

## ГЕНИТАЛЬНЫЕ КОНДИЛОМЫ: ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

С. Роговская, доктор медицинских наук, Н. Подзолкова, доктор медицинских наук, профессор, А. Оламова. ПМГМУ им. И.М. Сеченова. РМАПО. Москва. E-mail: srogovskaya@mail.ru

Представлены основные методы лечения экзофитных кондилом, в частности с помощью Панавира, а также возможности их профилактики путем вакцинарования.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, экзофитные кондиломы. Панавир. Лечение, профилактика ВПЧ-инфекции.

Папилломавирусная инфекции (ПВИ) гениталий характеризуется полиморфными многоочаговыми поражениями кожи и слизистых оболочек генитального тракта. Передача вируса папилломы человека (ВПЧ) осуществляется посредством непосредственного контакта кожных покровов или слизистых оболочек преимущественно при половом акте, в том числе нетрадиционном (гомосексуальный, орогенитальный, аногенитальный и др.). Передается вирус и от матери детям, через руки. Наиболее значимые факторы риска ПВИ - раннее начало половой жизни, многочисленные половые партнеры, наличие других инфекций [11, 2, 4].

По данным исследований, большинство женщин на протяжении жизни инфицируются данным вирусом. Так, до 82% женщин считаются инфицированными уже через 2 года после сексуального дебюта [8]. Клинические проявления ПВИ определяются типом вируса и состоянием иммунной системы.

Кроме злокачественной патологии, которая является наиболее опасным следствием персистенции вируса папилломы онкогенных типов, известен целый ряд заболеваний, обусловленных ВПЧ низкого онкогенного риска. Это экзофитные кондиломы (ЭК), субклинические формы инфекции гениталий, респираторный папилломатоз, хронические цервициты и т.п. [3,4].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭКЗОФИТНЫХ КОНДИЛОМ

ЭК (венерические бородавки, генитальные кондиломы, (в англоязычной литературе — Genital warts) передаются половым путем и широко распространены, причем в последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости в разных странах [18, 20, 25, 28].

Частота ЭК по данным МЗ РФ в 2001 г. составила 26 на 100 тыс. населения, в 2009 г. — 34,7, что не отражает реальную ситуацию [5]. Для примера: в США этот показатель составляет 100 на 100 тыс. населения: они являются причиной 240 тыс. ежегодных визитов к врачу. Стоимость лечения ЭК высока, эффективность лечения — неполная. В Германии в 2006 г. частота ЭК у женщин и мужчин 22-29 лет составила 462 и 345 на 100 тыс. населения соответственно [12], в Англии и Уэльсе (2000) у женщин 20-24 лет - 715 и 699 на 100 тыс. соответственно, в 2000 г. заболели 66 тыс. мужчин и 51 тыс. женщин, наблюдается тенденция к резкому увеличению заболеваемости [24]. В Швеции к примеру, ежегодно выписывается более 60 тыс. упаковок подофиллина и 15 тыс. — имиквимода [10].

Известно, что ВПЧ типов 6 и 11 ответственны за развитие 90% экзофитных генитальных кондилом и приблизительно за развитие 25% плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки, вульвы, влагалища. Риск заражения в течение жизни составляет 10% [13, 14, 19, 27]. При естественном течении кондиломатоза без лечения у 40% больных отмечается его регресс [28].

ЭК оказывают выраженное влияние на качество жизни женщин. Так, у таких пациенток нередко отмечаются страх заболеть раком, снижение самооценки, боли, зуд, дизурия, диспареуния, снижение и потеря работоспособности. У 41 женщин меняется стиль жизни, при этом 13% полностью отказываются от сексуальной жизни [20, 28].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭКЗОФИТНЫХ КОНДИЛОМ

Локализация ЭК различна: они могут располагаться на шейке матки, стенках влагалища, на вульве, но наиболее часто возникают в местах мацерации паховой области в промежности и перианальной области.

«Мишенью» являются малые и большие половые губы, наружное отверстие уретры, клитор. Наружное отверстие мочеиспускательного канала нередко бывает поражено и у мужчин (20—25%), и у женщин (40—22,7%). Анальные бородавки наблюдают чаще всего у лиц, практикующих анальные половые контакты: при этом они редко обнаруживаются проксимальнее зубчатой линии [2, 6].

