

# НЕОВИР В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Э. А. Баткаев, Н. В. Баткаева

Кафедра клинической микологии и дерматовенерологии ФПК МР РУДН

**Резюме.** Вирус папилломы человека распространен не только в России, но и во всем мире. В настоящее время, в отличие от ранее существующих взглядов на папилломавирусную инфекцию человека, когда эти вирусы считались агентами, вызывающими довольно безобидные поражения кожи, происходит переосмысление роли ВПЧ в развитии злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек различной локализации.

Полученные нами клинические результаты свидетельствуют о необходимости включения в комплексную терапию папилломавирусной инфекции наряду с деструктивными методами иммуномодулятора Неовира, оказывающего положительное влияние на уровни интерферонов в сыворотке крови и предупреждающий развитие рецидивов.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, иммуномодулирующая терапия, деструктивная терапия, неовир.  
**Summary.** Human papilloma virus spread not only in Russia but throughout the world. At present, in contrast to the pre-existing views on human papillomavirus infection, when these viruses were considered as agents causing fairly harmless skin lesions, is redefining the role of HPV in the development of malignant tumors of the skin and mucous membranes of various locations. Obtained clinical results indicate the need for inclusion in complex therapy of HPV infection, along with destructive methods Neovir immunomodulator, has a positive effect on the levels of interferon in serum and prevents the development of relapses.

**Key words:** human papillomavirus, immunomodulatory therapy, destructive therapy neovir.

Все больший интерес у специалистов вызывает вирус папилломы человека (ВПЧ) из-за высокого распространения последнего не только в России, но и во всем мире. В настоящее время, в отличие от ранее существующих взглядов на папилломавирусную инфекцию человека, когда эти вирусы считались агентами, вызывающими довольно безобидные поражения кожи, происходит переосмысление роли ВПЧ в развитии злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек различной локализации.

Вирусы папилломы относятся к подгруппе А семейства Papoviridae, род papillomavirus. Вирусы папилломы не имеют надкапсидной оболочки, содержат капсидные белки трех типов и комплексы замкнутой кольцевидной ДНК с клеточными гистонами. Нуклеиновая кислота, выделенная из многих вирусов, обладает инфекционными и трансформирующими свойствами. Геном вируса представляет собой двухцепочечную ДНК. Диаметр вирионов составляет 45—55 нм. Основные процессы репликации, завершающиеся образованием дочерних частиц, происходят в ядре инфицированных клеток. Тип вируса определяют по первичной структуре генома. Известно более 60 типов вируса папилломы. Вирусная инфекция может протекать как неинтегрирующая, так и интегрирующая. В последнем случае геном вируса встраивается в клеточную ДНК. Клинические особенности инфекции во многом определяются типом вируса. В аногенитальной зоне наиболее часто обнаруживают типы 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35. Наблюдают определенную связь конкретных типов вируса с теми или иными поражениями: при раке шейки матки наиболее часто выяв-

ляют серотипы 15,16,18, раке кожи — 5 серотип, при карциноме гортани — 11 серотип, остроконечных кондиломах гениталий — 6, 11 серотипы.

Пути передачи вируса: контактный, прямой и непрямой, половой, перинатальный. Возможна аутоинкуляции при расчесывании. Ряд авторов указывают на вероятность гематогенного пути инфицирования.

Внедрение ВПЧ происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек (базальный слой), в результате чего происходит пролиферация клеток без продукции вирусных частиц, поскольку пролиферирующие клетки эпителия не способны поддержать полный жизненный цикл вирусов. Полная репликация ВПЧ возможна только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия — зернистые, шиповатые клетки кожи, поверхностные эпителиоциты слизистой шейки матки.

ВПЧ подчиняют клеточные механизмы репликации задачам усиления вирусной репродукции. Известно, что ВПЧ-инфекция индуцирует экспрессию пролиферативных антигенов — Ki 67 и пролиферативный клеточный ядерный антиген в нереплицирующихся дифференцированных кератиноцитах.

Папилломавирусная инфекция носит оппортунистический характер. Клинические проявления регистрируются у лиц, иммунная система которых несостоятельна в иммунологическом распознавании и элиминации трансформированных вирусом клеток. Бурный рост кондилом у больных ВИЧ-инфекцией и у беременных с последующим частым их исчезновением после родов подтверждают данную теорию.

Иммунный ответ на наличие ВПЧ-инфекции обычно опосредован клеточными механизмами, а антигена к вирусным белкам являются «свидетелями», так как не влияют на клиническое течение заболевания.

Clerici M. et al. (1997) при изучении синтеза цитокинов моноцитами периферической крови у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН), ассоциированной с ВПЧ, обнаружили сниженную продукцию ИЛ-2 моноцитами в ответ на стимуляцию растворимым и корпускулярным антигенами, что характеризует состояние у них определенного иммунодефицита.

Данный факт подтвердился в ряде исследований, показавших, что стимуляция местной продукции цитокинов приводит к подавлению размножения ВПЧ и исчезновению аногенитальных бородавок. Предполагается также, что регресс генитальных бородавок определяется активацией Т-клеточного звена иммунитета.

