

# Возможности местного лечения остроконечных кондилом

А.В.Миченко, А.Н.Львов  
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, является вирус папилломы человека (ВПЧ). По данным некоторых исследователей, заболеваемость остроконечными кондиломами занимает 1-е или 2-е место в структуре заболеваемости всеми инфекциями, передаваемые половым путем [1]. Каждый год регистрируется около 1 млн новых случаев остроконечных кондилом, 2/3 из которых выявляются у женщин. Распространенность этой инфекции в США составляет 15% [2]. Распространенность манифестных случаев ВПЧ значительно ниже и примерно равна 1% популяции, ведущей половую жизнь. Заболеваемость инфекцией ВПЧ увеличилась в последние 35 лет, что, по-видимому, связано с более ранним началом половой жизни и увеличением количества сексуальных партнеров [3].

ВПЧ относится к безоболочечным вирусам, содержащим двухцепочечную ДНК. Геном ВПЧ кодирует 6 ранних открытых рамок считывания (E1, E2, E4, E5, E6, E7) и 2 поздние открытые рамки считывания (L1, L2). Различия в L1 и L2 определяют подтипы ВПЧ. Гены E кодируют белки, регулирующие функцию, а гены L – протеины вирусного капсида. Злокачественные опухоли развиваются после длительного латентного периода, в течение которого происходят дополнительные изменения инфицированной клетки. Ранний регион этих типов ВПЧ кодирует 2 онкопротеина, E6 и E7, которые связываются с супрессорами клеточной опухоли p53 и ретинобластомы (pRb) соответственно и нейтрализуют их [3–8].

Вирус вначале инфицирует базальный слой эпидермоцитов, и его жизненный цикл связан с дифференциацией эпителиальных клеток.

Идентифицированы более 120 типов ВПЧ, многие из которых вызывают доброкачественные опухоли кожи и слизистых оболочек, остальные в свою очередь ассоциированы с развитием внутриэпителиальной неоплазии вульвы, шейки матки, полового члена и ануса и плоскоклеточного рака. Из 120 подтипов ВПЧ 30 поражают слизистую оболочку половых органов [3–8]. Эти подтипы разделяют на 3 категории по их способности вызывать дисплазию и карциному (табл. 1). Следует помнить, что пациенты с видимыми остроконечными кондиломами могут быть инфицированы одновременно несколькими типами вируса. Установление подтипа ВПЧ помогает определить риск малигнизации, но не влияет на диагностическую или терапевтическую тактику при остроконечных кондиломах.

Остроконечные кондиломы распространяются практически всегда половым путем, при этом вертикальная передача или аутоинокуляция наблюдаются редко. Около 50–60% женщин репродуктивного возраста в

возрасте 18–49 лет контактируют с ВПЧ, но остроконечные кондиломы развиваются, по разным данным, у 10–70% [9–10]. Инкубационный период при ВПЧ варьирует от 3 нед до 8 мес, и в среднем составляет 2–3 мес после первого контакта. Как показывает исследование кожи половых органов с использованием полимеразной цепной реакции, частота развития субклинической инфекции достигает 40% [11]. После первоначального развития остроконечных кондилом их количество и размер могут увеличиваться, или они могут спонтанно регрессировать (до 30% в течение первых 4 мес). Однако даже при проведении терапии рецидивы в течение первых 3 мес отмечаются в 25–67% случаев. Инфицирование подтипами ВПЧ высокого риска и пожилой возраст являются факторами риска персистенции кондилом [12].

## Клиническая картина

Остроконечные кондиломы манифестируют в виде солитарных или сгруппированных папул или бляшек. Они могут быть плоскими, коническими, иметь форму цветной капусты или располагаться на ножке. Остроконечные кондиломы могут располагаться на половом члене, в паховой области, на шейке матки, в устье уретры, во влагалище, в области ануса, лобка или в ротовой полости. Их поверхность может быть плоской, церебриформной или веррукозной, высыпания могут быть белого, розового, фиолетового, красного, коричневого цвета или цвета кожи (см. рисунок).

