Остроконечные кондиломы: тактика лечения

Н.Н. ПОТЕКАЕВ[1], И.В. ПОЛЕСКО[1], Р.З. ГАТИЧ[2]

[1]РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития РФ; [2]Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения Москвы

Pointed condylomas

N.N. POTEKAEV[1], I.V. POLESKO[1], R.Z. GATICH[2]

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; [2]Infectious Clinical Hospital No 1, Moscow Health Department

Представлены данные вирусной теории ряда онкогенных заболеваний. Рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза папилломавирусной инфекции, диагностики, лечения и клинические проявления остроконечных кондилом.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, остроконечные кондиломы, иммуномодуляторы.

Some selected aspects of the viral theory of the origin of certain oncogenic diseases are considered with special reference to etiology and pathogenesis of papillomavirus infection, diagnostics, treatment, and clinical picture of pointed condylomas.

Key words: papillomavirus infection, pointed condylomas, immunomodulators.

Впервые гипотезу о фильтрующихся вирусах как причине злокачественных опухолей сформулировал французский вирусолог А. Борелей в 1903 г. Через несколько лет В. Эллерман и О. Банг (1908—1911) экспериментально подтвердили, что развитие лейкозов у кур имеет вирусную этиологию. В 1911 г. нобелевский лауреат П. Раус предоставил доказательства вирусной теории плотной (солидной) опухоли кур, названной впоследствии саркомой Рауса. Значимый вклад в изучение данной проблемы внес отечественный вирусолог Л.А. Зильбер, предположивший вирусное происхождение некоторых злокачественных опухолей, что нашло отражение в его монографии «Вирусогенетическая теория возникновения опухолей» [1].

В настоящее время принято считать, что около 20% всех онкогенных заболеваний у человека имеют вирусное происхождение. Доказано, что вирусы гепатита В и С (HBV/HCV) ответственны за развитие рака печени, вирус Эпштейна—Барр (EBV) принимает участие в возникновении таких злокачественных заболеваний, как опухоль Беркитта, лимфогранулематоз, аденокарцинома желудка и рак носоглотки. У больных с разными формами иммунодефицита, в том числе у реципиентов трансплантата, больных врожденным и приобретенным иммунодефицитом, заболевание лимфомой практически всегда ассоциировано с EBV. Герпесвирус человека 8-го типа (HHV) является этиологическим агентом саркомы Капоши, болезни Кастельмана и некоторых других патологических состояний. Вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-1) играет важную роль в возникновении Т-клеточного лейкоза взрослых, а также тропического спастического парапареза. Вирус иммунодефицита человека (HIV) является возбудителем синдрома приобретенного иммунодефицита человека (СПИД).

По мнению экспертов Международного агентства по изучению рака, к доказанным канцерогенам относятся также определенные типы (16-й и 18-й) папилломавирусов человека (HPV), которые этиологически связаны с раком шейки матки и опухолями аногенитальной области (таблица).

В настоящее время благодаря современным молекулярно-биологическим методам диагностики выделено около 100 сероваров папилломавирусов, каждый из которых обусловливает специфическое клиническое проявление заболевания. В исследова-

© Коллектив авторов, 2012

Klin Dermatol Venerol 2012;1:94

[1]e-mail: klinderma@mail.ru
[2]e-mail: ikb1@mosgorzdrav.ru

Персистенция вирусов в организме человека и ее связь с онкологическими и соматическими заболеваниями

Вирус	Онкологические заболевания	Соматические заболевания	Механизм и путь передачи	Длительность персистенции в организме
EBV	Лимфома		Воздушно-капельный, трансплацентарный	Пожизненно
HTLV-1	Т-клеточная лейкемия/ лимфома		Половой, трансплацентарный, парентеральный	Пожизненно
HIV	Лимфома, саркома Капоши		Половой, трансплацентарный, парентеральный	Пожизненно
HBV	Гепатоцеллюлярная карцинома		Трансплацентарный, парентеральный	Пожизненно
HCV	Гепатоцеллюлярная карцинома	Артриты, миокардиты	Половой, трансплацентарный, парентеральный	Пожизненно
HPV	Аногенитальные карциномы, орофарингеальная карцинома		Трансплацентарный, половой	Пожизненно
HSV		Болезнь Меньера, миокардиты, поражение зрительного нерва	Воздушно-капельный, половой, трансплацентарный	Пожизненно
HHV	Саркома Капоши	Энцефалит, менингоэнцефалит, церебеллит, острые гепатиты, рассеянный склероз, аутоиммунный тиреоидит	Половой, трансплацентарный, парентеральный	Пожизненно
VZV		Болезнь Меньера, полирадикулоневриты, энцефаломиелиты, рассеянный склероз	Воздушно-капельный, трансплацентарный	Пожизненно
CMV		Диабет 1-го типа, миокардиты, болезнь Меньера	Трансплацентарный, парентеральный, бытовой	Пожизненно

Примечание. HSV — herpes simplex virus type 1 (вирус простого герпеса 1-го типа); VZV — Varicella-zoster virus (вирус Varicella-zoster); CMV — cytomegalovirus (цитомегаловирус).

