

G. von Krogh, C. J. N. Lacey, G. Gross, R. Barrasso, A. Schneider

---

# Европейский курс по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ: рекомендации для врачей общей практики по диагностике и лечению аногенитальных бородавок

---

Европейский курс по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ, был основан в 1990 году группой врачей, патоморфологов и вирусологов для обучения гинекологов, дерматологов и врачей других специальностей важным принципам по ведению пациентов с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Эти рекомендации призваны помочь врачам общей практики в диагностике и лечении аногенитальных бородавок.

*(Sex Transm Inf 2000;76:162-168)*

**Ключевые слова:** аногенитальные бородавки, вирус папилломы человека, остроконечные кондиломы, рекомендации

---

**Отделение дерматовенерологии (Department of Dermatovenereology), Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden.** G. von Krogh

**Отделение Урогенитальной медицины и заразных Заболеваний (Department of Genitourinary Medicine and Communicable Diseases), Imperial College School of Medicine, London.** C. J. N. Lacey

**Отделение Дерматологии и Венерологии (Department of Dermatology and Venereology), University Hospital, Rostock, Germany.** G. Gross

**Отделение Гинекологии (Department of Gynaecology), Bichat and Salpetriere University Hospitals, Paris, France.** R. Barrasso

**Отделение Гинекологии (Department of Gynaecology), Friedrich Schiller University, Jena, Germany.** A. Schneider

**По всем интересующим вопросам свяжитесь с:** Dr. Charles Lacey, Genitourinary Medicine and Communicable Diseases, Section of Infectious Diseases, Imperial College School of Medicine, Clinical Trials Centre, St. Mary's Hospital, London. E-mail: c.lacey@ic.ac.uk

*Принято в печать 24 февраля 2000 г.*

## Этиология

Кондиломы *condylomata acuminata* — это доброкачественные аногенитальные бородавки, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ), более чем в 90% случаев генотипов 6 и 11<sup>1</sup>. Пациенты с видимыми бородавками могут быть также инфицированы высокоонкогенными вирусами папилломы человека типов 16 и 18, которые чаще всего вызывают субклинические поражения, связанные с интраэпителиальной неоплазией и аногенитальным раком<sup>1-3</sup>.

## Характеристика поражений

### МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Образования появляются в местах, травмирующихся при половом контакте<sup>4</sup>, и могут быть одиночными, но обычно состоят из 5–15 образований диаметром от 1 до 10 мм. Бородавки могут срастаться в большие бляшки, что обычно встречается у лиц с ослабленным иммунитетом и у больных сахарным диабетом.

У необрезанных мужчин чаще всего поражается препуциальный мешок (головка полового члена, венечная борозда, уздечка, внутренний листок крайней плоти), в то время как у обрезанных — тело полового члена<sup>5</sup>. Кроме того, бородавки могут располагаться на мошонке, в паховой области, промежности и в анальной области. У женщин образования встречаются на уздечке половых губ, малых половых губах, больших половых губах, клиторе, отверстии уретры, промежности, анальной области, вульве, преддверии влагалища, девственной плеве, влагалище и эктоцервиксе<sup>2, 3, 6</sup>. Поражения в области отверстия уретры встречаются у 20–25% мужчин и 4–8% женщин<sup>2, 4</sup>. Анальные бородавки редко располагаются проксимальнее зубчатой линии. Внутрианальные бородавки чаще всего встречаются при пассивных анальных контактах<sup>7</sup>.

### РАЗНООБРАЗНАЯ СТРУКТУРА

Цвет варьирует от землянично-розового до лососево-красного (некератинизированные бородавки), серовато-белого (высококератинизированные образования) и от пепельно-серого до темно-коричневого (пигментированные бородавки). Кондиломы обычно непигментированы, но если встречаются пигментированные образования, то они чаще всего расположены на пигментированной коже (большие половые губы, тело полового члена, лобок, паховая область, промежность и анальная область)<sup>8, 9</sup>.

