

В.А. МОЛОЧКОВ,
Е.В. БАЛЮРА

Кафедра кожных
и венерических
болезней ФПОВ ММА
им. И.М. Сеченова,

Кафедра
дерматовенерологии
и дерматоонкологии
ФУВ МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского

Применение Индинола при генитальных бородавках

Настоящий период характеризуется неблагоприятной ситуацией по ИППП, среди которых в последнее время важное место отводится инфекции вирусом папилломы человека (ВПЧ) (4-6). Перспективным направлением лечения генитальных бородавок (слизистых ВПЧ) может стать специфическая антивирусная терапия, обеспечивающая элиминацию ДНК ВПЧ без разрушения пораженных тканей (13). В связи с этим мы рассказываем о препарате Индинол.

Как известно, к настоящему времени полностью исследованы около 100 типов ВПЧ, которые в свою очередь классифицированы на слизистые (род α) и кожные (род β , γ , t , p) типы на основе анализа последовательностей и частично по клиническим проявлениям. При этом слизистые ВПЧ (вызывающие генитальные бородавки, обычно передающиеся при половых контактах) на основе ассоциации с доброкачественными и злокачественными поражениями шейки матки делят на разновидности низкого и высокого онкогенного риска (17). Тогда как кожные ВПЧ филогенетически более гетерогенны и подразделяются на вызывающие бородавки (α -ПВ-2 и α -ПВ-4, а также μ - и ν -ПВ) классические типы и кожные типы (β/γ ПВ), присутствующие в нормальной коже и плоскоклеточном раке кожи (12).

Указанные данные свидетельствуют и о злокачественном потенциале генитальных бородавок (в первую очередь обусловленных ВПЧ 16,18 типов). При этом важно учитывать,

во-первых, что фаза промоции при ВПЧ-инфекции, продолжающаяся от нескольких лет до нескольких десятилетий, при иммуносупрессии укорачивается (1, 8) и, во-вторых, что важным условием инфицирования является проникновение ВПЧ в пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпидермиса через механические и/или бактериальные микроразрывы (14-17). Эти особенности имеют весьма важное значение не только в лечении генитальных бородавок, удаление которых во избежание рецидивов должно сопровождаться элиминацией вируса из базального слоя эпидермиса, но и в связи с тем, что фактором микроповреждения слизистой оболочки мочевого тракта могут быть ИППП (в том числе хронический урогенитальный хламидиоз, который часто сопровождается осложнениями и выраженными иммунными нарушениями) (4).

Наиболее частыми генитальными бородавками являются: остроконечные кондиломы, бовеноидный папулез, гигантская кондилома Бушке-Левенштейна и болезнь Боуэна (1). Последние два заболевания отличаются более тяжелым течением, достигают более крупных размеров, могут сопровождаться инвазией подлежащих тканей, резистентностью к проводимой терапии и высокой частотой рецидивов (9). Сегодня доказано, что именно они обильно ассоциируются с ВПЧ 16 и 18 и их онкогенный потенциал чаще реализуется в условиях иммуносупрессии, связанной в том числе с выработкой онкобелков Е6

и Е7, формирующих комплексы со специфическими проапоптотическими белками p53 и Rb (15).

Несмотря на распространенность и высокую частоту злокачественной трансформации, лечение генитальных бородавок пока недостаточно эффективно и чаще основано на деструктивных методах. Речь прежде всего идет о крио- и лазерной деструкции, электрокоагуляции и кюретаже, которые не приводят к элиминации ДНК вируса из базального слоя эпидермиса (10). С другой стороны, доказано, что в лечении от них важную роль играет Т-клеточный иммунный ответ на ВПЧ, для индукции которого применяются наружные иммуномодуляторы, такие как крем Имиквимод и Интерферон α (в виде внутривагинальных инъекций). Однако формирование иммунного ответа и клинический эффект при этом во многом зависят от иммунного статуса пациента. Причем у пациентов с выраженным нарушением клеточного иммунитета возможны не только неудачи в лечении, но высок риск развития рецидива из-за неполной элиминации вируса (11).

Более перспективным направлением лечения генитальных бородавок могла бы быть специфическая антивирусная терапия, обеспечивающая элиминацию ДНК ВПЧ без разрушения пораженных тканей (13). В связи с этим наше внимание было обращено на препарат **Индинол**, способный разрывать недавно установленную эстрогенную зависимость индукции онкобелка Е7 ВПЧ, и связанный с этим способ профилактики и лечения



ВПЧ-ассоциированных поражений.

Индинол, производимый ЗАО «МираксФарма» (Москва), разработан на основе биологически активного соединения индол-3-карбинола (I3C). I3C – это фитонутриент, содержащийся в овощах семейства крестоцветных (в основном в разных видах капусты). Противоопухолевая активность I3C как средства профилактики и лечения рака шейки матки была подтверждена в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (7). В частности, было показано, что в присутствии Индинола в ВПЧ-трансформированных клетках цервикальной зоны наблюдается:

- 1) выраженное подавление синтеза онкобелка E7;
- 2) значительное ингибирование образования «агрессивного» эстрогенового метаболита 16a-OHE1;
- 3) индукция апоптоза вирусинфицированных клеток (2).

Индинол эффективен и при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях аногенитальной области (3) и назначается по 400 мг (4 капсулы) ежедневно (2 раза в день по 2 капсулы) во время еды в течение 3-6 месяцев. Препарат не рекомендуется беременным и кормящим матерям.

