

Современная терапия аногенитальных бородавок

А.А. Хрянин¹, С.В. Ключарёва², О.А. Бафталовская³, Н.В. Лобзев³, Е.Б. Перщетская³

¹ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

³ Санкт-Петербургский ГБУЗ КВД № 7

198260, Санкт-Петербург, ул. Стойкости, д. 23

Изложены современные представления о вирусе папилломы человека. Обсуждаются актуальные подходы к диагностике и лечению больных с аногенитальными бородавками. Представлены клинические примеры, демонстрирующие высокую эффективность крема имихимод (Кераворт) в терапии аногенитальных бородавок у мужчин и женщин.

Ключевые слова: **вирус папилломы человека, аногенитальные бородавки, лечение, имихимод, Кераворт.**

Контактная информация: khryanin@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (5): 134—142.

Modern therapy of anogenital warts

A.A. Khryanin¹, S.V. Klyuchareva², O.A. Baftalovskaya³, N.V. Lobzev³, E.B. Pershchetskaya³

¹ Novosibirsk State Medical University
Krasny Prospekt, bldg 52, Novosibirsk, 630091, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Kirochnaya str., 41, St. Petersburg, 191015, Russia

³ St. Petersburg GBUZ KVD № 7
Resistance str., 23, St. Petersburg, 198260, Russia

Modern views on human papilloma virus are presented. Actual approaches to diagnostics and treatment of patients with anogenital warts are discussed. Clinical cases of high efficiency of Imiquimodum (Keravort) in treating anogenital warts of men and women are illustrated.

Key words: **human papilloma virus, anogenital warts, treatment, Imiquimodum, Keravort.**

Corresponding author: khryanin@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 5: 134—142.

■ Папилломавирусная инфекция (ПВИ) — инфекционное заболевание человека, вызываемое вирусами папилломы человека (ВПЧ). Папилломавирусы — большая и гетерогенная группа вирусов, обладающих онкогенными свойствами и вызывающих доброкачественные или злокачественные новообразования. Доказана этиологическая роль определенных типов папилломавируса в развитии рака шейки матки (РШМ). Папилломавирусы имеют видоспецифические и некоторые типоспецифические антигены, не культивируются в клеточных системах. В настоящее время известно более 100 различных типов вируса, около 40 из которых поражают слизистую оболочку аногенитальной области — генитальные типы ВПЧ. В результате многочисленных эпидемиологических, клинических и молекулярно-биологических исследований установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин ВПЧ [1—3]. Различные типы ВПЧ были выявлены в 99,7% биоптатов РШМ как при плоскоэпителиальных карциномах, так и при аденокарциномах [4]. По данным последних эпидемиологических и вирусологических исследований, ВПЧ является причиной РШМ в 100% случаев, рака прямой кишки — в 90% случаев, рака вульвы и влагалища — в 40%, рака ротоглотки — примерно в 12%, рака ротовой полости — в 3% [2].

Доказательствами прямого пути передачи ВПЧ при половом контакте являются возникновение аногенитальных бородавок у партнера; заражение обоих партнеров одним типом вируса; крайне редкая заболеваемость у женщин, никогда не практиковавших вагинальные контакты; воспроизведенная во многих исследованиях ассоциация между количеством половых партнеров в течение жизни и у мужчин, и у женщин в равной степени; и, наконец, высокий риск заражения при контакте с новым половым партнером. Существуют и другие пути передачи инфекции кроме полового, например, бытовой при рукопожатии, так как в отдельных случаях ВПЧ обнаруживается на подушечках и под ногтями пальцев рук, но они не имеют существенного значения. Определяли возможность заражения генитальной инфекцией ВПЧ через пол и сидения в помещениях для купания общего пользования, однако это встречается крайне редко, как и перинатальный путь передачи от инфицированной матери ребенку [5]. Инфицирование ВПЧ может произойти при соприкосновении кожи при генитальном контакте [6, 7], даже если имел место непроникающий половой контакт [7, 8].

В настоящее время известно, что использование презервативов не гарантирует 100% защиты, а только снижает риск передачи ВПЧ [5—8]. Особенно это относится к презервативам первой генерации, которые имеются в России (в Европе доступны презервативы третьей генерации), поэтому становится очевидным, что столь популярный индивидуальный метод профилактики инфекций, передаваемых половым путем

(ИППП), не обеспечивает выраженной защиты в отношении вирусных инфекций (ВПГ, ВПЧ) даже при правильном и постоянном их использовании.

Среди факторов риска заражения ВПЧ на первом месте стоит ранний сексуальный дебют. Однако эта ассоциация кажется не столь однозначной, поскольку раннее начало половой жизни может быть маркером рискованного сексуального поведения, которое характеризуется большим числом половых партнеров в течение жизни или как конкурентное партнерство. Кроме того, не исключена роль биологических механизмов: незрелость шейки матки, неадекватная продукция протективной цервикальной слизи и шеечная эктопия могут предрасполагать подростков к инфицированию [9, 10].