При изучении показателей иммунитета у больных с ВПЧ-инфекцией гениталий было обнаружено увеличение количества CD8+ клеток и снижение соотношения CD4/CD8, что могло свидетельствовать о повышенной активности супрессорных функций иммунитета у пациенток, инфицированных высокоонкогенными вариантами ВПЧ. К негативным показателям состояния иммунной системы у таких больных следует отнести и повышенное содержание сывороточных IgA, свойственное аутоиммунным состояниям и онкопатологии. Кроме того, у женщин, имеющих ВПЧ 16 и 18 типов, снижено число стимулированных Т-лимфоцитов, несущих рецепторы к ИЛ-2 (CD25), что отражает снижение пролиферативных свойств данного типа клеток и часто сопровождается онкологическими заболеваниями. В то же время, повышенное содержание натуральных киллеров (CD16) у женщин с ВПЧ низкоонкогенных типов может свидетельствовать о более благоприятном течении заболевания.

При исследовании состояния системы интерферона при ВПЧ-инфекции гениталий у женщин в соскобах эпителия, мазках-отпечатках с эндо- и эктоцервикса, биоптатах шейки матки и в периферической крови выявили достоверное снижение продукции  $\alpha$ - $\gamma$ -интерферона, увеличение сывороточного интерферона и спонтанной продукции интерферона, что было особенно выражено у пациенток с высокоонкогенными (16, 18) серотипами ВПЧ.

Kadish A. S. et al. (1997) показали, что элиминация ВПЧ из организма и регрессия ЦИН, по-видимому, связана с пролиферацией лимфоцитов на специфические пептиды E 6 и E 7 ВПЧ 16. Белки — онкогены E 6 и E 7 ВПЧ высокой степени онкогенного риска связывают и инактивируют клеточные белки опухолевой супрессии p53 и Rb, что определяет патогенез различных онкопроцессов в организме человека. В то же время, продолжительная экспрессия этих онкогенов невозможна без таких кофакторов, как персистенция вируса и/или интеграция вирусного генома.

Определенный интерес представляют данные исследований о состоянии местного клеточного иммунитета у больных ВПЧ-инфекцией. Arany I. et al. (1996) изучали состояние местного клеточного иммунитета в биоптатах из кондилом у пациентов, в схему лечения которых впоследствии включали интерферон. Ретроспективно оценивали взаимосвязь между состоянием местного клеточного иммунитета и эффективностью лечения интерфероном. Авторы обнаружили, что в группе пациентов, где эффективность интерферон-терапии была низкой, биоптаты были бедны в отношении клеток Лангерганса, что приводило к уменьшению экспрессии антигенов 2 класса главного комплекса гистосовместимости, ограничению привлечения Т-хелперов (CD4+). У больных с уменьшенным содержанием Т-супрессоров (CD8+) была обнаружена нехарактерная экспрессия антигенов 1 класса главного комплекса гистосовместимости. У этих же пациентов был низким уровень мРНК-цитокинов, участвующих в иммунном ответе (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , гранулоцит-макрофаг-КОЕ фактор, ФНО $\alpha$ ). В противоположность этому, биоптаты от больных с хорошим ответом на интерферон-терапию, демонстрировали высокое привлечение макрофагов, естественных киллеров, активированных CD4+ИЛ против ВПЧ-инфицированных кератиноцитов. Отсутствие иммунного ответа у лиц, не отвечающих на интерферон-терапию, коррелировало с высокой экспрессией E 7 гена ВПЧ. Эти различия в местном клеточном иммунитете, по мнению авторов, могут определять интенсивность ответа ВПЧ-инфицированных клеток на иммуномодулирующую терапию.

Различают несколько видов клинических проявлений ВПЧ-инфекции (бородавок): вульгарные, юношеские, подошвенные, а также висячие папилломы и аногенитальные — остроконечные кондиломы.

Бородавками болеют люди разного возраста; дети чаще болеют вульгарными и юношескими бородавками. Остроконечные кондиломы наблюдаются в основном в возрасте 16—30 лет и гораздо реже в более позднем возрасте.

Развитию заболевания способствует снижение барьерно-защитных свойств кожи: ощелачивание водно-липидной кожной пленки, сухость, микротравмы, а также вегетоневрозы с акроцианозом или гипергидрозом.

Заражение наступает как при непосредственном контакте, так и через загрязненные предметы обихода. Определяются случаи массовых заболеваний среди школьников, имеются описания заболевания у нескольких детей в одной семье.

**Вульгарные бородавки** чаще наблюдаются в возрасте до 15 лет и редко бывают у взрослых. Патологический процесс локализуется на коже пальцев, тыльной и ладонной поверхностей кистей. Эксфолиации могут также располагаться и на других участках кожного покрова (предплечьях, лице, волосистой части головы и др.). Вульгарные бородавки характеризуются наличием буроватого цвета невоспалительных, плотных узелков размерами от 0,2 до 1 см в диаметре. Поверх-

ность имеет шероховатый, зернистый или бугристый характер. Количество бородавок может колебаться от одной до нескольких десятков. Первоначально появившиеся бородавки считаются «материнскими», они имеют большие размеры по сравнению с окружающими «дочерними» эксфолиациями. Иногда бородавки сливаются между собой, образуя крупные конгломераты. При локализации на коже век, туловища, складках слизистой оболочки полости рта вульгарные бородавки приобретают нитевидные, папилломатозные формы.