Нами Индинол применялся в комплексе с Вифероном (по 1 млн МЕ/сут. в течение 1-3 месяцев) с целью профилактики рецидивов (после криодеструкции или электрокоагуляции) генитальных бородавок у 27 больных в возрасте от 19 до 62 лет, из которых 19 (11 мужчин, 8 женщин) страдали остроконечными кондиломами половых органов или перианальной области, а 8 (4 мужчины и 4 женщины) – гигантской кондиломой Бушке–Левенштейна.

В результате рецидивы генитальных бородавок отсутствовали в каждом случае в сроки наблюдения от 2 до 26 месяцев.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной П. 23 лет обратился с жалобами на высыпания в перианальной области. Болен около полугода. По поводу остроконечных кондилом перианальной области без эффекта лечился внутриочаговыми инъекциями Интрона А (по 1,5 млн МЕ 3 р./нед., на курс 9 инъекций). Через 3 месяца после лечения заметил быстрое прогрессирование высыпаний с захватом все большей перианальной поверхности.

При осмотре в области заднего прохода с переходом на перианальную область обнаружен узел светло-розового цвета с широким основанием, неправильной формы диаметром 3,2 см. Поверхность его представлена вегетациями и ворсинчатоподобными разрастаниями с выраженными бороздками между ними. По периферии от узла множественные бородавчатоподобные узелки диаметром от 3 до 6 мм розового цвета, мягкой консистенции, безболезненные при пальпации.

При ПЦР-исследовании биоптата обнаружены ДНК ВПЧ-16. При гистологическом исследовании обнаружены: акантоз, вакуолизация эпидермальных клеток эпидермиса, выраженная псевдоканцероматозная гиперплазия эпидермиса с клеточной атипией и повышенной митотической активностью эпидермальных клеток, что соответствует гигантской кондиломе Бушке–Левенштейна.

Диагноз: гигантская кондилома Бушке–Левенштейна ануса и пе-

рианальной области; хронический тотальный хламидийный уретрит (мягкий инфильтрат передней уретры, литтреит, катаральный колликулит), хронический фолликулярный простатит.

Получал лечение: Лефокцин внутрь по 500 мг 1 р./сут. в течение 21 дня, Беталаейкин 5 нг/сут. в течение 5 дней, эндоуретральный вибромассаж на аппарате «Интрамаг», инстилляции уретры 0,5% раствором нитрата серебра №8 через день, массаж предстательной железы №15, хирургическое иссечение гигантской кондиломы с электрокоагуляцией элементов сателлитов, после чего в течение 3 месяцев получал Индинол внутрь по 200 мг 2 р./сут. до еды, после окончания которого был назначен препарат Виферон (интерферон α2b) ректально по 1 млн/сут. в течение 1 месяца.

Лечение завершилось клиническим выздоровлением с эрадикацией хламидий. Рецидива гигантской кондиломы Бушке–Левенштейна в сроки наблюдения до 14 месяцев не отмечено.

Таким образом, Индинол является эффективным препаратом для профилактики рецидива остроконечных кондилом и гигантской кондиломы Бушке–Левенштейна.

Пациентам до лечения рекомендуется подтверждение наличия в очаге поражения ДНК ВПЧ и после удаления (хирургической эксцизии, криодеструкции, электрокоагуляции) очага поражения – назначение 3-месячного курса терапии Индинолом с последующим присоединением в течение 1-3 месяцев иммуномодулирующей терапии Вифероном. 

Литература

1. Галил-оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. Дерматоонкология. М.: Медицина для всех, 2005.
2. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Дмитрийд График Групп, 2004.
3. Маликова Л.В., Нечунаева Т.Г., Задонцева Н.С., Лазарев А.Ф. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Профилактика и лечение злокачественных новообразований в современных условиях» // Под ред. А.Ф. Лазарева. 2007. С. 152.
4. Молочков В.А., Семенова Т.Б., Киселев В.И., Молочков А.В. Генитальные вирусные инфекции. Руководство для венерологов. М: БИНОМ, 2009.
5. Bauer S.V., Ting Y., Greer C.E. et al. // JAMA. 1991; V. 265: 472-477.
6. Bealdwin S.B., Wallace D.R., Papenfuss M.R. et al. // J. Infect. Dis. 2003; V. 187: 1064-1070.
7. Bell M.C., Crowley-Nowick P., Bradlow H.L. et al. // Gynecol. Oncol. 2000; V. 78: 123-129.
8. Bernard C., Mouglin C., Madoz L. et al. // Int. J. Cancer. 1992; V. 52: 731-737.
9. Chopra K.F., Tyring S.K. // Arch. Dermatol. 1997; V. 133: 629-633.
10. Ferenczy A., Mitao M., Nagai N. et al. // N. Engl. J. Med. 1985; V. 313: 784-788.
11. Horn T.D., Johnson D., Helm R.M., Robertson P. // Arch. Dermatol. 2005; V. 141: 589-594.
12. Gottschling M., Kohler A., Stockfleth E., Nindl I. // Mol. Philagenet. Evol; 2007, V. 42: 213-222.
13. B. Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M. et al. // N. Engl. J. Med, 2002; V. 347: 1645-1651.
14. H.Larssen P.A., Liden S. // Acta. Derm. Venereol. 1980; V. 60: 415-423.
15. Scheffner M., Wemess B.A., Huibregtse J.M. et al. // Cell-1990; V. 63: 1129-1136.
16. Sawchuk W.S., Weber P.J., Lowy D.R., Dzubow L.M. // J. Am. Acad. Dermatol. 1989; V. 21: 41-49.
17. Williams A.C., Pottier A., Strachan D. // BrJ. Dermatol. 1993; V. 128: 504-511.
18. zur Hausen H. // Nat. Rev. Cancer. 2002; V. 2: 342-350.