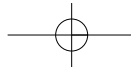
## Диагностика

Внешне похожими на остроконечные кондиломы могут быть новообразования (например, веррукозная карцинома), воспалительные высыпания (например, нитевидный лишай) и образования, встречающиеся в норме (например, жемчужные папулы полового члена). Проведение физикального обследования с использованием яркого света и увеличительных приборов помогает в постановке диагноза остроконечных кондилом. Проведение биопсии рекомендуется, только если кондиломы: 1) не реагируют на терапию, 2) манифестируют с индурацией, 3) спаяны с подлежащими структурами, 4) изъязвляются, 5) внезапно начинают расти или их пигментация усиливается, а также 6) если отмечаются изменения внешнего вида. Нанесение раствора уксусной кислоты на кондиломы, чтобы сделать их более видимыми, имеет низкую предикторную ценность для диагностики остроконечных кондилом (табл. 2).

При проведении дифференциального диагноза следует также не только помнить о возможности наличия амеланотической меланомы [13], но и учитывать возможность одновременного сочетания остро-

Таблица 1. Риск развития онкологического заболевания, связанный с генотипом ВПЧ [9]

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
6, 11, 42, 43, 44, 53, 57 Наиболее частая причина развития остроконечных кондилом	31, 33, 35, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68 Часто ассоциированы с плоскоклеточной внутриэпителиальной дисплазией и редко – с плоскоклеточным раком	16, 18 Сильная ассоциация с дисплазией шейки матки и раком аногенитальной области



конечных кондилом и других заболеваний кожи половых органов (например, нитевидный лишай [14]).

## Лечение

### Варианты терапии

Среди вариантов лечения выделяют деструктивные методы (физические – хирургическое иссечение, электрохирургические методы, криотерапия, лазеротерапия; химические – азотная кислота, трихлоруксусная кислота, солкодерм), цитотоксические препараты (подофиллин, подофиллотоксин, 5-фторурацил), иммунологические ( $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферон) и комбинированные методы (сочетанное применение разных методов). Выбор варианта лечения может зависеть от числа, размера и локализации высыпаний. Нет четкой определенности в отношении того, какой подход эффективнее, хотя цена их при этом различна [7]. Судя по всему, использование подофиллина должно быть ограничено случаями, когда развитие побочных эффектов не играет роли, а доминируют комплаенс и цена препарата [15]. Из-за высокой цены и отсутствия гарантии стабильного эффекта интерферон следует отнести к последнему варианту терапии. Хотя имиквимод, активно используемый за рубежом, отличается небольшим числом побочных эффектов и низкой частотой рецидивирования, он дорог, требует длительного нанесения, и эффективность его не превышает таковую у значительно более дешевого подофиллотоксина. Криотерапия является быстрым, легким, безопасным и относительно недорогим методом, поэтому она – метод выбора при лечении остроконечных кондилом у беременных женщин и у пациентов, хорошо переносящих боль, сопровождающую применение азота. Хирургическое иссечение и деструкция имеют преимущества благодаря своей окончательности и возможности полного удаления пораженной ткани (иногда всего за один визит), но они могут быть дорогими, болезненными, и некоторые пациенты могут бояться использовать эти подходы. Эти методы следует применять только в особой группе пациентов. При выборе лечения следует учитывать его эффективность, потребности, предпочтения, финансовые возможности и удобство пациента.

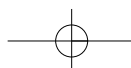
Для сравнения экономической эффективности разных методов лечения был проведен обзор литературы по лечению инфекции ВПЧ с января 1966 г. по декабрь 2003 г. с использованием базы данных Medline. Выявлено преимущество подофиллотоксина и салициловой кислоты по показателю затраты–эффективность, поэтому они должны быть рекомендованы как препараты первой линии для лечения остроконечных кондилом и вульгарных бородавок соответственно [16].

### Подофиллотоксин

Подофиллотоксин содержит очищенный подофиллин в стандартизованной концентрации в жидкой форме, которую пациенты могут самостоятельно использовать. Исследования показали, что подофиллотоксин эффективнее подофиллина. Кроме того, этот препарат характеризуется лучшим соотношением стоимости и эффективности.