**Юношеские бородавки** развиваются обычно в молодом возрасте. Локализуются преимущественно на коже лица, лба, щек, тыльной поверхности кистей. Эксфолиации представляют собой узелки величиной от 0,1 до 0,5 см, элементы могут сливаться в крупные бляшки, имеющие округлые и полигональные очертания. Поверхность бородавок плоская, цвет желтовато-сероватый.

**Подошвенные бородавки** являются одной из разновидностей вульгарных бородавок и локализуются в местах давления, травматизации кожи стоп (подошва, межпальцевые складки, околоногтевые участки). Бородавки представлены папулезными элементами размерами от 0,2 до 1,0 см желтовато-коричневого цвета округлых или овальных очертаний. На поверхности отмечается гиперкератоз, более выраженный в центре. После удаления центральной части бородавки обнаруживается влажная сосочковая поверхность мягкой консистенции. При надавливании бородавки резко болезненны. Количество элементов может варьировать от 1—2 до 7—10. Гистопатология вульгарных, юношеских и подошвенных бородавок характеризуется гиперкератозом, папилломатозом и акантозом. При подошвенных бородавках более выражен гиперкератоз и акантоз.

**Папилломовирусная инфекция гениталий (ПВГ)** — аногенитальные бородавки (остроконечные кондиломы) чрезвычайно широко распространены, однако показатели заболеваемости занижены и не отражают реальной действительности. Данное несоответствие связано с особенностями течения различных клинических форм заболевания и с несовершенством методов лабораторной диагностики. ПВГ относится к группе инфекций, передаваемых половым путем, отличается высокой контагиозностью (заражение происходит в 46—67% случаев). Интересны результаты обследования половых партнеров женщин с ПВГ: у 64,4% мужчин — половых партнеров остроконечные кондиломы обнаружены только с помощью проведения пробы с 5% уксусной кислотой в виде очень мелких плоских узелков, не определяемых визуально. Симптомы интраэпителиальной неоплазии полового члена выявлены в 32,8% случаев.

Также заслуживают внимания эпидемиологические исследования рака предстательной железы, показавшие, что в развитии этого заболевания, очевидно, играет роль ВПЧ-инфекция, поскольку в ткани простаты больных раком предстательной железы была обнаружена ДНК ВПЧ, а в крови — антитела

к ВПЧ 16 и 18 типа. Рядом научных работ последних нескольких лет констатируется, что при обнаружении у больных ВПЧ-18 и ВПЧ-16 риск рака простаты возрастал, соответственно, в 2,6 и 2,4 раза, а определение антител к ВПЧ-11, ВПЧ-33 и к *Chlamydia trachomatis* не коррелировало с повышенным риском возникновения рака предстательной железы.

Эти факты свидетельствуют о корреляции между цервикальными карциномами, а также любыми предраковыми изменениями у женщин и мужчин и папилломовирусной инфекцией.

Кроме того, в научной литературе имеются сообщения о выделении папилломовируса человека из амниотической жидкости. Появляется все больше сообщений о папилломовирусной инфекции гортани и бронхов у новорожденных детей, рожденных от инфицированных матерей.

Sadikot R. T. et al. (1997) описали случай кистозного заболевания легких — редкого, но серьезного осложнения папилломатоза гортани у ребенка, родившегося от матери с генитальными бородавками.

Egbert J. E. et al. (1997) сообщили о случае папилломатоза конъюнктивы у младенца, родившегося от матери с обнаруженной во время беременности ВПЧ-инфекцией вульвы.

Папилломатоз гортани, трахеи и бронхов, помимо поражения аногенитальной сферы, также может встречаться у мужчин-гомосексуалистов. Подобный тип поражений встречается у них в 5—6 раз чаще, чем у гетеросексуалов.

Факторами риска развития ВПЧ-инфекции гениталий являются: большое количество сексуальных партнеров, половые контакты с женщиной, больной раком шейки матки, половые контакты с партнером, имеющим аногенитальные бородавки, наличие смешанной (сочетанной) урогенитальной инфекции, сексуально активный возраст, курение, алкоголь, беременность, эндометриоз, снижение местной и/или общей резистентности организма.

В тоже время очевидно, что основные факторы риска генитальной ВПЧ-инфекции связаны с сексуальным поведением и, в особенности, с наличием многочисленных половых партнеров. Например, по данным Dillner J. (1997) в Швеции частота выявления антител к ВПЧ-16 прямо пропорциональна количеству половых партнеров на протяжении жизни, возрастая приблизительно на 4% с каждым новым партнером.

У большинства больных с ВПЧ выявляются также другие ИППП, что обуславливает у них состояние выраженного иммунодефицита и способствует рецидивам ВПЧ-инфекции. Так, по данным ряда авторов, при комплексном обследовании больных с ВПЧ-инфекцией сочетанная инфекция урогенитального тракта была обнаружена в 60—70% случаев и состояла из хламидий, трихомонад, микоплазм и уреоплазм в различных по составу микробных ассоциациях.

В. В. Дубенский (2001) при изучении клинико-эпидемиологических особенностей ВПЧ-инфекции

в настоящее время указывает, что наиболее часто из сопутствующих инфекций выявляются: хламидиоз, грибковая флора, а также вирусные заболевания — в 24,2% случаев генитальный герпес и цитомегаловирусная инфекция.