ниях последних лет показано, что вирус папилломы человека (ВПЧ) — наиболее часто встречаемая инфекция, передаваемая половым путем [2]. Инфицированность в мире составляет в среднем 9—13% (приблизительно около 630 млн человек) [3].

Максимальная заболеваемость ВПЧ-инфекцией приходится на репродуктивный возраст от 18 до 28 лет, но в то же время риск инфицирования сохраняется в течение всей жизни у сексуально активных женщин. Результаты анализа заболеваемости свидетельствуют о том, что до 82% женщин являются носителями ВПЧ уже через 2 года после начала половой жизни, при этом риск инфицирования сохраняется в 20% случаев даже при наличии одного сексуального партнера.

ВПЧ относится к семейству паповирусов (Papoviridae) и представлен циркулярной двуспиральной ДНК с молекулярной массой около 8 тыс. пар оснований.

ВПЧ инфицирует эпителиальные клетки, что подтверждается обнаружением эписомального вирусного генома в клетках базального слоя эпителия

кожи, слизистой оболочки ротовой полости, конъюнктивы, пищевода, половых органов [4, 5].

Геном вируса способен контролировать жизнедеятельность инфицированной клетки. Так, ДНК вируса кодирует синтез белков Е6 и Е7, отвечающих за переход дифференцированных клеток в S-фазу клеточного цикла. В активную фазу репродукции вируса деятельность генов Е6 и Е7 контролируется продуктом гена Е2, являющимся репрессором транскрипции этих генов. Нахождение вируса в эписомальном состоянии обеспечивает доброкачественные процессы разрастания инфицированных тканей. В случае потери контроля белков Е6 и Е7 за пролиферацией инфицированных клеток происходит накопление генетических повреждений, что в итоге ведет к малигнизации.

Онкобелок Е6 высокоонкогенных типов ВПЧ относится к белкам высокого онкогенного риска (highrisk E6 proteins) за счет его способности образовывать комплексы с антионкобелком Р53, способствующие быстрой протеолитической деградации последнего. Принципиальное отличие белков Е6 низкого риска ВПЧ 6-го (ВПЧ-6) и ВПЧ-11 в том, что они не имеют данной особенности, что подтверждается отсутствием у этих типов ВПЧ онкогенной направленности. В настоящее время доказана коррелятивная связь между носительством генитальных ВПЧ, инактивацией ими кератиноцитов человека, протеолитической дестабилизацией Р53 и ассоциацией ВПЧ-16 и ВПЧ-18 с развитием неопластических процессов у человека [6, 7]. С другой стороны, именно эти белки Е6 и Е7 считаются перспективными для создания терапевтической противораковой вакцины. Показано, что регрессия генитальных бородавок и выраженный антительный ответ были достигнуты у 22 из 33 больных после применения препарата из вирусоподобных частиц, несущих L1-антиген папилломавируса штаммов 6 и 11 [8].

Помимо ВПЧ-16 и ВПЧ-18, канцерогенными или типами высокого риска следует считать 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56,58, 59, 68, 73 и 82-й типы, а 26, 53 и 66-й — вероятно канцерогенными. Поражение слизистых оболочек гениталий чаще всего вызывают ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42–45, 54–59, и 66–70-го типов [9].

Клиническими проявлениями ВПЧ-инфекции низкого риска (ВПЧ-6, ВПЧ-11) являются остроконечные кондиломы.

Остроконечные кондиломы (*condylomata acuminate*; синонимы — вирусные кондиломы, остроконечные бородавки, генитальные бородавки) — доброкачественные образования с высокой степенью контагиозности. Инкубационый период может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. Входными воротами служат мелкие трещины и ссадины, также возможен и аутоинокуляционный путь заражения. При инфицировании вирус внедряется в базальный слой эпидермиса, где может находиться в латентном состоянии длительное время. У большинства людей носительство ВПЧ имеет временный характер и заканчивается элиминацией вируса в течение 1—2 лет.

