

doi: 10.17116/klinderma20146120-125

Папилломавирусная инфекция кожи: рациональный выбор наружной терапии

Т.А. БЕЛОУСОВА, М.В. ГОРЯЧКИНА¹

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, 119991

Human papillomavirus infection of the skin: the rational choice of topical treatment

T.A. BELOUSOVA, M.V. GORYACHKINA

The First Moscow Medical Sechenov University, Moscow, Russia, 119991

Представлены современные научные данные об эпидемиологии и клинических проявлениях папилломавирусной инфекции кожи. Приведен обзор методов физической и химической деструкции, которые применяют в современной клинической практике для лечения бородавок. Акцентировано внимание на методе химической деструкции с использованием аппликации препаратов с салициловой кислотой, как на наиболее эффективном, безопасном и доступном способе терапии бородавок. Приведены данные литературы и собственных исследований по эффективности и безопасности препарата Колломак в местной терапии бородавок.

Ключевые слова: ВПЧ, бородавки, современные клинико-эпидемиологические особенности, противовирусная терапия, раствор Колломак.

The current data on epidemiology and clinical manifestations of skin infections caused by human papillomavirus (HPV) are reported. Physical and chemical destruction methods used in current clinical practice to treat warts are reviewed. Special focus is placed on chemical destruction using medications containing salicylic acid as the most effective, safe, and available wart treatment method. The literature data and data from authors' own studies on effectiveness and safety of *Collomack* solution in topical wart treatment are reported.

Key words: HPV, warts, current clinico-epidemiological features, antiviral therapy, *Collomack* solution.

Бородавки представляют собой доброкачественную гиперплазию эпидермиса, вызванную вирусом папилломы человека (ВПЧ). Вирус был открыт в 1983 г. немецким вирусологом Н. Hausen, который установил его роль в возникновении ряда патологий кожи и слизистых оболочек, в том числе и рака шейки матки. В 2008 г. за это исследование ученый был удостоен Нобелевской премии по медицине. По статистическим отчетам ВОЗ заболеваемость ВПЧ-инфекцией за последние 10 лет увеличилась более чем в 10 раз. В США распространенность вульгарных бородавок составляет 8 на 1000 населения, причем чаще это заболевание встречается у мужчин. По данным американских дерматологов [1], больные с бородавками составляют 4,7% среди всех дерматологических пациентов, обратившихся за медицинской помощью.

В отечественной клинической практике больные с бородавками составляют 6,4% от общего количества больных, обращающихся к дерматологу. Среди них подавляющее большинство (78%) составляют больные с подошвенными бородавками в возрасте от 17 лет и старше. Доля больных с вульгарны-

ми бородавками была значительно меньше (всего 9,7%), и они встречались в основном у детей. Плоские (1,9%) и нитевидные (0,3%) диагностировались у единичных больных [2].

В настоящее время идентифицировано более 200 типов ВПЧ, которые приводят к различным клиническим проявлениям в зависимости от локализации поражения и иммунного ответа пациента. ВПЧ проникает в кожу через небольшие трещины или мацерированные участки кожи. Клетками-мишенями являются базальные кератиноциты, куда попадает вирус, вызывая гиперпролиферацию. ВПЧ вызывает слабый иммунный ответ, обладает свойством «ускользнуть» от иммунного надзора, поэтому для излечения от бородавок требуется длительный период времени: месяцы и годы. Именно индивидуальными вариациями клеточного иммунитета объясняется разница в тяжести течения бородавок и длительности их существования. У пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита и лимфомами, получающих иммуносупрессивную терапию, бородавки появляются в больших количествах и существуют длительно. У большинства детей бородав-

ки спонтанно регрессируют в течение 2 лет. Выделяют вульгарные бородавки (*Verruca vulgaris*), которые возникают при инфицировании кожи вирусом ВПЧ типа 2, 4, 27 и 29; плоские бородавки (*Verruca plana*), вызываемые ВПЧ типа 3, 10, 28 и 41; подошвенные бородавки (*Verruca plantaris*), вызываемые вирусом 1, 2 и 4 типа [3].

