

Т.А. Белоусова, к.м.н., М.В. Горячина, к.м.н., Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Папилломавирусная инфекция кожи и слизистых оболочек

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) относится к наиболее распространенным инфекциям, передаваемым половым путем. В США ежегодно выявляют около 5 млн новых случаев этого заболевания. По данным зарубежных исследований, практически каждый человек, живущий половой жизнью, инфицирован вирусом папилломы человека (ВПЧ). Заражение ВПЧ может произойти даже при однократном половом контакте вследствие высокой контагиозности вируса. Более половины женщин и мужчин приобретают эту инфекцию в течение первых двух лет сексуально активной жизни. Риск заражения значительно возрастает при наличии многочисленных половых партнеров и раннем начале половой жизни. По данным отечественных исследований, разные формы ПВИ гениталий встречаются у 44,3% пациенток, обращающихся в гинекологические учреждения по различным причинам. По данным биопсий шейки матки, субклинические формы инфекции выявляют у 8,1% женщин.

Этиопатогенез папилломавирусной инфекции

ВПЧ относится к безоболочечным вирусам, содержит двухцепочечную ДНК, имеет икосаэдрическую форму. Он является строго эпителиотропным, так как вначале поражает базальный слой эпителия кожи и слизистых оболочек гениталий и других органов (гортани, ротовой полости, глаз и др.), а его жизненный цикл связан с дифференциацией эпителиальных клеток. Репликация ДНК ВПЧ происходит только в клетках базального слоя, а в клетках других слоев эпидермиса вирусные частицы лишь персистируют. При заражении ВПЧ в клетках эпидермиса нарушается нормальный процесс дифференцировки. Происходит клональная экспансия инфицированных ВПЧ-клеток базального слоя с их трансформацией и последующей малигнизацией. Этот процесс контролируют гены ВПЧ, кодирующие ранние белки Е6 и Е7. Морфологически при этом наблюдаются деформация слоев эпидермиса, общее утолщение кожи и слизистых оболочек. В стадии развития инфекции клетки шиповатого слоя при переходе в зернистый оказываются наиболее активными в синтезе вирусной ДНК. Эта фаза жизненного цикла ВПЧ характеризует второй этап экспансии вирусной инфекции внутри эпидермиса. Экспрессия поздних генов L1 и L2 наступает на конечной стадии дифференцировки в роговом слое, где наблюдается активная сборка зрелых вирусных частиц и их выделение из клеток на поверхности кожи. Участки кожи и слизистых оболочек, на поверхности которых происходит активное выделение и почкование вируса, представляют наибольшую опасность для контактного заражения.

В настоящее время идентифицировано 120 типов ВПЧ. Выделяют папилломавирусы кожи и слизистых оболочек. Кроме того, ВПЧ делят по уровню канцерогенного потенциала на вирусы низкой (6-й, 11-й, 42-й, 43-й, 44-й типы ВПЧ), средней (31-й, 33-й, 35-й, 51-й, 52-й, 58-й типы ВПЧ) и высокой (16-й, 18-й, 45-й, 56-й типы ВПЧ) степени риска.

Типы ВПЧ высокого риска, особенно 16-й, 18-й, 31-й и 45-й, ассоциируются с дисплазией шейки матки, а также с раком шейки матки, заднего прохода, вульвы и полового члена. Типы ВПЧ низкого риска, прежде всего 6-й и 11-й, вызывают развитие остроконечных кондилом. Пациенты с остроконечными кондиломами могут быть одновременно инфицированы вирусами нескольких типов. Определение типа ВПЧ помогает оценить риск малигнизации.

Сексуальные контакты — основной путь заражения ВПЧ. Аутоинокуляция и контактно-бытовой путь передачи

инфекции допускаются, но изучены мало. Заражению способствуют микротравмы кожи и слизистых оболочек. Возможен вертикальный способ заражения, то есть вирус может передаться новорожденному во время прохождения по родовым путям и послужить причиной развития рецидивирующего респираторного папилломатоза.