ЭК приподняты над уровнем кожи или слизистой оболочки. Их визуально-кольпоскопическая характеристика различна, но если их сгруппировать по внешнему виду, можно условно выделить 3 основные их формы: остроконечные, папиллярные, папуловидные. В клинической практике принято название «остроконечные» кондиломы, однако форма многих из них не соответствует этому, что затрудняет их диагностику. Несмотря на различия внешнего вида, они имеют общую морфологическую структуру и общую характеристику - экзофитный рост. Экзофитные формы имеют разную величину - от пятна с мелкой точечностью и низкими шиповидными выпячиваниями, до обширных опухолей типа гигантских кондилом.

Пациентки с микропапилломатозом преддверия влагалища, как правило, не нуждаются в немедленном деструктивном лечении. Тактика их ведения должна быть индивидуальной и базироваться на данных комплексного обследования, клинической картине и на результатах проспективного наблюдения, как минимум, в течение 12 мес.

ЭК у одних женщин могут быть абсолютно бессимптомными, у других — вызывать беспокойство из-за косметического дефекта и даже препятствовать нормальной половой жизни. Нередко они вызывают чувство тревоги, вины, снижение самооценки, беспокойство по поводу возможности иметь детей и риска развития рака. Что касается физических симптомов, то возможны зуд, кровотечение при половом контакте.

В строме ЭК могут возникнуть явления воспаления, расстройства микроциркуляции и отеки. Заболевание протекает длительно, обычно сопровождается присоединением вторичной инфекции. Во время беременности ЭК склонна к бурному росту, но после родов часто спонтанно регрессирует. Клинические проявления ПВИ сопряжены с физическим и психологическим дискомфортом, поэтому целями терапии являются деструкция разрастаний, предупреждение развития осложнений, уменьшение числа рецидивов, улучшение качества жизни пациентов [2].

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ЭК следует дифференцировать с контагиозным моллюском, широкой кондиломой, плоскоклеточной папилломой, псориазом, дерматитом, фиброэпителиальным полипом, раковой опухолью, гипертрофированными сальными железами наружных половых органов и др. Контагиозный моллюск при внимательном осмотре представляет собой бородавки с втяжением посередине и творожистым содержимым.

Широкие кондиломы при сифилисе — более плоские, широкие, розовато-красного цвета, плотные.

Плоскоклеточные папилломы — это несливные одиночные структуры, представляющие собой выросты соединительной ткани, покрытые почти нормальным плоским эпителием. Связь их с ПВИ не доказана, сегодня они рассматриваются как доброкачественные опухолевидные заболевания неясной этиологии.

Псориазические бляшки в тяжелых случаях также могут выступать над поверхностью, но при этом они шероховатые, покрыты восковидными чешуйками.

Аллергический дерматит в стадии обострения может представлять собой папуловидные выпячивания, покрытые нормальной кожей, слегка розоватые. При затруднении в диагностике следует назначить антигистаминные препараты.

За кондиломы можно ошибочно принять выворот слизистой оболочки мочеиспускательного канала, однако в последнем случае изменения локализуются только вокруг наружного отверстия мочеиспускательного канала и поддаются лечению эстрогенсодержащими кремами.

Иногда на ЭК похож фиброэпителиальный полип часто встречающееся доброкачественное папилломатозное образование, которое обычно бывает меньших размеров, чем ЭК, и нередко локализуется в подмышечной и аногенитальной областях. Главное отличие его от ЭК — отсутствие сосудистой атипии.

У мужчин за ЭК можно принять папулезное ожерелье полового члена, которое наблюдается чаще у подростков и характеризуется наличием отдельных папул диаметром около 2 мм, локализующихся на окружности венца головки пениса или в области уздечки крайней плоти.

При дифференциальной диагностике не следует забывать и об онкологических заболеваниях, поскольку частота злокачественных поражений вульвы растет.

Для диагностики генитальных кондилом применяют визуальную оценку, кольпоскопию, уретроскопию, аноскопию. Рутинное использование ВПЧ-теста не рекомендуется.