Течение папилломавирусной инфекции разделяется на субклиническую, клиническую и латентную формы. Среди клинических проявлений кондилом кожи и слизистых оболочек наиболее часто встречаются следующие поражения:

1) типичные — располагаются на головке полового члена, венечной борозде и внутреннем листке крайней плоти у мужчин; у женщин — в преддверии влагалища, в области задней спайки, наружного отверстия уретры. Характеризуются высыпаниями тестоватой консистенции, напоминающие «цветную капусту» или образования на «ножке»;

2) гиперкератотические — покрыты роговыми чешуйками с преимущественной локализацией на участках кожи с ороговевающим эпителием;

3) папулезные — поражают наружный листок крайней плоти, тело полового члена, мошонку, область больших половых губ и характеризуются гладкой, блестящей поверхностью;

4) плоские — не возвышаются над поверхностью кожи бледно-розового или беловатого цвета (при локализации на шейке матки и во влагалище).

Для первичной диагностики обычно достаточно провести визуальный осмотр с лупой при ярком свете. Биопсия наружных генитальных бородавок показана, если они фиксированы на нижележащих структурах, изменился их цвет, стандартная терапия неэффективна.

Для установления субклинической формы папилломавирусной инфекции, при которой клинические проявления отсутствуют, необходимы применение методов кольпоскопии (эпителиальные участки белесого цвета с четкими контурами), микроскопическое исследование ткани (койлоциты, акантоз, пролиферация базальных клеток и др.) и цитология (койлоцитарная атипия клеток, дискератоциты).

При латентной форме диагноз ставится на основании молекулярно-биологических методов (полимеразная цепная реакция с типоспецифическими праймерами, система двойной генной ловушки Digene Hybrid Capture), при которых определяются тип вируса и прогноз развития заболевания.

У большинства инфицированных заболевание протекает доброкачественно, однако имеют место проблемы физического и психологического дискомфорта в связи с рецидивированием процесса, что диктует необходимость лечения.

В настоящее время все существующие методы лечения остроконечных кондилом можно класси-

фицировать на цитотоксические, деструктивные (физические или химические), иммунотропные и комбинированные (сочетанное применение разных методов).

Применение цитотоксических и деструктивных методик в основном направлено на решение эстетических задач, так как, к сожалению, они не способны элиминировать вирус из организма, снизить риск его передачи половым путем или инфицирования плода во время родов. Исходя из того, что элиминация ВПЧ-инфекции иммунологически опосредована, развитие персистирующих форм наиболее часто отмечается у лиц с ВИЧ-инфекцией по сравнению с остальной популяцией населения. Риск развития злокачественных заболеваний на фоне персистирующей ВПЧ-инфекции высок, соответственно, иммунотропные средства должны способствовать выработке иммунного ответа на вирус у людей с иммунодефицитами. Элиминация вируса возможна под действием цитотоксических Т-клеток киллеров, которые направлены против пептидов, образовавшихся из белков вируса и представленных на поверхности инфицированных клеток молекулами I класса главного комплекса гистосовместимости. Кроме того, процесс малигнизации зависит от интеграции вируса в геном клеток, сопровождающийся делецией гена Е2. В связи с этим применение препаратов только с противовирусной активностью недостаточно, так как они не в состоянии остановить процесс опухолевой трансформации.

С учетом этих обстоятельств целесообразно и патогенетически обосновано включение в комплексную терапию ВПЧ препаратов, обладающих комбинированным действием.

В соответствии с современной классификацией [10] все иммуномодуляторы по происхождению делят:

1) на эндогенные вещества и их аналоги синтетического происхождения (цитокины – лейкинферон, виферон и др.; иммунорегуляторные пептиды — Т-активин, миелопид; иммуноглобулины);

2) на экзогенные вещества и их синтетические аналоги (бактериального, вирусного, дрожжевого, грибкового, растительного, животного происхождения и полученные из насекомых);

3) на синтетические химически чистые вещества (циклоферон, изопринозин и др.).

Большинство иммунотропных препаратов обладают как иммуностимулирующим, так и противовирусным действием. Иммуномодулирующее действие их заключается в усилении пролиферации и стимулировании функций Т-лимфоцитов: Т-хелперов, Т-супрессоров, естественных клеток-киллеров; увеличении продукции интерлейкинов (ИЛ) и нормализации продукции интерферона (ИФН), снижении образования провоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. Все эти препараты стимулируют биохимические процессы в макрофагах, повышают хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфноядерных клеток. Их иммуномодулирующее действие более активно проявляется в стимулировании клеточного, чем гуморального иммунитета. Максимальное воздействие проявляется при иммуносупрессивном состоянии организма. Восстанавливая и усиливая деятельность клеток иммунной системы, они тем самым усиливают способность организма эффективно противостоять инфекциям.