### ТИПЫ ОБРАЗОВАНИЙ

Можно выделить три основных типа кондилом:

- **Остроконечные бородавки** в основном располагаются на слизистых, таких как препуциальный мешок, отверстие уретры, малые половые губы, преддверие влагалища, влагалище, шейка матки, анус и анальный канал, но также могут локализоваться и на интритригинозных областях (паховая область, промежность и анальная область). Эти пальцевидные выросты имеют высоковазуляризованные ядра в дерме, формирующие прерывистые или петлеобразные узоры, кроме тех случаев, когда сосудов не видно из-за выраженной кератинизации.

- **Папулезные бородавки** наиболее часто встречаются на кератинизированном эпителии (наружный листок крайней плоти, тело полового члена, мошонка, боковые поверхности вульвы, лобок, промежность и перианальная область), часто гиперкератинизированы или пигментированы, у них отсутствуют пальцевидные выросты, характерные для остроконечных бородавок, и они требуют дифференциальной диагностики. Пигментированные, лейкоплакия-подобные и коричнево-красные папулы характерны для бовеноидного папулеза.
- **Пятнистые образования** могут проявляться на слизистых оболочках как незначительные изменения цвета, такие как серовато-белый, розовато-красный или красно-коричневый.

### ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ: БОВЕНОИДНЫЙ ПАПУЛЕЗ И БОЛЕЗНЬ БОВЕНА<sup>10</sup>

Бовеноидный папулез (БП) и болезнь Бовена (ББ) — это видимые образования, ассоциированные с онкогенными типами ВПЧ, чаще всего ВПЧ<sup>16</sup>, которые вызывают интраэпителиальную неоплазию всей толщи эпителия (ИН-III). Эти заболевания различают по клиническому течению, причем наибольшее значение имеет возраст пациента; БП встречается в 25–35 лет, а ББ в 40–50 лет или старше. БП представляет собой макулопапулезные образования с мягкой бархатистой поверхностью; на слизистых оболочках цвет коричневатый или лососево-красный, серовато-белый, а на кожных покровах варьирует от пепельно-серого до темно-коричневого<sup>8, 11</sup>.

### «ГИГАНТСКИЕ КОНДИЛОМЫ» (ОПУХОЛЬ БУШКЕ-ЛЕВЕНШТЕЙНА)

Это очень редкая разновидность заболевания, ассоциированная с ВПЧ 6 и 11 типов, характеризующаяся агрессивным ростом в нижележащие кожные структуры. Гистологическая картина отличается разнообразием: области доброкачественных кондилом перемежаются с участками атипичных эпителиальных клеток или хорошо дифференцированного плоскоклеточного рака. Диагноз опухоли Бушке-Левенштейна часто требует множественных секционных биопсий, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии<sup>9</sup>.

### Физикальные и психосексуальные осложнения

Аногенитальные бородавки обезображивают и могут повлиять на половое поведение. Они вызывают чувство беспокойства, вины, гнева и снижение самооценки, создают озабоченность в плане репродуктивной функции и онкогенного риска<sup>12, 13</sup>. Физикальная симптоматика может включать в себя воспаление, образование трещин, зуд, кровоточивость или диспареунию<sup>9</sup>.

### Клиническая оценка

Основная цель осмотра — поставить правильный диагноз, назначить адекватное лечение и свести к минимуму психосексуальные последствия. При устранении бородавок риск передачи ВПЧ для данного пациента снижается. Вопрос о проведении теста на ЗППП решается в соответствии с местными правилами. Регистрация лока-

лизации одиночных, множественных или бляшкоподобных образований перед проведением терапии позволяет в ходе лечения оценить разрешение исходных образований и выявить любое новое появившееся образование.

Осмотр гениталий у лиц обоего пола проводится при ярком освещении. Для выявления небольших образований рекомендуется использовать лупу.

У 25% женщин также встречаются остроконечные цервикальные или вагинальные бородавки; и до 50% женщин имеют плоские образования, или цервикальную интраэпителиальную неоплазию (ЦИН, CIN), чаще низкой степени<sup>2,3</sup>. Примерно у 1/3 женщин с интраэпителиальной неоплазией вульвы (ВИН, VIN) также присутствует CIN и/или влагалищная интраэпителиальная неоплазия (ВАИН, VAIN)<sup>14, 15</sup>. Отсюда следует, что все женщины с аногенитальными бородавками должны быть осмотрены с помощью влагалищных зеркал на предмет наличия сопутствующих влагалищных и/или цервикальных бородавок. Для выявления плоских образований может использоваться цитология и/или кольпоскопия. Кольпоскопия обладает большей чувствительностью, особенно при CIN низкой степени. В отличие от поражений вульвы, при терапии цервикальных образований обычное гистологическое исследование является обязательным, биопсия берется при кольпоскопии.

