

© С. В. Ключарёва, 2015
УДК 616.5-006.52-085

С. В. Ключарёва

докт. мед. наук

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Современные алгоритмы терапии аногенитальных бородавок

В статье представлены современные взгляды на эпидемиологию, этиологию, патогенез, клиническую картину, диагностику, терапию и профилактику остроконечных кондилом. Проведено комбинированное лечение аногенитальных бородавок с применением иммуномодулятора имихимода и лазерной терапии у 71 пациента (42 мужчины, 29 женщин), клиническое излечение достигнуто у 68 (92 %) пациентов.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, вирус папилломы человека, остроконечные кондиломы, эпидемиология, иммунология, имихимод (Кераворт)

В последние годы в Российской Федерации, а также в ряде других стран отмечается высокая распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) с тенденцией к росту заболеваемости. Диагностика, лечение и профилактика этой инфекции становится одной из приоритетных задач в медицине среди врачей различного профиля.

Необходимо отметить, что остроконечные кондиломы (аногенитальные бородавки) являются наиболее распространенными из аногенитальной ВПЧ-инфекции. Они встречаются у 1–2 % сексуально активного населения США, в Северной Америке существуют данные о 100 случаях на 100 тыс. населения [1, 2]. В России аногенитальные бородавки регистрируют как инфекции, передаваемые половым путем. Уровень официальной регистрации аногенитальных бородавок в России — около 35 случаев на 100 тыс. населения в последние годы — существенно отличается от истинной распространенности ВПЧ-инфекции [3, 4].

В настоящее время доказана ведущая роль онкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) в этиопатогенезе злокачественных новообразований аногенитальной области, в том числе рака шейки матки, рака полового члена, рака уретры.

Одной из особенностей ПВИ является значительное число разнообразных клинических форм и проявлений. Исследователи доказали, что у 60–85 % людей, у которых половые партнеры заражены вирусом и имеют аногенитальные бо-

родавки, в течение некоторого времени (от 6 нед до 8 мес) также развиваются аногенитальные бородавки, что доказывает высокую заразность тех подтипов ВПЧ, которые являются причиной развития остроконечных кондилом [5, 6].

Несмотря на широкие возможности диагностики заболевания, нередко пациенты обращаются к специалистам с длительным сроком манифестации заболевания. Это связано, в том числе, с широким распространением субклинических и бессимптомных форм ПВИ, диагностика которых, порой, затруднительна.

Это вполне закономерно объясняется многочисленностью ВПЧ, насчитывающего более 100 серотипов, его видо- и тканеспецифичностью, особенностями жизненного цикла вириона и характером его взаимодействия с клетками-мишенями, обуславливающими значительное многообразие клинических проявлений ПВИ, вариабельность ее исхода и прогноза.

Отсутствие цитопатических свойств и виремии, топография очага поражения, обусловленная тропизмом ВПЧ к базальным эпидермоцитам, способность синтезировать им белков к инактивации и нейтрализации противовирусной активности интерферона и факторов ее регуляции создают объективные трудности выявления ПВИ, особенно на раннем доклиническом этапе, а также в период ликвидации манифестных проявлений заболевания на фоне лечения [7, 8].

Этим определяется относительное несовершенство способов первичной диагностики и мониторинга заболевания, а также объясняется недостаточная эффективность традиционных методов его терапии.

Вместе с тем, чрезвычайно высокая распространенность ПВИ, поражающей до 1/2 насе-

ления планеты, высокая контагиозность ВПЧ-инфекции, в большинстве случаев приобретаемой уже в результате разового полового контакта, склонность к персистенции, играющей ключевую роль в развитии интраэпителиальной дисплазии и выступающей в качестве пускового механизма неопластической трансформации эпителия гениталий, определяют медицинскую и социальную значимость дальнейшего изучения эпидемиологии, клинической картины и терапии ПВИ, заставляют искать новые пути решения проблемы диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний, приобретающей особое звучание в свете реализации национального проекта «Здоровье» [9].

ПВИ ассоциирована с ВПЧ 5-, 6-, 11-, 16-, 18-, 31-, 33-го типа. Генитальные бородавки обычно ассоциируются с ВПЧ низкого онкогенного риска 6-го и 11-го типа, но чаще всего (80 %) с ВПЧ 6-го типа. По данным СПб ГУЗ ГКВД, заболеваемость остроконечными кондиломами возрастает ежегодно на 5 %. Считается, что остроконечные кондиломы чаще встречаются у молодых людей, реже у пожилых, и лишь в исключительных случаях — у детей. По нашим данным, частота встречаемости остроконечных кондилом максимальна в возрасте 18–29 лет (49,9 ‰), тогда как среди лиц 60–69 лет она составляет 4,6 ‰, а у детей 7–11 лет — только 0,91 ‰ (рис. 1). Пути инфицирования — прямой контактный (прежде всего, половой), непрямой (через предметы общего пользования). Практически в каждом случае удается связать начало заболевания с половым контактом. Отсюда и стандартные локализации данного новообразования — кожа наружных половых органов, пахово-бедренные, межъягодичная, подъягодичные складки, перианальная зона. Однако теоретически возможны любые локализации остроконечных кондилом, поскольку

