Рецидивирующие бородавки и латентная генитальная папилломавирусная инфекция у женщин: факторы риска, клиника и лечение

Е.И. КАСИХИНА

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования

Recurring warts and latent genital papillomavirus infection in women: risk factors, clinical picture, and treatment

E.I. KASIKHINA

State Educational Institution of additional professional education «Russian Academy of Continuous Medical Education»

Ключевые слова: бородавки, латентная папилломавирусная инфекция урогенитального тракта, Лавомакс (тилорон).

Key words: warts, latent papillomavirus infection of the urogenital tract, Lavomax (tilorone).

Инфекционные заболевания вирусной, бактериальной и грибковой этиологии характеризуются снижением иммунологической резистентности и подавлением функциональной активности различных звеньев иммунной системы макроорганизма, что приводит к возникновению вторичных осложнений и обострению хронических заболеваний. Научные исследования, проводимые совместно с иммунологами, показали положительный эффект коррекции иммунорегуляторных нарушений у больных с различными хроническими инфекционными и неинфекционными дерматозами, а также инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Одним из ярких примеров междисциплинарного подхода является терапия клинических проявлений заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Резистентность ВПЧ к лечению связана с особенностью строения вируса, позволяющей длительно персистировать в организме, усугубляя уже имеющийся вторичный иммунодефицит. Сложный цикл внутриядерной репликации, возможность существования инфекции в эписомальной и интегрированной формах, трудности изучения патогенеза вируса на биологических моделях обусловливают отсутствие патогенетической терапии папилломавирусной инфекции (ПВИ) на сегодняшний день [1, 2].

Для ВПЧ характерен широкий спектр эпителиальных пролиферативных повреждений. Гиперплазия и гиперкератоз как основные патоморфологические и клинические проявления кожной инфекции, вызванной ВПЧ, а также значительная площадь и глубина поражений зависят от типа вируса. Причиной возникновения вульгарных и подошвенных бородавок может быть ВПЧ 1-, 2-, 4- и 63-го типов. Плоские бородавки могут быть вызваны 3-, 10-, 28-, 41-, 49- и 75-м типами ВПЧ. Среди дерматотропных вирусов выделена подгруппа вирусов, ассоциированных с верруциформной эпидермодисплазией и актиническими кератомами: типы 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36, 46 и 47. ВПЧ 5-го и 8-го типов идентифицированы как причина развития плоскоклеточной карциномы у больных верруциформной эпидермодисплазией [3, 4]. Врачи-дерматовенерологи, сталкиваясь с многообразием кожных проявлений инфекции, нередко отмечают резистентность к проводимой деструктивной и топической противовирусной терапии и склонность патологического процесса к рецидивированию. Кроме того, выделение групп и факторов риска, провоцирующих рецидив пролиферативных кожных проявлений ВПЧ-инфекции, проводится крайне редко. В литературе [4] сведения о микстинфекции кожных и урогенитальных типов ВПЧ, обоюдно способствующих персистирующему течению ПВИ, крайне скудны.

© Е.И. Касихина, 2011

Тел.: 8 (499) 268-9580

Klin Dermatol Venerol 2011;1:49

В соответствии с книгой «Клинические рекомендации. Дерматовенерология» [5] и Европейским руководством по лечению ИППП, терапия проявлений ВПЧ-инфекции должна удовлетворять следующим требованиям: деструкция, предупреждение развития осложнений, уменьшение числа рецидивов, улучшение качества жизни пациентов. В настоящее время наиболее эффективным, особенно при обширных высыпаниях и рецидивирующем течении заболевания, в том числе и в детской практике, является использование комбинированных методов терапии — сочетанное применение физических, химических или медикаментозных методов, которое включает местное лечение и применение различных системных неспецифических противовирусных и иммуномодулирующих препаратов (интерфероны и их индукторы) [6].

