

Застосування препарату Панавір у лікуванні хворих з папіломавірусною інфекцією шкіри

Федотов В.П., Дюдюн А.Д., Горбунцов В.В., Мамон А.А.

Дніпропетровська державна медична академія

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПАНАВІР В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КОЖИ

Федотов В.П., Дюдюн А.Д., Горбунцов В.В., Мамон А.А.

Приведены данные собственных исследований применения препарата Панавир в комплексном лечении пациентов с папилломавирусной инфекцией кожи. Сделан вывод о высокой эффективности, compliance и безопасности применения препарата Панавир как противовирусного и иммуномодулирующего средства в практике лечения папилломавирусной инфекции кожи.

THE USE OF MEDICATION PANA VIR IN TREATMENT OF PATIENTS WITH SKIN PAPILLOMAVIRAL INFECTION

Fedotov V.P., Dyudyun A.D., Gorbuntsov V.V., Mamon A.A.

The data on own investigation into the use of preparation Panavir in the complex treatment of patients with the skin papillomaviral infection have been given. The conclusion can be drawn regarding high efficiency, compliance and safety of preparation Panavir application as antiviral and immunomodulatory drug in practice of treating skin papillomaviral infection.

Вірусні захворювання у наш час можна беззаперечно вважати одною з найактуальніших медичних та соціальних проблем, від вирішення якої залежить існування людства [1, 6, 7, 12]. Одною з важливих складових цієї проблеми є проблема вірусних дерматозів, серед яких папіломавірусна інфекція шкіри (ПВІШ) посідає одне з головних місць. Це зумовлюється майже пандемічним поширенням дерматозів, спричинених вірусами папіломи людини, їх контагіозністю, а також роллю цих вірусів у розвитку онкопатології.

Віруси папіломи людини (ВПЛ) належать до сімейства Папова-вірусів, що поєднує у собі групи:

- папіломавірусів (Па);
- поліомавірусів (По);
- вакуолінізуючий вірус мавп (Ва), –

відносяться до безоболонкових вірусів з геномом, представленим кільцеподібною ДНК, віріони яких звільнюються під час загибелі інфікованої клітини. У цей час розрізняють більш ніж 100 видів ВПЛ [1, 7, 11].

Відомо, що ВПЛ спричиняють такі прояви

шкірної патології, як:

- звичайні, підошовні, юнацькі, ниткоподібні бородавки;
- гострі конділоми;
- бовеноїдний папулез;
- гігантські конділоми Бушке.

Встановлено також, що ВПЛ є етіологічним чинником проявів веруциформної епідермодисплазії Левандовського–Лютца.

Ще у 80-х роках минулого сторіччя Gissman довів етіологічну роль ВПЛ у розвитку:

- різних доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри, чоловічих і жіночих геніталій;
- папіломатозу кишечника, гортані та ін.

Доведено, що онкогенність ВПЛ залежить від вмісту в геномі трансформованих генів, які кодують онкопротеїни [1, 2, 7, 10, 12].

Новим для сучасної клінічної дерматології є підхід до ПВІШ, як до загального інфекційного захворювання [12]; при цьому можна відзначити пріоритет української школи дерматології у розвитку цього напрямку [4, 6]. У той же час можна констатувати, що дотепер цей підхід, на жаль, не знайшов широкого визнання се-

ред практичних лікарів, які у лікуванні хворих на ПВІШ обмежуються, як правило, місцево деструктивними методами, що призводить до короткочасності та локальності терапевтичного ефекту, виникнення рецидивів і, як результат, – до подальшого розвитку цього інфекційного захворювання з дисемінацією, обтяженням, ускладненнями процесу та виникненням уражень внутрішніх органів.