В организме человека ВПЧ инфицирует базальный слой эпителия, причем наиболее поражаемым участком является зона трансформации многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий. В инфицированной клетке вирус существует в двух формах — эписомальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной формой, и интегрированной (встроенной в геном клетки), которую определяют как злокачественную форму паразитирования ВПЧ. По способности трансформировать эпителий слизистой шейки матки вирусы условно разделяют на низкоканцерогенные, высококанцерогенные и вирусы неустановленного канцерогенного риска. К первой группе традиционно относят типы 6, 11, 42, 43, 44, они чаще оказывают продуктивное воздействие, результатом которого являются аногенитальные бородавки. Инфекция, вызванная ВПЧ низкого онкогенного риска, обычно протекает доброкачественно. Ко второй группе относят типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, способные оказывать трансформирующее воздействие на эпителий слизистой оболочки шейки матки, вызывая цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН), которые могут прогрессировать в плоскоклеточную карциному и аденокарциному. Типы 30, 34, 40, 53, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 72, 73, 80, 82 и др., недавно открытые, считаются вирусами невыясненного и канцерогенного риска [9, 10].

Выделяют следующие 4 стадии ПВИ высокого онкогенного риска:

1. Персистенция ВПЧ в организме (или латентное течение) — вирус существует в эписомальной форме, не вызывая патологических изменений в клетках, клинические проявления отсутствуют, определить его существование возможно только с помощью молекулярно-биологических методов.

2. Неоплазия (дисплазия) легкой степени — ВПЧ существует в эписомальной форме, при этом происходят изменения в структуре клетки, получившие название «койлоцитарная атипия», которая возникает в поверхностных слоях эпителия, при этом ядро принимает неправильную форму и становится гипер-

хромным, в цитоплазме появляются вакуоли. Поражения локализуются чаще всего в зоне трансформации шейки матки и могут прогрессировать. Выявляются при помощи цитологического исследования, а также гистологического исследования биоптата.

3. Неоплазия (дисплазия) тяжелой степени — ВПЧ существует в интегрированной форме, при этом появляются измененные «атипичные» клетки, характеризующиеся увеличенным ядром и уменьшенной цитоплазмой, свидетельствующие о злокачественности процесса, чем больше таких клеток в образце, тем выше степень дисплазии. Поражения локализуются чаще всего в переходной зоне трансформации шейки матки и могут прогрессировать в инвазивный рак (карциному). Выявляется при помощи цитологического исследования, а также гистологического исследования биоптата, полученного при проведении кольпоскопического исследования.

4. Карцинома — ВПЧ существует в интегрированной форме, при этом обнаруживаются измененные «атипичные» клетки, свидетельствующие о злокачественности процесса (инвазивная опухоль) [9].

Мишенью для воздействия онкогенных типов ВПЧ является зона трансформации шейки матки, где и развиваются предраковые изменения шейки матки. Прогрессия от клеточных изменений, связанных с ВПЧ-инфекцией (койлоцитарная атипия), до развития РШМ обычно занимает 10—40 лет, но в редких случаях может происходить за 1—2 года. Анализ исходов цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН), ассоциированных с ВПЧ, показал, что при ЦИН 1 регрессия наблюдается в 57% случаев, персистенция — в 32%, прогрессия — в 11%, а развитие инвазивного рака — только в 1% наблюдений. В то же время при ЦИН 3 малигнизация происходит более чем в 12%, а регрессия — лишь в 32% наблюдений. Прогрессирование цервикальной неоплазии зависит прежде всего от типа вируса. Наибольший удельный вес прогрессирования диспластических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, наблюдается при инфицировании вирусом типов 16, 18, 31, 33 и 45, наименьший — при инфицировании типами 51 и 56 [9, 10].

Лабораторная диагностика ПВИ

Молекулярно-биологическое исследование направлено на выявление нуклеиновых кислот (ДНК/РНК) ВПЧ высокого онкогенного риска методами гибридизации нуклеиновых кислот (МГНК) и/или методами амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). МГНК основаны на выявлении ВПЧ в результате гибридизации ВПЧ-специфических РНК-ДНК-зондов непосредственно с генетическим материалом (ДНК или РНК) подготовленного клинического образца. МАНК основаны на выявлении возбудителя посредством предварительной амплификации (многократно-

