

УДК 616.31-002

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

Силантьева Е. Н.^{1,2}, Юнусова Е. И.², Рувинская Г. Р.^{1,2}

*¹ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
Министерства образования и науки России, Институт
фундаментальной медицины и биологии, кафедра стоматологии
и имплантологии;²Казанская 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.^{1,2}, Yunusova E. I.², Ruvinskaya G. R.^{1,2}

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

²*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, связана 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 терапии 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 влагилица. 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