Підставою до цього, безумовно, хибного «локального» підходу до ПВІШ можна вважати тезу про те, що окремі різновиди вірусу спричиняють лише окремі види шкірної патології (один різновид – генітальні прояви, інший – прояви на долонях тощо). При цьому необхідно відзначити, що цю «винятковість» та «специфічність» взаємозв'язку «Тип вірусу – Тип ураження» спростовують дані численних клінічних спостережень у щоденній практиці. Дійсно, не є винятком виникнення генітальних уражень від інокуляції вірусу з проявів патології на кистях рук, або розвиток уражень гладенької шкіри від інокуляції вірусів з пальців рук і т. п. Певне пояснення цього відомого факту дають наукові дані останніх років, які звертають увагу на те, що від 8 до 14 % випадків захворювання пов'язано більш, ніж з одним типом ВПЛ і в одного й того ж хворого, як правило, виявляється декілька типів вірусу. Важливими є і дані про те, що ДНК ВПЛ виявляють не тільки безпосередньо в місці прояву хвороби, але і в клінічно незмінній шкірі та слизових оболонках далеко від бородавок. Дані клінічного обстеження також демонструють, що у хворих одночасно, або анамнестично мають місце по декілька різних клініко-морфологічних проявів ПВІШ [1, 6, 9, 12, 13].

Наведені вище наукові факти та дані спостережень, що вказують на:

- хронічний тривалий перебіг захворювання з виникненням рецидивів, реінфекцій, супер та ресуперінфекцій, з метаморфозом проявів ПВІШ *in situ* та на віддалених ділянках шкіри;
 - наявність одночасного існування різноманітних специфічних проявів дерматозу, –
- обумовлюють відношення до захворювань, обумовлених ВПЛ, як до хронічної загальної вірусної інфекції і відповідно до цього вимагають розробки нових комплексних підходів до терапії хворих і профілактики цієї патології.

У наш час не існує високоспецифічних та ефективних засобів етіотропної терапії, фактично відсутнє системне лікування ПВІ. При жодному відомому методі лікування ПВІ не відбувається повної елімінації вірусу з організму. Існуюча терапія цього захворювання досить складна, має комплексний характер і включає:

- використання цитотоксичних препаратів (подофілін, подофілотоксин, 5-фторурацил);
- фізичну або хімічну деструкцію;
- призначення імунотропних препаратів (інтерферони та їх індуктори, вакцини, екзогенні імуномодулятори природного походження).

Найбільш клінічно ефективним сучасним напрямом лікування ПВІ визнано комбіноване застосування деструктивних методів видалення папілом у поєднанні з протівірусною та імуномодулюючою терапією. Але частота рецидивів після комплексного лікування ПВІШ складає не менш 20-30 %, і це обумовлює постійний пошук нових, більш ефективних методів, методик та засобів терапії цього захворювання [4-6, 8, 11-14].

У даному аспекті певний інтерес представляє препарат **Панавір**, що позиціонується, як протівірусний лікарський засіб рослинного походження для лікування герпес-вірусних інфекцій та кліщового енцефаліту [3, 5, 8]. За даними розробників препарату (НДІ фізико-хімічної медицини), **Панавір** дає протівірусний ефект при різних інфекціях, які викликаються вірусами, що містять як РНК, так і ДНК. Механізм протівірусної дії здійснюється як на етапі формування нуклеїнових кислот вірусного агента, так і на етапі формування вірусної оболонки. Для клінічного застосування розроблено і зареєстровано лікарську форму у вигляді ізотонічного розчину з концентрацією препарату 0,004 % (виробник – ФГУП Мосхімфармпрепарати ім. М. О. Семашка).

Панавір відноситься до фармакологічної групи протівірусних препаратів і є новим лікарським засобом, створеним на основі фізико-хімічних процесів виділення біологічно активних речовин з рослинних клітин, що швидко діляться. **Панавір** – очищений екстракт паростків рослини *Solanum tuberosum*, який містить високомолекулярний рослинний біологічно активний полісахарид, що складається з глюкози, рамнози, арабінози, манози, ксилози, галактози та уронових кислот і відноситься до класу гексозних глікозидів. Окрім протівірусної дії, **Панавір** також підвищує неспецифічну резистентність організму, є індуктором інтерферону і одночасно сприяє пригніченню синтезу прозапальних цитокінів і проліферативної активності деяких імунокомпетентних клітин. Експериментально встановлено, що дія **Панавіру** скерована на активацію моноцит/макрофагальної ланки імунної системи, а індукція ІФН надає препарату антимікробну, антипроліферативну, імуномодулюючу і протипухлинну дію.

