

Комплексний підхід к лечению ВПЧ-індуцированих захворювань шкіри

11-13 октября 2017 г. при поддержке Украинской академии дерматовенерологии в UBI Conference Hall состоялось уже второе в этом году масштабное профессиональное мероприятие – 12-е «Киевские дерматологические дни». На этот раз в работе форума приняли участие более 700 специалистов со всех уголков Украины. Напомним, что на весеннем симпозиуме количество зарегистрированных участников составило более 500. Таким образом, в этом году ознакомиться с последними наработками, поделиться своим опытом и обсудить наиболее актуальные темы в области дерматовенерологии имели возможность более 1 300 человек, среди которых были ведущие отечественные эксперты в области дерматовенерологии, онкологии, а также врачи эстетической медицины, трихологи, косметологи и др. В рамках данных мероприятий было предложено множество интересных докладов, тезисы которых мы хотели бы представить вниманию наших читателей. Предлагаем ознакомиться с кратким обзором одного из заинтересовавших нас докладов, поскольку значительный объем информации и формат издания не позволяют рассказать нашим читателям сразу обо всем.

Тему современных методов лечения эпидермальных образований аногенитальной области, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в своем докладе раскрыла доцент кафедры кожных и венерических болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, кандидат медицинских наук Марина Родионовна Анфилова.

— Аногенитальные кондиломы — заболевания, вызванные ДНК-содержащим вирусом, который относится к роду папилломавирусов (*Papillomavirus*) семейства папавирусов (*Papaviridae*). Папилломавирусы — единственная группа вирусов, в отношении которых доказано, что они индуцируют образование опухолей у человека в естественных условиях. Большинство аногенитальных кондилом вызваны инфицированием ВПЧ 6 и 11-го типа (S. Syrjanen, 2003).

В свою очередь, ВПЧ представляет собой группу вирусов, чрезвычайно широко распространенных во всем мире. В странах со средним и низким уровнем дохода инфицированность населения достигает в среднем 85%.

Также достоверно известно, что наличие ВПЧ ассоциировано с высоким риском развития рака шейки матки, который, в свою очередь, является четвертой по распространенности формой рака у женщин и занимает одну из лидирующих позиций в структуре смертности от злокачественных процессов (Всемирная организация здравоохранения, 2012).

К факторам риска развития аногенитальных кондилом можно отнести: молодой возраст (около 25 лет), раннее

начало половой жизни (до 16 лет), а также наличие большого количества половых партнеров. Кроме того, следует учитывать, что если партнер женщины ведет беспорядочную половую жизнь, это тоже является одним из основных факторов риска. Немаловажную роль в развитии аногенитальных кондилом играет наличие ВИЧ-инфекции (аногенитальные кондиломы отмечаются практически у четверти ВИЧ-инфицированных пациентов).

При диагностике ВПЧ в обязательном порядке необходимо придерживаться общепринятого алгоритма действий, первым этапом которого является осмотр кожи и слизистых оболочек наружных половых органов. Следующим этапом для выявления морфологических изменений в клетках, в том числе обусловленных ВПЧ, является цитологическое исследование мазков (взятых со слизистой поверхности шейки матки) по Папаниколау — PAP-тест.

Для более детального изучения поверхности шейки матки следует прибегнуть к кольпоскопии — инструментальному методу диагностики, благодаря которому врач-дерматовенеролог может провести осмотр состояния тканей шейки матки под тридцатикратным увеличением с дальнейшей оценкой наиболее характерных признаков субклинических форм ВПЧ (ацетобелый эпителий, мозаика, пунктация, аномальная зона трансформации).

На протяжении многих лет одним из наиболее информативных методов специфической диагностики ВПЧ является полимеразная цепная реакция, позволяющая определять ДНК ВПЧ, однако в некоторых случаях данный метод может давать

ложноположительный результат. В связи с этим для более точного установления диагноза целесообразно проводить Digene-тест (метод гибридного захвата), который дает возможность не только выявить наличие ВПЧ, но и определить его тип, а также степень его онкогенности.

Таким образом, в арсенале врача должны быть наиболее информативные методы исследования, позволяющие своевременно диагностировать ВПЧ-инфекцию, что, в свою очередь, позволит подобрать наиболее рациональную тактику лечения в отношении проявлений данной инфекции (аногенитальных кондилом).