Инкубационный период ВПЧ-инфекции гениталий составляет 1—12 месяцев (в среднем 3 месяца). Отсутствие четко обозначенного инкубационного периода, по-видимому, обусловлено именно наличием сочетанной инфекции урогенитального тракта и снижением иммунореактивности организма у больных ВПЧ-инфекцией.

Клинически выделяют экзофитную и эндофитную формы ВПЧ-инфекции гениталий, которые могут быть диагностированы отдельно или в различных сочетаниях. Типичным проявлением экзофитной формы ВПЧ-инфекции гениталий считаются остроконечные кондиломы, число диагностируемых случаев которых во всем мире возрастает из года в год. Так, например, по данным отдела медицинской статистики Минздрава РФ, в России в 1993 г. было зарегистрировано 26 231, в 1994 г. — 29 866, в 1995 г. — 30 853, в 1996 г. — 33 099 больных с остроконечными кондиломами.

Заболевание регистрируется преимущественно у лиц, достигших половой зрелости, но, как правило, у женщин и мужчин не старше 30 лет. Кондиломатоз у детей до 14 лет наблюдается редко.

В соответствии с клиническими признаками Dias E. P. et al. (1997) выделяют 2 фазы развития остроконечных кондилом: фазу роста (пролиферативную) и регрессивную (персистентную). Остроконечные кондиломы без признаков атипичии в 5% случаев могут претерпевать злокачественную трансформацию. Остроконечные кондиломы чаще располагаются в аногенитальной области, тяжело поддаются лечению и потенциально злокачественны.

В плане злокачественной трансформации особенного внимания заслуживают гигантские аноректальные остроконечные кондиломы. Kibrite A. et al. (1997) сообщили о случае гигантской анальной кондиломы у 33-летнего гетеросексуального, ВИЧ-отрицательно-го мужчины, при типировании ВПЧ у которого были обнаружены ВПЧ 11 и 16 типов. Несмотря на интенсивную терапию с неоднократными прижиганиями током высокой частоты и применением в комплексе лечебных мероприятий  $\alpha$ -интерферона и изотретиноина у больного развилась инвазивная плоскоклеточная карцинома прямой кишки, что свидетельствовало об агрессивном характере заболевания.

Кроме того, в специальной литературе имеются сведения о возможной корреляции серопозитивности к ВПЧ-16 с развитием рака пищевода.

Об особой агрессивности ВПЧ 16 типа сообщают также Burger M. P. et al. (1997). При исследовании влияния типа ВПЧ на скорость пролиферации клеток цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) 3 степени и частоту митозов с задержкой расхождения хромосом (МЗРХ) в эпителиальных клет-

ках у 180 женщин было показано, что поражения, ассоциированные с присутствием ВПЧ-16, характеризовались большим количеством митозов на 1000 клеток, чем поражения, не содержащие ВПЧ. Частота МЗРХ в поражениях, содержащих ВПЧ-16, была значительно выше, чем в поражениях, содержащих ВПЧ-18 или ВПЧ-31. Авторами делается акцент, что различия в онкогенных свойствах ВПЧ проявляются уже на уровне предраковых поражений, а показателем этих различий может служить частота МЗРХ.

Таким образом, существует корреляция ЦИН и цервикального рака с наличием ВПЧ-инфекции (особенно ВПЧ 16, 18, 31, 33). Известно, что ВПЧ присутствует в 70—90% случаев ЦИН и в 95% случаев карциномы шейки матки.

Для изучения возможной роли ВПЧ-инфекции в патогенезе интраэпителиальной неоплазии влагалища в ряде научных работ были проведены гистопатологические и иммуногистохимические исследования образцов ткани влагалища, а также определены ДНК ВПЧ методом блот-гибридизации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ВПЧ может быть этиологическим агентом не только ЦИН, но и интраэпителиальной неоплазии влагалища.

Особый интерес представляют данные научной литературы о том, что ткани гениталий могут быть одновременно инфицированы несколькими типами ВПЧ, причем для каждого из типов характерна преимущественная локализация в определенном участке одной и той же папилломы.

Имеются также данные о том, что из клеток ЦИН низкой степени злокачественности и папилломы вульвы выделяют геномы ВПЧ 68 и 70, родственных потенциально онкогенному типу — ВПЧ-39.

Визуально остроконечные кондиломы представляют собой образования с тонкой ножкой или реже — с широким основанием. Они могут быть представлены одиночным узелком или целым конгломератом, напоминающим цветную капусту или петушиный гребень. Поверхность остроконечных кондилом покрыта многослойным плоским эпителием, иногда с явлениями кератинизации, в подлежащей строме просвечиваются сосуды. При кольпоскопии остроконечные кондиломы имеют форму возвышающихся над поверхностью неизменной слизистой оболочки образований неправильной формы с пальцеобразными выростами. При отсутствии ороговения или слабом ороговении просвечиваются подлежащие сосуды. Обработка уксусной кислотой позволяет идентифицировать мелкие формы остроконечных кондилом. Отрицательная проба Шиллера указывает на выраженный процесс кератинизации остроконечных кондилом.