Противовирусное действие иммунотропных средств связано с подавлением репликации вирусных частиц на этапе синтеза вирусспецифических белков в результате дискриминации вирусных информационных РНК.

В России иммуномодуляторы разрешены к применению для лечения и профилактики заболеваний, вызванных вирусами Herpes simplex 1-го и 2-го типов, Varicella-Zoster, кори, цитомегаловируса, EBV, гепатитов.

Эффективность некоторых препаратов подтверждается результатами многочисленных исследований при лечении заболеваний, ассоциированных с ВПЧ.

Так, в работах В.С. Смирнова и А.Е. Сосюкина [11] предложен комбинированный метод лечения рецидивирующего папилломатоза аногенитальной области и простых бородавок ладонной и околоногтевой областей, включающий ежедневное накладывание микрокомпресса с концентрированным раствором реаферона (до 100 тыс. ед) с одновременным применением циклоферона (акридонуксусная кислота, N-метилглюкамин) внутримышечно по 2 мл №12 и 0,025% тимогена спрея (глутамилтриптофана мононатриевой соли моногидрата) интраназально по 0,25 мл в каждый носовой ход 2 раза в сутки в течение 10 дней.

В результате проведенного лечения отмечено полное исчезновение папиллом в течение 3—5 нед и отсутствие рецидивов на протяжении 3—5 лет.

В исследованиях А.В. Молочкова приводятся данные о применении препарата виферон (рекомбинантый α2b-ИФН) для лечения рецидивируюших остроконечных кондилом аногенитальной области. Пациентам назначали виферон по 3 000 000 МЕ/сут в виде ректальных суппозиториев в течение 14 сут с одновременным использованием препарата виферон-гель наружно в виде аппликаций тонким слоем на очаги поражения. После окончания курса лечения проводили деструкцию высыпаний с последующей терапией вифероном по 1 000 000 МЕ ежедневно в течение еще 14 сут. Анализ клинической эффективности после проведенного лечения в течение 8 мес свидетельствовал об отсутствии побочных эффектов и рецидивов.

В других работах представлен опыт использования иммуномодулирующего препарата галавит (активный компонент — производное фталгидразида) для лечения рецидивирующей ВПЧ-инфекции. Внутримышечные инъекции этого препарата проводили после деструкции кондилом по схеме: 1-е и 2-е сутки однократно по 200 мг и 100 мг соответственно, затем по 100 мг через 48 ч в течение 10—15 сут в сочетании с местным назначением 1% мази галавит, что позволило снизить частоту рецидивов до 12% в 50% случаев.

Хороший эффект получен при лечении аногенитальных бородавок с использованием иммуномодулятора имиквимода (а также резиквимода — аналог имиквимода), стимулирующий выработку α-ИФН. По данным S. Tyring и соавт., нанесение 5% крема на очаги поражения 3 раза в неделю приводит к исчезновению кондилом, усилению процессов эпителизации, а также развитию иммунной памяти, что проявляется отсутствием рецидивов.

Накоплен значительный опыт применения препарата изопринозин (синтетический аналог инозина – инозин пранобекс) для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний [12]. Так, по данным В.Н. Прилепской, включение препарата изопринозин по 50 мг/кг в сутки в течение 10 дней 1 раз в месяц в течение 3 мес в комплексную терапию 50 пациенткам с вульводинией, обусловленной микстинфекцией (ВПЧ, вирус простого герпеса, *Candida albicans*), повышало эффективность лечения.

В других исследованиях эффективность изопринозина изучали при лечении остроконечных кондилом, цервикальной интраэпителиальной неоплазии, субклинических формах ВПЧ. Показано, что назначение изопринозина способствует сокращению частоты рецидивирования папилломавирусных заболеваний в 3 раза, прекращению патологических выделений и элиминации ВПЧ вирионов в 66% случаев.

В исследованиях А.Ю. Родина [13] представлены результаты лечения 78 больных с разными проявлениями доброкачественных заболеваний ВПЧ: обыкновенные, ладонно-подошвенные, плоские бородавки, остроконечные кондиломы. В состав комплексного лечения входили криодеструкция высыпаний аппаратом Азокриод, инозин пранобекс по 1000 мг 3 раза в сутки в комбинации с местным цитотоксическим препаратом, содержащим подофиллотоксин.

При обыкновенных, плоских и ладонно-подошвенных бородавках криодеструкцию высыпаний проводили на 5-е сутки на фоне 10-дневного приема изопринозина с повторным назначением препарата в той же дозе при ладонно-подошвенных бородавках через 8 сут. Криодеструкцию остроконечных кондилом назначали одновременно с изопринозином, который пациенты принимали в течение трех 5-дневных циклов (каждый с интервалом 1 мес).