Бородавки являются наиболее часто встречающейся патологией, вызываемой ВПЧ на коже. По данным литературы [4], на их долю приходится около 70% среди всех кожных проявлений ВПЧ. Они проявляются папулами и бляшками, нередко покрыты гиперкератотическими наслоениями, особенно в местах активного механического воздействия на кожу. Наиболее часто локализуются на кистях, реже на лице и коленях (рис. 1). Пик заболеваемости отмечается в детском возрасте, преимущественно школьном: бородавки регистрируются у 20% детей младшего и среднего школьного возраста, после 25 лет встречаются значительно реже. Инфицирование происходит при прямом контакте с больным или через контаминированные предметы: игрушки, школьные принадлежности, пол в бассейнах, душевых, спортивных залах. Перенос инфекции возможен, особенно на лицо, путем аутоинокуляции. При использовании инфицированных вирусом папилломы человека маникюрных принадлежностей возникают околоногтевые бородавки. Вовлечение в патологический процесс ногтевого ложа матрикса может привести к развитию ониходистрофий. Разновидностью вульгарных бородавок являются нитевидные бородавки. Они возникают у детей, как правило, на лице вокруг глаз и на веках, на носу по периметру ноздрей, вокруг губ, на шее, в кожных складках; представляют собой удлиненные ороговевающие папулы на тонкой ножке, располагающиеся в виде групп.

Плоские бородавки представляют собой четко ограниченные телесные, розоватые или светло-коричневые плоские папулы с гладкой поверхностью размером от 2 до 5 мм, которые локализуются обычно на лице, тыле кистей, реже на других участках верхних и нижних конечностей (рис. 2). На их долю, по данным литературы [5], приходится 4% среди всех видов бородавок; они встречаются в любом возрасте, однако чаще болеют дети и молодые женщины с тонкой нежной кожей. Могут возникать после косметологических процедур, эпиляции. Распространению высыпаний способствует бритье.

Подошвенные бородавки на начальном этапе выглядят мелкими блестящими папулами с четкими границами, впоследствии приобретают вид ороговевающих бляшек с грубой неровной поверхностью. Кожный рисунок на поверхности бородавок искажен или отсутствует, на этом фоне видны мелкие черно-коричневые точки — тромбированные капилляры. Локализуются в области проекции голо-



Рис. 1. Вульгарные бородавки кистей.



Рис. 2. Подошвенные бородавки.

вок плюсневых костей, пятки, подушечек пальцев, других опорных участков стопы (рис. 3). Как правило, встречаются 3—6 бородавок и более, мелкие могут сливаться с образованием «мозаичной» бородавки. Отличительной особенностью этого типа бородавок является болезненность при пальпации и механическом давлении. На долю подошвенных бородавок приходится 30% от всех видов; они наиболее часто возникают у подростков и молодежи [4, 5].

В большинстве случаев терапия бородавок направлена на локальную деструкцию поврежденного вирусом эпителия, способствующую эрадикации вируса. В зависимости от вида воздействия их делят на методы физической и химической деструкции [6—9].

Физические методы

Электро-радиохирургические (коагуляторы, радионож, радиоскальпели, ЭХВЧ-аппараты). Их эффект связан с воздействием на новообразование электрического тока различных частот (интервал от 600 кГц до 5 мГц). Так как эти частоты в некоторых



Рис. 3. Плоские бородавки на голенях.

приборах совпадают с диапазоном радиоволн, нередко используется термин «радиохирургическая терапия». Данные методики требуют обезболивания, длительного заживления, порой сопровождаются рубцеванием, ограничивают физическую активность. Также необходимо предупреждение папилломатоза гортани у медицинских работников (путем использования защитных масок, вакуум-экстракции дыма). Эффективность лечения составляет 60–95%.

Лазертерапия (неодимовый, CO_2 , диодный инфракрасный лазер). Данные методики также требуют обезболивания, длительного заживления, ограничения физической активности. Неодимовый лазер обладает лучшим гемостатическим эффектом, а углекислый меньше повреждает ткани. Кроме физического воздействия, лазеры оказывают токсическое влияние на ВПЧ. Эффективность лазеродеструкции составляет около 60–95%, однако для данного метода характерен высокий риск рецидивирования — 4–22%.

Криотерапия (в основном используют жидкий азот, а также окись азота и диоксид углерода). Не требует анестезии, наиболее часто используется в детской практике. Криотерапию можно проводить в режиме замораживания (10–120 с) или последовательного замораживания и оттаивания (не менее двух циклов). При необходимости процедуру криодеструкции можно проводить несколько раз со средним интервалом в 1 нед. Эффективность метода составляет 69–90%, уровень рецидивирования — 10–15%.

Хирургическое иссечение. В клинической практике фактически не применяется. Клиническая эффективность — до 91%, однако нередко происходит рецидивирование новообразований.