### Диагноз — ключевые моменты

- Стандартное гистологическое исследование у пациентов с недавно возникшими множественными остроконечными бородавками у пациентов моложе 35 лет не требуется.
- Дифференциальную диагностику обычно следует проводить в случае папулезных или пятнистых образований, так же как и в случае бородавчатых разрастаний у пациентов старше 35–40 лет, когда рекомендуется проведение рутинной биопсии.
- Установление типа ВПЧ при аногенитальных бородавках не дает дополнительной для клинической практики информации.
- Для уточнения границ поражения перед биопсией или хирургическим лечением может использоваться тест с уксусной кислотой.

### МЕАТОСКОПИЯ

Губки уретры можно раздвинуть с использованием ватных тампонов, но более тщательный осмотр ладьевидной ямки у мужчин выполняется при меатоскопии с помощью маленького зеркала (расширителя) или отоскопа, примерно в 5% случаев требуется урологическое обследование для уточнения проксимальной границы. Как правило, при отсутствии бородавок в области наружного отверстия уретры в анамнезе или при осмотре задняя уретра у мужчин не затронута.

### РЕКТОСКОПИЯ

Сопутствующие промежностные или перианальные бородавки присутствуют у 1/3 пациентов, при этом показана ректоскопия.

### ТЕСТ С УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ<sup>16</sup>

После обработки 5% уксусной кислотой образования на несколько минут могут приобрести сероватобелый цвет. Поскольку тест характеризуется малой специфичностью, его рекомендовано проводить в учреждениях, где возможно выполнение кольпоскопии. Для скрининга он не рекомендуется. Тем не менее, он обладает определенной ценностью для выявления образований перед биопсией и для оценки границ распространения образования при хирургическом вмешательстве. Ложноположительные результаты случаются обычно вследствие воспалительных заболеваний (например, склеро-атрофический лишай (lichen sclerosus et atrophicus), красный плоский лишай, псориаз, баланопостит и вульвовагинит, экзема, генитальный герпес, травматические микроэрозии). Такие элементы обычно имеют зубчатую неровную каемку белого цвета. О наличии ВПЧ-инфекции может свидетельствовать разная степень подлежащей гиперемии и точечная васкуляризация в отсутствии капилляров.

### Гистология

Биопсия не требуется при недавно возникших множественных остроконечных образованиях. Она рекомендована в нетипичных случаях для дифференциальной диагностики или в тех случаях, когда доброкачественная природа пятнистых или папулезных образований ставится под сомнение, как например, при подозрении на бовеноидный папулез, болезнь Бовена или гигантские кондиломы.

Пункционная, секционная биопсия или биопсия с помощью щипцов проводится под локальной инфильтрационной анестезией, предпочтительно произведенной через 10 минут после местной анестезии.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз включает в себя различные кожные заболевания, включая контагиозного моллюска, фиброэпителиому и себорейный кератоз<sup>8, 9, 16</sup>. Тем не менее, наиболее частым состоянием, вызывающим сомнения у лиц мужского пола, являются физиологические жемчужные пенисные папулы, появляющиеся у мужчин в подростковом возрасте. При этом 1–3 ряда несливающихся папул размером 1–2 мм появляются вокруг головки полового члена и/или симметрично рядом с уздечкой. Они мелкие, с мягкой поверхностью, не сливаются и не имеют свойственного кондиломам сосудистого компонента. У женщин кондиломы следует дифференцировать с физиологическими, правильной формы, несливающимися, обычно симметричными сосочками, возникающими на внутренней поверхности малых половых губ и в преддверии влагалища (микропапилломатоз половых губ, “micropapillomatosis labialis”). Также часто встречаются у здоровых людей сальные железы крайней плоти и вульвы, которые выглядят как множественные, отдельные серовато-желтые, неплотные образования на внутреннем листке крайней плоти или малых половых губах.

