



Новые возможности патогенетической терапии клинических проявлений ВПЧ-инфекции: интеллектуальная формула для работы на клеточном уровне



В рамках XXI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов, состоявшегося в Москве в первой декаде сентября, прошли секционные заседания при поддержке компании «Гленмарк». Одно из них было посвящено патогенетической терапии клинических проявлений папилломавирусной инфекции. В ходе указанных заседаний прозвучал доклад Елены Николаевны Волковой, д.м.н., профессора, научного консультанта Центрального института дерматокосметологии, врача-дерматовенеролога высшей квалификационной категории. В своем выступлении она сделала акцент на сложных вопросах терапии папилломавирусной инфекции.

В первую очередь профессор Е.Н. Волкова обратила внимание на высокую тканеспецифичность вируса папилломы человека (ВПЧ). Его особенность в том, что он эпителиотропен и, проникнув в организм, может размножаться только в месте внедрения, то есть речь идет о локальной инфекции, при этом инфицируется главным образом базальный слой эпителия. Наиболее уязвимый участок – это зона трансформации многослойного плоского эпителия в цилиндрический.

ВПЧ не может существовать как биологический вид, если у хозяина слишком быстро и эффективно развиваются иммунные реакции, которые подавляют репродукцию возбудителя.

В организме хозяина вирус вызывает персистирующую инфекцию и может ускользнуть от факторов иммунной защиты. Что это за механизмы?

В глубоких базальных слоях эпителия, которые являются резервуаром ВПЧ-инфекции, репликация вируса незначительна, клеточный лизис отсутствует. Это и есть факторы ускользания – иммунной системе нечего распознавать. Большое количество вируса слущивается в процессе десквамации – это тоже фактор ускользания. Таким образом, цикл инфицирования ВПЧ позволяет вирусу уклоняться от иммунного ответа¹.

Нередко можно слышать утверждение о том, что вирус убивает ВПЧ-инфицированные клетки, но оно абсолютно неверно. Вирус не убивает такие клетки: отсутствует местное воспаление, высвобождение местных цитокинов, активация антиген-презентирующих клеток и клеточно-опосредованного иммунитета. Хозяин остается иммунонекомпетентным, и ВПЧ может присутствовать в ор-

ганизме в течение длительного периода времени. Чтобы уничтожить вирус, его необходимо показать иммунной системе, презентовать.

Важно также помнить, что не существует абсолютно безопасных бородавок. Их деление на высокоонкогенные и низкоонкогенные условно. Очень трудно спрогнозировать, как будет протекать инфекция у конкретного пациента. Выбор метода терапии зависит от многих факторов, в том числе от предпочтений пациентов. В этом случае крайне важно достичь взаимного согласия между пациентом и врачом.

Пациент может просить о быстром удалении экзофитных проявлений из-за психоэмоционального дискомфорта. Задача врача – объяснить, что удаление внешних признаков не избавит от болезни, и проинформировать, какие методы лечения должны использовать-

¹ Beutner K.R., Tyring S. Human papillomavirus and human disease // Am. J. Med. 1997. Vol. 102. № 5A. P. 9–15.



XXI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

ся в комплексе². В этом контексте профессор предложила рассмотреть действие имихимода (препарата Кераворт), разработанного компанией «Гленмарк».

По словам Е.Н. Волковой, хотя Кераворт известный препарат, врачи зачастую неправильно интерпретируют механизм его действия, рассматривая его как противовирусное средство. Однако Кераворт не обладает прямым противовирусным эффектом. Механизм его действия основан на аутоиммунотуляции, то есть он является модификатором иммунного ответа.

Под модификацией иммунного ответа подразумевается индукция α-интерферона, γ-интерферона и цитокинов, в результате чего стимулируется иммунный ответ и клеточный иммунитет. Под влиянием препарата клетка приобретает резистентность к инфекции, а это первая линия защиты от ВПЧ.

В покое нормальные клетки не содержат интерферон, потому что гены, которые кодируют его, не транскрибируются, то есть не работают. Транскрипция гена начинается только после контакта клетки с соответствующим индуктором. Под воздействием интерферона в клетке синтезируются два фермента: первый расщепляет вирусную нуклеиновую кислоту, второй тормозит синтез вирусных белков и влияет на репликацию вируса. В результате вирусные частицы либо вообще не формируются, либо их число значительно уменьшается. Под влиянием интерферона также повреждается белок-синтезирующая система клетки, что обуславливает гибель клетки. Данное утверждение касается только инфицированных клеток. Неинфицированные клетки индифферентны к воздействию интерферона. Ключевым аспектом является то, что белки активируются только в присутствии вирусной нуклеиновой кислоты инфицированных клеток.

Имихимод влияет на врожденный и адаптивный иммунный ответ прямо и косвенно. Прямое действие связано с Toll-like-рецепторами (TLR) макрофагов, моноцитов и дендритных клеток и индукцией апоптоза. Всего существует десять TLR. При этом имеет значение, на какой поверхности они экспрессированы. Одни TLR (1, 2, 4, 5, 6 и 10-й) экспрессированы на клеточной мембране, то есть на поверхности, другие (3, 7, 8 и 9-й) – во внутренних компартментах. TLR-4 может быть экспрессирован и на поверхности клетки, и в эндосоме.