Клинические проявления ПВИ

В большинстве случаев инфекция ВПЧ протекает бессимптомно. Практически врачам наиболее известны остроконечные кондиломы, которые возникают в среднем через 1-3 месяца после заражения. С момента инфицирования и до развития предраковых заболеваний или рака *in situ* обычно проходит от 5 до 30 лет и очень редко — менее года. У 40% больных отмечены субклинические, малосимптомные проявления заболевания в виде мелких плоских бородавок.

При латентном течении инфекции клинические симптомы отсутствуют, а инфицированность верифицируется на основании положительных результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Инфицированность папилломавирусом превалирует в группе молодых женщин 15-25 лет и уменьшается с возрастом. Вместе с тем отмечено, что у подростков и молодых женщин происходят более быстрое самопроизвольное очищение (элиминация) от ВПЧ и регресс имеющейся ВПЧ-ассоциированной патологии по сравнению с женщинами более позднего возраста. Подсчитано, что среднее время элиминации ВПЧ у подростков составляет 8 месяцев, у женщин 18-25 лет — 10 месяцев, у женщин 26-35 лет — 12 месяцев. Этот процесс во многом зависит от наличия сопутствующих воспалительных процессов и эффективности их лечения. Инфицирование подтипами ВПЧ высокого риска и пожилой возраст являются факторами риска персистенции кондилом.

Манифестация инфекции ВПЧ наиболее часто сопровождается появлением остроконечных кондилом (аногенитальных бородавок). Как правило, они возникают на коже и слизистых оболочках половых органов или в анальной области в местах трения и травматизации при половом акте. У лиц, практикующих орально-генитальные контакты, кондиломы могут возникнуть на губах, языке, небе. Чаще высыпания представлены узелковыми образованиями, сгруппированными по 5-15 элементов, иногда сливающимися в бляшки; реже высыпания бывают единичными. Слияние в крупные бляшки происходит при иммуносупрессии, соматических заболеваниях, метаболических нарушениях, интоксикациях. У некоторых больных

с выраженными нарушениями клеточного иммунитета (ВИЧ-инфекцией, на фоне иммуносупрессивной терапии), при беременности развиваются очень крупные генитальные бородавки — гигантские кондиломы Бушке-Левенштейна. Эта предраковая инвазивная и деструктирующая опухоль ассоциируется с ВПЧ-6 и ВПЧ-11. Кондиломы могут иметь плоскую, коническую или напоминающую цветную капусту форму. Цвет образований варьируется от беловато-телесного до розовато-синюшного, реже — красновато-коричневого.

Клинически выделяют четыре типа остроконечных кондилом.

- Типичные. Обычно поражают влажные участки слизистых оболочек и кожи, такие как преддверие влагалища, задний проход, внутренний листок крайней плоти. Высыпания нередко напоминают цветную капусту.

- Гиперкератотические. Поверхность таких кондилом покрыта роговыми наслоениями. Чаще всего они расположены на участках кожи с ороговевшим эпителием (наружном листке крайней плоти, теле полового члена, мошонке, больших половых губах).

- Папулезные. Их отличие от гиперкератотических состоит в том, что они лишены роговых наслоений и имеют гладкую поверхность.

- Плоские. Проявляются в виде пятен, которые почти не возвышаются над поверхностью кожи, их сложно заметить невооруженным глазом. У 25% женщин этот тип кондилом локализуется на шейке матки и во влагалище. В подавляющем большинстве случаев они являются проявлением цервикальной или вагинальной интраэпителиальной неоплазии, впоследствии трансформирующейся в рак шейки матки.

Остроконечные кондиломы обычно бессимптомны и часто обнаруживаются случайно самими больными или врачом при осмотре. Однако крупные или травмированные, изъязвленные или подвергшиеся вторичной инфекции бородавки сопровождаются зудом, болью, неприятным запахом и гнойным отделяемым. При локализации кондилом в уретре могут развиваться признаки вялотекущего уретрита, кондиломы могут вызвать раздвоение струи мочи или даже обструкцию уретрального отверстия.