## Терапия

Закономерно, что от терапии ожидают полного излечения от бородавок и/или симптомов или, по крайней мере, длительной ремиссии. Основным недостатком существующих методов терапии является то, что ни один из них не гарантирует эрадикацию бородавок, длительное отсутствие рецидивов и элиминацию вируса; уровень рецидивов, включая образование бородавок в месте лечения или появление новых отдаленных очагов, составляет 20–30%. Все методы терапии сопровождаются местными кожными реакциями, включающими в себя зуд, жжение, эрозии и боль. Некоторые схемы терапии требуют многочисленных визитов в клинику и поэтому неудобны для пациентов.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

При написании данных рекомендаций мы изучили и приняли во внимание рекомендации, выпущенные недавно в Великобритании и США<sup>17, 18</sup>. Кроме того, мы оценили степень доказательности наших рекомендаций по лечению с использованием шкал, разработанных Агентством по исследованию в области здравоохранения и социальных наук (АНСРР) (см. таблицы 1 и 2).

Нашими рекомендациями являются:

### Терапия в домашних условиях

- Подофиллотоксин (крем 0,15% или раствор 0,5%)
- Имихимод (5% крем)

### Терапия в клинике

- Электрокоагуляция/лазер/кюретаж/иссечение
- Криотерапия
- Трихлоруксусная кислота.

Врачи, занимающиеся лечением данных пациентов, должны быть в курсе этих методов терапии и иметь в своем арсенале как минимум один из них для использования в клинике и один — в домашних условиях. Выбор метода терапии зависит от морфологии и распространенности бородавок и происходит по взаимному согласию между врачом и пациентом. Количество бородавок у среднестатистического пациента относительно невелико и успешно поддается терапии большинством известных методов. Пациентам с небольшим количеством бородавок (1–5) может помочь терапия в условиях клиники. Поскольку бородавки спонтанно исчезают у некоторых пациентов, ни один из методов не является методом выбора при любой локализации бородавок.

## ТЕРАПИЯ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

### Подофиллотоксин раствор 0,5% и крем 0,15% (Ib, A)

Подофиллотоксин, очищенный экстракт растения *podophyllum*, связывается с клеточными микротрубочками, ингибирует митотическое деление и вызывает некроз кондилом, максимально выраженный на 3-5 день после применения. Эрозии, возникающие на месте некротизированных бородавок, неглубокие и заживают в течение нескольких дней<sup>20, 21</sup>.

Таблица 1. Уровни доказательности<sup>19</sup>

Уровень	Степень доказательности (на основании АНСРР 1992)
Ia	Доказательства, полученные путем мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований.
Ib	Доказательства, полученные в ходе по крайней мере одного рандомизированного контролируемого исследования.
IIa	Доказательства, полученные в ходе по крайней мере одного хорошо спланированного контролируемого исследования без рандомизации.
IIb	Доказательства, полученные по крайней мере в ходе одного хорошо спланированного квазиэкспериментального исследования другого характера.
III	Доказательства, полученные в ходе хорошо спланированного не экспериментального описательного исследования, такого как сравнительные исследования, исследования корреляции и исследования случай-контроль.
IV	Доказательства, полученные из отчетов экспертного комитета или мнений и/или клинического опыта авторитетов в данной области.

Таблица 2. Градация рекомендаций<sup>1</sup>

Степень	Рекомендации (на основании АНСРР 1994)
<b>A (доказательство уровня Ia, Ib)</b>	Требует в списке литературы наличия по крайней мере одного рандомизированного, контролируемого исследования хорошего качества и соответствия данной рекомендации.
<b>B (доказательство уровня IIa, IIb, III)</b>	Требует результатов хорошо спланированных клинических, но не рандомизированных клинических исследований по теме данной рекомендации.
<b>C (доказательство уровня IV)</b>	Требует данные из отчетов экспертных комитетов и/или клинического опыта авторитетов в данной области. Указывает на отсутствие напрямую применимых данных хорошего качества.



Каждый курс терапии подофиллотоксином включает в себя самостоятельное нанесение 2 раза в день в течение 3 дней, после чего следует перерыв в 4–7 дней. Использование 0,5% раствора подофиллотоксина удобно при бородавках на половом члене. В то же время бородавки в области вульвы более целесообразно и эффективно лечить 0,15% кремом подофиллотоксина, поскольку самостоятельное пальцевое обследование и тактильные ощущения облегчают процесс нанесения.