Биопсия ЭК показана только при: пигментированных образованиях; атипичных кондиломах; рецидивирующих кондиломах; ухудшении клинической картины при лечении: трудностях диагностики: изъязвлениях; некрозе.

## ИММУНИТЕТ

В многочисленных работах показано, что клинические проявления ПВИ сопровождаются, как правило, изменениями системного и локального иммунитета, предрасполагающими к активизации вируса. Это заставляет искать возможные консервативные средства, ускоряющие регресс данной патологии. Считают, что в ряде случаев такие средства эффективны и снижают частоту рецидивов. Однако в последние годы многочисленные иммунопрепараты нередко назначают бесконтрольно и необоснованно, исходя только из наличия ДНК вируса папилломы, выявленного методом полимеразной цепной реакции. Считается, что на состояние иммунной системы существенно влияют определенные факторы риска, с которыми следует бороться. Это — другие генитальные инфекции, частая смена половых партнеров, нарушения менструального цикла, вредные привычки (особенно — курение, даже пассивное).

Данные клинических испытаний различных иммуномодулирующих средств противоречивы. Опубликованные результаты мета-анализов не позволяют однозначно судить о возможности их использования.

## ЛЕЧЕНИЕ

Выбор метода лечения ЭК аногенитальной области зависит от морфологии, размеров, количества и локализации высыпаний, возраста пациентов, наличия беременности и опыта врача. Стоимость лечения очень высока, в частности в США она ежегодно составляет 167,4 млн долл. США [9].

В перечень традиционных методов лечения входят крио-, электро-, радио- и лазерная деструкция, аргоноплазменная абляция, обработка очагов поражения химическими и цитотоксическими лекарственными препаратами, вызывающими цитолиз и некроз ткани, или механическое удаление кондилом. Основными недостатками этих методов являются местные кожные реакции (зуд, жжение, эрозии и боль), высокая частота рецидивов, необходимость многократного повторения процедур, вариабельность терапевтического эффекта, осложнения и побочные реакции, негативно влияющие на качество жизни. Эффективность комплексной терапии манифестных проявлений ПВИ аногенитальной области с включением иммуотропных препаратов была показана в ряде отечественных и зарубежных исследований. Предпочтение отдается препаратам местного действия.

За рубежом доказана эффективность 5% крема Альдара (имиквимод), который пока в России не зарегистрирован. Это — синтетический иммуномодулятор, низкомолекулярное производное имиквидазохинолинамина, который является индуктором цитокинов, в частности а-интерферона. Его применяют 3 раза в неделю либо ежедневно на ночь до полного исчезновения высыпаний (но не более 4 мес). Полное исчезновение кондилом наблюдали у 56% больных при первом режиме дозирования и у 71% — при ежедневном применении (на фоне плацебо такой эффект отмечается у 14% больных); если учесть случаи, когда удалось достичь регрессии высыпаний более чем на 50%, лечение может быть признано успешным у 81—93% пациентов.

Так как активация клеточного звена иммунитета сопровождается регрессом кондилом, в 1990-е годы в РФ было предложено использовать при ЭК ряд топических иммуномодуляторов: генферон, галавит, имунофан и др. Перспективен отечественный препарат Панавир, который обладает оригинальными фармакологическими свойствами, является противовирусным и иммуномодулирующим средством. Он повышает неспецифическую резистентность организма к инфекциям, способствует индукции интерферона. Противовоспалительное действие препарата показано на модели экспериментального экссудативного отека.

В терапевтических дозах препарат хорошо переносится. Испытания показали отсутствие у него мутагенного, тератогенного, канцерогенного, аллергизирующего и эмбриотоксического действия. Он одновременно проявляет и прямое противовирусное действие (блокируя синтез вирусных белков), и иммуномодулирующее (стимулируя синтез интерферонов), что позволяет использовать его в монотерапии вирусных инфекций, не прибегая к комбинации противовирусного препарата и иммуномодулятора. Препарат рекомендован в комплексной терапии герпесных инфекций различной локализации, ПВИ,

цитомегаловирусной инфекции у пациенток с привычным невынашиванием беременности, вторичных иммунодефицитных состояний на фоне инфекционных заболеваний.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Панавир выпускается в виде раствора для инъекций, суппозиторий и геля. Наиболее удобен при ЭК гель, тем более местная терапия оправдана биологическими особенностями вируса папилломы — его способностью инфицировать базальные клетки и тем, что репликация вируса и сборка вирусных частиц происходят в дифференцированных клетках поверхностного слоя эпителия.