Диагностика и принципы лечения

Для диагностики ВПЧ-инфекции, помимо клинического осмотра, проводят лабораторные методы исследования: цитологические, гистологические, а также молекулярно-генетические, получившие в последнее время широкое распространение. ПЦР является более чувствительным методом диагностики по сравнению с цитологическим

исследованием и способна выявить субклинические и латентные формы заболевания. Метод имеет не только важную диагностическую ценность, но и прогностическое значение, поскольку позволяет идентифицировать отдельные типы ВПЧ.

Лечение ВПЧ-инфекции направлено на устранение ее клинических проявлений — остроконечных кондилом.

Для этого применяют различные методы наружной терапии.

- Деструктивные физические воздействия: хирургическое иссечение, электрохирургические методы, крио- и лазеродеструкцию.

- Деструктивные химические воздействия: прижигание крепкими неорганическими кислотами (азотной, трихлоруксусной, Солкодермом).

- Цитотоксические препараты: Подофиллин, подофиллотоксин, 5-фторурацил (фторурацил).

Эффективность этих методов лечения составляет 30-70%. Активность ВПЧ зависит прежде всего от иммунного статуса и реакции организма на инфекцию. Для повышения эффективности терапии в лечебный комплекс необходимо включать противовирусные препараты и иммуномодуляторы для стимуляции иммунного ответа пациента.

Показано, что иммунный ответ хозяина имеет большое значение в предотвращении клинической манифестации ВПЧ-инфекции. Клеточный иммунитет играет основную роль как в персистенции, так и в спонтанном регрессе кондилом, который может наступить через 6-8 месяцев. Это подтверждается данными о более высокой частоте ВПЧ-ассоциированных заболеваний у реципиентов трансплантата внутренних органов и ВИЧ-инфицированных. Нарушение Т-клеточного иммунитета у больных кондиломами проявляется снижением количества клеток Лангерганса в очагах поражения и большим числе CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов в инфильтрате регрессирующих генитальных бородавок.

Изопринозин в лечении ПВИ

На российском аптечном рынке представлено множество препаратов — активаторов иммунитета. Одним из наиболее клинически апробированных является Изопринозин (инозин пранобекс) — синтетический иммуномодулятор. Инозин пранобекс — единственный зарегистрированный в России препарат для лечения бородавок и папиллом, который входит в Европейское руководство по лечению дерматологических болезней под редакцией А.Д. Кацамба и Т.М. Лотти. Препарат был получен в 1969 г. в США и позже запатентован в 62 странах. Его химический состав включает инозин и диметиламино-2-пропанол р-ацетиламино-бензоата в соотношении 1:3. Иммуномодулирующее действие Изопринозина обусловлено в первую очередь влиянием на функции Т-лимфоцитов. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина — второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов.

Иммуномодулирующее действие Изопринозина заключается в усилении

пролиферации и стимулировании функций Т-лимфоцитов: Т-хелперов, естественных клеток-киллеров; в увеличении продукции интерлейкинов и нормализации продукции интерферона. Препарат стимулирует биохимические процессы в макрофагах, повышает хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток. Иммуномодулирующие потенции Изопринозина активнее проявляются в стимулировании клеточного, чем гуморального, иммунитета. Опытным путем было показано, что его действие в большей степени проявляется при иммуносупрессии по сравнению со здоровым организмом. Изопринозин восстанавливает и усиливает деятельность клеток иммунной системы, повышая тем самым способность организма эффективно противостоять инфекциям.

