

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Г.И. Мавров, Ю.В. Щербакова, Г.П. Чинов, А.Е. Нагорный

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», г. Харьков
Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского
МЗ Украины, г. Симферополь
ГУ «Институт урологии АМН Украины», г. Киев

Резюме. *Инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), относятся к наиболее распространенным в мире инфекционным заболеваниям. ВПЧ вызывает целый ряд заболеваний кожи и слизистых, повышает риск рака шейки матки. При заболеваниях мочеполовой системы, связанных с ВПЧ, нарушаются показатели общего и местного иммунитета. Статья включает современные, обоснованные методы лечения. Данные приведены по результатам проведенных научных исследований, в результате которых предложен новый комплексный метод лечения остроконечных кондилом с использованием деструктивных средств и иммуномодулирующих средств («Колломак» та «Кагоцел»). Эффективность разработанной комплексной терапии составляет до 94,7%.*

Ключевые слова: *вирус папилломы человека, остроконечные кондиломы, комплексный метод лечения.*

ВВЕДЕНИЕ

Папилломавирусная инфекция человека (ПВИ), Human papillomavirus infection (HPV) – инфекционное заболевание кожи и слизистых оболочек, вызванное папилломавирусами (рис. 1).



Рис. 1. *Папиллома, вызванная вирусом папилломы человека*

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) принадлежат к роду А семейства Papovaviridae, являются мелкими, лишенными оболочки, ДНК-со-

держащими вирусами, которые реплицируются в ядрах клеток плоского эпителия. Геном ВПЧ представлен 2-хспиральной кольцевидно скрученной ДНК. До 88 % массы вириона составляют структурные белки (основной белок и 10 дополнительных полипептидов). Онкогенные возможности некоторых типов ВПЧ зависят от наличия в их геноме трансформированных генов, которые локализуются в участках E6 и E7 и кодируют онкопротеины, индуцируя тем самым immortalization и пролиферацию кератиноцитов путем взаимодействия с протеинами p53 и p105RB. «Отмена» процесса апоптоза ведет к злокачественной трансформации эпителиальных клеток, их пролиферации, нарушению кератинизации и атипии. Происходит нарушение механизмов супрессии неуправляемого деления клеток. ВПЧ видоспецифичны и тканеспецифичны. На сегодняшний день известно более 100 их серотипов с цифровым обозначением по хронологическому порядку открытия, причем 34 типа поражают мочеполовые органы и соответственно передаются при половых контактах [6]. По данным исследователей, до 20% различных форм рака у женщин и 10% у мужчин возникают в связи с предшествующим заражением папилломавирусом [1, 7].

Международная классификация болезней X пересмотра (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version for 2006) различает следующие заболевания, связанные с папилломавирусной инфекцией:

А 63.0 Аногенитальные (венерические) бородавки
 В 07.0 Вирусные бородавки: простые, вульгарные
 В 97.7 Папилломавирус, как причина болезней, классифицированных в других рубриках
 D 14.1 Ларингеальный папилломатоз
 D 29.0 Доброкачественные неоплазии мужских половых органов
 N 87.0 Неоплазии шейки матки
 Заболевания, вызываемые папилломавирусами, широко распространены. Традиционными органами-мишенями для ВПЧ являются кожные покровы и слизистые оболочки аноурогенитальной области и верхних дыхательных путей, реже - полости рта, пищевода, прямой кишки, конъюнктивы глаз (таблица 1).

Таблица 1

Типы папилломавируса и клинические проявления:

Тип вируса	Локализация, клинические проявления
1	Подошвенные бородавки
2	Вульгарные бородавки кисти и мозаичный тип подошвенных бородавок
3	Плоские бородавки; бородавчатая эпидермодисплазия
4	Ладонные и подошвенные бородавки гиперкератотического типа
5,10	Плоские бородавки; пятнистые поражения бородавчатой эпидермодисплазии (перерождающейся в злокачественную)
6,11	Генитальные бородавки; папилломы гортани
7	Папилломы мясников
8, 9,12	Бородавчатая эпидермодисплазия (перерождающаяся в злокачественную)
13	Очаговая гиперплазия полости рта
14,15	Бородавчатая эпидермодисплазия
16,18	Боуэнов папулез половых органов; рак шейки матки, плоскоклеточный рак полового члена

По онкогенной опасности для человека условно выделяют три группы типов папилломавирусов (таблица 2).

Таблица 2

Группы ВПЧ и вызываемые ими заболевания

Группа	Типы	Заболевания
Неонкогенные папилломавирусы	1,2,3,4,7, 10,28,41	Подошвенные, плоские, вульгарные бородавки
Онкогенные папилломавирусы низкого риска	5,6,7,8,11,12, 14,15,17,19,20, 21,22, 23,24,25, 42,43,44	Аногенитальные бородавки, ларингеальный папилломатоз, бородавчатая эпидермодисплазия, гигантская кондилома Бушке-Левенштейна
Онкогенные папилломавирусы высокого риска	16,18,31,33,35, 39,45,51,52,56, 58,59, 68	Бовеноидный папулез, Болезнь Боуэна, интраэпителиальная неоплазия шейки матки, плоскоклеточный рак полового члена

Неонкогенные папилломавирусы никогда не вызывают озлокачествление вызванного ими процесса. Онкогенные папилломавирусы низкого риска при определенных условиях (достаточно редко) могут вызвать озлокачествление. Онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска под влиянием различных факторов вызывают озлокачествление вызванного ими процесса и являются доказанным этиологическим фактором цервикального рака [1, 6, 13, 16, 18, 19].

По различным данным от 30 до 50 % сексуально активных женщин в разных странах инфицированы папилломавирусами, причем 75 % из них генотипами, ассоциированными с высоким риском развития раковых заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире вирусы папилломы человека вызывают до 500 000 новых случаев рака шейки матки и ежегодно около 240 000 женщин умирают от цервикального рака. Около 6 миллионов людей, ежегодно инфицируются новой ВПЧ инфекцией [6].

