

# Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия

Д.м.н., проф. Л.И. МАЛЬЦЕВА, Л.Н. ФАРРАХОВА, В.А. КУЧЕРОВ, С.В. СТОВБУН, Д.Ю. САФРОНОВ

Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. Л.И. Мальцева) Казанской государственной медицинской академии

## Genital condylomas in women: facts and contradictions

L.I. MALTSEVA, L.N. FARRAKHOVA, V.A. KUCHEROV, S.V. STOVBUN, D.Yu. SAFRONOV

Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy

*Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, остроконечные кондиломы, лечение, панавир, электроэксцизия.*

*Key words: papillomavirus infection, condylomata acuminata, treatment, treatment, panavir, electroexcision.*

Генитальные кондиломы, остроконечные кондиломы (ОК), экзофитные кондиломы, венерические бородавки, Genital warts в англоязычной литературе — доброкачественные образования, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ) 6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52-го типов, но в 90% случаев обнаруживаются 6-й и 11-й типы. Генитальные кондиломы имеют вид бородавок, папилломовидных или имеющих широкое основание образований. При гистологическом исследовании выявляется картина, типичная для цитопатогенного действия ВПЧ — утолщение эпидермиса, акантоз, утолщение и удлинение межсосочковых клиньев, койлоцитоз поверхностных кератиноцитов [4]. У большинства людей, которые инфицируются ВПЧ, в том числе низкоонкогенного типа, симптомы инфекции не развиваются. Источником инфекции, безусловно, является больной человек. У 65% людей клинические проявления возникают в течение 90 сут после контакта с половым партнером, хотя точно эти сроки неизвестны, поскольку невозможно воспроизвести заболевание у экспериментальных животных. Половой путь передачи не является единственным для остроконечных кондилом, в такой же мере опасен и бытовой путь — через загрязненное белье, руки, хорошо известно инфицирование ребенка во время родов. Очень важным является установленный факт положительных ВПЧ-тестов в фолликулах лобковых волос. Известно, что у здоровых мужчин ВПЧ обнаруживается в 17—21% случаев, у пациентов с генитальными кондиломами фолликулы лобковых волос инфицированы в 32—55%. Таким образом, независимо от вида полового контакта опасен контакт «кожа с кожей» [6]. Такая «неприхотливость» вируса в выборе среды обитания определяет чрезвычайную распространенность как самих возбудителей, так и вызываемых ими заболеваний. Наименьшая частота поражений ОК зафиксирована в России — 34,7 на 100 тыс. населения (2009), тогда как в Германии (2006) частота экзофитных кондилом у женщин молодого возраста составила 462 на 100 тыс., в Англии и Уэльсе (2000) — 715 на 100 тыс. населения (цит. по 2). Вероятно, в России имеет место недоучет этой патологии. Важнейшей особенностью низкоонкогенных типов ВПЧ является их способность к ассо-

циации с высокоонкогенными. У каждой четвертой больной с ОК выявляются цервикальные интраэпителиальные неоплазии различной степени тяжести [7], причем удаление остроконечных кондилом не ликвидирует вирусы высокого онкогенного риска. Именно этим определяется развитие рака шейки матки или влагалища у женщин, имеющих ОК. Следует отметить, что остроконечным кондиломам может сопутствовать и редкий тип рака — веррукозный (гигантоклеточная кондилома Бушке—Левенштейна). Он связан с вирусами 6, 11-го типов и имеет наклонность к местной инвазии.

Факторы, способствующие персистенции ВПЧ-инфекции, хорошо известны: возраст моложе 21 года при первом половом контакте, 4 или более половых партнера в течение жизни, иммунодефицитные состояния и наличие других ИППП. С практической точки зрения к очень важным супрессивным факторам относится атопия, какие бы клинические формы она не имела, влияющая на терапевтический эффект и высокую вероятность рецидива у больных с генитальными кондиломами. Существует множество мифов о генитальных бородавках: например, ОК возникают только при незащищенном половом акте. Но, к сожалению, даже «защищенный половой акт» не гарантирует безопасности, так как презервативы не способны защитить кожу лобка, промежности, где также персистирует инфекция.