В первую очередь, метод терапии должен иметь высокий профиль безопасности и эффективности, а также характеризоваться низким риском развития рецидивов.

Тактика лечения считается оптимальной в том случае, если она позволяет достичь клинической и терапевтической эффективности в отношении всего поля дисплазии. Также важным фактором выбора является минимальные болезненность и дискомфорт.

На сегодняшний день к оптимальным методам консервативного лечения ВПЧ-инфекции относится медикаментозная терапия, подразумевающая назначение препаратов для наружного применения (имиквимод крем 5% и 3,75%; подофиллотоксин 0,5% р-р или 0,15% крем; синекатехин мазь 15%) с целью устранения новообразований, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, на коже и слизистой оболочке наружных половых органов.

Терапевтическая эффективность и краткое описание механизма действия и характеристик применяемых на сегодняшний

день методик лечения ВПЧ-инфекции представлены в таблицах 1 и 2.

При выборе средства следует обратить внимание на то, что высокая степень устранения клинических проявлений ВПЧ, в частности аногенитальных кондилом, не всегда гарантирует уменьшение частоты рецидивов. Так, например, имиквимод 5% в форме крема индуцирует секрецию цитокинов, снижающих вирусную нагрузку ДНК ВПЧ, характеризуется высоким уровнем устранения кондилом (56%) и низким уровнем их рецидивов (до 14%).

Механизм действия имиквинода позволяет ему связываться с иммунными клетками через TLR-7-рецепторы (Toll-подобные рецепторы), запуская высвобождение провоспалительных цитокинов (интерферон-α, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли). В свою очередь, эти цитокины активируют реакции врожденного и приобретенного иммунитета (рис. 1). Таким образом, достигается быстрый неспецифический ответ, приводящий к регрессированию ВПЧ-инфекции, а также медленный специфический ответ, ведущий к ремиссии заболевания (рис. 2).

Имиквимод 5% крем рекомендован к применению различными международными руководствами по лечению кондилом наружных половых органов и широко применяется в клинической практике врачей-дерматовенерологов. **Безусловным его преимуществом является возможность использования в домашних условиях, так называемая «home therapy» — пациент наносит препарат самостоятельно, что обуславливает его высокую приверженность к данному методу терапии.**

Имиквимод 5% крем является эффективным средством в лечении аногенитальных кондилом с высокой степенью их устранения (50-61,8%) и низкой частотой рецидивов (9-14%) после 3-месячного курса лечения. Важно отметить, что результативность терапии не зависит от исходной площади поражения, длительности заболевания, предыдущего лечения (H.W. Buck et al., 2002; D.N. Sauder, 2002).

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины имиквимод 5% представлен препаратом Алдара компании Meda. Препарат выпускается в форме крема и имеет удобную расфасовку в пакетиках по 250 мг (№ 12). Частоту и длительность применения врач определяет индивидуально для каждого пациента. Особая форма упаковки позволяет самостоятельно в домашних условиях проводить лечение. При этом необходимо учитывать основные принципы применения крема Алдара:

- крем Алдара наносится на кожу перед сном;
- перед нанесением необходимо вымыть руки и зону обработки с применением мягкого моющего средства, после чего тщательно высушить кожу;
- крем следует наносить на зону поражения с захватом небольшого участка вокруг образования (не более 1 см) и мягко втирать в кожу;
- препарат должен находиться на коже около 8 ч, в течение которых следует избегать попадания воды на данный участок кожи;
- через 8 ч можно вымыть обработанную зону с использованием мягкого моющего средства.



М.Р. Анфилова

Алдара 5% имиквимод крем для наружного применения Стимулирует иммунитет там, где это необходимо

- Этиотропная терапия наружных бородавок аногенитальной области^{2,4}
- Полное исчезновение очагов поражения у 72% женщин и 62% мужчин^{3,6}
- Низкая частота рецидивов: 9-14%^{5,7}
- Эффективность не зависит от исходной площади поражения, длительности заболевания и предыдущего лечения^{5,7}
- Безболезненный метод, которому отдают предпочтение подавляющее большинство больных — 91%^{1,7}



Регистрационное удостоверение № UA/12999/01/01 от 06.09.2013 №783
Полная информация по применению крема Алдара находится в инструкции по медицинскому применению

Применение крема Алдара, согласно рекомендации врача, еженедельно по графику, при показаниях:

