой инфекционной патологии, тяжесть ее течения и возможный исход напрямую зависят от иммунного статуса и способности организма к реагированию на наличие патогена.

Нередко сочетанное ВПЧ-поражение ротоглотки и кожи, слизистых оболочек аногенитальной области встречается в сочетанном варианте, что скорее всего свидетельствует о несостоятельности иммунной системы в борьбе с возбудителем и диктует необходимость комплексного подхода к ведению таких пациентов и взаимодействие врачей разных специальностей.

Одной из наиболее частой ВПЧ-ассоциированной патологией полости рта и аногенитальной областей, являются бородавки в виде остроконечных или плоских кондилом с выраженным экзофитным ростом. Проблема лечения такой патологии, связанна с особенностями формирования и течения заболевания. При клинических проявлениях вирусных бородавок приоритетной является деструктивная терапия, эффективность которой составляет 50,0–80,0%, с высоким риском развития рецидива после регенерации тканей.

Способность к персистенции ВПЧ в организме человека и формирование вторичного иммунодефицита делает целесообразным включение в комплекс лечения пациентов препаратов, нарушающих репликацию вируса и способствующих регенерации.

В выборе алгоритма ведения пациентов с ВПЧ-ассоциированной патологией, характеризующейся хроническим, рецидивирующим течением или распространенным процессом особенно с одновременным поражением различных анатомических зон, должны учитываться патогенетические механизмы взаимодействия вируса и иммунной системы организма, достоверно влияющие на исход заболевания, с включением комбинации метода деструкции очага поражения и назначения (системно и/или местно) препаратов с противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

Российский препарат «Панавир», обладающий противовирусным и иммуномодулирующим воздействием имеет разнонаправленные фармакологические действия, приводящие к элиминации вируса за счет способности активного вещества (полисахариды растения *Solanum tuberosum* — побеги картофеля) угнетать синтез вирусной ДНК в клетках, которые были поражены вирусом, а также активации выработки интерферона, повышения неспецифического иммунитета.

**Цель работы** — определить эффективность применения препарата «Панавир» в составе комбинированной терапия ВПЧ-ассоциированной патологии слизистой оболочки полости рта (СОПР) и аногенитальной области.

**Объекты и методы.** Под наблюдением находилось 45 пациенток с диагнозом «Вирусные бородавки. Остроконечная кондилома полости рта» (код по МКБ-10 B07.X1) и 15 пациенток с сочетанными ВПЧ-ассоциированными поражениями СОПР и аногенитальной области «Аногенитальные бородавки» (код по МКБ-10 A63.0), в возрасте от 18 до 42 лет.

Все пациенты осмотрены врачом-стоматологом и врачом дерматовенерологом по поводу жалоб на появление образований в полости рта и/или в области гениталий. При физикальном осмотре регистрировали единичные или множественные папилломатозные разрастания в полости рта преимущественно на спинке языка, в области уздечки языка, на деснах, мягком и/или твердом небе, в 25,0% выявляли сочетанные поражения нескольких анатомических зон полости рта. В аногенитальной области бородавки имели место на коже и слизистых оболочках больших и малых половых губ, в области задней спайки, на слизистой оболочке губок уретры, во влагалище, на коже перианальной области, в 73,3% (у 11 из 15 женщин) регистрировали сочетанное поражение нескольких анатомических зон аногенитальной области.

Для визуализации папилломатозных образований и уточнения границы поражения проводили пробу с 5,0% раствором уксусной кислоты.

При исследовании соскобов с образований на СОПР методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR) ВПЧ низкого канцерогенного риска (6-й, 11-й тип) верифицированы у 68,3% (41) пациентов, высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 39, 59 типы) — у 31,7% (19), из них сочетание вирусов высокого и низкого онкогенного риска — у 20,0% (12) пациентов. В 53,3% (32) женщин регистрировали инфицирование 2 и 3 типами ВПЧ. С разрастаний аногенитальной области — ВПЧ низкого канцерогенного риска (6, 11 тип) верифицированы у 60,0% (9 из 15) пациенток, высокого канцерогенного риска (16, 31, 33, 59 типы) — у 40,0% (6), из них сочетание вирусов высокого и низкого онкогенного риска — у 53,3% (8) пациенток. В 73,3% (у 11 женщин) отмечали инфицирование 2 и 3 типами ВПЧ. Идентичные типы вирусов на СОПР и аногенитальной области регистрировали в 85,0% (у 51 пациенток), что указывает на возможный путь аутоинокуляции.

У всех пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями аногенитальной области, методом Real-time PCR были исключены другие инфекции, передаваемых половым путем. Лабораторных признаков воспаления по результатам микроскопического исследования мазков из уретры, цервикального канала, влагалища, ректум выявлено не было. Регистрировали смешанную микрофлору; трихомонада, кандиды и внутриклеточно расположенные диплококки не обнаружены. Результаты анализов крови на сифилис, гепатиты В и С у всех пациенток были отрицательны.