Диагностика ОК несложна, генитальные бородавки хорошо определяются визуально и при осмотре кольпоскопом. Локализуются кондиломы на шейке матки, стенках влагалища, промежности, перианальной области, нередко поражается и наружное отверстие уретры, клитор. Кольпоскопически кондиломы могут выглядеть как остроконечные разрастания, иметь закругленную папуловидную форму или напоминать папиллярные образования. Размеры разрастаний различны — от мелких единичных до массивных, перекрывающих вход и полость влагалища. Биопсию кондилом проводят при неясном диагнозе, признаках атипии, окрашивании бородавок, повышенной их плотности и фиксации на подлежащих тканях, кровоточивости или изъязвлении.

Клиническая симптоматика не всегда зависит от степени поражения. Нередки ситуации, когда при наличии единичных ОК беспокоят зуд, жжение во влагалище, постоянные неприятные ощущения или дискомфорт при половом контакте, и даже болезненность, тогда как обширные поражения не вызывают никаких жалоб. Если ОК очевидны, тест на ВПЧ не рекомендуется, потому что это не приведет к изменению тактики лечения.

Дифференцировать генитальные кондиломы следует с контагиозным моллюском, плоскоклеточной папилломой, широкой кондиломой, фиброэпителиальным полипом, значительно реже — с дерматитом и псориазом.

Контагиозный моллюск вызывается ДНК-содержащим покс-вирусом. Типичными для этого заболевания являются единичные или сгруппированные мелкие, гладкие папулы 3—6 мм в диаметре с точечным вдавлением в центре. Высыпания между собой, даже если они множественные, никогда не склеиваются, хотя и могут образовывать бляшкоподобные очаги.

Плоскоклеточная папиллома — множественное папиллярное образование, располагающееся в преддверии влагалища ниже кольца девственной плевы. Иногда папилломы локализуются на медиальной поверхности малых половых губ. Папилломы покрыты многослойным плоским эпителием и нередко являются случайной находкой при отсутствии жалоб. Связь их с ВПЧ не доказана, происхождение неясно.

Фиброэпителиальный полип — доброкачественное папилломатозное образование без сосудистой атипии, гистологически имеет характерные для полипа признаки.

Широкие кондиломы при сифилисе — плоские плотные на широком основании розово-красного цвета образования.

При подозрении на дерматит, псориаз и в неясных случаях необходима консультация дерматолога. Следует помнить о раке вульвы и влагалища, где лишь комплексная оценка позволит избежать ошибки.

Существует два подхода к лечению остроконечных кондилом: традиционный — полная ликвидация всех поражений или удаление кондилом как косметического неудобства. В отношении мужчин-носителей ВПЧ без клинических проявлений единого мнения нет. В настоящее время профилактическое лечение мужчин не принято, так как нет достоверных данных о его эффективности. Известно спонтанное выздоровление — обратное развитие остроконечных кондилом у 29—39% больных. Нередко спонтанно излечиваются дети, у которых появление кондилом в возрасте 2—3 лет связано с интранатальным инфицированием. Эффективность различных методов лечения ОК даже с учетом повторных курсов составляет 60—80%. Рецидивы в 25—50% случаев наступают в течение первых 3 мес после лечения и чаще всего обусловлены реактивацией вируса [5]. Деструктивные физические методы лечения являются наиболее популярными, и первым выбором способа может быть электроэксцизия, лазерная вапоризация, криохирургия, радиоволновое иссечение или фотодинамическая терапия. Электроэксцизия освобождает от вирусов в радиусе 20 мм от центра поражения. Консервативное лечение небольших поражений проводится подофилином, трихлоруксусной кислотой или солкодермом. В англоязычных странах используется 5% крем имиквимод (Aldara) или 15% мазь синекатехина, лечение проводят в течение 16 нед. В настоящее время нет доказательств того, что инъекции интерферона локально

приводят к регрессии или уменьшению частоты рецидивов остроконечных кондилом.