благоприятствующими их развитию условиями, как и в случае с бородавками, являются микротравмы, гипергидроз, иммунодефицит и пр. Так, и в клинической практике, и при целевых осмотрах нами неоднократно обнаруживались остроконечные кондиломы на слизистой оболочке полости рта, носа, конъюнктиве глаз, на коже лица, груди, в подмышечных впадинах и т. п., причем экстрагенитальные локализации остроконечных кондилом наблюдали, в основном, у детей и лиц преклонного возраста.

Клинические типы остроконечных кондилом: более распространены гиперпластический (папилломатозный) > 30 %, сидячий (папулезный) ≈ 20 % и смешанный > 25 %. Для остроконечных кондилом веррукозного типа, встречающихся реже (≈ 15 % случаев), характерно экстрагенитальное расположение (паховые складки, промежность, аноректальная зона и пр.) либо внутренняя локализация (шейка матки, мочевого пузыря, уретра). В этих областях остроконечные кондиломы приобретают плоскую форму. Кроме того, отличительной их особенностью является выраженный эндофитный рост.

Несмотря на множество вариантов консервативного и инвазивного лечения ПВИ и ВПЧ-индуцированного папилломатоза, эффективность большинства существующих методик недостаточна высока. Частота рецидивов заболевания у пациентов, прошедших курс лечения, остается высокой, достигая 50–90 %.

В настоящее время для лечения остроконечных кондилом стали применять наружно препарат 5 % крем имихимод (Кераворт) — единственный наружный препарат, который влияет на репродукцию ВПЧ, воздействуя на клетки иммунной системы. Модификатор иммунного ответа — препарат «Кераворт» (гетероциклический амин) применяют для лечения остроконечных кондилом, он стимулирует моноциты, макрофаги и кератиноциты через индукцию интерферона-альфа, *TNF-α* и интерлейкинов. Характерной особенностью препарата является снижение частоты рецидивов заболевания, поскольку элиминация ВПЧ происходит опосредованно. Применение Кераворта повышает уровень комфорта и комплаентности пациента, а также дополнительно стимулирует пациента к лечению. Использование этого препарата безопасно,



Рис. 1. Возрастная динамика частоты встречаемости остроконечных кондилом



Рис. 2. Алгоритмы терапии пациентов с остроконечными кондиломами; а–г — объяснение в тексте (Ключарёва С. В. Санкт-Петербургские дерматологические чтения: Материалы VIII Российской научно-практической конференции. МОО «Человек и его здоровье». СПб., 2014. С. 129)

до 70 % пациентов отмечают хорошо переносимые местные воспалительные явления в тот или иной момент терапии [10]. Крем имихимод (Кераворт) является существенным дополнением к имеющемуся арсеналу средств терапии аногенитальных бородавок. Последние отечественные и зарубежные клинические руководства при лечении ИППП также рекомендуют использовать имихимод пациентам для самостоятельной терапии аногенитальных бородавок [10].

Цель работы — сравнительная оценка клинической эффективности 5 % крема имихимод для наружной монотерапии остроконечных кондилом и после эпителизации удаленных остроконечных кондилом аппаратным методом (СО₂, лазеры на парах меди).

Материалы и методы

Обследовали 71 пациента (42 мужчины, 29 женщин) с диагнозом первичной либо рецидивной ПВИ с давностью заболевания 10–24 мес и клиническими проявлениями болезни в виде единичных, множественных, изолированных и сливных экзофитных ПВЧ-индуцированных новообразований от 2 до 10 мм, при этом 26,5 % больных отмечали в анамнезе прохождение курса лечения по поводу остроконечных кондилом не менее чем за 1 год до обращения, в том числе и лазерными технологиями. 1-й группе (39 пациентам) наружно на патологические очаги назначали 5 % крем имихимод, который наносили на все наружные бородавки на ночь 3 раза в неделю в течение 12 нед или до исчез-

новения всех подвергавшихся лечению бородавок. Во 2-й группе (32 пациентам) применяли лазерную деструкцию остроконечных кондилом, эпителизация происходила в течение 5–7 дней, после чего наружно назначали 5 % крем имихимод по той же схеме, но в течение 8 нед.

Кроме того, нами был разработан алгоритм лечения пациентов с остроконечными кондиломами, который учитывал начало заболевания, объем патологических очагов, способ их удаления и дальнейшие рекомендации для предотвращения рецидивов заболевания (рис. 2).