При гистологическом исследовании биопсийного материала у больных с остроконечными кондиломами выявляется выраженный акантоз, папилломатоз, гиперпаракератоз. В шиповатом слое и особенно в его верхних отделах отмечаются явления дискератоза, а также койлоцитарная метаплазия различной степе-

ни выраженности. Гранулы зернистых клеток мелкие, местами располагаются в межклеточных промежутках. Базальный слой многоядный, ядра базальных клеток большей частью овальной формы, местами гиперхромные. Выявляются фигуры митозов, среди которых встречаются патологические митозы. Базальная мембрана в отдельных местах выражена нечетко. В строме, как правило, обнаруживается большое количество резко расширенных сосудов с набухшим эндотелием и воспалительная реакция в виде наличия очаговых лимфогистиоцитарных инфильтратов с примесью единичных плазматических клеток.

Эндофитная форма ВПЧ-инфекции гениталий в практической медицине получила название плоские кондиломы. Гистологически эндофитные кондиломы подразделяются на плоские, инвертирующие и атипические. Визуальная диагностика эндофитных кондилом невозможна. Для диагностики используются методы расширенной кольпоскопии, цитологического исследования, по показаниям проводится прицельная биопсия с диагностическим выскабливанием эндоцервикального канала. По данным научной литературы, плоские кондиломы с признаками атипии озлокачиваются у 4—10% женщин.

Специфических кольпоскопических признаков плоских кондилом нет. Кольпоскопическая диагностика плоских кондилом достоверна только при наличии выраженной зоны ороговения или при сочетании с остроконечными кондиломами. В остальных случаях кольпоскопическая картина вариабельна. Цитологическое исследование мазков, окрашенных по Папаниколау, обнаруживает пойкилоциты, дискератоциты, акантоз, паракератоз в сочетании с гиперплазией базального слоя эпителия. На современном этапе для диагностики применяются молекулярно-генетические методы исследования (ДНК-гибридизация, ПЦР) с типированием выделенного вируса папилломы человека. Однако, окончательный диагноз папилломавирусной инфекции устанавливается только после цитоморфологического исследования являющегося ведущим в диагностике.

#### Диагностика

**Вульгарные бородавки** диагностируются без особого труда в связи с типичной клинической картиной. В некоторых случаях приходится проводить дифференциальную диагностику с вегетирующей формой фолликулярного дискератоза кистей. Характерным для последнего является наличие фолликулярных папул на коже спины, крупных складок шеи, волосистой части головы. **Юношеские бородавки** нередко приходится дифференцировать с **верруциформной эпидермодисплазией Левандовского-Лютца**, для которой характерны множественные более крупные плоские папулезные элементы (0,3—0,7 см) с воспалительным компонентом, имеющие склонность к слиянию и располагающиеся преимущественно на коже разгибательных поверхностей конечностей, лица, шеи, туловища. Высыпания стойко сохраняют-

ся в течение длительного периода времени. В трудных случаях диагноз подтверждается гистологическим исследованием, при котором верруциформная эпидермодисплазия отличается от юношеских бородавок наличием резко выраженной вакуолизации клеток мальпигиевого слоя.

От **верруциформной разновидности красного плоского лишая** юношеские бородавки отличаются преимущественной локализацией эффоресценций на лице, шее, тыльной поверхности кистей, отсутствием характерного блеска и полигональных очертаний папулезных элементов, а также зуда. Характерным для красного плоского лишая является его преимущественная локализация на голенях и типичная гистологическая картина (гиперкератоз, гранулез, неравномерный акантоз, вакуолярная дегенерация базальных клеток).

Иногда бородавки приходится дифференцировать от **ангиокератомы Мибелли**, для которой, в отличие от плоских бородавок, характерным является темно-красный цвет эффоресценций, а гистологически обнаруживается резкое расширение капилляров.

**Себорейные бородавки** также в ряде случаев могут напоминать плоские, однако себорейные развиваются преимущественно у пожилых людей, локализуются на туловище, имеют чуть приподнятый центр и покрыты плотными наслоениями желтовато-бурого или темного цвета, после удаления которых различными деструктивными методами обнаруживается бородавчатая поверхность.

**Сирингома** отличается от плоских бородавок преимущественным развитием заболевания у молодых женщин, предпочтительной локализацией на нижних веках, шее, передней части груди, большим количеством высыпаний и полушаровидной формой морфологических элементов. Гистологически в дерме при сирингоме обнаруживаются многочисленные кистозные протоки потовых желез.

При **веррукозной разновидности туберкулеза кожи**, в отличие от вульгарных бородавок, доминирует отчетливый воспалительный характер поражения кожи.

Непростой может быть дифференциальная диагностика вульгарных бородавок от **вегетирующей формы фолликулярного дискератоза Дарье**. В подобных случаях дифференциальный диагноз базируется на различном клиническом течении указанных дерматозов.

**Бородавчатые невусы** отличаются от бородавок частым одиночным проявлением, нередкой линейностью своего расположения, более возвышенным положением над уровнем кожи, чем вульгарные бородавки, имеют бурый или коричневый цвет, нередко покрыты волосами и обычно существуют с рождения либо с первых лет жизни ребенка.