## Материал и методы

Мы апробировали различные виды терапии (лекарственную и деструктивную) у 397 женщин с остроконечными кондиломами влагалища и вульвы, у части использовали отечественный препарат «Панавир», который выпускается в различных формах: раствора для инъекций, суппозитория и геля. Механизм действия препарата многогранен и, как показывает опыт, применение его эффективно при различных вирусных заболеваниях. Препарат препятствует адгезии и ингибирует пенетрацию вируса, останавливает раскрытие вирусного капсида, нарушает транскрипцию и репликацию вирусной ДНК, синтез капсидных белков, приостанавливает сборку вирусных частиц и выход их из клетки, обладает комплексным иммуномодулирующим действием [1, 3]. Основу препарата составляет биологически активный гетерогликозид — панавир.

Возраст больных колебался от 16 до 40 лет, все женщины предъявляли жалобы: зуд и чувство дискомфорта во влагалище испытывали 119 (30,1%), хронические бели имели 90 (22,8%), неприятные ощущения при половых контактах — 88 (21,5%), рецидивирующий кандидоз — 5 (1,3%), косметический дефект беспокоил 55 (13,9%). Вирусы 6, 11 типов были выделены у 327 (82,2%) женщин, из них у 48 в сочетании с ВПЧ 16, 18-го типов, у 25 выделены 42, 44, 51-й типы, у 45 ВПЧ-инфекция не была обнаружена. Массивное поражение было у 2 женщин, остальные имели кондиломы влагалища или вульвы площадью 5—8 см<sup>2</sup>. Среди сопутствующих инфекций были обнаружены хламидии — у 35 (19%), вирус герпеса — у 19 (4,8%), уреоплазмы — у 97 (24,4%), грибы *Candida* — у 49 (12,3%), трихомонады — у 9 (2,2%). Остальные пациентки имели неспецифическую бактериальную микрофлору в различных титрах. Хронический цервицит был отмечен у каждой третьей женщины с ОК, бактериальный вагиноз — у каждой четвертой, кольпит — у каждой пятой. Дисплазия эпителия шейки матки I степени была диагностирована у 48 (12,1%) больных.

На первом этапе лечения проводилась санация сопутствующей инфекции в соответствии с выявленным возбудителем, после чего — противовирусная терапия панавиром у 140 женщин (1-я группа). Группами сравнения явились 165 женщин (2-я группа), получивших только электроэксцизию кондилом и 92 больные (3-я группа), у которых электроэксцизия была дополнена применением  $\alpha$ -интерферона в свечах вагинально в течение 2 нед после операции.

Схема лечения панавиром 1-й группы состояла в использовании комбинации двух форм препарата: свечей ректально (по 1 свече через день, N10) и геля вагинально 2 раза в день в течение 14 дней. После противовирусной терапии проводили удаление кондилом путем электроэксцизии.

## Результаты и обсуждение

Результаты оценивали по частоте рецидивов, элиминации вирусов и регрессу жалоб (см. таблицу).

Как следует из таблицы, наиболее эффективным методом оказалось применение панавира и последующей

## Возникновение рецидивов после использования различных методов терапии остроконечных кондилом через 3 и 6 мес у женщин обследованных групп

Группа	Через 3 мес		Через 6 мес	
	абс.	%	абс.	%
1-я	0	0	1	0,7
2-я	14	8,4	47	28,9
3-я	7	7,6	14	15,1