У необрезанных мужчин 70–90% бородавок исчезают после 1–2 курсов 0,5% раствора подофиллотоксина, а 60–80% пациентов избавляются от бородавок после 1–4 курсов<sup>20, 22</sup>. Эффективность от терапии раствором у женщин ниже и полная эрадикация встречается менее, чем в 50%<sup>23, 24, 25</sup>. Процент эрадикации при использовании 0,15% крема подофиллотоксина при анальных бородавках и бородавках вульвы составляет 60–80% после 1–4 курсов самостоятельной терапии<sup>26, 27, 28</sup>. Уровень рецидивов при терапии подофиллотоксином составляет 7–38%<sup>23, 24, 25</sup>. Бородавки, не разрешившиеся после 1–4 курсов, должны подвергаться альтернативным методам воздействия. Бородавки в области наружного отверстия уретры и бородавки на кератинизированной коже обычно рефрактерны к терапии<sup>22</sup>.

До 50–65% пациентов, использующих подофиллотоксин, испытывают временное и терпимое жжение, бо-

лезненность, эритему и/или эрозии в течение нескольких дней, пока происходит некротизация бородавок<sup>21, 22</sup>. Побочные эффекты обычно встречаются при первом курсе терапии<sup>22</sup>. Иногда возникает небольшая боль, а необрезанные мужчины могут испытывать временные затруднения при обнажении головки полового члена<sup>21</sup>.

### 5% крем имихимод (Ib, A)

Имихимод (имидазохинолин) — нуклеозидоподобное соединение, которое при местном нанесении на бородавки действует как иммуномодулятор, вызывая местную выработку интерферона альфа и гамма и привлечение клеток иммунной системы, включая CD4+ Т-клетки. Это приводит к уменьшению бородавок, вызванному иммунным ответом, и сопровождается снижением количества ДНК ВПЧ<sup>29, 30</sup>.

Имихимод-крем, выпускающийся в пакетиках для одноразового применения, наносится на бородавки 3 раза в неделю перед сном, а на следующее утро область нанесения очищается водой и мягким мылом. Лечение продолжается до исчезновения бородавок, но не более 16 недель. При применении могут возникать местные реакции в области нанесения препарата, при необходимости можно сделать паузу в несколько дней.

В пилотных клинических исследованиях разрешение бородавок отмечено у 56% пациентов<sup>31</sup>. Большой процент женщин (77%) по сравнению с мужчинами (40%) отметили исчезновение бородавок. В исследовании вошли, по большей части, обрезанные мужчины<sup>31</sup>. Медиана времени до исчезновения бородавок у женщин оказалась меньше (8 недель) по сравнению с мужчинами (12 недель). Был отмечен низкий процент рецидивов (13%)<sup>31</sup>.

Наиболее частым нежелательным явлением при применении имихимода оказалась эритема в большинстве случаев незначительной или умеренной интенсивности, которая отмечена у 67% пациентов в пилотном клиническом исследовании<sup>31</sup>. Только 1% пациентов прекратил участие в исследовании вследствие местных кожных реакций в области нанесения<sup>31</sup>. Однако, по данным более позднего европейского исследования с участием необрезанных мужчин, уровень эрадикации составил 62% после 13 недель терапии. Было отмечено, что 29% мужчин делали перерывы в терапии, а 6% прекратили участие в исследовании вследствие возникновения эрозий и/или жжения<sup>32</sup>.

### Противопоказания и проблемы, связанные с терапией в домашних условиях

Подофиллотоксин противопоказан при беременности, поэтому женщины детородного возраста должны применять методы контрацепции или воздерживаться от сексуальных контактов во время терапии. Исследования имихимода с участием беременных женщин не проводились, но в опытах на животных тератогенного эффекта не отмечено.

Кожные реакции на подофиллотоксин обычно развиваются на 3 день терапии, а на имихимод — после 3–4 недель. Большинство из них проходит самостоятельно во время паузы между применениями в несколько дней.