ПОКАЗАНИЯ	ПОНЕДЕЛЬНИК	ВТОРНИК	СРЕДА	ЧЕТВЕРГ	ПЯТНИЦА	СУББОТА	ВОСКРЕСЕНЬЕ
OK*	✓		✓		✓		
AK**	✓		✓		✓		
БКК***	✓	✓	✓	✓	✓		

* остроконечные кондиломы
** актинический кератоз
*** базальноклеточная карцинома

1. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolines: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 571-77.
2. Sauder DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 56-11.
3. Miller RL et al. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 1-14.
4. Hergege UR et al. Topical immunomodulators - progress towards treating inflammation, infection, and cancer. *Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 189-98.
5. Tying SK. Immune-response modifiers: a new paradigm in the treatment of human papillomavirus. *Curr Ther Res Clin Exp* 2000; 61: 584-96.
6. Gaspari AA and Sauder DN. Immunotherapy of basal cell carcinoma: evolving approaches. *Dermatol Surg* 2003; 29(10): 1027-34.
7. Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol Lett* 2003; Jan 22; 8(2): 85-95.



МАТЕРІАЛ ДЛЯ РОЗДІЛІ НА КОНФЕРЕНЦІЯХ І КРУГЛИХ СТОЛАХ
ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІОНАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЦИНСКИХ І ФАРМАЦЕВТИЧЕСЬКИХ РАБОТНИКІВ



Представительство «МЕДА Фармасьюткалз Світселенд ТмбХ» А Mylan Company, ул. О. Гончара, 57-Б, г. Киев, 01054, тел.: (044) 482-15-51
www.meda.ua

Таблиця 1. Деструктивні методи терапії ВПЧ-інфекції

Тип терапії	Механізм	Уровень доказательности	% очищення	% рецидива
ТСА	Хімічна деструкція кислотами	B	70	18
Кріохірургія	Повредження структур шкіри низкими температурами з індукцією імунного відповіді	B	79-88	25-40
Електрохірургія	Термічна коагуляція	B	94	22
Хірургічне лікування	Фізичне видалення ураженої тканини	B	72	19-29
CO ₂ -лазер	Вапоризація ураженої тканини з використанням фототермолізу	B	23-52	60-77

Таблиця 2. Топічна терапія ВПЧ-інфекції

Тип терапії	Механізм	Уровень доказательности	% очищення	% рецидива
Имиквимод 5% крем	Индукция секреции цитокинов, снижающих вирусную нагрузку ДНК ВПЧ	A	56	13
Имиквимод 3,75% крем	Индукция секреции цитокинов, снижающих вирусную нагрузку ДНК ВПЧ	A	28-33	15
Подопиллотоксин 0,5% р-р или 0,15% крем	Лиганды, ингибирующие митоз, индукция некроза клеток	A	45-77	38-65
Синекатехин 15% мазь	Обладает противоопухолевыми, противовирусными и антиоксидантными свойствами	A	58	6-9
5-фторурацил 5% крем	Ингибирование ключевых ферментов, необходимых для репликации ДНК	C	10-50	50