электроэксцизии кондилом по сравнению с результатами в группах женщин, получивших только электроэксцизию или ее сочетание с применением  $\alpha$ -интерферона. Следует отметить, что иммунокоррекция при лечении ВПЧ необходима и этот факт общепризнан. Местная терапия более эффективна, если сопровождается применением системных иммуномодулирующих препаратов, так как это приводит к более стойкому противорецидивному эффекту. Подтверждением этому в нашем исследовании явился факт элиминации вирусов, включая и высокоонкогенные типы. Из 28 женщин 1-й группы с сочетанной ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов отрицательные результаты исследования с помощью полимеразной цепной реакции оказались у всех, более того, не были найдены при повторном анализе вирусы герпеса. Субъективные ощущения неблагополучия во влагалище также исчезли у всех пациенток. Среди больных 2-й группы сочетанную ВПЧ-инфекцию, вызванную вирусами низко- и высокоонкогенных типов, имели 18 женщин. Проведенная электроэксцизия не оказала никакого влияния на их присутствие, и персистенция этих типов вируса сохранилась. Вирусы 6, 11-го типов были выделены у 59 (35,7%) из 165 женщин этой группы, что, вероятно, и определило высокую степень частоты рецидивов через 3 и 6 мес после лечения, а также сохранность жалоб у каждой третьей больной.

Использование электроэксцизии и  $\alpha$ -интерферона в послеоперационном периоде привело к элиминации вирусов у 76,2% женщин. Высокоонкогенные типы вируса, выявленные у 2 женщин этой группы, сохранились после лечения. Продолжали беспокоить такие симптомы, как бели (у 16 женщин) и сохранился зуд во влагалище (у 12). Следует подчеркнуть, что предложенная нами схема лечения панавиром несколько отличается от рекомендуемой фирмой-изготовителем, однако чисто эмпирически такой

вариант был принят как оптимальный. Только местное применение геля панавира в сочетании с деструктивными методами по эффективности равно использованию комбинации  $\alpha$ -интерферона и метода деструкции, тогда как комбинация довольно продолжительного системного лечения панавиром (свечи ректально) и местной терапии (гель вагинально) в сочетании с деструкцией кондилом дает хороший стойкий эффект.

Стоимость лечения генитальных кондилом высока во всем мире. Рецидивы заболевания, повторные курсы терапии и при этом недостаточная эффективность приводят к удорожанию лечения настолько, что его можно сравнивать с лечением СПИДа. Применение панавира в предложенном варианте — это однократные затраты, но высокая эффективность, составляющая, по нашим данным, 99,3% при 6-месячном наблюдении и 92,5% — при 2-летнем. Способность препарата оказывать иммуномодулирующее, доказанное в многочисленных исследованиях, и противовирусное действие при различных заболеваниях обнадеживает при лечении инфекции, вызванной не только низкоонкогенными типами ВПЧ, но и высокоонкогенными, что может способствовать профилактике рака шейки матки.

## Выводы

1. Предложенная схема лечения пациенток с генитальными кондиломами комбинацией довольно продолжительного системного и местного применения панавира в сочетании с последующей электроэксцизией кондилом дает хороший и стойкий эффект.

2. Способность панавира оказывать иммуномодулирующее и противовирусное действие обнадеживает при лечении инфекции, вызванной не только низкоонкогенными, но и высокоонкогенными типами ВПЧ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мелехова Н.Ю., Иванян А.М., Осадчев В.Б., Подзолкова Н.М., Костава М.Н., Прилепская В.Н., Литвин А.А., Стовбун С.В., Сергиенко В.И. Лечение цитомегаловирусной инфекции. *Вопр гинекол акуш и перинатол* 2006; 3: 43—46.
2. Роговская С.И., Подзолкова Н.М., Оламова А. Генитальные кондиломы: терапия и профилактика. *Врач* 2010; 12: 48—51.
3. Сергиенко В.И. Панавир в лечении вирусных инфекций: Сборник «Панавир». М 2005; 51—86.
4. Уилкинсон Э.Д., Стоун И.К. Заболевания вульвы: Клиническое руководство. М: Бином 2009; 245.
5. Berman B., Ramires C. Anogenital warts. Ed. M.G. Lebowhl. Mosbi 2006; 47—49.
6. Wang Y.B., Han T., Zhao C.X. Prevalence of human papillomavirus in the pubic hair follicles of healthy men and male patients with genital warts. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2010; 16: 9: 783—785.
7. Yang J., Pu Y.G., Zeng Z.M., Yu Z.J., Huang N., Deng Q.W. BMC Infect Dis 2009; 9: 156.