Инкубационный период от 3-х месяцев до нескольких лет. Заражение ВПЧ происходит после контакта с больным, а также вирусом-носителем, не имеющим клинических проявлений. Вероятен контактно-бытовой путь заражения ВПЧ, особенно

при наличии микроповреждений кожи. Также возможна аутоинокуляция при бритье, эпиляции, обкусывании ногтей и т.д. В случае выраженного иммунодефицита «обсеменение» бородавками может принимать системный характер. Основным путем заражения вирусами папилломы человека низкого и высокого онкогенных типов является половой путь заражения (включая орально-генитальные контакты и анальный секс). Проявлениям папилломо-вирусной инфекции аногенитальной локализации нередко в течение нескольких месяцев предшествуют негенитальные формы папиллом. Остроконечные кондиломы (ОК) передаются половым путем, в 65-70 % случаев их выявляют при обследовании обоих половых партнеров. Передача ВПЧ половому партнеру у гомосексуалистов встречается в 5-10 раз чаще, чем у гетеросексуалов. Доказано, что онкогенный фрагмент генома ВПЧ может присутствовать на сперматозоидах. Возможно заражение папилломавирусом новорожденных при родах, что является причиной возникновения ларингеального папилломатоза у детей и аногенитальных бородавок у младенцев [4, 6].

Аногенитальные бородавки (остроконечные кондиломы) являются лишь частью спектра поражений, вызываемых ВПЧ. Существуют субклинические и латентные формы инфекции, а так же ВПЧ-ассоциированные заболевания.

Бородавками болеют люди разного возраста, однако у детей чаще встречаются вульгарные и юношеские бородавки. Остроконечные кондиломы наблюдаются в основном в возрасте 16-30 лет и старше.

Факторами риска инфицирования ВПЧ являются:

- сексуальное поведение (раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров);
- наличие партнеров, имевших контакты с женщиной, болеющей раком шейки матки, с аногенитальными кондиломами;
- другие ИППП (хламидиоз, гонорея, трихомониаз, бактериальный вагиноз, сифилис, ВПГ, ВИЧ, цитомегаловирусная инфекция и т.д.);
- местные раздражители (выделения из влагалища, уретры, прямой кишки при различных патологических состояниях, мацерация, скопление смегмы и т.д.);
- дисбиотические состояния;
- молодой возраст (пик заболеваемости приходится на 3 десятилетие);
- курение, алкоголь;
- беременность;

- изменения иммунного статуса вследствие авитаминоза, избыточной инсоляции, атопического дерматита и т.д.;

- терапия сопутствующей патологии (онкологических заболеваний, состояний после трансплантации органов и т.д.) цитостатиками.

Обычные (вульгарные бородавки) составляют до 70 % всех кожных бородавок. Это плотные округлые папулы с неровной, ороговевшей поверхностью, телесного или желтовато-бурого цвета, обособленные беспорядочно расположенные или при сливании образующие крупный опухолевидный бугристый элемент (рис. 2, 3).

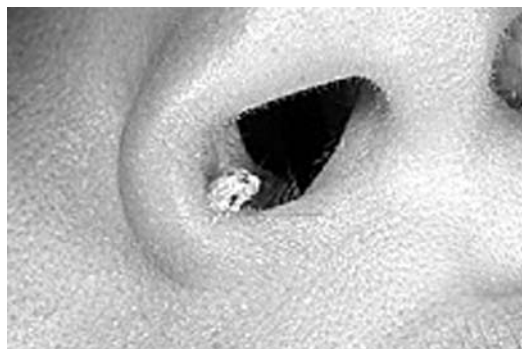


Рис. 2, 3. Обычные (вульгарные бородавки)

Патогномоничный признак – черно-коричневые точки, представляющие затромбированные капилляры. Локализация – легко травмируемые участки кожного покрова (кисти, пальцы рук), в области предплечий, лице, волосистой коже головы, редко – на слизистой полости рта. В области околоногтевых валиков бородавки имеют выраженные сосочковые разрастания. Подногтевые бородавки деформируют ногти, последние становятся плотными и болезненными.

Простые бородавки дифференцируют с контактиозным моллюском, старческой кератомой, бородавчатой формой красного плоского лишая, бородавчатым туберкулезом кожи, бородавчатым невусом, акрокератозом Гопфа. При локализации

на кончиках пальцев – с гломусной опухолью Барре-Массона.

Плоские или юношеские бородавки – плоские, четко отграниченные папулы с гладкой поверхностью, почти всегда множественные, часто линейные, сгруппированные и в виде больших «гроздьев», светло-коричневого, розового или цвета нормальной кожи (рисунок 4, 5). Локализация – лицо, тыльная поверхность кистей, голени, слизистой полости рта и гениталий.



Рис. 4, 5. Обычные (вульгарные бородавки)

Дифференциальный диагноз плоских бородавок проводят с сирингомой, болезнью Дарье, красным плоским лишаем, верруциформной эпидермодисплазией Левандовского-Лютца.

Подошвенные бородавки чаще встречаются у взрослых и молодых людей и составляют около 35% всех бородавок. Это твердые гиперкератотические разрастания, на грубой неровной поверхности которых видны тромбированные капилляры (рис. 6). Локализация – подошвы в проекции головок плюсневых костей, пятки, подушечки пальцев, другие опорные участки стопы.



Рис. 6. Подошвенные бородавки

Мелкие элементы могут сливаться с образованием «мозаичной» бородавки. Глубокая форма «мозаичных» бородавок, в отличие от поверхностной, отличается резкой болезненностью, проявляется в виде плотных, гиперкератотических образований или кратеровидных углублений, на дне которых можно различить папилломатозные выросты или тромбированные сосуды.

Дифференциальный диагноз подошвенной бородавки проводят с подошвенными мозолями. Последние обычно безболезненны или мало болезненны, имеют выраженный кожный рисунок, кожные гребни, пересекающие центр мозоли. Пальпация подошвенных бородавок вызывает сильную боль, при срезании элемента обнаруживается черно-точечная поверхность. Кроме того, подошвенные бородавки следует отличать от псориаза, микозов стоп, а также сифилитических папул.