Комплексними дослідженнями встановлено протівірусну дію препарату відносно інфекцій, що викликаються самими різними вірусами,

– як такими, що містять ДНК, так і такими, що містять РНК:

- ВПГ-1, ВПГ-2;
- цитомегаловірусом;
- вірусом гепатиту С;
- вірусами грипу А, В;
- аденовірусами.

Це свідчить про полівалентний характер противірусної активності нового препарату. Характерними особливостями спектру противірусної активності **Панавіру** є [3, 5, 8]:

- інгібування синтезу вірусних білків і підвищення життєздатності клітин у присутності вірусів у культурі клітин;
- зниження титрів вірусів у культурі клітин і в експерименті на тваринах;
- збільшення латентного періоду розвитку експериментальної інфекції *in vitro* та *in vivo*;
- вплив на мітогенну активність у реакції бласттрансформації лімфоцитів;
- здатність індукувати лейкоцитарний інтерферон γ та α у здорових добровольців.

Випробування показали відсутність мутагенної, тератогенної, канцерогенної, алергізуючої та ембріотоксичної дії препарату.

Клінічний досвід застосування **Панавіру** у лікуванні інфекцій, спричинених вірусами, що містять ДНК та РНК, продемонстрував хорошу переносимість і відсутність побічних ефектів [3, 5, 8].

Попередні дані про позитивний терапевтичний ефект **Панавіру** стосовно ПВІ, що часто поєднується з герпес-вірусною інфекцією [5], були підставою для проведення спеціальних досліджень клінічної ефективності, переносимості та безпеки 0,004-відсоткового розчину препарату **Панавір** для парентерального введення при лікуванні рецидивуючих аногенітальних бородавок. Клінічні випробування показали добру терапевтичну дію цього засобу на ПВІЛ, і **Панавір** набув місце у арсеналі сучасних засобів лікування цієї інфекції.

У клініці шкірних та венеричних хвороб Дніпропетровської державної медичної академії було випробувано використання препарату **Панавір** у лікуванні ПВІШ з урахуванням системного характеру вірусного процесу. Під нашим спостереженням було 14 хворих з ПВІШ, клінічні прояви захворювання у яких були представлені:

- комбінацією звичайних бородавок долонь, підшов, шкіри тильної поверхні кистей рук та ниткоподібних бородавок шкіри пахв з плоскими бородавками гладкої шкіри – у 8 хворих;
- аногенітальними проявами інфекції – гострокінцевими конділомами та перигенітальними бородавками гладкої шкіри – у 6 хворих, причім у двох з них прояви ПВІ були також на

слизовій прямій кишці і мали вигляд папілома-тозу.

Кількість елементів висипки у досліджених коливалася у значних межах – від одиничних елементів до сотень. Термін існування елементів висипки у досліджених коливалася від двох тижнів до восьми років.

З даних анамнезу звертало на себе увагу, що у всіх досліджених ПВІ процес мав хронічний (до десятків років) рецидивуючий характер. Усі пацієнти раніше займалися самолікуванням (застосовували, головним чином, так звані «народні» засоби – змашування соком чистотілу, застосування розчинів різних кислот), отримували лікування у лікувальних установах (як державних, так і приватних) у фахівців різного профілю (косметологів, хірургів, дерматологів). Пацієнтам у медичних установах частіше призначалися різні способи деструктивної терапії (кріодеструкція, електрокоагуляція та лазеротерапія); при цьому звертало на себе увагу, що комплексне лікування із застосуванням противірусних та імуномодуючих засобів проводилося лише у 5 випадках. В анамнезі досліджених пацієнтів звертало на себе увагу такий факт – після видалення одиничних бородавок рецидив протікав у вигляді множинних (як правило, десятків, а в одному випадку – і більше сотні) елементів. Треба звернути увагу також на те, що рецидиви у досліджених хворих характеризувалися виникненням інших клінічних форм ПВІШ (частіше, після лікування долонних бородавок з'являлися звичайні бородавки на шкірі кистей).

Усім пацієнтам проводилася комплексна індивідуалізована етіопатогенетична терапія з послідовним застосуванням методів консервативної та деструктивної терапії [4, 6]. Додатково, в якості засобу подвійної противірусної та імуномодуючої дії, призначався **Панавір** (5 мл. 0,004-відсоткового розчину) парентерально (внутрішньовенно):

- три введення один раз на день через 48 годин – у перший тиждень лікування;
- потім два введення через 72 години – у другий тиждень терапії;
- усього на курс протягом двох тижнів – 5 введення препарату.