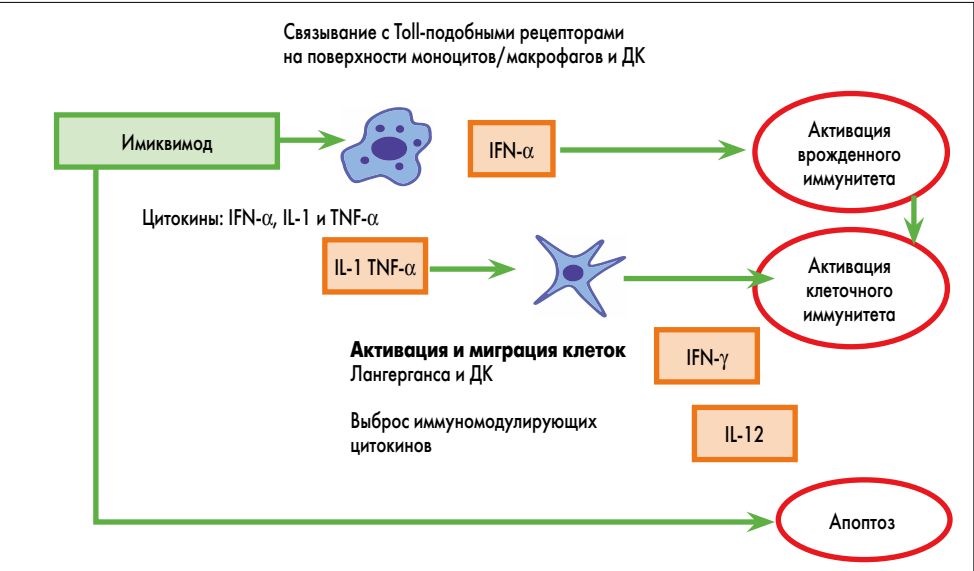


Рис. 1. Имиквимод – механизм действия (M. Stanley, 2002; D. Sauder, 2003; M. Schon et al., 2003)

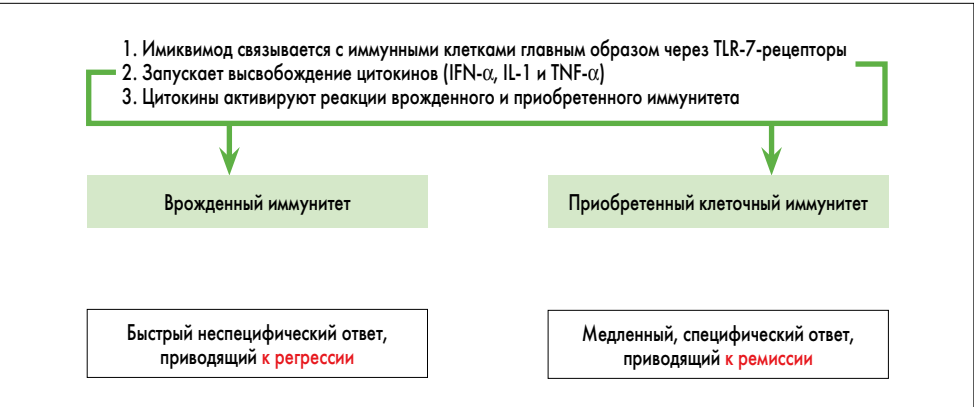


Рис. 2. Имиквимод стимулирует как врожденный, так и приобретенный иммунитет (D. Sauder, 2003; M. Urošević et al., 2003)

Благодаря возможности лечить дисплазии частота рецидивов кондилом после 3 мес терапии препаратом Алдара составляет всего 9-14% в сравнении с криотерапией (21-37,5%), электрохирургией (25-33%) и хирургическим удалением кондилом – 13-18% (Challenor et al., 2002; Lacey et al., 2003).

При использовании крема Алдара самое распространенное «нежелательное» явление – локальная эритема. В большинстве случаев она имеет легкую или умеренную степень выраженности и постепенно

исчезает после прекращения лечения. Проявление эритемы следует рассматривать в качестве индивидуального иммунного ответа, что свидетельствует об ответе на лечение (L. Edwards et al., 1998) (рис. 3).

До начала лечения с применением препарата Алдара необходимо ликвидировать все сопутствующие инфекции. Рассмотрим данное утверждение на примере клинического случая.

Пациентка, 13 лет, диабет, множественные генитальные кондиломы в анамнезе, признаки кандидоза. После проведенного



Рис. 3. Клиническая эффективность терапии препаратом Алдара (имиквимод)

Иллюстрации любезно предоставлены доктором Колмом О'Махоуни, отделение заболеваний мочеполовой системы и ВИЧ, больница графства Честер, Великобритания

лечения кандидозной инфекции применение препарата Алдара курсом 3 раза в неделю позволило достичь полной ликвидации кондилом уже через 8 недель терапии. Небольшая эритема, появившаяся в процессе лечения, исчезла после его окончания. Важно, что в таких ситуациях врачу необходимо психологически настроить и расположить пациента к терапии, обязательно информируя его о возможных кожных реакциях.

Алдара (5% крем имиквимод):

- Стимулирует иммунитет там, где это необходимо!
- Возможно применение имиквимода с любыми деструктивными методами терапии.
- Единственный метод терапии «поля дисплазии»!