При **одиночной бородавке**, особенно с локализацией на лице, дифференциальный диагноз проводится с **базалиомой**, развивающейся, как правило, в пожилом возрасте, имеющей инфильтрацию в осно-

вании, западение, покрытое корочкой в центральной зоне и периферический валик из опухолевых узелков, отчетливо выявляемый при натяжении кожи. После удаления корочки поверхность базалиомы слегка кровоточит.

**Подошвенные бородавки** в первую очередь следует отличать от **омозололести**. Для последней характерным является отсутствие сосочкового центра в очаге гиперкератоза.

Необходимо также дифференцировать подошвенные бородавки от **папулезных сифилидов ладоней и подошв**. В отличие от ладонно-подошвенных сифилидов подошвенные бородавки чаще единичные и не имеют воспалительных изменений. Кроме того, у пациентов с сифилисом ладоней и подошв, как правило, имеются и другие клинические проявления сифилитической инфекции.

При подошвенных бородавках дифференциальный диагноз проводится также с **гонорейными кератомами**. Для последних характерны большие размеры, коническая форма и сосочек в центральной части эффоресценций, явления воспаления вокруг роговых масс и другие проявления гонорейной инфекции (уретрит, простатовезикулит, артрит и др.).

**Контагиозный моллюск**, в отличие от бородавок, преимущественно располагается на туловище, половых органах, форма элементов полушаровидная с участком углубления в центре; при выдавливании определяется крошкообразная творожистая масса.

Диагностика ВПЧ-инфекции гениталий включает: клинический осмотр, расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование, при необходимости проводится прицельная биопсия с выскабливанием цервикального канала, молекулярно-генетические методы с определением типа вируса.

При дифференциальной диагностике **псевдокондилом вульвы** — заболевания, по-видимому, не ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, широко применяются методы ПЦР и дот-блот-гибридизации.

### Лечение

Лечение ВПЧ-инфекции остается трудной задачей, поскольку нет возможности достичь полной элиминации возбудителя из-за отсутствия системных лекарственных средств и специфической вакцины. В связи с этим целью лечения является деструкция эксфолиаций ВПЧ путем локального воздействия. Терапевтическая эффективность существующих методов лечения недостаточно высокая и варьирует от 50 до 97%, при этом у значительной части больных (25—50%) в первые три месяца после лечения развивается рецидив заболевания вследствие реактивации возбудителя. Это, очевидно, связано со снижением иммунологической реактивности организма больных и особенно подавлением интерферогенеза, поэтому для повышения эффективности терапии и предотвращения диссеминации ВПЧ-инфекции в организме целесообразно применение комбинированного лечения, сочета-

ющего методы деструктивной терапии и коррекции иммунного статуса.

При вульгарных и юношеских бородавках применяются разрушающие методы лечения: криодеструкция крупных элементов, диатермокоагуляция, лазеродеструкция. Более мелкие элементы могут быть разрушены такими препаратами как трихлоруксусная кислота, салицилово-резорциновый коллоид, солкодерм, кондилиин, колломак. После их деструкции показано назначение на участки поражения противовирусных мазей: флореналь, ацикловир и др., а также иммуномодулирующая терапия (особенно препаратами интерферона) для предупреждения рецидивов заболевания.

К сожалению, комплексные методы лечения ВПЧ-инфекции также не гарантируют 100% излеченность таких больных. Так, например, Nieminen P. et al. (1994) в рандомизированном исследовании эффективности системной интерферонотерапии (интерферон альфа-2b) после CO<sub>2</sub>-лазеротерапии у 100 женщин с генитальной ВПЧ-инфекцией показали, что проценты излеченности у больных исследуемой группы (CO<sub>2</sub>-лазер + интерферон) и группы контроля (CO<sub>2</sub>-лазер + плацебо) практически не отличались друг от друга и составили 62 и 68% соответственно. Авторы констатируют, что дополнительное системное лечение интерфероном оказалось результативным только для части пациенток с генитальной инфекцией, вызванной ВПЧ 16 и 18 типов.

Перспективным является применение активаторов противовирусного иммунитета — неовира, панавира и иммуномакса при рецидивирующих ОК в комбинации с любым из деструктивных методов. Больным удаляют ОК и одновременно назначают внутривенные инъекции панавира (по 5 мл 0,004% р-ра, через 48 часов, № 5—10) или внутримышечные инъекции иммуномакса (200 ЕД однократно в сутки на 1, 2, 3 и 8, 9, 10 дни лечения), инъекции неовира (250 мг внутримышечно через каждые 48 часов № 5 и далее через каждые 3—4 дня № 5).

Ю. Н. Перламутров и соавт. (2003) при определении клинической эффективности активатора противовирусного иммунитета — иммуномакса в комбинированной терапии рецидивирующих ОК у 47 больных (25 женщин и 22 мужчин) показали отсутствие рецидивов кондилом сразу по окончании лечения почти у 70% больных. После дополнительных сеансов деструкции (при контрольном наблюдении не менее трех месяцев) авторами констатируется, что эффективность данного лечения достигает 98%. Интересен также факт исчезновения ВПЧ из очагов поражения в ходе терапии иммуномаксом, что показывает возможность применения данного иммуномодулятора в качестве монотерапии при бессимптомном вирусоносительстве.