Нитевидные бородавки (акрохорды) встречаются у 50% населения старше 50 лет. Удлиненные мягкие образования, диаметром до 5-6 мм, реже до 3 см и более, чаще всего локализуются на шее, в подкрыльцовых впадинах, в паховых областях, под молочными железами. Интенсивность окраски – от телесного до темно-коричневого цвета. Имеют склонность к аутоинокуляции, диссеминации, с образованием бахромчатых выростов на поверхности поражения, самопроизвольно не исчезают.

Чаще встречаются у женщин в климактерическом периоде, как проявление старения кожи. Появление также может быть связано с ожирением, сахарным диабетом, полипозом толстой кишки, в молодом возрасте – нарушением деятельности яичников, инфантилизмом.

Бородавчатая эпидермодисплазия (Верруциформная эпидермодисплазия Левандовского-Лютца) – это генерализованная вирусная инфекция, характеризуется высыпанием плоских бородавок светло-коричневого, розового или телесного

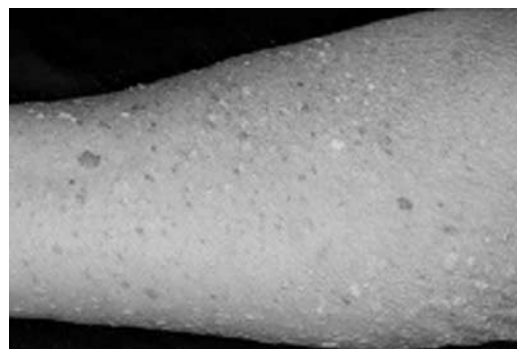


Рис. 6. Бородавчатая эпидермодисплазия (Верруциформная эпидермодисплазия Левандовского-Лютца)

цвета, которые могут сливаться, образуя крупные бляшки на кистях и стопах. При локализации на туловище высыпания напоминают отрубевидный лишай. В отдельных случаях возникают участки гиперкератоза, дисхромии, алопеция (рис. 6).

Заболевание часто семейное, рассматривается как редкий генодерматоз, предположительно ауто-сомно-рецессивного характера, возникающее обычно в детском возрасте.

Течение перманентное с высоким риском малигнизации. У 30% пациентов трансформация в злокачественные заболевания наступает на 3-4 десятилетия жизни на участках, подвергающихся инсоляции.

Клиническая картина и течение заболевания зависит от типа ВПЧ. При верруциформной эпидермодисплазии можно выделить до 15 типов ВПЧ, причем у одного больного можно обнаружить вирусы двух и более типов. Наиболее онкогенны ВПЧ-5, 8 и 14. В дальнейшем может развиваться болезнь Боуэна, плоско-клеточный рак кожи, реже – бовеноидные папулы.

Дифференциальную диагностику проводят с красным плоским лишаем, акрокератозом верруциформным Гопфа, болезнью Дарье.

За последние годы отмечен значительный рост заболеваемости **аноурогенитальными бородавками (остроконечные кондиломы (ОК))**, на долю которых приходится до 10% всех ИППП. Заболевание отличается высокой контагиозностью, обычно протекает доброкачественно, но описаны случаи малигнизации кондилом. Выделяют несколько клинико-морфологических типов проявлений ВПЧ в аногенитальной области: папиллярные разновидности кондилом с экзофитным ростом, плоские кондиломы (интраэпителиальные кондиломы с эндофитным ростом), а также гигантскую кондилому Бушке-Левенштейна. ОК обычно возникают в местах травматизации при половых контактах. При сочетании с другими ИППП остроконечные кондиломы бывают, как правило, больших размеров, имеют выраженную сосочковую поверхность, гиперемированы и «пронизаны» сосудами капиллярного типа. Особенно быстрый рост остроконечных кондилом отмечается у беременных. Слияние элементов в бляшки наблюдается у иммуносупрессивных пациентов и при сахарном диабете.

Клиническая картина. Остроконечные кондиломы с экзофитным ростом (классическая форма) вначале представляют собой маленькие плоские или сосочковые ограниченные узелки цвета нормальной кожи (или слизистой оболочки),

которые постепенно превращаются в нитевидные разрастания значительной величины, напоминающие по внешнему виду петушиный гребень или цветную капусту (рис. 7).



Рис. 7. Аноурогенитальные бородавки (остроконечные кондиломы)

Между сосочковыми разрастаниями скапливается экссудат, появляется мацерация, болезненность, неприятный запах. Сосочки состоят из рыхлой соединительной ткани, часто отечной и с выраженной воспалительной инфильтрацией, с центрально расположенными кровеносными сосудами. Каждый сосочек покрыт утолщенным многослойным плоским эпителием, с признаками паракератоза, акантоза и гиперплазией клеток базального слоя.

Локализация в основном в местах возможной мацерации: на слизистой оболочке вульвы, больших и малых половых губ, клитора, в промежности и перианальной области, в венечной борозде, на крайней плоти, реже – на теле полового члена, анусе. В уретре кондиломы располагаются кольцеобразно, главным образом в области наружного отверстия. Гигантские ОК могут разрушать ткани, нередко изъязвляются, присоединяется вторичная инфекция, возникает перифокальное воспаление, сопровождающееся болями, зудом. Эндофитные ОК располагаются у женщин на шейке матки, гистологически подразделяются на плоские (интраэпителиальные) и инвертирующие формы. Плоские кондиломы располагаются в толще эпителия и практически не видны невооруженным взглядом. Точно диагностировать их можно только при выраженном ороговении или при сочетании их с классическими ОК. Одним из диагностических признаков можно считать неравномерное поглощение йодного раствора Люголя беловатым после обработки уксусом участков эпителия. Окончательный диагноз ВПЧ устанавливается только после цитоморфологического исследования. У молодых

женщин плоские кондиломы в 50 % случаев сочетаются с дисплазиями (цервикальными интраэпителиальными неоплазиями) и в 5 % случаев – с преинвазивной карциномой. Латентная папилломавирусная инфекция шейки матки, обусловленная ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 типов) сопровождается дисбиотическими состояниями влагалищной микрофлоры, а также инфицированием хламидиями [12, 20, 21].