Для более подробного изучения механизма молекулярного действия препарата проведен скрининг пептидов, связывающихся с подофиллотоксином. Подобранный клон фагов имел следующую аминокислотную последовательность: SVPSRRRPDGRTHRSSRG. Поиск гомолога по базе данных белков BLAST показал, что эта последовательность была сходной с доменом прикрепления у протеина E2 ВПЧ типа 1а, который вызывает подошвенные бородавки. Продемонстрировано связывание подофиллотоксина с рекомбинантным протеином ВПЧ E2 типа 1а. Кроме того, показано подавление взаимодействия онкопротеина E7 с E2 *in vitro* при добавлении подофиллотоксина. Также в этом исследовании получены доказательства связывания подофиллотоксина с другими подтипами ВПЧ [14].

Таким образом, несмотря на многолетний опыт применения подофиллотоксина в дерматологической практике, это



вещество остается предметом активных исследований, как клинических, так и направленных на изучение биологии ВПЧ. Рассмотрим некоторые, наиболее интересные из них.

Проведено рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности геля с подофиллотоксином, заключенным в твердые липидные наночастицы, при местном лечении рецидивирующих остроконечных кондилом [18]. Оценивали терапевтический эффект, рецидивирование остроконечных кондилом после лечения и побочные эффекты. Оказалось, что частота полного излечения от остроконечных кондилом при использовании геля с подофиллотоксином, заключенным в твердые липидные наночастицы, и обычного геля с подофиллотоксином была сходной (97,1 и 90,6% соответственно). Однако препарат с подофиллотоксином, заключенным в твердые липидные наночастицы, значительно снижал частоту рецидивов и развития побочных эффектов ( $p < 0,01$ ).

Следует также отметить исследование, проведенное для определения влияния прогностических факторов на эффективность терапии остроконечных кондилом у 246 мужчин. После проведения анализа для выявления вируса и определения его типа пациентам назначали криотерапию, местное лечение 5% кремом имиквимода или подофиллотоксином, и затем наблюдали в течение 1 года (контрольные визиты каждые 3 мес). Оказалось, что у пациентов с отрицательными результатами анализов на ВПЧ и у больных с ВПЧ низкого риска отмечалась тенденция к более раннему наступлению клинического эффекта терапии по сравнению с больными, у которых выявлялся ВПЧ среднего/высокого риска или с комбинированной инфекцией ( $p = 0,028$ ). Частота развития клинического эффекта лечения не зависела от длительности существования, числа и анатомического расположения высыпаний, а также от возраста, пола и сексуальной ориентации пациента, и частично зависела от размера кондилом. Однако тип лечения мог служить предиктором хорошего клинического эффекта, при этом согласно результатам одновременного анализа всех факторов в логи-

стической регрессии использование подофиллотоксина являлось предиктором наиболее выраженного клинического эффекта. Таким образом, авторы приходят к заключению, что только использование подофиллотоксина и размер высыпаний могут служить предикторами получения клинического эффекта при лечении остроконечных кондилом [2].

Также заслуживает внимания метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих эффективность 5% имиквимода и 0,5% подофиллотоксина при лечении остроконечных кондилом. Были отобраны 12 соответствующих критериям включения исследований, представленных в базах данных Medline, Embase и Cochrane Controlled Trials Register. Анализ этих исследований показал, что имиквимод и подофиллотоксин обладают одинаковым лечебным действием при несколько более выраженных побочных эффектах у подофиллотоксина [19].

В отечественной практике разрешен к применению препарат подофиллотоксина – Кондилин. Рассмотрим основные его характеристики.

#### Методика применения Кондилина

Перед применением Кондилина пораженные участки следует вымыть с мылом и водой и хорошо просушить. Препарат не должен попадать на здоровую кожу. Для этого перед аппликацией Кондилина на окружающие кондиломы ткани наносят вазелин, цинковую пасту или другие защитные мази или кремы. После этого специальным аппликатором, который входит в комплект, наносят Кондилин. Для нанесения препарата следует так смочить пластиковый аппликатор в препарате, чтобы отверстие петли наполнилось жидкостью. С помощью петли раствор наносится на кондилому. Затем аппликацию следует повторить, смачивая жидкостью все остальные кондиломы, но не более 50 раз. После аппликации место нанесения раствора должно хорошо просохнуть во избежание раздражения здоровой кожи, соприкасающейся с кондиломой. Препарат наносят 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 3 сут ежедневно. Затем на 4–7-е сутки следует сделать перерыв. Лечение продолжают до исчезновения остроконечной кондиломы, но не более 5 нед.