К химическим методам лечения относят ниже следующие:

Подорожник — смола, полученная из растений и оказывающая цитотоксическое действие. Обычно

применяют 10–25% раствор в амбулаторных условиях 1–2 раза в неделю на протяжении не более 5 нед.

Ферезол — смесь фенола (60%) и трикрезола (40%). Его применение целесообразно в медицинских учреждениях, поскольку его механизмом действия служит химический ожог. Обработку бородавок проводят 1 раз в неделю, при этом всегда существует риск недолечивания или излишне глубокого и обширного воздействия вплоть до образования обширных рубцов.

Система КριοФарма (смесь диметилового эфира и пропана) является средством криотерапии (уничтожение вируса и удаление бородавки путем их замораживания). В большинстве случаев достаточно нанести препарат один раз. Обыкновенные бородавки, как правило, пропадают через 10–14 дней после обработки системой КριοФарма. Для удаления бородавок среднего размера, застарелых и подошвенных бородавок может потребоваться 2–3 сеанса терапии. Метод имеет ряд противопоказаний (дети в возрасте до 4 лет, пациенты с сахарным диабетом, беременные и кормящие). Не следует применять систему на участках с чувствительной кожей. Также существует риск недолечивания или излишне глубокого и обширного воздействия вплоть до образования рубцов.

Обкалывание препаратом α -интерферона, например, в разовой дозе 1000 млн Ед по 500 млн Ед в очаг курсом 10 процедур (через день). Методика характеризуется дороговизной и сопровождается болезненностью при проведении процедуры, порой требует применения дополнительных (хирургических или медикаментозных) методов терапии.

Применение кислот, содержащихся в различных готовых аптечных препаратах и предназначенных для домашнего использования, но только после консультации с врачом. Наиболее эффективными, безопасными и простыми в использовании являются препараты, содержащие молочную и салициловую кислоты. Эффективность лекарственных средств, содержащих эти кислоты, достигает 60–75%.

Было проведено исследование базы данных Кокрейна (Cochrane Database) с целью изучения эффективности существующих методов лечения негенитальных бородавок. Анализировались только рандомизированные исследования у иммунокомпетентных пациентов. Критериям исследования соответствовали 52 наблюдения. В 17 из них индекс излечения по сравнению с плацебо составил 30% по истечении 10 нед. Наиболее эффективной оказалась салициловая кислота (в 6 плацебо-контролируемых исследованиях): индекс излечения составил 75% в противоположность 48% в контрольной группе [10].

Таким образом, в современной клинической практике методы химической деструкции с использованием аппликации сильных кератолитиков для

лечения вульгарных и подошвенных бородавок являются наиболее эффективными, безопасными и доступными. Они могут активно применяться самостоятельно пациентами под контролем врача.

Одним из наиболее известных безрецептурных кератолитических препаратов, содержащих салициловую кислоту, представленных на российском фармацевтическом рынке, является препарат *Колломак* в виде раствора. *Колломак* — это многокомпонентный препарат, в состав которого, помимо 2,0 г салициловой кислоты, входят 0,5 г молочной кислоты и 0,2 г полидоканола, являющегося эмульгатором. Кроме того, препарат содержит специальные наполнители: пленкообразующее вещество (этилцеллюлоза 5,5%), пластификатор (дибутилфталат 1%), растворители (ацетон 6,65%). Салициловая кислота оказывает кератолитическое действие, обладает слабой противомикробной активностью. Молочная кислота способствует химической деструкции бородавок, полидоканол вызывает склерозирование и облитерацию мелких вен и артерий в месте нанесения [11].

Средство наносит с помощью кисточки аппликатора на бородавку 1—2 раза в сутки. Длительность лечения устанавливает врач в зависимости от размера, количества образований, ответа на проводимую терапию. При подошвенных бородавках теплая ножная ванна перед нанесением раствора усиливает терапевтический эффект. Для взрослых максимальная доза *Колломака* составляет 10 мл/сут, что соответствует 2 г салициловой кислоты; для детей — 1 мл/сут, что соответствует 0,2 г салициловой кислоты. Не рекомендуется превышать эту дозу и обрабатывать несколько участков кожи одновременно. При беременности применение *Колломака* допустимо только при нанесении его на ограниченную поверхность (не более 5 см²). При использовании препарата в максимальной суточной дозе у взрослых и детей (с 2-летнего возраста) длительность лечения не должна превышать 1 нед [11, 12].