Среди неспецифических противовирусных средств по уровню безопасности, переносимости и диапазону терапевтических эффектов ведущее место занимает препарат *Лавомакс* (международное название — тилорон), относящийся к синтетическим соединениям класса флуоренонов. Это ароматические углеводороды синтетического происхождения, которые отличаются сравнительной простотой строения и отсутствием антигенной активности. Флуореноны обладают высокой интерфероноиндуцирующей активностью, о чем свидетельствуют высокие уровни интерферона в ответ на введение флуоренонов в органы, богатые лимфоидной тканью. Синтез интерферонов Т-клетками осуществляется без участия макрофагов как вспомогательных клеток. *Лавомакс* индуцирует синтез смеси α-, β- и γ-интерферонов, стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток костного мозга с использованием механизмов врожденного и адаптивного иммунитета.

Универсальной широтой действия характеризуется и противовирусная активность флуоренонов [7]. Установлено, что *Лавомакс* обладает способностью прочно связываться с ДНК- и РНК-рибонуклеопротеидами, подавляя процессы синтеза вирусных нуклеиновых кислот и ингибируя процессы репликации вирусов. Тем самым проявляется прямая противовирусная активность в отношении широкого спектра вирусов: гриппа, гепатита, группы герпесвирусов, папилломавирусов, аденовирусов и др. Фармакологическое противовирусное действие *Лавомакса* обусловлено также другими механизмами: ингибированием обратной транскриптазы РНК-содержащих вирусов, подавляющими их размножение. Распоряжением Правительства РФ №2135 от 30.12.09 этот препарат был включен в перечень жизненно важных лекарственных средств в связи с его изученностью и безопасностью.

Лавомакс сочетается с другими средствами традиционного лечения вирусных заболеваний (химиотерапевтические препараты и антибиотики), что, несомненно, потенцирует обоюдный терапевтический эффект. Следовательно, его фармакологическое противовирусное действие позволяет ожидать лучших результатов комплексного лечения различных форм ПВИ.

Цель исследования — изучение факторов риска, особенностей течения рецидивирующих веррукозных кожных проявлений у женщин с латентной папилломавирусной инфекцией урогенитального тракта и оптимизация тактики лечения с включением противовирусного и иммуномодулирующего препарата *Лавомакс* (тилорон).

Материал и методы

При формировании групп для проведения исследования отбор проводился с помощью случайной выборки. Из 244 пациенток, обратившихся в клинику ЛДЦ «Медико-С» в 2007—2009 гг. по поводу разных форм бородавок, были отобраны 58 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 29,2±2,8 года) с рецидивирующим течением кожного процесса в течение последних 3—5 лет и отсутствием субъективных симптомов инфекционно-воспалительного процесса урогенитального тракта.

Перед лечением всем пациенткам было проведено клинико-лабораторное исследование, включавшее общий осмотр и гинекологическое исследование, тест на беременность, обследование на ИППП, определение ДНК 12 типов ВПЧ высокого онкогенного риска (16-, 18-, 31-, 33-, 35-, 39-, 45-, 51-, 52-, 56-, 58- и 59-го типов) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), исследование интерферонового статуса и чувствительности к индукторам интерферона.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы обработки электронных таблиц Microsoft Excel с использованием общепринятых статистических методов вычисления относительных и средних величин (M) с определением их ошибок (m). Оценка достоверности результатов исследования в группах, а также наличие связи между признаками определялись по критерию соответствия К. Пирсона χ^2. Для расчета критерия χ^2 при числе случаев меньше 5 использовалась модифицированная формула П.В. Рокицкого, а также вносилась поправка Йейтса.

В процессе клинико-лабораторного обследования аногенитальные штаммы ВПЧ были выявлены у 18 (31,0%) женщин. Если произвести расчет от общего числа пациенток репродуктивного возраста, обратившихся по поводу бородавок, то данный процент составил 7,3, что соответствует данным распространенности вируса в различных популяционных группах [8, 9].

Во 2-ю группу вошли 40 женщин, идентичных по возрасту с пациентками 1-й группы, только с кожными проявлениями ПВИ.