Во время лечения следует исключить половые контакты либо предусмотреть использование в этот период барьерных контрацептивов. Целесообразно обследование и при необходимости лечение половых партнеров.

Первую аппликацию Кондилина проводит врач или средний медицинский персонал по назначению врача, демонстрируя соответствующую технику. В дальнейшем больной может лечиться самостоятельно. Хотя препарат предназначен для самостоятельного использования и содержит подробную инструкцию, следует лечиться под руководством врача, так как препарат имеет цитотоксическое действие и при несоблюдении техники нанесения может вызвать побочные эффекты.

#### Фармакокинетика

При нанесении 0,01–0,05 мл 0,5% раствора подофиллотоксина незначительное количество активного вещества проникает в кровь через 30–60 мин после его применения. При применении 0,1 мл (кондиломы площадью более 4 см<sup>2</sup>) уровень подофиллотоксина в сыворотке достигает 5 нг/мл через 1–2 ч и снижается до 3 нг/мл через 4 ч после аппликации. При применении 0,15 мл фармакокинетические параметры подофиллотоксина отличаются от предыдущей дозы замедленным выведением (через 12 ч в сыворотке определяется менее 1 нг/мл). Период полувыведения по-

**Таблица 2. Рекомендации по диагностике остроконечных кондилом [9]**

- Клиническое обследование достаточно для диагностики большинства наружных генитальных кондилом.
- Смазывание слабым раствором уксусной кислоты не следует использовать как рутинный метод для скрининга пациентов с целью выявления инфекции ВПЧ половых органов.
- Проведение биопсии для точной постановки диагноза видимых остроконечных кондилом требуется редко.
- Выявление и типирование ВПЧ в настоящее время не рекомендуются для диагностики и лечения остроконечных кондилом.

Остроконечные кондиломы в области паховой складки.



дофиллотоксина колеблется от 1 до 4,5 ч. Случаев кумуляции активного вещества не описано.

### Побочные эффекты

На 2–3-й день применения препарата одновременно с благоприятным терапевтическим эффектом в виде начала некроза кондиломы возможно появление покраснения, незначительно выраженной боли, изъязвления эпителиального покрова кондиломы. При наличии больших бородавок в препуциальной области возможно развитие отека и баланопостита, которые исчезают после местного применения противовоспалительных препаратов (например, глюкокортикоидов). Следует помнить, что нанесение препарата на поверхность более 10 см<sup>2</sup> может привести к реакциям, связанным с резорбтивным действием подофиллотоксина.

### Противопоказания

Применение препарата противопоказано при беременности, лактации, в детском возрасте, а также одновременно с другими препаратами, содержащими подофиллин.

Если после 4 терапевтических циклов отмечается неполный клинический эффект, следует отменить лечение и рассмотреть его альтернативные варианты. Изучение безопасности и эффективности более 4 терапевтических циклов не проводилось. Нет доказательств увеличения эффективности лечения при более частом нанесении препарата, но есть свидетельства увеличения частоты развития местных побочных реакций и частоты абсорбции.

### Литература

- Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. Clinical and experimental studies on condyloma acuminata. 2000; 22 (5): 487–90.
- Stefanaki C, Hadjivassiliou M, Katzouranis I et al. Prognostic factors