В ряде клинических исследований была доказана эффективность *Колломака* при лечении вульгарных и подошвенных бородавок. Ю.С. Цветаева и соавт. [13] применяли средство у 96 пациентов (46 женщин, 50 мужчин) в возрасте от 17 до 34 лет с множественными остроконечными кондиломами (например, на головке полового члена, клитора, промежности, перианальной области) и вульгарными бородавками различной локализации. Часть пациентов ($n=54$) ранее имели неудачный опыт лечения деструктивными методами с применением фerezола, солкодерма, трихлоруксусной кислоты: у больных возникали рецидивы бородавок и кондилом, а также формировались рубцы и поствоспалительная пигментация. Лечение проводили путем нанесения раствора препарата *Колломак* строго на высыпания 2 раза в сутки в течение 3—5 дней. Для

предупреждения деструктивного действия на окружающую здоровую слизистую оболочку в области локализации кондилом ее защищали (путем нанесения вазелина). При необходимости для полного удаления крупных образований через 1 нед курс повторяли. Средняя продолжительность лечения вульгарных бородавок и кондилом составила 3—4 дня. С полным клиническим излечением терапию закончили 90% больных. Побочных эффектов отмечено не было. Авторы делают выводы о том, что *Колломак* можно считать эффективным и безопасным препаратом для лечения остроконечных кондилом и бородавок.

В другом исследовании, проведенном Н.Н. Потекаевым и Е.А. Шульгиной [6, 13], под наблюдением находились 34 больных с множественными остроконечными кондиломами аногенитальной локализации, а также 16 пациентов с вульгарными и подошвенными бородавками. Раствор *Колломак* наносили на область основания кондиломы или бородавки 2 раза в сутки в течение 3—5 дней. Для предупреждения раздражающего влияния препарата на окружающую здоровую кожу или слизистую оболочку вокруг образования наносили цинковую пасту. В результате одного курса терапии полное исчезновение кондилом и бородавок наблюдали у 34 (86%) пациентов. Повторный курс лечения через 7—10 дней позволил подвергнуть окончательной деструкции оставшиеся образования. Больные переносили лечение хорошо. Побочных эффектов, плохой переносимости препарата выявлено не было. Авторы заключают, что *Колломак* является надежным средством для лечения остроконечных кондилом и бородавок. Удобная форма выпуска, простота в использовании, безопасность применения и высокая эффективность позволяют рекомендовать этот препарат к широкому применению в дерматовенерологии и косметологии.

Г.И. Мавров и А.Е. Нагорный [6] изучали эффективность и безопасность комплексной терапии препаратами *Колломак* и Кагоцел у 38 пациентов в возрасте от 19 до 44 лет с остроконечными кондиломами половых органов. *Колломак* наносили специальным аппликатором ежедневно 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 3 дней. Затем на 4—7-е сутки делали перерыв, а далее при необходимости лечение продолжали. В качестве иммуномодулятора применяли препарат кагоцел по 2 таблетки 3 раза в день на протяжении 5 сут, а затем по 1 таблетке 3 раза в день также в течение 5 сут. Сразу после завершения терапии полное клиническое выздоровление отмечено у 36 (94,7%) человек. Наблюдение пациентов в течение года показало, что рецидив кондиломатозных высыпаний в первый год после лечения отмечен лишь у 5 (13,2%) больных. Нежелательные побочные эффекты и аллергические реакции на прием кагоцела и *Колломака* не наблюдались.

Нами также были исследованы эффективность и безопасность препарата *Колломак* у 25 пациентов (14 мужчин и 11 женщин) с ВПЧ-инфекцией в возрасте от 19 до 55 лет. Из них у 9 больных были остроконечные кондиломы в области мошонки, крайней плоти, промежности и клитора, перианальной области; у 10 диагностированы подошвенные бородавки, а у 6 — вульгарные, локализирующиеся в области ладоней и пальцев кистей. У 3 пациентов с остроконечными кондиломами и у 2 с подошвенными бородавками имелся неудачный опыт удаления образований с помощью CO₂-лазера с последующим рецидивом. Троице пациентам с вульгарными бородавками ранее проводили обкалывание очагов интерфероном с последующей криодеструкцией, однако после проведенной терапии появились новые элементы в большем количестве. И наконец, 2 пациента с подошвенными бородавками самостоятельно использовали фerezол, в результате чего на местах применения средства образовались рубцы, вокруг которых появились новые бородавки.