Показатели интерферонового (ИФН) статуса в исследуемых группах до и после лечения препаратом *лавомакс*

Показатель ИФН-статуса, Ед/мл	1-я группа (n=18)		2-я группа (n=40)		Показатель ИФН в норме
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Сывороточный интерферон	8±2	<2	8±2	<2	<2—8
Спонтанный интерферон	–	–	–	–	<2
ИФН-α	80±40	400±80	160±40	640±80	640—1280
ИФН-γ	16±8	112±16	32±8	128±16	128 —256

Результаты и обсуждение

В процессе обследования мы попытались оценить возможные причины, влияющие на взаимную персистенцию кожных и аногенитальных штаммов ВПЧ. Так, у 5 (27,7%) пациенток 1-й группы была выявлена отягощенная наследственность по онкологическим гормонозависимым заболеваниям (рак шейки матки, молочной железы, щитовидной железы). Во 2-й группе роль генетических факторов исключали все женщины. Различия в рядах распределения в исследуемых группах по данному фактору риска статистически достоверны (χ^2=3,84, n'=1 (n' — число степеней свободы); p<0,05).

Согласно данным литературы [4, 9], в патогенезе ПВИ, приводящей к повышению пролиферативной активности клеток доброкачественного характера, а иногда со злокачественным перерождением, значительную роль играет эндокринная система. В процессе обследования эндокринные нарушения выявлены у 3 (16,6%) пациенток 1-й группы и у 15 (37,5%) — 2-й. В 1-й группе у 2 (11,1%) женщин отмечались УЗИ-признаки тиреоидита без сдвига в лабораторных показателях (эутиреоз), у 1 (5,5%) — гиперпролактинемия. У 9 (22,5%) женщин 2-й группы была выявлена патология щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит), у 1 (2,5%) — поликистоз яичников, у 3 (7,5%) — эндометриоз, у 2 (5,0%) — надпочечниковая гиперандрогения с длительной (более 2 лет) коррекцией оральными контрацептивами. Возможно, у пациенток 1-й группы на поддержание персистенции кожных штаммов большее влияние оказал иммунодефицит, опосредованный аногенитальными штаммами ВПЧ-инфекции, чем эндокринной патологией. Вероятность соответствия полученных данных сделанному предположению составила p<0,01 при χ^2 = 6,135.

Регулярно курили 7 (38,8%) женщин 1-й группы и 23 (57,5%) — 2-й, стаж курения варьировал от 5 до 15 лет. В обеих группах обращал на себя внимание высокий процент пациенток, регулярно загорающих на южных курортах и в соляриях, даже несмотря на имеющиеся противопоказания: 14 (77,8%) женщин 1-й группы и 35 (87,5%) — 2-й. Принимая во внимание данные об обнаружении в биоптатах кожи, подвергающейся регулярному солнечному облучению, 15-, 20- и 23-го типов ВПЧ, индуцирующих в дальнейшем появление очагов актинического кератоза, нельзя исключить негативное влияние инсоляции и на поддержание персистенции других дерматотропных штаммов ВПЧ. В данном исследовании факт неслучайности роли инсоляции в поддержании пролиферативных процессов на коже статистически подтвержден: χ^2=10,94, n'=1, p<0,001.

Указали на наличие и удаление в детском возрасте бородавок на коже различных локализаций 52 (89,7%) женщины. У 1 пациентки, указавшей на наличие латентной ПВИ урогенитального тракта в течение последних 5 лет, бородавки рецидивировали с подросткового возраста в течение 16 лет. Причину появления бородавок во взрослом возрасте все женщины указать затруднялись, инфицирование от близких людей также отрицали. На неоднократное удаление различными деструктивными методами указали все пациентки, при этом период ремиссии после удаления варьировал от 1 мес до 1 года. По данным литературы [2], рецидивы вирусного процесса на протяжении 6 мес наблюдения могут быть связаны с нерадикально выполненным деструктивным лечением и с распространением ВПЧ из эпителиальных клеток, не подвергнутых деструкции.