Существует также определенная специфичность: продукты бактериального происхождения распознаются поверхностными TLR, вирусы – внутриклеточными. Основное предназначение TLR-7 – распознавание преимущественно вирусных нуклеиновых кислот. Активация TLR-7 может осуществляться не только вирусами, но и синтетическими лигандами, то есть веществами, которые взаимодействуют с этими рецепторами. Это имидазолхолины, или имихимод, действующее вещество Кераворта.

Активация TLR-7 идет по пути химической мимикрии, то есть данный рецептор узнает имихимод. Важно, что TLR-7 не отличает вирусную частицу от имихимода, потому что этот лиганд сходен с вирусными частицами. Иными словами, TLR-7 связывается с имихимодом вместо вирусных частиц, после чего рецепторы активируются и передают сигнал внутрь клетки. Реакция рецепторов сопровождается, с одной стороны, синтезом провоспалительных цитокинов, с другой стороны, выработкой значительного количества интерферона I.

Эффективность имихимода (Кераворта) определяется также действием на клетки Лангерган-

са: повышается их содержание в коже, активность, способность презентовать антигены (ВПЧ) и обеспечивать их миграцию в дренирующие лимфатические узлы. Именно в лимфатических узлах антигены представляются Т-клеткам, активируется врожденный и адаптивный иммунитет.

Таким образом, препарат стимулирует воспалительную реакцию в области нанесения, действует на рецепторы на поверхности дендритных клеток, моноцитов и макрофагов. Воспаление повреждает ВПЧ-инфицированные клетки, вирус становится достигаемым для воздействия других элементов иммунной системы.

Важно помнить, что аногенитальные бородавки – это клиническая манифестация ВПЧ-инфекции. Вокруг пораженного участка присутствуют скрытые очаги, резервуары латентной папилломавирусной инфекции. Они, как было установлено в многочисленных исследованиях, находятся в радиусе до одного сантиметра от видимых границ той же кондиломы и в дальнейшем способны вызвать рецидиву заболевания.

Как отмечалось ранее, инфицируются только клетки базального слоя. После удаления кондилом произойдет эпителизация, однако останутся резервуары скрытой инфекции. Появятся новые кондиломы, потому что ДНК вируса интегрирована в геном клетки. Именно поэтому методы, направленные только на удаление внешних проявлений заболевания – без дальнейшего лечения и воздействия на резервуары инфекции, неэффективны.

В одном из зарубежных исследований 74% пациентов применяли имихимод до исчезновения генитальных бородавок и высоко оценили эффект лечения препаратом³. Единственный недостаток –

² Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с аногенитальными (венерическими) бородавками. РОДВК, 2015.

³ O' Mahony C., Law C., Gollnick H.P., Marini V. New patient-applied therapy for anogenital warts is rated favourably by patients // Int. J. STD. AIDS. 2001. Vol. 12. № 9. P. 565–570.



некоторые пациенты испытывали болезненность в месте нанесения крема, но она не была настолько сильной, чтобы отменять препарат. Результаты этого и других исследований позволяют считать имихимод средством первой линии терапии.

В другом исследовании долгосрочный эффект крема с имихимодом сравнивали с эффектом обычных методов абляционной терапии при лечении наружных аногенитальных бородавок⁴. Это не означает, что абляция в принципе не нужна. Но правильная тактика лечения подразумевает использование имихимода, который можно добавить к любому методу терапии. В этом случае уровень элиминации возрастает, а частота рецидивов болезни снижается.

Иногда возникает вопрос: существует ли разница между папилломами и бородавками? Да, существует. Это две формы одного заболевания, которые различаются по анатомической и тканевой локализации. Кожные проявления папиллом – бородавки, поражения с локализацией на слизистых – папилломы. Все бородавки являются результатом папилломавирусной инфекции. Исключение составляют старческие кератомы – они не являются результатом воздействия папилломавирусной инфекции.

Препарат Кераворт не применяется для удаления обычных бородавок. Однако спикер рассказала, что в ее практике были случаи успешного лечения плоских бо-

родавок на лице при применении имихимода.

Таким образом, Кераворт применяется для комплексного ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией. Этот высокоактивный препарат воздействует на клеточно-опосредованный иммунитет – медленно, но надежно. Кераворт является препаратом выбора в качестве монотерапии, но наилучших результатов можно добиться в комбинации с абляционными методами.

Имихимод (Кераворт) включен в клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов по лечению аногенитальных кондилом с наивысшей степенью доказательности². Препарат удобен в использовании и доступен по цене. ●

⁴ Schöfer H., van Ophoven A., Henke U. et al. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts // Eur. J. Dermatol. 2006. Vol. 16. № 6. P. 642–648.

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!