Инвертирующая форма – редкое заболевание, с локализацией кондилом в криптах слизистой оболочки цервикального канала. Клинически проявляется резко выраженной гипертрофией и уплотнением шейки матки. Диагноз ставится только на удаленном препарате шейки матки.

Алгоритм проведения диагностики ОК у женщин:

- клинический осмотр;
- расширенная кольпоскопия;
- цитологическое исследование, при необходимости прицельная биопсия с выскабливанием цервикального канала;
- молекулярно- генетические методы с определением типа вируса.

У мужчин клинически выделяют несколько типов острых кондилом. *Бородавчатый* тип ОК, напоминает вульгарные бородавки, имеет красноватый или серобелый цвет и мягкую консистенцию. Локализация – тело и головка полового члена. *Гиперпластический* тип, проявляется сливными, иногда уплотненными высыпаниями серого цвета, напоминающими цветную капусту. Поражает внутренний листок крайней плоти. Для «*сидячего*» (без ножки) типа острых кондилом характерны множественные пигментированные или эритематозные высыпания на теле полового члена.

К ВПЧ-индуцированным опухолям полового члена относят также гигантскую кондилому Бушке-Левенштейна (ГКБЛ), болезнь Боуэна (ББ), эритроплазию Кейра (ЭК), бовеноидный папулез (БП) и плоскоклеточный рак полового члена (ПРПЧ) [1, 6].

Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна является редким заболеванием, поражает обычно головку полового члена и крайнюю плоть, иногда – ствол полового члена. Опухоль прогрессирует, прорастает в подлежащие ткани и трансформируется в ПРПЧ. Метастазы наблюдаются редко. Клинически проявляется бородавчатоподобными очагами поражения, возвышающимися над уровнем кожи. На поверхности высыпаний имеются сосочковидные выросты, вегетации,

участки гиперкератоза. По периферии очага – отсеки из мелких элементов. Гистологическая картина характеризуется очагами атипичных эпителиальных клеток или высокодифференцированных клеток плоскоклеточной карциномы на фоне гистологических признаков доброкачественной кондиломы. В диагностике кондиломы Бушке-Левенштейна используют неоднократные биопсии, компьютерную томографию или магнито-резонансную томографию.

Болезнь Боуэна – рак *in situ* – обычно локализуется в области ствола полового члена, в виде солитарного очага тускло-розового цвета с корками на поверхности, центр очага несколько западающий, край опухоли более интенсивно окрашен. Заболевание является интраэпителиальной неоплазией, распространяющейся на всю толщину слизистой. Возникает в возрасте 40-50 лет. Трансформация в ПРПЧ происходит в 5 % случаев, метастазирование последнего в регионарные лимфатические узлы – в 37 %.

Эритроплазия Кейра гистологически идентична ББ, наблюдается у пожилых мужчин. Проявляется четко очерченной ярко-красной бляшкой с блестящей поверхностью. Обычная локализация – головка полового члена, внутренний листок крайней плоти, венечная борозда. Трансформируется в ПРПЧ в 20 % случаев.

Бовеноидный папулез возникает обычно в возрасте 25-35 лет и проявляется папулезными элементами светло-коричневого цвета от нескольких миллиметров до крупных сливных бляшек с легким шелушением, плотноватой консистенции (рис. 8).

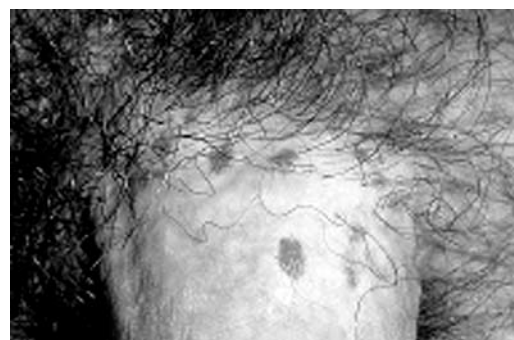


Рис. 8. Бовеноидный папулез

При локализации на головке полового члена и крайней плоти высыпания представлены красными пятнами или плоскими папулами. В виде гиперпигментированных пятен заболевание проявляется у мужчин на теле полового члена, у женщин – в области больших и малых половых губ, клитора. У всех пациентов определяются

изменения в области паховых складок, промежности, перианальной области, на слизистой ротоглотки.

Для диагностики БП применяется проба с уксусной кислотой: после обработки очагов 3-5 % уксусной кислотой в течение 5 минут высыпания становятся более заметными. Заболевание гистологически идентично ББ, но протекает доброкачественно и может регрессировать спонтанно.

Дифференциальный диагноз проводится с псориазом, красным плоским лишаем, острокожными кондиломами, болезнью Боуэна. Для диагностики применяется биопсия, определение вирусной ДНК (блоттинг по Саузерну).

Плоскоклеточный рак полового члена локализуется в области головки полового члена, крайней плоти, венечной борозды. Клинически варьирует от слегка приподнятого и уплотненного очага гиперемии с наличием бородавчатых наслоений до распространенного рака с явлениями местной деструкции вплоть до самопроизвольной ампутации полового члена. Доля ПРПЧ в структуре онкологической летальности составляет 1-2 %.

При проведении **дифференциального диагноза**, ОК дифференцируют с *сифилитическими широкими кондиломами*, от которых они отличаются отсутствием плотного широкого инфильтрата, других признаков вторичного сифилиса, наличием отрицательных серологических реакций. Высыпания *вегетирующей пузырьчатки* отличаются от ОК возникновением дряблых пузырей, склонных к периферическому росту, симптомом Никольского, наличием сочных мелких вегетации, а также акантолитических клеток и характерной гистологической картиной (внутриэпидермальные пузыри).