Выявлены особенности течения и локализации бородавок. Так, у женщин с эндокринными нарушениями преобладали множественные бородавки с локализацией на околоногтевых валиках и местах проекции мелких суставов тыла кистей. Подобная локализация особенно характерна для женщин с гиперэстрогенией. Предыдущее удаление высыпаний методом лазертерапии приводило к образованию рубцов и рецидивированию веррукозного процесса на поверхности рубца. У пациенток, которые использовали высокодозированные оральные контрацептивы, бородавки на кистях рук отличались высокой скоростью рецидивирования и выраженным ороговением на поверхности. Подошвенные бородавки ассоциировались у всех пациенток 1-й группы с 16-м и 18-м типами ВПЧ, а у 9 женщин 2-й группы

— с патологией щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит). У 2 пациенток с латентной генитальной инфекцией бородавки дебютировали на лице (нос и периоральная область), а также множественными мелкими высыпаниями с гладкой поверхностью, располагающимися линейно на пальцах рук.

Гинекологическое обследование пациенток 1-й группы у 16 (88,9%) выявило латентную и у 2 (11,1%) — субклиническую форму ПВИ. У женщин с латентным течением выявлялись ДНК ВПЧ следующих типов: 16-й тип – у 8 (50,0%), 18-й — у 7 (43,7%), сочетание 16-го и 31-го типов — у 1 (6,3%). Субклиническая форма инфекции была связана только с присутствием 16-го типа ВПЧ, а при кольпоскопии были определены характерные изменения (мозаика, пунктация, ацетобелый эпителий, йоднегативные зоны). Вопрос о лечении латентной формы ПВИ остается открытым, тем не менее данные литературы [10, 11] по этой проблеме говорят о необходимости не только регулярного наблюдения, но и медикаментозной коррекции. Поэтому с учетом сопутствующей патологии, отягощенной наследственности, рецидивирующих кожных высыпаний, причиняющих психологический и эстетический дискомфорт, всем пациенткам было проведено комплексное лечение ПВИ с включением препарата *Лавомакс* (тилорон).

Для лечения сочетанных форм ПВИ пациенткам 1-й группы *Лавомакс* назначался внутрь после еды по 0,125 г в первые двое суток, затем через 48 ч по 0,125 г (20 таблеток) с последующим приемом 1 таблетки в неделю еще 10 таблеток, всего на курс — 3,75 г (30 таблеток). Дополнительно рекомендовался препарат, содержащий индол-3-карбинол. Пациенткам с субклинической формой проводилось деструктивное лечение шейки матки с последующим интравагинальным назначением свечей депантол для одновременной санации и эпителизации.

В составе комплексной терапии пациенток 2-й группы *Лавомакс* назначался внутрь после еды в первые двое суток по 0,125 г, затем через 48 ч — по 0,125 г, всего на курс — 2,5 мг (20 таблеток).

Удаление околоногтевых и подошвенных бородавок производилось путем криодеструкции в несколько процедур с интервалом 5—7 дней. Бородавки других локализаций удаляли методом электрокоагуляции. Между процедурами пациентки наносили наружно противовирусные гели 2—3 раза в сутки. После регресса элементов в течение 2—3 мес наружно применялись топические ретиноиды и препараты, содержащие 10% мочевину.

Для определения эффективности оценивалось влияние *Лавомакса* на регресс кожного процесса, элиминацию генитальных штаммов ВПЧ, а также исследовалось его влияние на уровень продукции лимфоцитами ИФН-α и ИФН-γ до и после лечения (см. таблицу).

Из таблицы видно, что уровень сывороточного интерферона в обеих группах до назначения лечения был повышен по сравнению с показателями у здоровых людей. Интересно отметить, что уровень спонтанного интерферона оставался в норме до и после лечения в обеих группах, что не соответствует данным литературы [10]. Возможно, изменения данного показателя характерны для более длительной персистенции высокоонкогенных типов ВПЧ или зависят от серотипа вируса.

Через 6 мес оценивалась динамика клинических проявлений заболевания, проводилось контрольное исследование соскобов эпителия цервикального канала методом ПЦР, а также оценка интерферонового статуса. После окончания терапии с включением препарата *Лавомакс* в обеих группах сывороточный уровень ИФН снизился до 2 Ед/мл, что соответствовало уровню ИФН у здоровых лиц. Статистически значимые изменения отмечались в продукции ИФН-α и ИФН-γ: значительно возросла продукция ИФН-α по сравнению с исходными значениями (χ^2=5,99, n'=1, p<0,05), приблизившись к нормальным показателям. Уровень ИФН-γ стал достоверно выше исходных значений до лечения и практически стал соответствовать нормальным значениям (χ^2=6,23, n'=1, p<0,05). Таким образом, исследование интерферонового статуса до и после лечения *Лавомаксом* по указанной схеме показало, что его применение ни в одном случае не оказывало ингибирующего действия на показатели ИФН, а напротив, приводило к их восстановлению до нормальных величин.