го копирования) специфического фрагмента его ДНК или РНК с последующей детекцией амплифицированного фрагмента. В результате МАНК имеют самую высокую чувствительность и позволяют обнаружить вирус в концентрациях, намного меньших, чем предел обнаружения ВПЧ другими лабораторными методами, включая МГНК. МАНК на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) имеют большую диагностическую значимость и позволяют не только выявлять и дифференцировать группы ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска, но также идентифицировать отдельные филогенетические группы и типы ВПЧ. Многочисленные исследования продемонстрировали, что тест на ВПЧ обладает гораздо более высокой чувствительностью для выявления ЦИН, чем цитологическое исследование. Однако использование этого метода как диагностического критерия для неопластических процессов шейки матки приводит к значительной гипердиагностике, так как примерно в 80% случаев инфицирование имеет кратковременный характер и заканчивается спонтанным выздоровлением и элиминацией ПВИ. Таким образом, положительный результат при лабораторном исследовании на ДНК ВПЧ не позволяет в большинстве случаев прогнозировать развитие цервикального рака. Однако он имеет большую прогностическую значимость, особенно если на фоне ВПЧ-инфекции уже имеется картина дисплазии эпителия шейки матки [9].

Наиболее эффективным методом установления персистенции ПВИ является генотипирование вируса, позволяющее дифференцировать персистирующую инфекцию от реинфекции [9].

Высокая вирусная нагрузка также рассматривается как один из критериев клинически значимой инфекции, способной развиваться в заболевание. Установлено, что показатель спонтанной элиминации вируса ниже, а риск прогрессии выше в случаях ПВИ с более высокой вирусной нагрузкой. Определение вирусной нагрузки позволяет прогнозировать элиминацию ВПЧ либо прогрессирование инфекции до дисплазии, в частности, вирусная нагрузка менее 3 логарифмов на 10^5 клеток является клинически малозначимым количеством вируса и характеризуется минимальным риском развития дисплазии и почти 100% спонтанной регрессией, вирусная нагрузка более 5 логарифмов на 10^5 клеток обозначается как повышенное количество вируса и отражает наличие дисплазии или высокий риск ее развития, снижение вирусной нагрузки более чем на 1 логарифм за 6 мес. является динамическим маркером транзитной инфекции [9].

Несмотря на то что значение высокой вирусной нагрузки как фактора риска неопластической прогрессии активно изучается, использование этого показателя в клинической практике в настоящее время остается проблематичным по ряду причин. Во-первых, данный подход требует стандартного забора матери-

ала, при котором количество эпителиальных клеток должно быть достаточным. Во-вторых, необходимо использовать тесты, позволяющие определять истинную концентрацию вирусной ДНК и концентрацию клеток в образце. Точную количественную оценку ДНК ВПЧ можно провести только с применением метода ПЦР в режиме реального времени [9].

Исследования клинического материала с помощью МАНК должны проводиться с использованием коммерческих тест-систем (наборов реагентов), предназначенных для скрининга и диагностики ПВИ, опробованных в скрининговых исследованиях, прошедших процедуру государственного испытания, согласно действующему законодательству РФ, и имеющих регистрационные удостоверения [9].

Клинические проявления и терапия ПВИ

Одним из самых частых и более чем неприятных клинических проявлений, связанных с инфицированием ВПЧ, являются аногенитальные бородавки (в 90% случаев вызываемые типами 6 и 11). Наибольшая заболеваемость, обусловленная ПВИ, наблюдается в возрасте от 18 до 28 лет. Возникновение этих заболеваний не зависит от пола.

Аногенитальные бородавки — доброкачественные образования, вызываемые ВПЧ различных типов. Пациенты с видимыми бородавками более чем в 90% случаев имеют генотипы 6 и 11, но могут быть также инфицированы и высокоонкогенными ВПЧ типов 16 и 18, которые чаще всего вызывают субклинические поражения, связанные с интраэпителиальной неоплазией и раком вульвы, влагалища или прямой кишки [10, 11].

В последние 10 лет заболеваемость аногенитальными бородавками резко увеличилась, и на сегодняшний день около 2% сексуально активных людей имеют клинически выраженные аногенитальные бородавки, а количество инфицированных ВПЧ, выявленных с помощью ПЦР, значительно больше [12, 13].

Методы лечения, для которых характерен быстрый эффект, такие как криотерапия, лазерная вапоризация, электрокоагуляция и хирургическое иссечение, болезненны, отличаются значительной стоимостью и, хотя эффективны, характеризуются высокой частотой развития рецидивов. Более консервативные методы терапии включают применение подофилина, дихлоруксусной и трихлоруксусной кислот. Эти препараты необходимо наносить не один раз в условиях стационара, кроме того, при их применении часто возникают местные воспалительные реакции, такие как эритема, эрозии и даже язвенные дефекты. Ни один из этих методов не обеспечивает предсказуемое длительное комфортное удаление бородавок с низкой частотой развития рецидивов [14, 15].