- При первом появлении остроконечных кондилом (одиночные) рекомендована терапия в домашних условиях кремом Кераворт (см. рис. 2, а).
- При немногочисленных небольших остроконечных кондиломах рекомендована терапия в домашних условиях кремом Кераворт или, в качестве альтернативы, в клинике аппаратными методами (лазер), затем обработка кремом Кераворт вокруг удаленных кондилом (до 1 мес) и на область эпителизации на 5–7-й день (см. рис. 2, б).
- При многочисленных, разных по форме остроконечных кондиломах рекомендован пошаговый алгоритм терапии: 1-й шаг — в клинике: удаление крупных остроконечных кондилом аппаратными методами (лазер); 2-й шаг — продолжаем терапию в домашних условиях кремом Кераворт: вокруг удаленных кондилом (до 1 мес) и на область эпителизации на 5–7-й день, а также обработка более мелких остроко-

нечных кондилом, не подвергшихся удалению (см. рис. 2, в).

- При сливающихся остроконечных кондиломах, занимающих большую площадь (срастаются в большие бляшки, вегетации) рекомендован трехшаговый алгоритм: 1-й шаг — сначала терапия в домашних условиях кремом Кераворт 2–3 нед; 2-й шаг — терапия в клинике аппаратными методами (лазер); 3-й шаг — продолжаем терапию в домашних условиях кремом Кераворт — вокруг удаленных кондилом (до 1 мес) и на область эпителизации на 5–7-й день (см. рис. 2, г).

Основные параметры оценки — число пациентов, отметивших исчезновение всех бородавок, имевшихся на момент начала исследования, а также уровень рецидивирования бородавок; кроме того, оценивали уменьшение площади поражения бородавками, время до полного исчезновения бородавок, а также частоту и выраженность побочных реакций.

Результаты и обсуждение

18 (46,2 %) пациентов 1-й группы отметили исчезновение всех исходных бородавок, на которые наносили крем в течение первых 4 нед лечения, у остальных кондиломы прошли

к 8-й неделе, но терапия была продолжена до полного выздоровления (12 нед). Наблюдение за пациентами обеих групп продолжали до 4 мес.

Рецидив отметили 2 (5 %) пациента из 1-й группы и 1 (3 %) — из 2-й. Наиболее частой побочной реакцией после применения 5 % крема имихимод была местная эритема, но у большинства пациентов в каждой группе не было местных воспалительных реакций или их выраженность была незначительной.

Выводы

5 % крем имихимод (Кераворт) является эффективным и безопасным средством самостоятельной терапии наружных аногенитальных бородавок при использовании 3 раза в неделю на ночь. Отмечена очень низкая частота рецидивов.

Таким образом, 5 % крем имихимод (Кераворт) эффективен при применении как у мужчин, так и у женщин, это препарат выбора как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими методами абляции (удаления).

Кераворт (имихимод) — иммуномодулирующее средство местного действия в патогенетической терапии остроконечных кондилом, с самой низкой частотой рецидивов и по доступной цене.

Литература

1. Gormley R., Kovarik C. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host // J. Amer. Acad. Dermatol. 2012. Vol. 6. P. 867–880.
2. Кацамбас А. Д., Лотти Т. М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 8–9
3. Молочков В. А., Киселев В. И., Рудых И. В. и др. Папилломавирусная инфекция. М.: Мириада Вива, 2008.
4. Дубенский В. В. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции и методы лечения // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2001. № 1 С. 51–56.
5. Georgala S., Katoulis A. C., Befon A. et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial // VJOG. 2006. Vol. 113 (9). P. 91.
6. Кубанов А. А. Комплексная иммунологическая и молекулярная диагностика папилломавирусной инфекции у больных и определение формирования злокачественной трансформации эпителиальных тканей: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2005.
7. Рахматулина М. Р. Новые возможности комплексной терапии аногенитальной папилломавирусной инфекции // Вестн. дерматол. и венерол. 2011. № 2. С. 79–84.
8. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
9. Прилепская В. Н., Костава М. Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции // Рос. мед. журн. 2009. № 17 (1). с. 16–19.
10. Рахматулина М. Р., Кубанов А. А., Самцов А. В. и др. Клиническая эффективность, безопасность и переносимость крема Кераворт (имихимод) в терапии аногенитальных бородавок // Вестн. дерматол. и венерол. 2015. № 1. С. 126–130.

S. V. Klyuchareva

Mechnikov Northwest State Medical University, St. Petersburg

Modern algorithms for treatment of anogenital warts

The article deals with the abstract data related to the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics, treatment and prevention of pointed condyloma. The combined treatment of anogenital warts was applied using immuno-modulator imiquimod and laser in 71 patients (42 males and 29 females). The clinical recovery was achieved in 68 patients (92%).

Key words: immunology, sexually transmitted infections, Human papillomavirus, pointed condyloma, epidemiology, imiquimod (Keravort)