У процесі лікування проводилася суб'єктивна оцінка ефективності лікування самим хворим та об'єктивна оцінка – лікарем. Критеріями оцінки було визначено:

- строки регресу елементів висипки;
- рецидивування процесу;
- наявність побічних ефектів та їх вид.

У всіх пацієнтів після проведення першого етапу лікування (курсу консервативної терапії протягом двох тижнів) спостерігали регрес

висипань на шкірі та слизових. Екзофітні прояви ПВІШ суттєво зменшувалися в розмірах на 6-10 день лікування, а на 12-14 день відмічався повний регрес невеликих за розміром елементів. Після деструктивного лікування (розчинами цитостатичних засобів та деструкції елементів), епітелізація та загоєння більш глибоких дефектів наступала на 10-12 день (залежно від розмірів дефекту та локалізації).

Ефективність лікування ПВІШ склала 100 %, причому в жодному випадку не було відмічено побічної дії **Панавіру**. Після проведення курсу активної терапії хворим призначалося профілактичне лікування двома курсами з інтервалом 3 та 6 місяців за розробленою методикою [4]. Віддалені результати лікування спостерігали протягом року, причому в жодному випадку рецидивів ПВІ не було.

Аналіз імунного статусу досліджених пацієнтів показав, що комплексне лікування з системним введенням **Панавіру** супроводжувалося відновленням α - та γ -інтерфероногенезу,

ЛІТЕРАТУРА

1. Ашмарин Ю.Я., Хлебін Ю.И. Вирусные папилломы человека // Вестн. дерматол. венерол. – 1987. – № 12. – С. 23-30.
2. Гурцевич В.Э. Онкогенные вирусы человека: опасность реальная и мнимая // Рос. биотерапевтический журнал. - 2007. - Т. 6, № 1. - С. 4.
3. Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Чувиров Г.Н. Первый опыт применения Панавира при ревматологических заболеваниях / Тез. докл. XII Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». – М., 2005. - С. 376-377.
4. Комплексна терапія ПВІШ: Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / МОЗ України. Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи; Розроб. Дніпропетровська державна медична академія; Склав Мамон А.А. - № 125-2004. – 12 с.
5. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузнецова Ю.Н., Дубенский В.В., Гармонов А.А., Чхатвал Н.А., Максимов М.О., Литвин А.А., Стовбун С.В., Сергиенко В.И. Клиническая эффективность «Панавира» в терапии папилломавирусной инфекции // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. - № 1. – С. 24-26.
6. Мамон А.А. Комплексна терапія папіломавірусної інфекції: вирішені питання та подальші перспективи // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2005. - № 1-2 (8). – С. 116-117.
7. Молочков В.А. Папилломавирусы и новообразование полового члена // Рос. журн. кожн. вен. болезней. – 2000. – № 1. – С. 4-9.
8. Носик Н.Н., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н. Динамика индукции лейкоцитарного интерферона при однократном и повторном применении Панавира / Панавир в клинической практике. – М., 2004. - С. 7-10.
9. El-Talawy S.R., Esmat S. M. et al. Detection and localization of HPV in skin tags by PCR in situ hybridisation // J. Eur. Acad. Dermatol. – 2000. – Sept.– Vol. 14. – P. 191.
10. Grissman L., Wolnick L., Ikenberg H., Koldovosky U., Schnurch H.G., Zur-Hausen H. Human papillomavirus types 6 and 11 in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers // Prot. Nat. Acad. Sci. USA. – 1983. – Vol. 80. – P. 560-563.
11. Handay J., Dinsmore W. Treatment of anogenital warts // Review J. Eur. Acad. Dermatol. – 1994. – Vol. 3. – P. 251-265.
12. Rosenblatt A., de Campos H. G. Human Papillomavirus. A Practical Guide for Urologists. - Springer, 2009. - 216 p.
13. Sterling J.C., Handfield-Jones S., Hudson P.M. Guidelines for the management of cutaneous warts // Br. J. Dermatol. – 2001. – Vol.144, No 1. – P. 4-11.