Хотя хирургическое иссечение, электрокоагуляция и лазерная вапоризация могут использоваться для быстрого удаления бородавок, эти методы являются бо-

лезненными, агрессивными и сопровождаются частыми рецидивами (например, рецидив отмечен у 9—72% пациентов после лазерной абляции) [14].

Представляется очевидным, что локальная деструкция очагов с клиническим и субклиническим проявлением ВПЧ позволяет воздействовать только на участок эпителия, где произошла клиническая манифестация инфекции. При этом в окружающих тканях остается резервуар ВПЧ в латентном состоянии или недиагностированной субклинической форме, который может являться основой для дальнейшего развития инфекции [16].

Включение интерферона-альфа в терапию аногенитальных бородавок позволило надеяться на появление метода лечения, который устранил как бородавки, так и сам вирус путем активации иммунитета или специфического противовирусного действия, а не путем неспецифического уничтожения. Тем не менее использование этого средства требует множественных инъекций и, хотя приводит к устранению бородавок у 36—62% пациентов без разрушения нижележащих слоев кожи, также характеризуется высокой частотой развития рецидивов [17, 18]. Кроме того, это дорогостоящая терапия, которая сопровождается системными нежелательными эффектами и требует большого количества визитов в клинику.

Некоторые трудности можно было бы преодолеть, если бы интерферон-альфа можно было наносить местно. Однако молекула интерферона плохо всасывается. Использование интерферонов или подофилина не рекомендуются вследствие их низкой эффективности и токсичности [14—18].

5% крем имихимод (Кераворт)

Имихимод (имидазохинолин) — нуклеозидоподобное соединение, которое при местном нанесении на бородавки действует как иммуномодулятор, вызывая местную выработку интерферонов-альфа и -гамма и привлечение клеток иммунной системы, включая CD4+ Т-лимфоциты. Это приводит к уменьшению бородавок, вызванному иммунным ответом, и сопровождается снижением количества ДНК ВПЧ [19, 20].

В исследованиях *in vitro* мононуклеарные клетки периферической крови в ответ на воздействие имихимода продуцировали интерферон-альфа подтипов 1, 2, 5, 6 и 8 [21]. Кроме того, имихимод стимулировал выработку моноцитами и макрофагами других цитокинов независимо от интерферона [22]. К этим цитокинам относятся интерлейкины-1, -6 и -8, антагонист рецепторов интерлейкина-1, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [23]. Хотя точный механизм действия имихимода неизвестен, в исследованиях *in vivo* он проявлял противовирусные, иммуномодулирующие и противоопухолевые эффекты, основанные на одном или комбинации этих механизмов, а не на неспецифическом разрушении тканей. Таким образом, преимущество

имихимода заключается в местной стимуляции интерфероногенеза (индукции интерферонов-альфа, -гамма) и других медиаторов (цитокинов/интерлейкинов и ФНО- α), элиминирующих ВПЧ. При этом крем находится в пределах эпидермиса/эпителия, что и определяет патогенетический характер терапии Керавортом с учетом патогенеза (жизненного цикла) ВПЧ, развивающегося исключительно в данных пределах.

Крем имихимод (Кераворт), выпускающийся в пакетиках для одноразового применения, наносится на бородавки 3 раза в неделю (через день) перед сном (на 6—10 ч), а на следующее утро область нанесения очищается водой и мягким мылом. Это средство наружной терапии для самостоятельного применения пациентами. Лечение продолжается до исчезновения бородавок. При применении могут возникать местные реакции в области нанесения препарата, что связано с механизмом действия самого препарата, стимулирующего местный интерфероногенез. При необходимости можно сделать паузу в несколько дней и продолжить терапию.

По данным проведенных ранее исследований эффективности крема имихимод (Кераворт), отмечается полное разрешение исходных бородавок у 56% пациентов и значительное уменьшение площади их поверхности еще у большего количества пациентов, что сравнимо с результатами более агрессивной и раздражающей терапии аногенитальных бородавок [19, 20]. По имеющимся данным отмечается полное разрешение всех подвергнутых воздействию бородавок у 32—80% пациентов, получавших подофиллин, у 69—79% пациентов, у которых использовалась криохирургия, и практически у 80% пациентов, получавших лечение дихлоруксусной и трихлоруксусной кислотами [24—27]. По сравнению с этими препаратами крем имихимод (Кераворт) характеризуется менее выраженными деструкцией ткани и воспалением в месте нанесения и имеет огромное преимущество перед всеми методами терапии. Рецидивы хотя и встречаются при терапии имихимодом, частота их развития в 2—5 раз ниже, чем при использовании других методов терапии генитальных бородавок. Очень низкая частота развития рецидивов при использовании крема имихимод (Кераворт) неудивительна, поскольку эрадикация бородавок происходит под действием собственных иммунных механизмов пациента [28—30].