При остроконечных кондиломах лечение проводится всем половым партнерам одновременно. Рекомендуется половой покой в период приема лекарственных препаратов и барьерная контрацепция

в течение 6 месяцев после ее окончания. Тактика терапии определяется индивидуально, с учетом:

- исходного состояния иммунитета, что определяется исследованиями иммунного статуса и, в большинстве случаев, диктует необходимость коррекции иммуностропными препаратами (амиксин, интерферон, неовир, иммуномакс, гепон и др.);
- наличия сопутствующей соматической патологии;
- наличия смешанной или сочетанной урогенитальной инфекции, что также требует соответствующей антимикробной терапии;
- локализации патологического процесса;

- характера патологического процесса на шейке матки (наличие и степень тяжести дисплазии шейки матки или ее отсутствие);
- предшествующей противовирусной терапии.

#### Опыт применения Неовира для лечения папилломавирусной инфекции кафедры клинической микологии и дерматовенерологии РУДН

Под нашим наблюдением находилось 15 больных (100%) с папилломавирусной инфекцией кожи. Из них пациентов с вульгарными бородавками было

Таблица 1. Лекарственные препараты и методы терапии ПВЧ-инфекции

Препараты (методы)	Схема применения
<b>Антимитотическая (цитотоксическая) терапия</b>	
Подofilлотоксин 0,5% раствор 3,5 мл во флаконе	Аппликация 2 раза в сутки в течение 3-х дней. Через 4 дня перерыва проводят повторные циклы. Количество циклов до 4—5. Площадь обработки до 10 см <sup>2</sup> или используется не более 0,5 мл препарата в день.
Эпиген-спрей	Орошение поверхности элементов 6 раз в сутки в течение 7 дней. При локализации бородавки во влажной среде препарат применять вагинально с помощью специальной насадки 3 раза в сутки 5 дней. Оставшиеся элементы удаляются с помощью физической или химической деструкции, после чего проводится повторный курс обработки эпигеном эпителизирующихся участков.
5-фторурациловый крем 5%	Аппликация 1 раз в сутки на ночь под марлевую салфетку с фиксацией в течение 7 дней, или 1 раз в неделю в течение 10 недель.
<b>Химические методы деструкции</b>	
Ферезол раствор 10,0 мл во флаконе	Аппликация 1 раз в неделю, процедура проводится в течении 10 мин и более, повторно раствор используют по мере высыхания. Площадь обработки не более 20 см <sup>2</sup> . Количество процедур до 2—5.
Трихлоруксусная кислота 80—90% раствор	Аппликация 1 раз в неделю. Количество процедур до 6, при отсутствии терапевтического эффекта применяются другие методы деструкции.
<b>Физические методы деструкции</b>	
Жидкий азот	Криодеструкция достигается однократной аппликацией криозондом (криоспреем) в течении 10—12 сек. При необходимости повторная процедура проводится через 1—2 недели. Площадь обработки до 5 см <sup>2</sup> или 4—5 элементов.
Снег угольной кислоты	Криодеструкция достигается однократной аппликацией снега углекислоты, спрессованного термокаутерами различных диаметров (0,2—1,0—2,0 см и более) в течение 10—30 сек. При необходимости повторная процедура через 1—2 недели. Площадь обработки до 5 см <sup>2</sup> или 4—5 элементов.
Диатермокоагуляция, электрокаустика	Электрохирургическое иссечение бородавок под местной анестезией лидокаином достигается однократной процедурой. Площадь обработки до 5 см <sup>2</sup> или 4—5 элементов.
Лазерная коагуляция углекислым лазером или неодимовым лазером	Лазерное иссечение бородавки достигается однократной процедурой.
Радиоволновая деструкция высокочастотными радиоволновыми хирургическими генераторами	Радиоволновое иссечение бородавок под инфильтрационной анестезией лидокаином достигается однократной процедурой. При необходимости иссеченный материал может быть направлен на гистологическое исследование.
<b>Иммунотерапия</b>	
Интерферон	0,5—1,0 млн. ЕД в/м через день 1—2 недели, затем 1—2 раза в неделю в течение 2—3 месяцев. Применяется в сочетании с деструктивной терапией.
Неовир	250 мг внутримышечно через каждые 48 часов № 5 и далее через каждые 3—4 дня № 5. Применяется в сочетании с деструктивной терапией.
Панавир	По 5 мл 0,004% р-ра, в/в через каждые 48 часов, № 5—10. Применяется в сочетании с деструктивной терапией.
Иммуномакс	По 200 ЕД 1 раз в сутки в/м в 1, 2, 3, 8, 9, 10 сутки лечения, на курс — 6 инъекций. Применяется в сочетании с деструктивной терапией.
Эхинацея	По 20—50 капель 3 раза в сутки в течение 1 месяца. При необходимости курс лечения повторяют, но не ранее чем через 1—2 месяца от момента окончания предыдущего курса. Применяется в сочетании с деструктивной терапией.
Гепон	Местно, в виде аппликаций (3—6 процедур, через день) на очаги ВПЧ-поражений после их удаления любым из деструктивных методов.

5 человек (33,3%), в папилломавирусной инфекцией гениталий — 10 пациентов (66,7%). Возраст пациентов составлял  $34 \pm 3,6$  лет. Мужчин было — 7 человек, женщин было — 8 человек.