- for the response to treatment in males with genital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Apr 30. [Epub ahead of print].
- Fleischer AB, Parrish CA, Glenn R, Feldman SR. Condylomata acuminata (genital warts): patient demographics and treating physicians. Sex Transm Dis 2001; 28: 643–7.
- Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT et al. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed. J Clin Microbiol 1999; 37: 3316–22.
- Coleman N, Birley HD, Renton AM et al. Immunological events in regressing genital warts. Am J Clin Pathol 1994; 102: 768–74.
- Chuang TY, Brashear R. Genital Warts. Emedicine. Dermatology Chapter. <http://www.emedicine.com/derm/topic454.htm> (accessed February 10, 2006).
- Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. Am Fam Physician 2004; 70: 2335–42.
- Lombard I, Vincent-Salomon A, Validire P et al. Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 2613–9.
- Scheinfield N, Lebman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. Dermatology Online Journal 2006; 12 (3): 5.
- Buck H Jr. Warts (genital). Clin Evid (Online). 2007; pii: 1602.
- Baken LA, Koutsky LA, Kuyper J et al. Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: prevalence and type-specific concordance. J Infect Dis 1995; 171: 429–32.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998; 338: 423–8.
- Kirnbauer R, Lenz P, Okun MM. Human Papillomavirus. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, eds. Dermatology. 1st ed. London: Mosby, 2003; 1217–33.
- Scheinfield NS, Lebman D. Condyloma with lichen nitidus. Skinmed 2005; 4 (3): 177–8.
- Krough G, Longstaff E. Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. Sex Transm Infect 2001; 77: 409–12.
- Fox PA, Tung MY. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations. Am J Clin Dermatol 2005; 6 (6): 365–81.
- Takeki Saitoh, Kouji Kuramochi, Takahiko Imai et al. Podophyllotoxin directly binds a hinge domain in E2 of HPV and inhibits an E2/E7 interaction in vitro. Bioorgan Med Chem 2008; 16 (10): 5815–25.
- Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. Treatment of recurrent condyloma acuminatum with solid lipid nanoparticle gel containing podophyllotoxin: a randomized double-blinded, controlled clinical trial. 2007; 27 (5): 657–9.
- Yan J, Chen SL, Wang HN, Wu TX. Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. Dermatology 2006; 213 (3): 218–23.

## Новые аспекты в терапии простого герпеса

А.А.Халдин<sup>1</sup>, О.В.Чистик<sup>2</sup>, Д.В.Игнатъев<sup>1</sup>, А.Н.Васильев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

<sup>2</sup>Самарский институт РЕАВИЗ,

<sup>3</sup>Институт доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва

### Введение

Одной из наиболее актуальных проблем современной клинической медицины являются инфекционные заболевания, в том числе вызываемые вирусами. Особое место среди них занимает простой герпес (ПГ). За последние десятилетия отношение к этому заболеванию претерпело коренные изменения в связи с тем, что его перестали воспринимать как чисто дерматологическую проблему. Сегодня общепризнанным является возможность поражения вирусом простого герпеса (ВПГ) различных органов, доказано его значение в канцерогенезе, вторичном бесплодии. Все чаще появляются сообщения о роли вируса в патологии печени, головного мозга, предстательной железы, заболеваниях других систем. Это позволяет говорить о герпетической болезни (ГБ), подчёркивая тем самым системный характер проявлений, вызываемых ВПГ.

### Этиология и патогенез

ВПГ – наиболее типичный представитель семейства герпес-вирусов. По классификации, предложенной

в 1954 г. С.Andrews и утвержденной на X Международном съезде микробиологов в 1970 г., к этой группе относятся несколько десятков ДНК-содержащих возбудителей. Согласно ей ВПГ входит в подсемейство α-герпес-вирусов, характеризующихся коротким циклом репродукции, высокой тропностью к клеткам эпителиоидного ряда и выраженным цитопатическим действием. ВПГ был выделен в 1912 г. немецким ученым W.Grueter. В результате экспериментов он получил развитие герпетического кератита у кроликов при нанесении им на скарифицированную роговицу содержимого везикул больных. Ему также удалось закрепить возбудитель в ряде последовательных пассажей. В 1919 г. другой немецкий ученый A.Lowenstein опубликовал результаты сходных опытов. Таким образом, была доказана инфекционная сущность заболевания, известного как ПГ. В последующем это было подтверждено и другими исследователями (A.Luger, 1920; G.Blank, 1922; C.Levaditi, 1926). В настоящее время ВПГ достаточно полно изучен по физико-химическим, биологическим, физиологическим,