Обследуемые разделены на три статистически однородные группы по 20 пациенток в каждой (15 женщин с ВПЧ-ассоциированной патологией СОПР; 5 — с сочетанной ВПЧ-ассоциированной патологией СОПР и аногенитальной области). В группе 1 внутривенно вводили препарат — «Панавир» по 5,0 мл 0,04% раствора 5 инъекций по схеме (три раза с интервалом 48 часов и два раза с интервалом 72 часа). Между третьей и четвертой инъекциями препарата «Панавир» радиохирургическим методом проводили деструкцию кондилом/папиллом с последующим наружным применением 3–4 раза в сутки геля «Панавир» до полной эпителизации зоны деструкции (в среднем 7–8 дней). При деструкции кондилом во влагалище гель «Панавир» вводили на тампоне во влагалище на ночь в течение двух недель. Затем пациентки в течение 4 недель использовали 5 раз в сутки в полость рта спрей «Панавир-инлайт» и 2 раза в сутки «Панавир-интим» в аногенитальную область.

В группах 2 и 3 системную терапию не назначали. В группе 2 применяли только деструкцию кондилом с местным лечением как в группе 1 («Панавир» гель, спрей «Панавир-инлайт» и «Панавир-интим»). В группе 3 (контрольной) после деструкции добавляли аппликации на СОПР масляного раствора витамина А — 3 раза в день до полной эпителизации элементов поражения, в аногенитальной области наружно применялся спиртовой раствор фукоцицина и крем «Пантенол».

Эффективность терапии определяли на основании осмотра и анализа динамики патологического процесса, оценивали также наличие и выраженность побочных явлений.

Статистическую обработку материалов проводили с применением компьютерных программ описательной статистики STATISTICA для Windows, Windows XP. Результат оценивали, как достоверный при значении показателя  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Период заживления после удаления бородавок занял в среднем в группах 1 и 2— $7 \pm 0,01$  дней, в группе 3— $13 \pm 0,021$  дней ( $p < 0,05$ ). При лабораторном мониторинге методом Real-time PCR пациенток через 3, 6 и 12 месяцев элиминация ВПЧ в группе 1 достигнута в 70, 85 и 90% фактов, соответственно; в группе 2 — в 50, 75 и 80% и в группе 3 — в 30, 40 и 40%, соответственно.

На всех этапах мониторинга между группами 1 и 3 разница достоверная ( $p < 0,05$ ). Через 3 месяца в группах 1 и 2 рецидивов не было, в группе 3 — в 10% (1) в полости рта и в 10% (1) — в аногенитальной области был зарегистрирован рецидив. В течение 6 месяцев после

окончания терапии рецидивов в группе 1 не наблюдали, в группе 2 — диагностированы в 15% (у 1 женщины в полости рта и у 2 — в аногенитальной области); в группе 3 — в 30% (у 3 пациенток — в полости рта; у 2 — в полости рта и аногенитальной области; у 1 — в аногенитальной области).

Клинический мониторинг в течение 12 месяцев выявил рецидивы в группе 1 — в 10% (у 1 пациентки — в полости рта и 1 — в аногенитальной области); в группе 2 — в 20% (у 2 женщин — в полости рта и 2 — в аногенитальной области); в группе 3 — в 45% (у 5 пациенток — в полости рта; у 3 — в полости рта и аногенитальной области; у 1 — в аногенитальной области). При сравнении групп разница была достоверная ( $p < 0,05$ ).

Разницы в эффективности терапии у пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией только СОПР и в сочетании ее с поражениями аногенитальной области во всех трех группах не отмечено.

Терапию все пациентки перенесли хорошо. Применение препарата «Панавир» не сопровождалось побочными явлениями, за исключением 2 женщин, которые при использовании формы геля отмечали кратковременный зуд в области влагиалища. Однако незначительная выраженность и быстрое исчезновение этих симптомов не потребовали отмены препарата или применения каких-либо дополнительных терапевтических вмешательств.

**Заключение.** Комбинированная терапия, состоящая из радиохирургической деструкции папиллом и комплексного применения разных лекарственных форм препарата «Панавир» (местного и системного действия) показало высокую эффективность, хорошую переносимость лечения, отсутствие побочных эффектов, позволило добиться снижения уровня рецидивов ВПЧ-ассоциированной патологии СОПР и аногенитальной области и качественной медицинской реабилитации таких пациенток, а также, возможно будет способствовать снижению числа ВПЧ-ассоциированной патологии, и как следствие — уменьшению роста онкозаболеваний головы и аногенитальной области.

#### **Литература.**

1. Белякова, Е. Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы риска ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в России: результаты выборочного исследования / Е. Н. Белякова // Анализ риска здоровью. 2022. — № 1. — С. 72–80. doi: 10.21668/health.risk/2022.1.07

2. Плоскоклеточный рак слизистой дна полости рта и языка, ассоциированный с вирусами Эпштейна-Барр и папилломы человека / С. В. Папко [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2017. — Т. 338, № 5. — С. 72–74.

3. Роль вируса папилломы человека в развитии потенциально злокачественных заболеваний и плоскоклеточных карцином слизистой оболочки полости рта / Д. Е. Михалев [и др.] // Рос. стом. журн. — 2022. — Т. 26, № 3. — Р. 267–276. doi: 10.17816/1728-2802-2022-26-3-267-276

4. Epidemiology and burden of HPV related disease / B. Serrano [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2018. — Vol. 47. — P. 14–26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006

5. Low prevalence of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in the northwest region of the Philippines / P. M. Albano [et al.] // PLoS One. — 2017. — Vol. 12, N 2. — P. 17–22. doi: 10.1371/journal.pone.0172240