Использование этого препарата безопасно, до 70% пациентов отмечают хорошо переносимые местные воспалительные явления в тот или иной момент терапии [27]. Крем имихимод (Кераворт) является существенным дополнением к имеющемуся арсеналу средств терапии аногенитальных бородавок, включая возможность применения при беременности (с I триместра). Последние отечественные и зарубежные клинические руководства в лечении ИППП также рекомендуют использовать имихимод пациентам для самостоятельной терапии аногенитальных бородавок [11, 31—33].

Комбинированная терапия — деструкция + крем имихимод (Кераворт) является международным стандартом терапии аногенитальных бородавок. Согласно Европейскому курсу по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ, использование интерферонов, 5-фторурацила или подофиллина не рекомендуется в кабинете врача общей практики вследствие их низкой эффективности и токсичности. Применение системных иммуномодулирующих средств может быть рекомендовано при рецидивирующем течении заболевания, в случаях локализации процесса, вызванного ВПЧ высокого онкогенного риска (типы 16, 18), в интравагинальной, цервикальной, интраанальной и интрауретральной областях. При этом эффективность местных интерферонов сравнительно невысока в связи с их низкой биодоступностью. Кроме того, ВПЧ нечувствительны к противовирусным препаратам, которые применяются при других вирусных инфекциях, так как ДНК ВПЧ кодируют небольшое количество ферментов и они не имеют полимераз, киназ или протеаз, которые могли бы служить мишенями для имеющихся противовирусных средств [34].

Таким образом, аногенитальные бородавки — это место клинической манифестации ПВИ. При этом вокруг клинических проявлений имеются скрытые очаги (резервуары) латентной ВПЧ-инфекции, которые могут располагаться в радиусе до 1 см от видимых границ бородавки, в дальнейшем способствующие рецидивам и дисплазии эпителия. Поэтому при терапии кремом имихимод (Кераворт) обрабатывается не только бородавка, но и зона вокруг нее (в радиусе 1 см). Аппаратные методы удаления являются методами симптоматической терапии аногенитальных бородавок, как правило, без непосредственного воздействия на ВПЧ. Комбинированная терапия (аппаратное удаление с последующим использованием крема имихимод (Кераворт) обеспечивает не только эффективное удаление аногенитальных бородавок, но воздействует на ВПЧ-инфекцию как причину заболевания, снижая риски развития рецидивов и возможных онкологических последствий при длительно персистирующей ПВИ.

Приводим собственные клинические наблюдения.

Клинический случай 1

К врачу из женской консультации была направлена 22-летняя женщина с аногенитальными бородавками. Пациентка обеспокоена появлением множественных образований (рис. 1а). В анамнезе ИППП отрицает. При выборе тактики лечения и обсуждении возможных вариантов лечения выбрано самостоятельное применение крема имихимод (Кераворт), а при необходимости — лазерная деструкция (аппарат Лахта-Милон) оставшихся образований. Перед началом лечения пациентка была обследована на ИППП, проведены тесты на сифилис, гепатиты В, С и ВИЧ-инфекцию. Методом ПЦР в режиме реального време-