Анализ клинической эффективности проведенного комплексного лечения составил при обыкновенных и плоских бородавках 100%, ладонно-подошвенных и остроконечных кондиломах — 83,4 и 93,6% соответственно.

Подтверждением представленных данных служат результаты открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования, проведенного на популяции амбулаторных пациентов ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии». В исследование были включены 60 больных с ладонно-подошвенными бородавками с длительностью заболевания от 3 нед до 11 лет. В зависимости от проводимого лечения пациенты 1-й группы (30 человек) получали комбинированное лечение, включающее криодеструкцию элементов жидким азотом с одновременным приемом изопринозина по 2 таблетки 3 раза в сутки (суточная доза — 3000 мг) в течение 10 дней. Больным 2-й группы (30 человек) проводили монотерапию методом криодеструкции высыпаний жидким азотом. Результаты исследований свидетельствуют о том, что суммарный эффект от проводимой терапии с включением иммуностимулирующего препарата изопринозин наблюдался в 1,3 раза чаще по сравнению с группой контроля, а клинический результат в виде полного регресса высыпаний составил в обеих группах 93,3 и 73,3% соответственно [14].

В зарубежной литературе [15] имеются данные об успешном применении инозина пранобекса при лечении генитальных бородавок. Показано повышение клинической эффективности с 41 до 94% при сочетанном применении изопринозина по 1000 мг 3 раза в сутки в течение 28 дней и методов деструктивного воздействия [16].

Согласно инструкции по применению при папилломавирусной инфекции, изопринозин назначается по 500 мг 3 раза в сутки; детям с 3 лет — по 250 мг на 5 кг/массы тела 3—4 раза в сутки в течение 14—28 дней в качестве монотерапии. При рецидивирующих остроконечных кондиломах препарат принимают по аналогичной схеме в качестве монотерапии или в комбинации с деструктивными методами лечения в течение 14—28 сут с повторными трехкратными курсами с интервалом 1 мес.

Таким образом, учитывая спектр терапевтических эффектов иммуномодулирующих препаратов (иммуностимулирующее, противовирусное), многолетний опыт применения, хорошее сочетание с другими этиотропными средствами можно считать обоснованным включение их в комплексную терапию папилломавирусной инфекции, в том числе для лечения и профилактики рецидивов аногенитальных кондилом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зильбер Л.А.* Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей. М 1946.
2. National Cancer Institute. Cervical cancer physician data query (PDQ) prevention (health professional version) (online). Available from URL: http:// cancer.gov. (Accessed 2006, Apr 5).
3. *Харпер Д.* Вакцины против вируса папилломы человека для профилактики рака шейки матки: обзор исследований Фазы II и III. Therapy 2008; 5: 3: 1—12.
4. *Васильев М.М., Богатырева И.И., Котова Л.К.* Современные аспекты папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. М 1999; 28.
5. *Shanley J.D.* Papillomavirus. Emedicine 2007.
6. *Киселев В.И., Киселев О.И.* Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. СПб—М: Роза мира 2003.
7. *Phelps M.A., Barnes J.A., Loba D.C.* Human papillomavirus: molecular targets and prospects for antiviral therapy. Int Antiviral News 1999; 7: 4.
8. *Jaeckel E., Manns M., Von Herrath M.* Viruses and diabetes. Ann N Y Acad Sci 2002; 958: 7—25.
9. *Бахидзе Е.В., Косников А.Г.* Патогенетическая неоднородность рака шейки матки. Вопр онкол 1996;2: 5: 45—51.
10. Иммуномодуляторы в России. Справочник. 2-е изд. Омск: Омская областная типография 2006; 432.
11. *Смирнов В.С., Сосюкин А.Е.* Применение тимогена в клинической практике. СПб: ФАРМиндекс 2003; 76.
12. *Земсков В.М.* Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов. Усп совр биол 1989; 107: 69—78.
13. *Родин А.Ю., Заклякова Т.Н.* Изопринозин в терапии доброкачественных заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека. Фарматека 2011; 6: 72—74.
14. *Кунгуров Н.В., Кузнецова Ю.Н., Горбунов А.П., Толстая А.И.* Комбинированный метод лечения ладонно-подошвенных бородавок. Фармакотерапия в дерматовенерологии 2011; 2: 62—69.
15. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М: Медлит 2004.
16. *Mohanty K.C., Scott C.S.* Immunotherapy of genital warts with inosin-pranobex (Immunovir): preliminary study. Gen Med 1986; 62: 352—355.