Пациентам с остроконечными кондиломами препарат наносили специальным аппликатором 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 3—5 сут. Далее делали 7-дневный перерыв и при необходимости курс повторяли в течение 3—5 дней. Для предупреждения негативного влияния препарата на окружающую интактную кожу или слизистую оболочку вокруг образований наносили цинковую пасту. Пациентам с вульгарными бородавками применяли раствор *Колломак* 2 раза в сутки в течение 10—14 дней (в зависимости от размера и количества образований).

Пациенты с подошвенными бородавками использовали *Колломак* в сочетании с гелем панавир по следующей схеме: утром наносили панавир-гель на очаги поражения, вечером после теплой ножной ванночки с морской солью — *Колломак* на бородавки. Курс терапии у пациентов колебался от 20 до 40 дней.

Всем пациентам также был назначен противовирусный препарат изопринозин по 2 таблетки

3 раза в день сроком от 14 до 21 дня (в зависимости от распространенности патологического процесса).

Наиболее активно регрессировали остроконечные кондиломы, в особенности в области крайней плоти и клитора. Одного курса терапии было достаточно 4 из 9 пациентов. В результате лечения у всех больных было достигнуто клиническое выздоровление. Вульгарные бородавки исчезали медленнее — в среднем регресс образований происходил на 17-й день лечения, а быстрее всего — мелкие (не более 0,2 см) образования в области пальцев (околоногтевые и ладонные бородавки разрешались, как правило, на 21-й день терапии). Наиболее торпидны к лечению были подошвенные бородавки, особенно множественные, локализирующиеся в области обеих стоп — их регресс происходил через 30—40 дней.

После проведенной терапии у 14 из 16 пациентов с бородавками наблюдалось клиническое излечение с полным регрессом образований. Рецидивов за 4-месячный срок наблюдения отмечено не было. У 2 пациентов с подошвенными бородавками из-за нерегулярно проводимой терапии полного разрешения образований добиться не удалось. Аллергических реакций, побочных эффектов при использовании препаратов не наблюдалось. Незначительный зуд и эритема отмечались у двоих пациентов с вульгарными бородавками в начале терапии, однако эти симптомы со временем регрессировали и не требовали отмены препарата.

Таким образом, препарат *Колломак* является высокоэффективным и безопасным лекарственным средством для лечения остроконечных кондилом, вульгарных и подошвенных бородавок. Лечение *Колломаком* не требует обезболивания, использования дорогостоящей аппаратуры и может проводиться пациентом самостоятельно, но под обязательным врачебным контролем. Эффективность терапии при хорошей переносимости составляет больше 90%. Положительный опыт применения препарата позволяет активно рекомендовать его для использования в дерматовенерологической и косметологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерматология Фицпатрика в клинической практике 2012; 1.
2. Белоусова Т.А., Горячкина М.В., Савенков В.В., Осипова К.В. ВПЧ-ассоциированные заболевания кожи: клинико-терапевтические аспекты. Дерматология 2011; 1: 15—20 (приложение к журн. Consilium Medicum).
3. Молочков И.А., Киселев В.И., Рудых И.В. и др. Папилломавирусная инфекция — клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. М 2005.
4. Кэйн К., Лио П., Стратигос А., Джонсон Р. Детская дерматология. Цветной атлас и справочник. Пер. с англ. М 2011.
5. Хэбиф Т.П. Кожные болезни. Диагностика и лечение. Пер. с англ. 2-е изд. 2006.
6. Мавров Г.И., Щербакова Ю.В., Чинюв Г.П., Нагорный А.Е. Методы диагностики и лечения поражений кожи, вызванных вирусом папилломы человека. Оригинальный доклад 2010; 2: 48: 57—58.
7. Беллев В.В., Цветаева Ю.С. Папилломавирусная инфекция (бородавки): аспекты клиники и лечения. Клин дерматол венерол 2011; 5: 97—99.
8. Rocky Bacelieri, Sandra Marchese Johnson. Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy. Am Family Phys 2005.
9. <http://www.aafp.org/online/en/home/publications/journals/afp/afpsort.html>
10. Fox P.A., Tung M.Y. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations. Am J Clin Dermatol 2005; 6: 6: 365—381.
11. <http://medi.ru/Doc/g2903.htm>
12. Беллев В.В., Мясников Л.Л. Подошвенные, плоские, вульгарные бородавки: современные подходы к лечению. Клин дерматол венерол 2012; 6: 55—58.
13. Цветаева Ю.С., Кононова Е.В., Крокина О.В., Беллев В.В. Современные возможности терапии остроконечных кондилом и бородавок. Клин дерматол венерол 2011; 6: 44—46.