## Терапия — ключевые моменты

- Терапия первой линии приводит к разрешению бородавок у большинства пациентов в течение 1–6 месяцев, хотя вирус может персистировать у 1/3 пациентов.
- В большинстве случаев в качестве терапии первой линии при первом появлении бородавок можно предложить терапию в домашних условиях. Остроконечные бородавки поддаются терапии в 90% случаев, а папулезные и пятнистые — только в 50% случаев.
- Немногочисленные, небольшие образования под местной анестезией легко поддаются иссечению ножницами, диатермокоагуляции, криотерапии или воздействию ТХК.
- ТХК не следует применять при больших или множественных образованиях; в этом случае пациенты не очень хорошо переносят терапию.
- Образования, появляющиеся на новых участках кожи в ходе терапии или после окончания курса, не требуют смены метода лечения.
- Персистирование или появление новых бородавок на участке воздействия требует изменения метода лечения.
- Пациентов следует регулярно осматривать до исчезновения всех бородавок.
- Пациентов следует проинформировать о том, что половой покой во время терапии может уменьшить степень неприятных ощущений, связанных с терапией, таких как боль или дискомфорт.

Редким, но важным осложнением является затруднение при обнажении головки полового члена вследствие болезненных эрозий или отека при терапии множественных бородавок в препуциальном мешке. Пациентам следует посоветовать обратиться к врачу при возникновении данного осложнения. Симптоматическая терапия в условиях дневного стационара включает в себя промывание солевыми растворами и местное применение кортикостероидов под крайнюю плоть до наступления улучшения.

## ТЕРАПИЯ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

### 1. Хирургическое лечение

Невозможно определить четкие показания для выбора хирургического метода лечения, поскольку все зависит от расположения бородавок, местных традиций, а также клинических навыков и опыта врача. Хирургия может применяться в качестве первичного метода лечения, в большинстве случаев под местной анестезией. Рекомендуется рутинное использование местного обезболивающего крема в течение 10–15 минут перед проведением инфильтрационной анестезии, что значительно уменьшает дискомфорт от инъекции. Использование 100 мг лидокаина (лидокаина 5 мл 2% или 10 мл 1%) вызывает быструю анестезию. Дополнительное применение адреналина уменьшает кровотечение, но противопоказано в области полового члена и клитора. Инфильтрационная анестезия выделяет и приподнимает экзофитные образования, облегчая их аккуратное удаление, и позволяет сохранить нетронутые участки кожи для оптимальной эпителизации впоследствии. Удаление тканей прекращается, когда в поле зрения появляется сосочковый слой кожи, имеющий вид коричневой замши. Более агрессивное воздействие может привести к фиброзу и образованию рубцов. При тщательном выполнении простейшие хирургические вмешательства дают удовлетворительные косметические результаты, за исключением некоторой депигментации, которая нежелательна на сильно пигментированной коже.

Все образования при адекватном хирургическом лечении устраняются. Тем не менее, вне зависимости от метода у 20–30% пациентов появляются новые образования на границе участка операции и/или в отдаленных областях<sup>33, 34</sup>.

*(а) Иссечение ножницами (Ib, A), электрохирургия (Ib, A) и лазерная хирургия (IIa, B)*

Поверхностное иссечение ножницами следует выполнять только при наличии небольшого количества образований. Оно может быть дополнено диатермокоагуляцией для остановки кровотечения и разрушения любого подозрительного участка ткани, оставшегося после механического иссечения.

Современные установки для электрохирургии используют монополярную систему, когда электрический ток проходит через активный электрод, шарик или петлю, через тело пациента до подушки электрода.

Излучение диоксид-углеродного лазера находится в инфракрасном диапазоне. Излучаемая энергия собирается в специальное пятно через систему зеркал и линз и хорошо поглощается всеми тканями. Поскольку полная

абсорбция энергии диоксид-углеродного лазера происходит на участке кожи диаметром 0,1 мм, на малый объем ткани воздействует энергия очень высокой мощности.

Электрохирургия и лазерная хирургия должны выполняться с использованием операционной бригадой масок, требуется также эвакуатор дыма.