Гель наносят тонким слоем на пораженные участки кожи и (или) слизистых от 2 до 5 раз в сутки. Продолжительность лечения — примерно 7-10 дней. При интравагинальной локализации ЭК небольшое количество геля вводят вагинально и равномерно распределяют его тонким слоем по стенкам влагалища 2 раза в сутки. Лечение продолжают до полного исчезновения клинических проявлений.

Мы применили гель Панавир у 46 женщин в возрасте от 17 до 44 лет с ЭК аногенитальной области разных размеров: давность заболевания составила от 1 мес до 1,8 года. Ограниченные ЭК (<2 см<sup>2</sup>) отмечены у 22 больных, распространенные — у 22, гигантские опухолевидные формы — у 2. ЭК локализовались в области половых губ и вульвы у 23,9% больных, во влагалище — у 10,9%, в анальной области — у 13%; распространенные формы с поражением нескольких областей наблюдались у 52,2% пациенток. Больные составили 2 группы: 1-ю — 24 женщины, которым назначали Панавир с последующим деструктивным лечением. 2-ю (контрольную) — 22, получавших только деструктивную терапию (вапоризация) с применением радиоволнового метода или аргоноплазменного облучения АПА (аппарат «Фотек-141\*»).

Ограниченные формы ЭК в 1-й группе уменьшались в размерах со 2-3-го дня лечения Панавиром и полностью исчезли у 8 больных к 22-24-му дню. Остальные кондиломы удаляли методом радиоволновой хирургии. При лечении Панавиром распространенных форм и гигантских кондилом в большинстве случаев отмечалось их уменьшение, а эпителизация после удаления наступала на 15-16-е сутки (в зависимости от размеров дефекта). Побочные эффекты (быстро проходящее покраснение и зуд кожи на участке нанесения геля) отмечены у 2 пациенток. Рецидивы в течение 6 мес возникли у 4,2% больных, стойкое клиническое излечение на фоне применения Панавира отмечено у 95,8%.

В контрольной группе при наблюдении в течение 6 мес рецидивы возникли у 5 {22,7%) из 22 больных. При рецидивах требовался повторный курс лечения, после чего наступало клиническое излечение.

Таким образом, эффективность лечения распространенных форм ПВИ при комплексной топической терапии Панавиром, а также методом радиоволновой хирургии и АПА составила 95,8%, т.е. она оказалась выше, чем в контроле (77,3%), где применялась монодеструкция.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕНИТАЛЬНЫХ КОНДИЛОМ С ПОМОЩЬЮ ВАКЦИНЫ

Лечение ЭК — дорогое, длительное и часто малоэффективное. Так, в США ЭК считают самой дорогостоящей инфекцией после СПИДа. Учитывая распространенность и тенденцию к росту заболеваемости, сегодня большие надежды возлагают на профилактику генитальных кондилом [26]. В настоящее время зарегистрирована квадριвалентная вакцина Гардасил, которая эффективна против ВПЧ типов 16, 18, 6, 11, следовательно — против рака шейки матки и ЭК [29]. Таким образом, создание вакцин против папилломавирусов открывает новые возможности профилактики заболеваний, ассоциированных с данным возбудителем. Вопросы их внедрения в практику тесно связаны с развитием образовательных программ как для медицинского персонала, так и для населения [21,23,30].

В Австралии по данным посещаемости 8 клиник проведен анализ результатов реализации государственной программы вакцинации Гардасилом с 2007 по 2009 г, (осуществлена вакцинация 8096 лиц целевой группы в возрасте от 12 до 26 лет). Выявлено снижение заболеваемости кондиломами среди резидентов на 60% [7], а также значимое снижение числа аномальных пап-тестов [16].

Таким образом, доказана высокая клинико-экономическая эффективность профилактической вакцинации, которая может существенно снизить затраты здравоохранения на диагностику и лечение генитальных кондилом.

Список литературы см. на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)