Диагностика типичных кондилом не вызывает затруднений, сложным является их определение на ранних стадиях. Пациентам с кондиломами необходимо провести исследования на другие ИППП. Всем женщинам с аногенитальными бородавками для выявления возможных ОК во влагалище и/или на шейке матки показано обследование на зеркалах. Для выявления плоских поражений можно использовать цитологическое исследование и кольпоскопию. При лечении поражений шейки матки обязательно используется гистологическое исследование (биопсия под контролем кольпоскопа). Для осмотра ладьевидной ямки у мужчин используется меатоскопия, которая проводится с помощью зеркала маленького диаметра (расширителя) или отоскопа. Определение проксимальной границы поражений возможно при уре-

троскопии. Задняя уретра в процесс, как правило, не вовлекается.

Внутриуретральные ОК следует дифференцировать с *полипами уретры* и с *гипертрофическими складками слизистой мочеиспускательного канала*. Для полипов слизистой уретры характерно более частое расположение в задней уретре или сфинктера в бульбозной части мочеиспускательного канала. Их отличает ровная поверхность, выраженная плотная консистенция, бледный розовато-желтый цвет, отсутствие кровоточивости по поверхности полипа. При уретроскопии гипертрофические складки слизистой в бульбозной части уретры отличаются от ОК по продольному расположению 3-4 полос складок длиной от 0,5 до 2,5 см, представляя образования треугольной формы вершиной к центру просвета уретры насыщенного красно-багрового цвета. Иногда наблюдается легкая кровоточивость.

Ректоскопия показана при ОК в промежности и перианальной области.

Основной метод диагностики атипичных кондилом – гистологическое исследование (с обнаружением койлоцитов в биоптате), а также ПЦР-диагностика с определением типа вируса.

Вирус, попадая на кожу или слизистую оболочку, проникает в клетку и внедряется в ядро. Он может оставаться там в неактивном состоянии долгое время. При условиях, приводящих к иммуносупрессии, вирус начинает размножаться в ядре, вызывая пролиферацию эпителиальной ткани, и проникает в другие клетки. Для определения белков вирусной оболочки всех типов ВПЧ применяются иммунологические методы с использованием пероксидазной и антипероксидазной реакций. Для идентификации типа вируса используются методы молекулярной биологии, в том числе ДНК-гибридизации и полимеразноцепной реакции. Точное определение физического статуса ДНК ВПЧ в клетке чрезвычайно важно для прогнозирования развития неопластических процессов [6, 10, 17].

При заражении вирусом, первой клеткой, вступающей в борьбу с возбудителем, является тканевой макрофаг. Он поглощает возбудителей и представляет антигенные пептиды Т- и В-клеткам и инициирует развитие клеточного и гуморального иммунного ответа. При этом макрофаг выделяет цитокины, активирующие факторы неспецифической резистентности – нейтрофилы, моноциты/макрофаги, NK-клетки, а также действующие на Т- и В-лимфоциты, включая специфический иммунный ответ. Таким образом, для

активации иммунитета при вирусных инфекциях показаны средства, воздействующие на клетки моноцитарно-макрофагальной системы [6, 8].

Интерфероны, принимающие участие в иммунных реакциях организма, имитируют неспецифическую цитотоксичность иммуноцитов. При использовании индукторов интерферона, вызывающих образование эндогенного интерферона, синтезируется собственный интерферон, который в отличие от вводимых интерферонов, не имеет антигенных свойств. Однократное введение индукторов обеспечивает достаточно длительную циркуляцию интерферона на терапевтическом уровне. Интерфероны способны ингибировать внутриклеточное размножение вирусов, хламидий. Доказана противовирусная и антихламидийная активность α - β - и γ -интерферонов. Среди многих известных индукторов интерферона в медицинской практике используют индукторы полинуклеотидной природы, амплиген-модифицированная форма poly(A)-poly(U), полифенолы, низкомолекулярные синтетические индукторы [2, 8].

Одним из последних и наиболее активным из созданных индукторов интерферона является «Кагоцел». Это гетероцепный полимер, с молекулярной массой 120-130 кД, полученный путем химического синтеза из растительной основы – хлопкового масла. Рядом экспериментальных и клинических исследований была установлена выраженная иммуномодулирующая активность «Кагоцела». Основным механизмом действия препарата является способность индуцировать продукцию интерферонов. «Кагоцел» вызывает выработку в организме человека так называемого позднего интерферона, являющегося смесью α - и β -интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. «Кагоцел» вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в иммунном ответе организма на внутриклеточные агенты – Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. Кроме интерферон-продуцирующей активности, «Кагоцел» стимулирует выработку других цитокинов. Рядом исследований выявлена способность «Кагоцела» индуцировать биосинтез мРНК цитокинов интерферона- α/β , ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6. Таким образом, это демонстрирует способность «Кагоцела» регулировать цитокиновый профиль клеток различного происхождения и моделировать его при инфицировании клеток вирусной инфекцией [5].

Интерфероновый ответ организма на введение «Кагоцела» характеризуется длительной (до 4-5 суток) циркуляцией интерферона в кровообращении. При приеме внутрь одной дозы «Кагоцела» продукция интерферона в сыворотке крови достигает высоких значений через 48 часов, в то время как в кишечнике максимум продукции интерферона отмечается уже через 4 часа.

«Кагоцел», при назначении в терапевтических дозах, нетоксичный, не накапливается в организме. Препарат не имеет мутагенных и тератогенных свойств, канцерогенного и эмбриотоксического действия. Наибольшая эффективность при лечении «Кагоцелом» достигается при его назначении не позже 4-го дня острой инфекции. В профилактических целях препарат можно использовать в любые сроки, в том числе и непосредственно после контакта с возбудителем инфекции [2, 5].