От других иммуномодуляторов препарат отличается тем, что обладает не только иммуномодулирующим, но и противовирусным (подтвержденным *in vivo* и *in vitro*) действием. Противовирусное действие Изопринозина заключается в подавлении репликации ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Фармакокинетика препарата хорошо изучена. Максимальная концентрация Изопринозина достигается через час после приема 1,5 г препарата. Первый период полувыведения (50 мин) связан в выведением инозина и проходит с образованием мочевой кислоты. Второй период полувыведения диметиламино-2-пропанол р-ацетиамидобензоата равен 3-5 часам, при этом метаболиты выводятся почками. Во время приема Изопринозина не рекомендуется применять иммунодепрессанты, а также лекарственные препараты, обладающие нефротоксичным действием.

Благодаря своему комплексному действию Изопринозин более 35 лет успешно применяется при лечении различных, в том числе трудно поддающихся терапии, инфекционных заболеваний кожи и слизистых оболочек. Основными показаниями к применению препарата в дерматовенерологии служат вирусные дерматозы: ПВИ, простой герпес, опоясывающий лишай. Многочисленные исследования подтвердили высокую клиническую эффективность Изопринозина в лечении персистирующих герпесвирусных инфекций. Антивирусная активность препарата проявляется не только в области клинических проявлений (везикулы, эрозии), но и в нервных ганглиях. Поэтому он оказывает лечебное действие и в фазе обострения герпетической инфекции, и в межрецидивный период. Препарат можно назначать в поддерживающей дозе на период до 6 месяцев.

Описан положительный опыт применения Изопринозина в косметологической практике при обширных дерматозах в целях профилактики рецидива герпеса. Препарат назначали за 4-5 дней до операции в дозе 1000 мг 3 раза в сутки, а затем в течение 10 дней по 500 мг 2 раза в сутки до полной эпителизации раневой поверхности. В случае возникновения рецидива герпеса дополнительно назначали синтетические нуклеозиды (ацикловир, валацикловир, фамцикловир). На фоне такой терапии длительность рецидива значительно сокращалась, а дефекты

или гиперпигментация кожи в области локализации герпеса не наблюдались. Имеются сообщения об успешном применении Изопринозина при лечении контактного моллюска, бородавок, на ранних доклинических стадиях проявления ВИЧ-инфекции.

Проведенные исследования показали, что применение инозиплекса в комплексе с деструктивными методами у пациентов с остроконечными кондиломами способствует более активному их разрешению и уменьшает частоту рецидивов, что объясняется активным иммунокорректирующим и противовирусным действиями препарата во всех зонах инвазии ВПЧ в коже. Препарат применяли по 1000 мг три раза в сутки в течение 28 дней.

В настоящее время не вызывает сомнений ведущая роль ВПЧ в генезе рака шейки матки. ВПЧ также может инициировать и поддерживать хронические воспалительные процессы в нижних отделах гениталий, поскольку при ВПЧ-индуцированном изменении структуры эпителия создаются предпосылки к заражению различными вирусными, бактериальными, протозойными, грибковыми и другими инфекциями. Показано, что одновременное инфицирование ВПЧ и вирусом простого герпеса II типа в два раза повышает риск развития плоскоклеточного рака шейки матки. Существуют данные об успешном применении Изопринозина в лечении ПВИ шейки матки, цервикальной интраэпителиальной неоплазии и даже преинвазивного рака шейки матки.

Клинические результаты применения Изопринозина в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН у больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки продемонстрировали его высокую активность в отношении ВПЧ. Применение Изопринозина до операции (1000 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней) сопровождалось значительным снижением активности вирусов ВПЧ 16-го и 18-го типов, определяемых при ПЦР-диагностике. Уже после первого курса лечения тест на вирус был отрицательным у 77,8% больных, 20% больных потребовалось два курса лечения с 10-дневным интервалом и 2% пациентов в связи с обнаружением ВПЧ после двух курсов лечения провели 3-й курс. Больные хорошо переносили препарат, резистентность к Изопринозину не выявили. Только у 1,7% больных во время второго курса лечения отмечена аллергическая реакция в виде сыпи, которая купировалась в течение 3 дней при отмене Изопринозина и назначении антигистаминных средств. Другие побочные эффекты при приеме препарата отмечены не были. На основании полученных результатов рекомендовано обязательное проведение противовирусного лечения после оперативного вмешательства, так как персистенция вируса является ключевым фактором для возникновения рецидива заболевания.