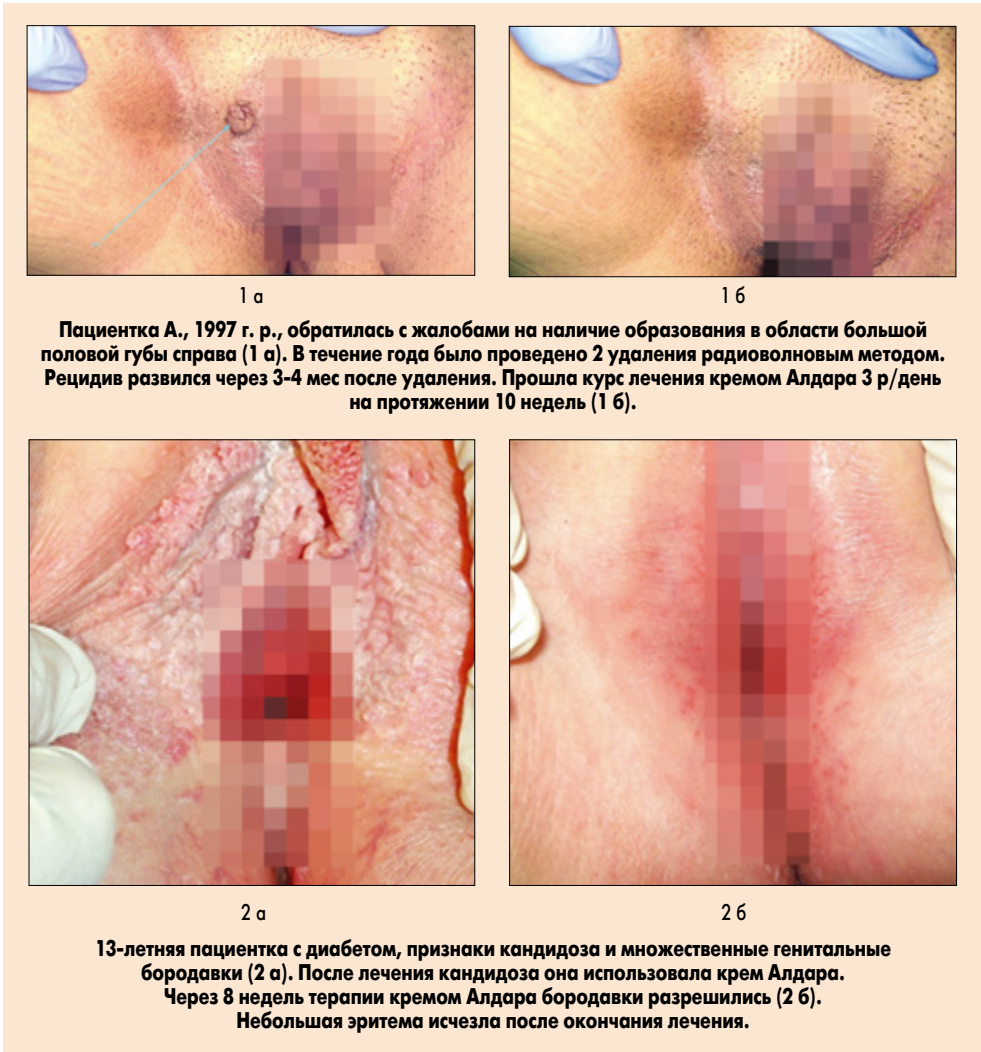
• Этиотропная терапия ОК имиквимодом обеспечивает «иммунную память клетки» по отношению к ВПЧ, что проявляется минимальным количеством рецидивов (всего 9-14%).

Таким образом, препарат Алдара (имиквимод 5% крем) является эффективным средством при лечении аногенитальных кондилом и характеризуется минимальным риском развития рецидивов. Удобная форма выпуска и упаковка позволяют пациенту осуществлять лечение самостоятельно в домашних условиях, что, в свою очередь, многократно увеличивает его приверженность к данному методу терапии.

Подготовила Марина Титомир



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



Пациентка А., 1997 г. р., обратилась с жалобами на наличие образования в области большой половой губы справа (1 а). В течение года было проведено 2 удаления радиоволновым методом. Рецидив развился через 3-4 мес после удаления. Прошла курс лечения кремом Алдара 3 р/день на протяжении 10 недель (1 б).

13-летняя пациентка с диабетом, признаки кандидоза и множественные генитальные бородавки (2 а). После лечения кандидоза она использовала крем Алдара. Через 8 недель терапии кремом Алдара бородавки разрешились (2 б). Небольшая эритема исчезла после окончания лечения.