Наблюдение в течение 6 мес за пациентками обеих групп показало отсутствие рецидива бородавок на коже, что свидетельствует о высокой элиминационной эффективности *Лавомакса* в отношении дерматотропных папилломавирусов. Все обследуемые отмечали хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов. У 16 (88,8%) пациенток 1-й группы через 6 мес данные кольпоскопии соответствовали норме, по данным ПЦР отсутствовало определение ДНК ВПЧ. У 2 пациенток с субклинической формой гинекологическое наблюдение продолжается в связи с недостаточным сроком для оценки результата (не менее 18 мес).

Выводы

На рецидивирование бородавок различных локализаций могут достоверно влиять наследственная предрасположенность к онкопатологии, эндокринные нарушения и дозы солнечного облучения.

При длительности рецидивирующего процесса на коже более 3 лет, наличии факторов риска и резистентности к деструктивному лечению рекомендуется обследование на генитальные штаммы для исключения латентной инфекции ВПЧ.

В процессе исследования препарат *Лавомакс* показал высокую эффективность и безопасность при терапии рецидивирующих кожных проявлений ПВИ. Клиническая эффективность препарата при лечении латентной и субклинической генитальной инфекции составила 88,8%.

Проведенное исследование еще раз показывает, что рецидивирующие бородавки служат классическим маркером иммунодефицита. Является ли персистенция генитальных штаммов ВПЧ первичной причиной иммунодефицитного состояния, и можно ли считать бородавки индикатором или фактором риска инфицирования высокоонкогенными штаммами вируса, покажут дальнейшие наблюдения и исследования. Тем не менее врачу-дерматовенерологу необходимо помнить о широком распространении папилломавирусной инфекции в популяции, вариабельности ее клинических проявлений и необходимости своевременной диагностики и лечения с целью профилактики развития неоплазий.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Pfister H.* Biology, epidemiology of genital HPV-infection and their role in genital cancer. Int J STD & AIDS 2001;12:2:18.
2. *Stanley M.* Genital human papillomavirus infection – current and prospective therapies. JNCL 2003;31:124.
3. *Majewski S., Jablonska S.* Human papillomavirus – assosiated tumors of he skin and mucosa. J Am Acad Dermatol 1997;36:359—385.
4. *Severson J., Evans T.Y., Lee P. et al.* Human papillomavirus infection: epidemiology, pathogenesis, and therapy. J Cutan Med Surg 2001;5:1:43—60.
5. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. А.А. Кубановой. М: ДЭКС-Пресс 2007.
6. *Рахматулина М.Р., Нечаева И.А.* Иммунотропная терапия детей с папилломавирусной инфекцией препаратом ликопид. Вестн дерматол венерол 2009;6:109—112.
7. *Федотов В.П., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г.* Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии: Пособие для врачей. Ст-Петербург 2005;80.
8. *Кубанов А.А.* Результаты генотипирования вируса папилломы человека при скрининговом исследовании в Московском регионе. Вест дерматол венерол 2005;1:51—55.
9. *Евстигнеева Н.П.* Экспрессия онкобелка Е7 у пациенток с урогенитальной папилломавирусной инфекцией. Рос журн кожн вен бол 2007;2:4—6.
10. *Касаткин Е.В.* Обоснованность и эффективность проведения иммуномодулирующей терапии при субклинических и латентных формах папилломавирусной инфекции, вызванной вирусом высокого онкогенного риска. Всероссийский конгресс дерматовенерологов, 3-й: Тезисы. М 2009;82—82.
11. *Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н.* Современные аспекты эпидемиологии и диагностики латентной папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. М 2009;3:6:81—88.