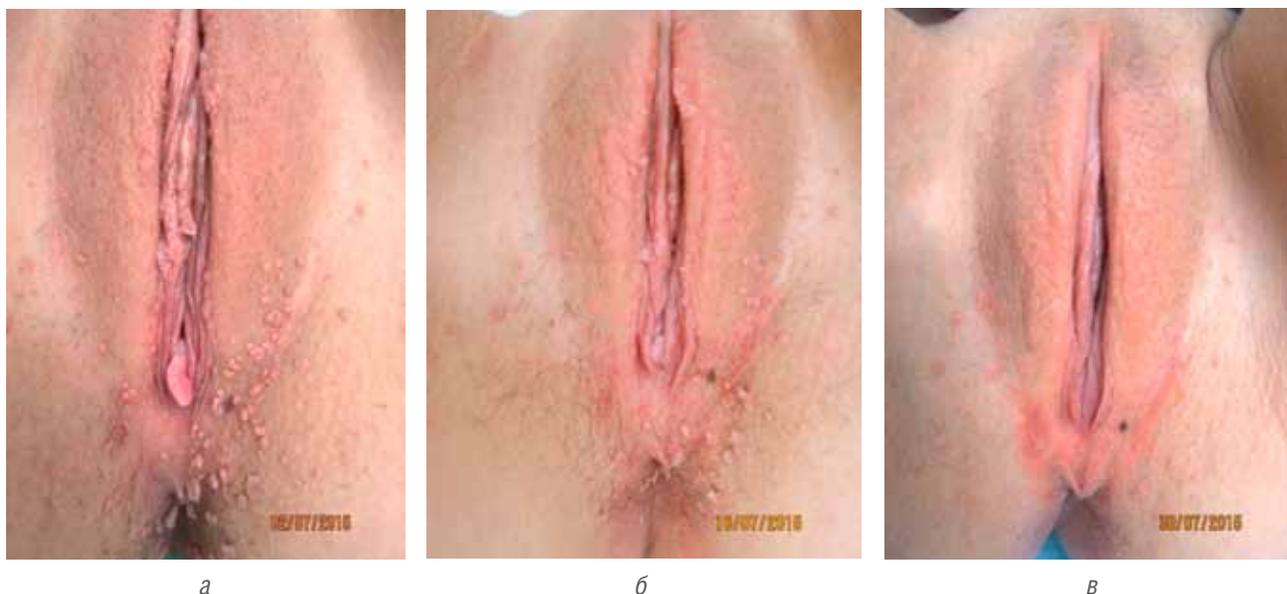


Рис. 1. Аногенитальные бородавки. Пациентка 22 лет:
а — до применения крема Кераворт; *б* — через 2 нед. применения крема Кераворт; *в* — через 4 нед. применения крема Кераворт

ни был обнаружен ВПЧ типа 16. Рекомендована консультация гинеколога. Пациентку проинструктировали о дальнейшем поведении при данном заболевании и назначили контрольный визит.

На втором визите была отмечена положительная динамика (рис. 1*б*). Крем имихимод (Кераворт) назначен еще на 2 нед.

На третьем визите зарегистрировано, что при самостоятельном применении крем имихимод (Кераворт) в течение 4 нед. генитальные бородавки регрессировали практически полностью, после чего крем был назначен еще на 4 нед. (рис. 1*в*).

На контрольный визит пациентка не явилась.

Клинический случай 2

К врачу обратился 27-летний мужчина с одиночной генитальной бородавкой на головке полового члена, обеспокоенный появлением данного образования 2 мес. назад (рис. 2*а*). В анамнезе ИППП отрицал, но сообщил, что постоянной половой партнерши нет. После обсуждения вариантов лечения было выбрано самостоятельное лечение кремом имихимод (Кераворт) и при необходимости лазерная деструкция (аппарат Лахта-Милон) оставшегося образования. Перед началом лечения пациент был обследован на ИППП, проведены тесты на сифилис, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию. Тесты дали отрицательный результат. Пациент был проинструктирован о дальнейшем поведении при данном заболевании и назначен контрольный визит.

На третьем визите отмечается положительная динамика в разрешении процесса (рис. 2*б*). Рекомендовано дальнейшее применение крема имихимод (Кераворт) еще 3 нед.

На четвертом визите наблюдается полный регресс генитальной бородавки (рис. 2*в*).

Клинический случай 3

К врачу обратилась 20-летняя девушка с генитальными бородавками, обеспокоенная появлением новых образований на протяжении 10 мес. (рис. 3*а*). В анамнезе ИППП отсутствовали. После обсуждения вариантов лечения была выбрана тактика комбинированной терапии. Так как пациентка настаивала на удалении новообразований, множественные генитальные бородавки справа и в области клитора были удалены лазером (аппарат Лахта-Милон), а слева, где процесс ВПЧ-инфекции был менее выражен (на рис. 3*а* эти области выделены), было рекомендовано самостоятельное применение крема имихимод (Кераворт). Перед началом лечения пациентка была обследована с целью исключения воспалительных заболеваний урогенитального тракта и ИППП. Тесты дали отрицательный результат, в мазках не выявлено никаких патологических изменений. Пациентку проинструктировали о дальнейшем поведении при данном заболевании и назначили контрольный визит. Период заживления после лазерной деструкции составил 11 дней (рис. 3*б*), далее лечение кремом ими-



Рис. 2. Генитальная бородавка на головке полового члена. Пациент 27 лет: *а* — до применения крема Кераворт; *б* — через 3 нед. применения крема Кераворт; *в* — через 6 нед. применения крема Кераворт



Рис. 3. Генитальные бородавки. Пациентка 20 лет: *а* — до лечения; *б* — на 11-й день после лазерной деструкции; *в* — через 6 нед. применения крема Кераворт

химод (Кераворт) продолжалось еще 1,5 мес. в качестве противорецидивной терапии (рис. 3в).

Клинический случай 4

К врачу обратилась 34-летняя женщина с аногенитальными бородавками, длительность заболевания 13 лет (рис. 4а). В анамнезе гепатит С и ВИЧ-инфекция, по поводу которых лечится в специализированных центрах. Имеет постоянного полового партнера, контакты защищенные. После обсуждения

вариантов лечения было выбрано самостоятельное лечение кремом имихимод (Кераворт) с целью предупреждения прогрессирования ПВИ, а при необходимости в дальнейшем лазерная деструкция кондилом. Перед началом лечения пациентка была обследована с целью исключения воспалительных заболеваний уrogenитального тракта и ИППП. Методом ПЦР в режиме реального времени обнаружен ВПЧ типа 18. Назначена консультация гинеколога.