В поликлиническом отделении Центра охраны здоровья матери и ребенка была изучена эффективность комбинированного лечения (этиотропный препарат, Изопринозин и абляция) 64 больных с гистологически подтвержденными субклиническими формами ПВИ на фоне хронического цервицита. Всех пациенток разделили на две группы: основную, в которой применяли комбинированное лечение

с Изопринозином и этиотропным средством, и контрольную, где после курса этиологического лечения проводили только локальную моноструктуру очагов плоскоклеточного интраэпителиального поражения. Изопринозин назначали по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в сутки на протяжении 5 дней за 7-10 дней до деструкции очагов. Анализ результатов проведенного лечения и последующее наблюдение за пациентками показали, что эффективность комбинированного лечения с применением Изопринозина оказалась выше и составила 87,5%, а при монодеструкции – 65,6%. Рецидивирование ПВИ к 6-му месяцу наблюдения было выявлено лишь у 9,4% женщин, принимавших Изопринозин, а в контрольной группе – у 28,1% пациенток. Симптоматика воспалительного процесса на шейке матки наблюдалась только при рецидиве ВПЧ-инфекции. Кроме того, на фоне комплексного лечения через 6 месяцев чаще наблюдалась элиминация ВПЧ (65,6 и 46,9% соответственно) и более качественная эпителизация. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что адекватная иммунотерапия способствует более полной элиминации ПВИ, поскольку позволяет воздействовать не только на участок эпителия, где произошла клиническая манифестация, но и на резервуары ВПЧ в эпителии, находящиеся в латентном состоянии. Поэтому включение антивирусного иммуномодулирующего препарата Изопринозин в курс лечения больных хроническим цервицитом и ПВИ является обоснованным и перспективным.

Заключение

ПВИ из-за ее широкой распространенности и отсутствия надежных методов лечения на сегодняшний день является актуальной проблемой в клинической практике. Терапевтическая стратегия при этом заболевании должна быть направлена не только на удаление локальных очагов инфекции – остроконечных кондилом, но и на воздействие на субклинические и латентные формы ВПЧ-инфекции. При этом большое значение в предотвращении рецидива и процесса канцерогенеза имеет элиминация ВПЧ. Поэтому в терапевтический комплекс необходимо включать препараты с противовирусным и иммуномодулирующим действиями для активации иммунной системы организма и подавления вирусной активности. Изопринозин является одним из наиболее изученных и эффективных иммунных препаратов с противовирусным действием. Более 35 лет его с успехом применяют в широкой клинической практике для лечения ПВИ и других вирус-ассоциированных заболеваний кожи и слизистых оболочек. Хорошая переносимость препарата, минимум побочных эффектов, возможность применять его в индивидуальной дозировке и в комбинации с другими методами лечения позволяют использовать его в лечении ВПЧ-инфекции как у детей, так и у взрослых.


Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.
«Фарматека», № 1 (195), 2010 г.


3

ОРИГНАЛЬНИЙ ПРОТИВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ
З ІМУНОМОДУЛЮЮЧИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

ІЗОПРИНОЗИН



- ✓ пригнічує розмноження вірусів
- ✓ скорочує тривалість симптомів захворювання
- ✓ проявляє виражену імуномодулюючу дію



Представництво в Україні
«Тева Фармацевтікал Індастріз ЛТД»
03680, м. Київ, вул. Фізкультури 30-В, БЦ «Фарінгейт», 6-й поверх
Тел.: (38044) 594 70 80, факс: (38044) 594 70 81
www.teva.ua