Комплексное клиничко-лабораторное обследование всех 15 пациентов включало определение типа вируса папилломы человека (ВПЧ) методом ПЦР и уровней интерферонов  $\alpha$ - и  $\gamma$ - в сыворотке крови. Исследование отделяемого урогенитального тракта методом ПЦР с целью выделения ВПЧ проводилось всем пациентам с аногенитальными бородавками. Помимо выявления самого вируса этим пациентам проводилось определение типа вируса папилломы человека. У мужчин материал для исследования получали из уретры и из отделяемого высыпаний при их локализации на коже. Забор материала осуществляли с помощью одноразовых урогенитальных зондов после предварительного массажа уретры. У женщин забор материала для исследования производился из уретры и из цервикального канала, также исследовалось и отделяемое остроконечных кондилом при их локализации на коже промежности. ПЦР на ВПЧ проводилась также и пациентам с вульгарными бородавками. Материал для исследования получали путем эксфолиации верхнего слоя бородавок одноразовыми цито-щетками.

До лечения ВПЧ обнаруживался у всех 10 пациентов (66,7%) с аногенитальными бородавками, при чем в 34% случаев выявлялся вирус высокого онкориска (16, 18 типы), в остальных случаях обнаруживались типы вируса, относящиеся к группе низкого онкориска. У пациентов с вульгарными бородавками вирус удалось выделить лишь в 3 случаях (20%) из 5.

До лечения у всех 15 пациентов (100%) отмечалось выраженное снижение уровней  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, в то время как уровни сывороточного и свободного интерферонов были в пределах нормы. Практически у всех пациентов была диагностирована недостаточность системы интерферонов по  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонам 2—3 степени.

При лечении использовали комбинированную терапию папилломавирусной инфекции — радиоволновую деструкцию высыпаний у 10 пациентов (66,7%) с папилломавирусной инфекцией гениталий и криотерапию — у 5 пациентов (33,3%) с вульгарными бородавками. Учитывая полученные результаты интерферонового статуса у наших пациентов, в частности выраженное снижение показателей интерферонов в 3 раза и более, параллельно с деструкцией элементов назначался иммуностимулятор Неовир в дозе 250 мг внутримышечно через каждые 48 часов № 5 и далее через каждые 3—4 дня № 5, всего все пациенты получили по 10 инъекций препарата. Действующим веществом Неовира является оксидигидроакридинилацетат натрия. Неовир обладает противовирусной активностью в отношении ДНК- и РНК-геномных вирусов. Оказывает выраженное противовирусное действие. Активность препарата связана с его способностью индуцировать образование в организме

высоких титров эндогенных интерферонов, особенно интерферона альфа.

В/м введение Неовира в дозе 250 мг по выявленным сывороточным концентрациям интерферона эквивалентно введению 6—9 млн. МЕ рекомбинантного интерферона альфа. Неовир также активизирует стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты и макрофаги. Проявляет иммуномодулирующую активность, нормализуя баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток. При ряде заболеваний Неовир способен снижать продукцию в организме фактора некроза опухолей (ВИЧ-инфекция, герпес) и активировать естественные киллерные клетки (при опухолевых заболеваниях). Значительно повышает активность полиморфноядерных лейкоцитов.

Пик активности интерферонов в крови и тканях наблюдается через 1,5—2 часа (70МЕ/мл) и 2-й пик через 8 часов (110 МЕ/мл) несколько часов после введения Неовира и сохраняется в течение 24 часов, возвращаясь к исходному уровню через 16—20 часов.

В зависимости от проводимой терапии все пациенты были разделены на 2 группы:

1 группу составили 5 пациентов (33,3%) с папилломавирусной инфекцией гениталий, которым проводилась только деструктивная терапия (высокочастотным радиоволновым хирургическим генератором «Сургитрон»).

Во 2 группу вошли 10 пациентов: 5 с вульгарными бородавками (33,3%) и 5 с папилломавирусной инфекцией гениталий (33,3%), которым проводилась деструктивная терапия параллельно с инъекциями индуктора интерферона — неовира по 250 мг внутримышечно через каждые 48 часов № 5 и далее через каждые 3—4 дня № 5, всего все пациенты получили по 10 инъекций препарата. Деструктивная терапия пациентам с аногенитальными бородавками осуществлялась с помощью высокочастотного радиоволнового хирургического генератора «Сургитрон», пациентам с вульгарными бородавками проводилась криотерапия образований жидким азотом 3 тура по 15—20 секунд.

Через 3 месяца после проведенного лечения осуществлялась клиничко-лабораторная оценка излеченности. Так, в 1 группе, в которой пациентам проводилась только радиоволновая деструкция, полной элиминации вируса удалось достичь лишь в 15% случаев. Во второй группе, пациенты которой получали параллельно с деструктивной терапией инъекции Неовира, полная элиминация вируса зарегистрирована в 71% случаев.

Через 3 месяца рецидив высыпаний был зарегистрирован у 70% пациентов 1 группы и в 15% случаев у пациентов 2 группы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости включения в комплексную терапию папилломавирусной инфекции наряду с деструктивными методами иммуномодулятора Неовира, оказывающего положительное влияние на уровни интерферонов в сыворотке крови и предупреждающий развитие рецидивов.