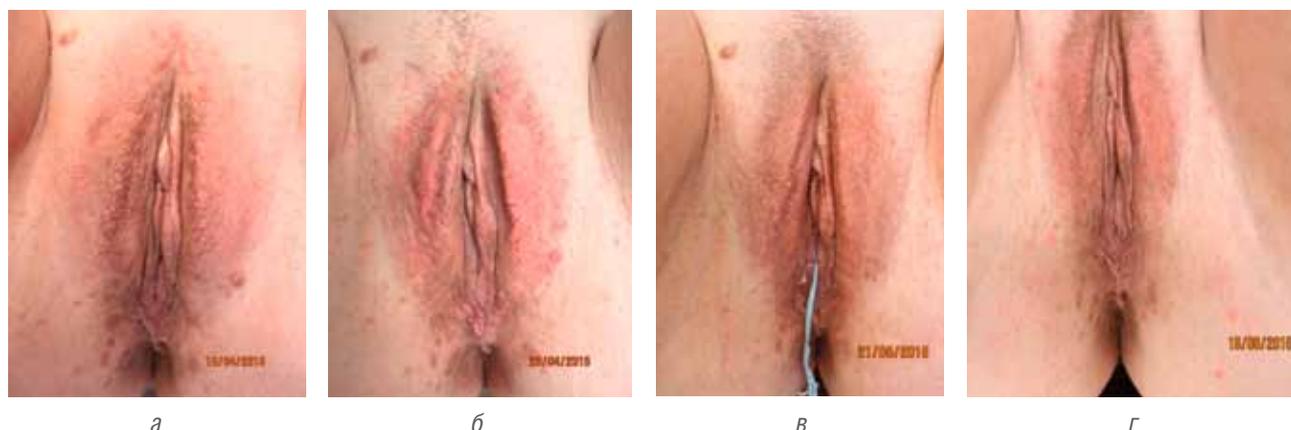


Рис. 4. Аногенитальные бородавки. Пациентка 34 лет: а — до применения крема Кераворт; б — на повторном визите через 2 нед. применения крема Кераворт; в — через 5 нед. применения крема Кераворт; г — на повторном визите через 8 нед. применения крема Кераворт

Пациентка проинструктирована о дальнейшем поведении при данном заболевании, и назначен контрольный визит.

На втором визите отмечена положительная динамика в лечении (рис. 4б). Крем имихимод (Кераворт) назначен еще на 3 нед. (рис. 4в).

На повторном визите, через 8 нед. применения крема имихимод (Кераворт), аногенитальные бородавки практически регрессировали, остались единичные бородавки в аногенитальной области (рис. 4г), после чего крем был назначен еще на 4 нед.

На контрольный визит пациентка не явилась.

Выводы

1. Использование крема Кераворт (имихимод) способствует полной эрадикации ПВИ, минимизирует частоту рецидивов, а также препятствует персистенции вируса с последующей вероятностью эпителиальных трансформаций, которые имеют тяжелые онкологические последствия для пациента.

2. При терапии кремом имихимод (Кераворт) обрабатывается не только кондилома, но и зона вокруг нее (в радиусе 1 см). В этом случае курс терапии в зависимости от клинических проявлений продолжается 1—2 мес. Эту же тактику нанесения крема имихимод (Кераворт) (в течение 1 мес.) необходимо соблюдать, если используются аппаратные (деструктивные) методы удаления, но только после полной эпителизации. Комбинированная терапия аногенитальных бородавок, включающая их деструкцию и последующее использование крема имихимод Кераворт (после эпителизации), является наиболее оптимальной и эффективной при данной патологии.

3. Несомненным преимуществом крема имихимод (Кераворт) является возможность самостоятельного использования препарата при кондиломах у беременных (с I триместра), у ВИЧ-инфицированных, а также в случае отказа пациента от физических методов удаления (деструкции) аногенитальных бородавок. ■

Литература

- Human pathogenic papillomaviruses, topics in microbiology and immunology // Ed. H. zur Hausen. Berlin, 1994; 186: 131—157.
- Parkin D.M., Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): 11—25.
- IARC WHU Press Release 151 IARC confirms efficacy of cervix cancer screening for women 25-65 in reducing mortality, 03 May 2004.
- Waggoner S. Cervical cancer. *Lancet* 2003; 361: 2217—2225.
- Burchell A.N., Winer R.L., Sanjose S., Franco E.L. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24, S3: 52—61.
- Gravitt P.E., Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 439—458.
- McIntosh N. Human papillomavirus and cervical cancer. *JHPIEGO Strategy Paper* № 8, May 2000.
- Partridge J.M., Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infectious Diseases* 2006; 6: 21—31.
- Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М: Ньудиамед 2011; 464. [Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М: Ньудиамед 2011; 464.]

10. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Papillomavirusnaya infektsiya: sovremennyy vzglyad na epidemiologiyu, profilaktiku i lechenie. *Ginekologiya* 2013; 15 (5): 4—8. [Хрянин А.А., Решетников О.В. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику и лечение. *Гинекология* 2013; 15 (5): 4—8.]
11. von Krogh G., Lacey C.J., Gross G. et al. European course on HPV associated pathology. *Sex Transm Inf* 2000; 76: 162—168.
12. Ferenczy A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1331—1339.
13. Koutsky L., Galloway D., Holmes K. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 1988; 10: 122—163.
14. Stone K.M. Human papillomavirus and genital warts: update on epidemiology and treatment. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 91—97.
15. Heaton C.L. Clinical manifestations and modern management of condylomata acuminata: a dermatologic perspective. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1345—1350.
16. Fleurence R.L., Dixon J.M., Milanova T.F., Beusterien K.M. Review of the economic and quality-of-life burden of cervical human papillomavirus disease. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (3): 206—212.
17. Eron S.J., Judson F., Tucker S. et al. Interferon therapy for condyloma acuminata. *N Engl J Med* 1986; 315: 1059—1064.
18. Friedman-Kein A.E., Eron L.J., Conant M. et al. Natural interferon alfa for treatment of condyloma acuminata. *JAMA*. 1988; Vol. 259: 533—538.
19. Tyring S.K., Arany I., Stanley M.A. A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance drug treatment with imiquimod. *J Infect Dis* 1998; 178: 551—555.
20. Miller R.L., Gerster J.F., Owens M.A. et al. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 1—14.
21. Megyeri K., Au W.-C., Rosztochy I. et al. Stimulation of interferon and cytokine gene expression by imiquimod and stimulation by Sendai virus utilize similar signal transduction pathways. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 2207—2218.
22. Gibson S.J., Imbertson L.M., Wagner T.L. et al. Cellular requirements for cytokine induction in response to the immunomodulators imiquimod and S-27609. *Interferon Cytokine Res* 1995; 15: 537—545.
23. Testerman T.L., Gerster J.F., Imbertson L.M. et al. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Leukoc Biol* 1995; 58: 365—372.
24. Stone K.M. Human papillomavirus and genital warts: update on epidemiology and treatment. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 91—97.
25. Heaton C.L. Clinical manifestations and modern management of condylomata acuminata: a dermatologic perspective. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1345—1350.
26. Bashi S.A. Cryotherapy versus podophyllin in the treatment genital warts. *J Int Dermatol* 1985; 24: 535—536.
27. Godley M., Bradbeer C., Gellan M. Thin R.N. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* 1987; 63: 390—392.
28. O'Mahony C., Law C., Gollnick H.P. et al. Patients attitudes to genital wart therapies. *Int J STD&AIDS* 2001; 12: 567—570.
29. Rakhmatulina M.R., Kubanov A.A., Samtsov A.V. et al. Clinical efficacy, safety and tolerance of the Kerawort (imiquimod) cream used for treatment of anogenital warts. *Vestn Dermatol Venerol* 2015; (1): 126—130. [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 венерол* 2015; (1): 126—130.]
30. Rakhmatulina M.R., Semenenko A.V. Comparison of methods for diagnostics and treatment of clinical manifestations of the papilloma viral infection. *Vestn Dermatol Venerol* 2015; (1): 46—53. [Рахматулина М.Р., Семененко А.В. Сравнительный анализ методов диагностики и терапии клинических проявлений папилломавирусной инфекции. *Вестн дерматол венерол* 2015; (1): 46—53.]
31. European STD Guidelines. *Int J STD AIDS* 2001; 12 (Suppl.3): 722—729.
32. CDC Recommendations and reports. 2002; 51: RR-6: 53—57.
33. Klinicheskie rekomendatsii RODVK. Vedenie bol'nykh IPPP i urogenital'nymi infektsiyami. M: Delovoyu ekspress 2013, 112. [Клинические рекомендации РОДВК. Ведение больных ИППП и урогенитальными инфекциями. М: Деловой экспресс 2013; 112.]
34. Katsambas A.D., Lotti T.M. Evropeyskoe rukovodstvo po lecheniyu dermatologicheskikh bolezney. M: MEDpress-inform, 2014. 84—86. [Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М: МЕДпресс-информ 2014; 84—86.]

об авторах:

А.А. Хрянин — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск

С.В. Ключарёва — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

О.А. Бафталовская — врач-дерматовенеролог СПб ГБУЗ КВД № 7

Н.В. Лобзев — главный врач СПб ГБУЗ КВД № 7

Е.Б. Перщетская — к.м.н., зав. консультативно-диагностическим отделением СПб ГБУЗ КВД № 7

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье