



Топическая терапия клинических проявлений папилломавирусной инфекции: эффективность и безопасность

27–28 октября 2022 г. в Санкт-Петербурге состоялась научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «XVI Санкт-Петербургские дерматологические чтения» – одно из ведущих национальных мероприятий в области дерматовенерологии. В программу конференции были включены секционные заседания, симпозиумы, мастер-классы, профессорские лектории. В рамках секционного заседания «Дерматология и венерология» с докладом, посвященным эффективности и безопасности топической терапии клинических проявлений инфекции, вызываемой вирусами папилломы человека (ВПЧ), выступила д.м.н., профессор, заместитель директора по организационно-аналитической работе Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Маргарита Рафиковна РАХМАТУЛИНА. Она отметила широкую распространенность ВПЧ-инфекции во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире выявляется около 30 млн новых случаев генитальной папилломавирусной инфекции. Точные сведения о распространенности ВПЧ-инфекции в России отсутствуют, поскольку подавляющее большинство выявляемых случаев не фиксируется официальной статистикой.

По данным зарубежных авторов, в США показатель заболеваемости аногенитальными бородавками составил 100 случаев на 100 тыс. населения, в Германии в 2006 г. заболеваемость составила у мужчин и женщин 462 и 345 случаев соответственно на 100 тыс. населения. По данным экспертов, наиболее уязвимой является возрастная группа 18–29 лет, среди которой регистрируются высокие интенсивные показатели заболеваемости аногенитальными бородавками, составляющие в общей структуре инфекций, передаваемых половым путем, 55–65%. Причем в большинстве стран наблюдается тенденция к резкому увеличению заболеваемости. Отличительной особенностью папилломавирусной инфекции являются такие факторы, как виралентность, латентность и персистенция ВПЧ. На сегодняшний день изучены этапы размножения ВПЧ в эпителиальных клет-

ках. Установлено, что в глубоких базальных слоях эпителия, где локализуется ВПЧ, репликация вируса незначительна, клеточный лизис отсутствует, поэтому иммунной системе организма практически нечего распознать. Большое количество ВПЧ высвобождается в процессе десквамации зрелых клеток. Таким образом, цикл инфицирования ВПЧ позволяет вирусу уклоняться от иммунного ответа. Кроме того, на фоне инфицирования наблюдаются отсутствие воспаления и незначительная репликация ВПЧ в базальном слое эпителия. Таким образом, макроорганизм остается иммунонекомпетентным, а вирус достаточно долгое время может персистировать. Для того чтобы достигнуть эрадикации ВПЧ, необходимо продемонстрировать вирус иммунной системе человека¹.

В исследованиях последних лет получены интересные данные

о самоэрадикации ВПЧ и исчезновении клинических проявлений инфекции без проведения деструкции. У некоторых пациентов наступает спонтанное распознавание инфекции. Механизм этого процесса до настоящего времени неизвестен. Однако результаты исследования биопсии, проведенной у таких пациентов, указывают на усиленную продукцию таких цитокинов, как интерферон, интерлейкин (ИЛ) 12 и др. Как известно, интерферон обладает прямым противовирусным и антипролиферативным действием, которое тормозит рост ВПЧ-инфицированных кератиноцитов.

В свою очередь, ИЛ-12 способен индуцировать образование Т-клеток воспаления и также имеет прямое отношение к формированию иммунного ответа.

Сегодня отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями регламентированы методы лечения клинических

¹ Beutner K.R., Tyring S. Human papillomavirus and human disease. Am. J. Med. 1997; 102 (5A): 9–15.



Симпозиум компании «Гленмарк»

проявлений папилломавирусной инфекции – абляционной и лекарственной терапии. Абляционная терапия включает методы физической деструкции, такие как лазерная, крио-, радиоволновая деструкция, электрокоагуляция. В качестве лекарственной терапии применяют методы цитотоксической, химической деструкции (подофиллотоксин, трихлоруксусная кислота), а также иммуномодуляторы для местного применения (имихимод). При распространенных формах аногенитальных бородавок используется комбинированная терапия, сочетающая абляционные методы и лекарственную терапию².

По словам докладчика, выбор метода лечения ВПЧ-инфекции прежде всего зависит от морфологии (формы, строения) и распространенности аногенитальных бородавок, опыта врача и предпочтения пациента. Выбор метода лечения должен происходить по взаимному соглашению между врачом и пациентом³.

Ведение пациента с ВПЧ-инфекцией в ряде случаев требует междисциплинарного взаимодействия. Дерматовенерологи могут осуществлять лечение пациентов практически со всеми клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции, но при выявлении анальных аногенитальных бородавок возникает необходимость обследования у колопроктологов. Зачастую неэффективность лечения и рецидивирование перианальных аногенитальных бородавок могут быть обусловлены наличием анальных бородавок на слизистой оболочке прямой кишки.

Пациентов с экзоцервикальными аногенитальными бородавками должен наблюдать дерматове-

ролог, владеющий кольпоскопией, или акушер-гинеколог, а с внутривуретральными аногенитальными бородавками – дерматовенеролог, владеющий уретроскопией, или уролог.

Высокая частота рецидивов является серьезной проблемой в лечении папилломавирусной инфекции. В последние годы предпринимались попытки применения различных лекарственных средств для лечения ВПЧ-инфекции. Цитотоксический метод заключается в использовании подофиллотоксина (0,15%-ный крем или 0,5%-ный раствор), однако в настоящее время этот препарат не зарегистрирован в РФ и не включен в клинические рекомендации по лечению папилломавирусной инфекции. Кроме того, по данным исследований, эффективность терапии подофиллотоксином не превышает 60%.

В качестве химических методов широко применяются комбинация азотной, уксусной, щавелевой, молочной кислот и тригидрата нитрата меди, а также 1,5%-ный раствор цинка хлорпропионата в 50%-ной 2-хлорпропионовой кислоте. Основным недостатком этих комбинаций является отсутствие высокой проникающей способности. Терапия с применением данного метода часто оказывается недостаточно эффективной, у пациентов развиваются рецидивы папилломавирусной инфекции.

Выбор физических методов лечения ВПЧ-инфекции (плазменная коагуляция, электрохирургические методы, лазеротерапия, радиоволновая терапия, криотерапия) зависит от типа заболевания, вызванного ВПЧ, стадии его развития, локализации.

Схема лечения папилломавирусной инфекции и выбор того или

ного метода лечения определяются индивидуально в каждом конкретном случае.

В одном из исследований оценивали мнение пациентов об эффективности терапии генитальных бородавок. Результаты исследования продемонстрировали, что у 28% пациентов рецидив отмечался в течение одного месяца, у 62% – в течение трех месяцев. Пациенты, получавшие терапию подофиллотоксином, отметили рецидив генитальных бородавок в течение трех месяцев в 85% случаев. Также невысокая эффективность лечения была отмечена при использовании криотерапии⁴.

На сегодняшний день в лечении ВПЧ-инфекции доказана эффективность иммуномодуляторов, обладающих иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием.

Одним из широко известных представителей класса иммуномодуляторов для местного применения является имихимод (Кераворт). Это иммуномодулятор с противовирусными и противоопухолевыми свойствами, модификатор иммунного ответа, индуктор синтеза цитокинов кожи. Препарат Кераворт не оказывает непосредственного действия на ВПЧ, но стимулирует воспалительную реакцию в области нанесения, действуя на рецепторы, находящиеся на поверхности дендритных клеток, моноцитов и макрофагов. Это воспаление (врожденный иммунный ответ) повреждает ВПЧ-инфицированные клетки, в результате чего вирус становится досягаем для воздействия других элементов иммунной системы. Таким образом, имихимод является уникальным индуктором местно действу-

² Аногенитальные (венерические) бородавки: клинические рекомендации. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1.

³ Von Krogh G., Lacey C.J., Gross G., et al. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. Sex. Transm. Infect. 2000; 76 (3): 162–168.

⁴ O'Mahony C., Law C., Gollnick H.P., Marini M. New patient-applied therapy for anogenital warts is rated favourably by patients. Int. J. STD AIDS. 2001; 12 (9): 565–570.



ющих цитокинов и стимулятором врожденного и клеточно-опосредованного иммунного ответа⁵. Имихимод реализует свой иммуномодулирующий и противоопухольевый потенциал прямыми и косвенными путями. При индукции апоптоза высвобождаются проапоптотические молекулы, которые стимулируют активность каспазы-9 и вызывают разрушение злокачественных клеток. В свою очередь, индукция образования цитокинов происходит двумя путями. Прежде всего основными индуцируемыми цитокинами являются ИЛ-12, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и интерферон-гамма. Они увеличивают количество цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров и блокируют ангиогенез. Второй путь индукции образования цитокинов реализуется через активацию TLR-рецептора седьмого типа, в связи с чем усиливается продукция ряда цитокинов: интерферона-альфа, ИЛ-6 и ФНО-альфа. Интерферон-альфа вызывает быстрое, неспецифическое антивирусное и антипролиферативное действие. Цитокины ИЛ-12, интерферон-гамма, ФНО-альфа запускают Т-клеточно-опосредованную реакцию, очищая очаг поражения и создавая иммунную память в отношении ВПЧ. В клиническом исследовании сравнивали эффективность терапии препаратом имихимод в форме 5%-ного крема у мужчин и женщин. Показана большая эффективность терапии у женщин по сравнению с мужчинами (71 и 51% соответственно), что может объясняться более высокой приверженностью женщин к лечению. В среднем на фоне терапии препаратом имихимод 82% пациентов отметили уменьшение клинических проявлений папилломавирусной инфекции. Почти у 80% из них этот эффект наступил в течение первых четы-

рех недель лечения. Полное исчезновение аногенитальных бородавок в течение восьми недель терапии имихимодом отметили 61% пациентов. Только у 13% пациентов наблюдались рецидивы заболевания.

При сравнении имихимода с другими методами терапии было показано, что 74% пациентов посчитали препарат приемлемым в отношении времени до исчезновения аногенитальных бородавок. Более половины оценили терапию имихимодом как безболезненную, а более 85% пациентов отметили удобство в применении.

Далее профессор М.Р. Рахматулина прокомментировала результаты клинического плацебо-контролируемого исследования эффективности крема Кераворт в терапии аногенитальных бородавок, проведенного на базе Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии. Она отметила, что препарат Кераворт продемонстрировал высокую эффективность у 89% пациентов с ВПЧ-инфекцией.

Таким образом, адекватная иммунотерапия способствует подавлению активности ВПЧ, снижая частоту рецидивов. В отличие от абляционных методов лечения ВПЧ-инфекции имихимод вследствие стимулирования иммунного ответа приводит к повышению миграции презентации антигенов клетками Лангерганса и создает воспалительный эффект, воздействуя на периферические инфицированные зоны.

Накопленные данные свидетельствуют, что при распространенном, рецидивирующем процессе у больных с ВПЧ-инфекцией наиболее эффективным способом лечения является комбинация методов. В открытом исследовании долгосрочной эффективности терапии папилломавирусной инфекции после лазерной коагуляции применяли трехмесячный курс те-

рапии 5%-ным кремом имихимод. По данным исследования, частота рецидивов на третий-четвертый месяц после терапии составила 7,3%, а в период между третьим и шестым месяцами после терапии рецидивов отмечено не было.

В другом исследовании российских специалистов показано, что при комбинации удаления рецидивизирующих остроконечных кондилом аппаратными методами и приема препарата Кераворт выздоровление без дальнейших рецидивов наблюдалось у 100% пациентов.

В последние годы в многочисленных исследованиях получены данные, подтверждающие преимущества имихимода в отношении полного регресса клинических проявлений ВПЧ-инфекции.

Далее профессор напомнила о необходимости строгого выполнения инструкций по применению препарата Кераворт. Крем Кераворт следует применять три раза в неделю перед сном (понедельник – среда – пятница или вторник – четверг – суббота) и оставлять на коже в течение 6–10 часов, в течение этого времени не следует принимать душ или ванну. По истечении указанного времени крем должен быть смыт теплой водой с мылом. Лечение необходимо продолжать до исчезновения видимых генитальных или периаанальных кондилом, но не более 16 недель.

Доказанная эффективность и переносимость препарата Кераворт как в монотерапии, так и при его включении в комплексное лечение ВПЧ-инфекции позволяет рекомендовать его для применения в широкой клинической практике дерматовенерологов. Научно-практическим советом Минздрава РФ утверждаются обновленные клинические рекомендации по лечению аногенитальных бородавок, в которые включен имихимод в форме 5%-ного крема. ●

⁵ Stanley M.A. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. Clin. Exp. Dermatol. 2002; 27 (7): 571–577.