Обычно для удаления острых кондилом, бородавок, оромолюстостей используют лаки в виде эластического коллодия, в состав которого входят салициловая и молочная кислота. Лак способен глубоко проникать в кожу, при нанесении на кожу застывая в виде тонкой пленки. Существует готовая лекарственная форма в виде лака – «Колломак». Это многокомпонентная система, в состав которой входят активные ингредиенты: салициловая кислота (20%), молочная кислота (5%), кератолитики, полидоканол – 600 (2%) – эмульгатор, а также специальные наполнители, составляющие основу лаковой лекарственной формы: пленкообразующее вещество (этилцеллюлоза 5,5%), пластификатор (дибутилфталат 1%), растворители (ацетон – 6,65%) [2, 9]. Полидоканол приводит к склерозированию и облитерации мелких вен и артерий в основании папилломы, обладает местноанестезирующим действием. Салициловая кислота оказывает кератолитическое воздействие, обладает слабой противомикробной активностью. Молочная кислота вызывает химическую деструкцию папиллом.

ЛЕЧЕНИЕ ВПЧ

Исходя из вышеизложенного, лечение ВПЧ заболеваний должно включать не только деструкцию опухолей, но и коррекцию общего и местного иммунного статуса, устранение факторов, способствующих их развитию. Высокая частота рецидивов (25-30% в течение 3 месяцев после удаления) является большой проблемой в лечении проявлений ВПЧ-инфекции, не зависит от

выбора метода деструктивной терапии. Сочетание с другими инфекциями, передаваемыми половым путем, существенно усугубляет течение аногенитальной папилломавирусной инфекции и способствует рецидивированию. Адекватное лечение сопутствующих ИППП перед деструкцией кондилом позволяет достичь стойкого терапевтического эффекта.

При ОК необходимо проводить лечение обоим половым партнерам. Рекомендуются воздержи-

ваться от половых контактов в период приема лекарственных препаратов и использовать барьерную контрацепцию в течение 6 месяцев после окончания терапии.

Лечение беременных с проявлениями ВПЧ-инфекции целесообразно проводить на ранних сроках с помощью деструктивных методов.

В таблице 4 приведены современные методы лечения заболеваний, вызванных ВПЧ [1-4, 6, 9-11, 14, 22- 24].

Таблица 4

Методы лечения заболеваний, вызываемых ВПЧ

Метод лечения	Необходимое оборудование и материалы	Методика применения и эффективность терапии	Примечания
Физические деструктивные методы лечения			
Электрохирургические методы (электрокоагуляция, электрокаутеризация, электроэксцизия)	Соответствующее электрохирургическое оборудование	Методики требуют обезболивания. Положительными моментами являются дешевизна, возможность применения в амбулаторных условиях. Эффективность лечения 60-95 %	Последствия лечения – возможно рубцевание и изъязвление. Необходимо предупреждение папилломатоза гортани у медицинского персонала из-за неполного сгорания вирусной ДНК (использование вакуум-экстракции дыма, защитных масок)
Лазеротерапия	Неодимовый, CO ₂ -лазер, диодный инфракрасный лазер	Необходимо обезболивание. Углекислый лазер меньше повреждает ткани, а неодимовый обладает лучшим гемостатическим эффектом. Кроме физического разрушения, лазеры оказывают токсическое действие на ВПЧ. Эффективность лазеродеструкции 60-95 %, высокий уровень рецидивирования – 4-22 %	Происходит выделение ДНК ВПЧ с лазерным дымом. Лазеротерапия целесообразна при лечении ОК у подростков, беременных, цервикальной внутриэпителиальной неоплазии. Недостатки - высокая стоимость оборудования, необходимость подготовки опытного персонала. Возможна комбинированная терапия с предварительным использованием подофиллотоксина (0,15 % крем)
Криотерапия	Наиболее часто используется жидкий азот, также оксид азота и диоксид углерода. Целесообразно использование аппаратов криодеструкции	Обезболивания, как правило, не требуется. Криотерапию можно проводить в режиме замораживания (10-120 с) или последовательного замораживания и оттаивания (не менее 2 циклов). Происходит лизис и гибель клеток при оттаивании. В среднем процедуры криодеструкции проводят 1 раз в неделю. Эффективность метода составляет 69-90 %, уровень рецидивирования – 10-15 %	Криодеструкция предпочтительна при крупных размерах ОК в случаях сочетания с другими ИППП. Недостатки метода - необходимость длительного курса лечения, возможность местного воспаления и отека, иногда – некроза ткани

<i>Химические деструктивные методы лечения</i>			
<i>Колломак</i> 10 г раствора содержат 2,0 г салициловой кислоты, 0,5 г молочной кислоты, 0,2 г поликанола 600 Производитель Генрих Мак Спэдк. ГбХ и Ко. КГ, Октябрь Фрама С.А.Е. Египет	Является кератолитическим средством. Применяется при бородавках, мозолях, ороговениях кожи, омозолелостях, ОК. Не должен соприкасаться со слизистыми оболочками, в особенности опасно попадание в глаза (при случайном попадании – промыть большим количеством воды)	Препарат наносят на пораженную поверхность 1-2 раза в день. Курс лечения – 3-4 дня. При необходимости повторный курс через 7-10 дней. У взрослых можно применять в течение 1 дня не более 2,0 г салициловой кислоты (10,0 мл колломака). У детей – не более 0,2 г салициловой кислоты в сутки (1,0 мл препарата). В период беременности применение колломака допустимо только на ограниченную поверхность (не более 5 см³). При лечении ОК окружающую интактную кожу защищают цинковой пастой, лейкопластырем. Возможно проведение повторного курса после 7 дневного перерыва. Эффективность 1-го курса лечения – 75%, 2-го – 94%.	Не следует применять у младенцев. Не рекомендуется наносить на родимые пятна, бородавки в области гениталий и лица. Противопоказанием является также почечная недостаточность
<i>Противовирусные препараты</i>			
«Кагоцел» Таблетки по 0,012 г № 10. Другие компоненты таблеток: крахмал картофельный, кальция стеарат, сахар молочный. Производитель ОО «Ниармедик Плюс», Российская Федерация	Способен регулировать цитокиновый профиль клеток различного происхождения и моделировать его при инфицировании клеток вирусной инфекцией. Основной механизм действия – способность индуцировать продукцию позднего интерферона (смесью α- и β-интерферонов), обладающего высокой противовирусной активностью	При хронических вирусных инфекциях рекомендуется назначать одновременно с наружной терапией по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней, а затем по 1 таблетке 3 раза в день также в течение 5 дней. Всего на курс – 45 таблеток	«Кагоцел», при назначении в терапевтических дозах, нетоксичный, не накапливается в организме. Препарат не имеет мутагенных и тератогенных свойств, не имеет канцерогенного и эмбриотоксического действия
<i>Цитотоксические препараты</i>			
<i>Пододифиллотоксин</i> 0,25; 0,3 и 0,5% растворы 0,15; 0,3 и 0,5% крем	Коммерческое название - «Кондилин». Представляет собой наиболее активную в терапевтическом отношении фракцию в составе подофиллина	0,5% спиртовой раствор наносится 2 раза в день, 3-5 дней в неделю, в течение 4-6 недель. Лучший эффект (26-87%) наблюдается при лечении ОК в области препуциального мешка, головки полового члена, венечной борозды и вульвы. Возможно безопасное самостоятельное использование пациентами	Возможны побочные эффекты в виде мокнущих и раздражений. Мало эффективен при локализации в периаанальной области, влагалище и уретре. Препарат противопоказан при беременности. Недостатки – высокая стоимость, большая длительность лечения

Возможность реактивации инфекции обуславливает необходимость комбинированного применения деструкции видимых проявлений и противовирусных препаратов с иммуномодулирующей активностью.

При изучении эффективности применения препаратов «Колломак» и «Кагоцел» в комплексной терапии больных с острыми кондиломами половых органов под наблюдением находилось 38 пациентов в возрасте от 19 до 44 лет. Длительность заболевания составила от 1 до 4 лет.

Из анамнеза установлено, что ранее по поводу инфицирования ВПЧ 29 (76,3%) пациентов обращались за помощью. Повторное появление остроконечных кондилом у всех исследуемых носило более выраженный и распространенный характер.

Остроконечные кондиломы располагались на крайней плоти у 12 (31,7%) больных, эндоуретрально – у 1 (2,6%), на головке полового члена – у 14 (36,8%), на крайней плоти и головке полового члена – у 11 (28,9%) пациентов.

До и после лечения всем больным проведено тщательное обследование, включающее общепринятые клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования, изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета. В качестве основного метода диагностики был использован метод ПЦР с определением типов вируса: 16 и 18, а также 31 и 33. Также всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее бактериоскопическое исследование отделяемого из мочеполовых путей, иммуноферментный анализ сыворотки крови на ИППП. По показаниям выполнялись ультразвуковое исследование органов малого таза, уретроскопия. В обязательном порядке, с диагностической целью, всем пациентам были проведены серологические реакции на сифилис.

В комплексном лечении больных основной группы нами использовался препарат «Колломак». Его наносили специальным аппликатором 2 раза в сутки с интервалом 12ч в течение 3 дней ежедневно. В качестве иммуномодулятора использовали препарат «Кагоцел» (таблетки по 0,012 г)

по 2 таблетки 3 раза в день на протяжении 5 дней, а затем по 1 таблетке 3 раза в день также в течение 5 дней.

При рассмотрении полученных клинических результатов были проанализированы основные особенности течения заболевания, связь остроты начала и течения специфического процесса, тяжесть клинической картины, давность заболевания и частота рецидивов. Сразу после окончания терапии полное клиническое выздоровление отмечено у 36 (94,7%) пациентов. Наблюдение больных в течение года показало, что рецидив кондиломатозных проявлений в 1-й год после лечения отмечен у 5 (13,2%) пациентов. ПЦР-контроль на ВПЧ проводился через 3 и 6 мес после лечения. У 34 (89,5%) больных результаты ПЦР были стабильно отрицательными. Побочные эффекты и аллергические реакции на прием «Кагоцела» и «Коломака» отсутствовали.

Таким образом, препараты «Колломак» и «Кагоцел» являются высоко эффективными лекарственными средствами для лечения остроконечных кондилом. Эффективность такой терапии составляет 89,5-94,7%, а частота рецидивов при применении данной методики – всего 13,2% (при мониторинге в течение года). Пациенты хорошо переносили терапию, ни у одного из них не возникло побочных явлений. Комплексное применение «Коломака» и «Кагоцела» у пациентов с остроконечными кондиломами может быть рекомендовано для использования в клинической и амбулаторной практике.

ПРОФИЛАКТИКА

Обследование всех половых партнеров больного ПВИ и их лечение в случае выявления признаков ВПЧ-инфекции. Необходимо использование барьерных контрацептивов в течение минимум 3 месяца после исчезновения бородавок у обоих постоянных партнеров. Для уменьшения распространения ВПЧ в популяции необходимо обязательное использование презервативов при случайных половых контактах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзятупов Р.Ф. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек кожи. Киев. 2004.
2. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Нагорный А.Е. Комплексная терапия остроконечных кондилом половых органов у мужчин с применением Кагоцела и Колломака // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 6 (11). – С. 81-84.
3. Кузнецова Ю.Н. Особенности лечения остроконечных кондилом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 1. – С. 39-43.

4. Мавров Г.І., Нагорный А.Е. Терапия ограниченных гиперкератозов и папилломатозов // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 3(18). – С. 1-6.
5. Мавров Г.І., Бондаренко Г.М., Чінов Г.П., Нагорный О.С., Щербакова Ю.В. Патогенетична терапія хворих на резистентний герпес, хламідіоз та сифіліс шляхом регулювання цитокінового профілю. Методичні рекомендації. Київ, 2005.
6. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии. – Харьков: Факт, 2008. – 792 с.
7. Мавров И.И. Половые болезни / Харьков: Факт. 2002. – 789 с.
8. Проценко Т.В., Гончарова Я.А. Местный иммунный ответ у пациентов с доброкачественным и эпителиальным и новообразованиям и кожи и слизистых, обусловленным и вирусом папилломы человека // Дерматологія та венерологія. – № 3(33) – 2006. – С. 34-37.
9. Цветаева Ю.С. с соавт. Опыт применения колломака для лечения остроконечных кондилом // Вестник дерматологии. – 2001. – № 5. – С. 69-70.
10. Ault K.A. Human papillomavirus infections: diagnosis, treatment, and hope for a vaccine // Obstet Gynecol Clin North Am. – Dec 2003. – № 30(4). – P. 809-17.
11. Chen K., Chang B.Z., Ju M., Zhang X.H., Gu H. Comparative study of photodynamic therapy vs CO2 laser vaporization in treatment of condylomata acuminata: a randomized clinical trial // Br J Dermatol. – Mar 2007. – № 156(3). – P. 516-20.
12. Cubilla A.L., Lloveras B., Alejo M., Clavero O., Chaux A., Kasamatsu E., Velazquez E.F., Lezcano C., Monfille-da N., Tous S., Alemany L., Klaustermeier J., Muñoz N., Quint W., de Sanjose S., Bosch F.X. The basaloid cell is the best tissue marker for human papillomavirus in invasive penile squamous cell carcinoma: a study of 202 cases from Paraguay // Am J Surg Pathol. – 2010 Jan. – № 34(1). – P. 104-14.
13. Futai M., Watanabe J., Jobo T., Tsunoda S., Nishimura Y., Watanabe K., Okayasu I., Unno N. Clinical significance of human papillomavirus genotype by linear array assay in Japanese women with uterine cervical lesions and type 16 physical status by in situ hybridization // Int J Gynecol Cancer. – 2009 Nov. – № 19(8). – P. 1396-401.
14. Focht D.R. 3rd, Spicer C., Fairchok M.P. The efficacy of duct tape vs cryotherapy in the treatment of verruca vulgaris (the common wart). Arch Pediatr Adolesc Med. // Oct 2002. – № 156(10). – P. 971-974.
15. Giovannelli L., Migliore M.C., Capra G., Caleca M.P., Bellavia C., Perino A., et al. Penile, urethral, and seminal sampling for diagnosis of human papillomavirus infection in men // J Clin Microbiol. – Jan 2007. – № 45(1). – P. 248-251.
16. Huh W.K. Human papillomavirus infection: a concise review of natural history // Obstet Gynecol. Jul. – 2009. – № 114(1). – P. 139-143.
17. Ljubojević S., Lipozencić J., Skerlev M., Zele-Starčević L., Ljubojević N., Babić D., Grubisić G., Jukić S. Diagnostic-therapeutic guidelines for men whose partners have HPV genital infection // Lijec Vjesn. – 2009 Sep-Oct. – № 131(9-10). – P. 269-274.
18. Li Y.J., Tsai Y.C., Chen Y.C., Christiani D.C. Human papilloma virus and female lung adenocarcinoma // Semin Oncol. – 2009. Dec. – № 36(6). – P. 542-552.
19. Ronco, G., N. Segnan, P. Giorgi-Rossi, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – № 98. – P. 765-774.
20. Sankaranarayanan R., Nene B.M., Shastri S.S., et al. HPV screening for cervical cancer in rural India // N Engl J Med. – 2009 Apr. – № 360(14). – P. 1385-1394.
21. Schmitt M., Dalstein V., Waterboer T., Clavel C., Gissmann L., Pawlita M. Diagnosing cervical cancer and high-grade precursors by HPV16 transcription patterns // Cancer Res. – 2010 Jan. – № 70(1). – P. 249-256.
22. Shaw M.B., Payne S.R. A simple technique for accurate diathermy destruction of urethral meatal warts // Urology. – May 2007. – № 69(5). – P. 975-976.
23. Sumino Y., Mimata H., Nomura Y. Urethral condyloma acuminata following urethral instrumentation in an elderly man // Int J Urol. – Oct 2004. – № 11(10). – P. 928-930.
24. Wiley D.J., Douglas J., Beutner K., Cox T., Fife K., Moscicki A.B., et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention // Clin Infect Dis. – Oct 2002. – № 35 (Suppl 2). – P. 210-224.

**МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТА
ДІАГНОСТИКИ УРАЖЕНЬ ШКІРИ,
ЩО ВИКЛИКАНІ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ
ЛЮДИНИ****Г.І. Мавров, Ю.В. Щербакова,
Г.П. Чинів, О.Є. Нагорний**

Резюме. Інфекції, що викликані вірусом папіломи людини (ВПЛ) відносяться до найбільш розповсюджених в світі інфекційних захворювань. ВПЛ викликає цілий ряд захворювань шкіри та слизових оболонок, підвищує ризик раку шийки матки. При пов'язаних з ВПЛ захворюваннях сечостатевої системи порушуються показники загального та місцевого імунітету. Стаття містить сучасні, обґрунтовані методи лікування. Дані наведені за результатами проведених наукових досліджень, в результаті яких запропоновано новий комплексний метод лікування гострих кондилом з використанням деструктивних речовин та імуномодуючих засобів («Колломак» та «Кагоцел»). Ефективність комплексної терапії, що розроблена, складає до 94,7%.

Ключові слова: вірус папіломи людини, гострі кондиломи, комплексний метод лікування.

**THE DIAGNOSTIC AND
TREATMENT METHODS OF SKIN
LESIONS, INDUCED BY HUMAN
PAPPILOVA VIRUS****G.I. Mavrov, I.V. Shcherbakova,
G.P. Chinov, A.E. Nagornyi**

Resume. The Human Pappiloma Virus (HPV) induced infectious are the most widespread in the world. HPV produced a whole number skin and mucous diseases, increase the risk of appearance of cervix the cancer. Abnormalities of the general and the local immunity are connected with HPV induced urogenital system diseases. The article includes the modern, valid treatment methods. The data are based on the scientific researches, in the result of one proposed a new complex method of an acute condylomas treatment with destruction and immunomodulate agents using («Collomak» and «Kagocel»). The complex method efficacy is 94,7%.

Keywords: the human pappiloma virus, an acute condylomas, the complex method of treatment.