*(b) Обычная хирургия* — при распространенных бородавках на крайней плоти иногда лучший эффект достигается при помощи обрезания, чем от использования других методов терапии, которые могут приводить к фимозу. Удаление распространенных интраанальных бородавок лучше всего доверить проктологу и проводить под общей анестезией. Кроме того, общая анестезия при хирургических манипуляциях предпочтительна у детей и чувствительных пациентов с распространенными бородавками вульвовагинальной области.

---

## Рекомендации пациентам — ключевые моменты

- Пациентам следует предоставить подробную информацию, желательно в письменном виде о причинах, лечении, исходах и возможных осложнениях аногенитальных бородавок.
  - Убедить пациентов, что хотя до исчезновения бородавок может пройти от 1 до 6 месяцев и возможны рецидивы, рано или поздно произойдет полное излечение.
  - Курильщикам с неподдающимися терапии бородавками следует бросить курить, поскольку существует связь между курением и образованием бородавок.
  - Посоветовать женщинам регулярно проходить скрининговые цитологические исследования. Убедиться в низком риске рака шейки матки и наличии достаточного времени для обнаружения и удаления любой цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN).
  - Посоветовать пациентам использование барьерных методов контрацепции с новыми сексуальными партнерами до полного излечения. Использование презервативов с постоянным партнером необязательно, поскольку партнер уже подвергнут воздействию инфекции на момент консультации. Использование презервативов после обнаружения инфекции не влияет на развитие у этого человека связанных с ВПЧ заболеваний.
  - Вследствие длительного латентного периода после инфицирования появление кондилом только у одного партнера при постоянных отношениях не означает сексуального контакта на стороне.
  - Текущий партнер и, если возможно, партнеры за последние 6 месяцев должны быть обследованы на предмет наличия образований и ознакомлены с информацией о ЗППП и их профилактике.
-

## 2. Криотерапия (Ib, A)

Механизм действия криотерапии состоит в некрозе эпидермиса и дермы и тромбозе микрососудов в дерме. Процедуры обычно проводятся с интервалом в одну неделю, при каждой процедуре используется техника цикла замораживания-оттаивания. Открытое применение жидкого азота может производиться либо с помощью специального аппликатора-распылителя или ватного аппликатора, вызывая замораживание образования и участка здоровой кожи вокруг примерно на 20 секунд. Закрытая система с криозондом использует диоксид углерода, закись азота или азот, зонд мягко прижимают к поверхности, смоченной солевым раствором или лубрикантом, и производят замораживание до образования белого венчика на несколько миллиметров вокруг зоны воздействия.

Криотерапия проста в применении, стоит недорого и редко вызывает образование рубцов или депигментацию. По данным клинических исследований, эффективность криотерапии составляет 63–89%<sup>35, 36</sup>. Тем не менее, не разработано стандартов для технических приемов применения криотерапии, и процедура часто требует повторного проведения.

## 3. 80–90% раствор трихлоруксусной кислоты (ТХК) (Ib, A)

ТХК — едкого действия препарат, вызывающий некроз клеток. ТХК наносится непосредственно на бородавку с использованием ватной палочки. Метод лучше всего подходит для небольших остроконечных или папулезных бородавок и менее применим при кератинизированных или больших образованиях. Ответ на первичную терапию составляет 70–81%, однако процент рецидивов достигает 36%<sup>17, 37, 38</sup>. Могут потребоваться многочисленные нанесения с интервалом в 1–2 недели, но повторные процедуры не очень хорошо переносятся пациентами вследствие интенсивного жжения в течение 10 минут после нанесения препарата. ТХК — это очень агрессивный и разъедающий препарат, она может вызвать сильную боль, глубокие язвы и рубцы на коже. В случае нанесения избыточного количества препарата или разбрызги-

вания препарата нейтрализующее вещество (например, бикарбонат натрия) должен быть всегда наготове. При правильном применении вызывает небольшие изъязвления, которые заживают без образования рубцов. Может использоваться при беременности.

## МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ, НЕ РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДЛЯ ШИРОКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Использование интерферонов, 5-фторурацила или подофилина не рекомендуются в кабинете врача общей практики вследствие их низкой эффективности и токсичности. Узкие специалисты иногда применяют 5-фторурацил при уретральных бородавках<sup>39</sup>, а интерфероны альфа и бета в качестве адъювантной терапии при хирургическом лечении в сложных случаях<sup>40, 41</sup>. 20–25% раствор подофилина — нестандартизованный экстракт смолы из растения *Podophillum*. Его применение не сопряжено с большими затратами, но характеризуется средней эффективностью, а в опытах *in vitro* препарат обладает мутагенными свойствами<sup>20, 42, 43, 44</sup>. Тем не менее, мутагенный эффект *in vivo* еще до конца не выяснен. Имеются единичные описания системной токсичности, применение в больших дозах приводит к выраженной системной интоксикации с летальным исходом вследствие подавления деятельности костного мозга, влияния на ЦНС и кардиоваскулярного шока<sup>45, 46, 47, 48</sup>.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПАЦИЕНТАМ

Информирование и консультирование являются основными мероприятиями правильного ведения пациентов. Рекомендации должны быть непредвзятыми, ободряющими и касаться природы заболевания, ожидаемого эффекта от терапии и разумного сексуального поведения<sup>13</sup>.

### Направление к узким специалистам

Большинство пациентов с аногенитальными бородавками может обследовать и лечить врач общей практики. Направление к специалистам рекомендовано в случаях, указанных в таблице 3.

Таблица 3. Направление к специалистам

Случай	Специалист
	Педиатр Команда специалистов разных специальностей
Интраэпителиальная неоплазия Вагинальные бородавки	Гинеколог/уролог/проктолог/дерматолог, владеющий кольпоскопией
Беременные женщины	Акушер-гинеколог
Большие распространенные бородавки Длительный курс терапии Проблемы с дифференциальной диагностикой	Дерматовенеролог Специалист по урогенитальной медицине Гинеколог
Внутриуретральные бородавки	Уролог
Анальные бородавки	Дерматовенеролог Проктолог
Пациенты с иммуносупрессией	Дерматовенеролог Гинеколог

На раннем сроке беременности численность и размер бородавок могут увеличиваться<sup>50</sup>. При наличии аногенитальных бородавок на момент родов, риск развития детского папилломатоза гортани у ребенка составляет 1/400<sup>51</sup>. Не существует доказательств того, что лечение снижает этот риск, тем не менее, снижение вероятности вирусного воздействия представляется целесообразным.

Подавление иммунитета вследствие ВИЧ-инфекции, медицинских процедур, при трансплантации связано со значительным увеличением количества многофокусных, устойчивых к терапии кондилом и интраэпителиальной неоплазии<sup>52, 53</sup>. Центр по контролю и профилактике заболеваний США рекомендует ежегодное цитологическое обследование пациенток с ВИЧ-инфекцией. Мы рекомендуем такой же подход и женщинам после трансплантации.

Генитальные бородавки у детей появляются вследствие различных путей передачи<sup>54</sup>: инфицирование при рождении путем передачи ВПЧ из половых путей матери, аутоинокуляция бородавками, локализующимися на пальцах рук, контактным путем от членов семьи/работников по уходу. Тем не менее, следует всегда помнить о половом насилии, в одном большом наблюдательном исследовании половое насилие у детей зарегистрировано в 43% случаев генитальных бородавок<sup>55</sup>. Поэтому детей с аногенитальными бородавками следует наблюдать многопрофильной командой специалистов, включающей педиатра.

### Резюме

Для лечения наружных аногенитальных бородавок существует большое количество методов терапии. Некоторые могут применяться самостоятельно в домашних условиях, другие выполняются только врачом. Выбор метода терапии основан на морфологии и распространенности бородавок, опыте врача и предпочтениях пациента.

Алгоритм, представленный на рисунке 1, обобщает наши рекомендации по терапии бородавок врачами общей практики. Вне зависимости от используемого метода лечения ВПЧ может персистировать в близлежащих тканях, что проявляется рецидивами и необходимостью повторных курсов терапии. В таких случаях необходимо направлять пациента к специалисту, при этом в лечении используется кольпоскопия с хирургическими манипуляциями и дополнительное применение интерферона.

В настоящее время факультет Европейского курса по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ, включает в себя: R. Barrasso (France), G. di Palo (Italy), L. Gissmann (Germany), G. Gross (Germany), C.J.N. Lacey (UK), C. Meijer (Netherlands), G. Orth (France), A. Schneider (Germany) and G. von Krogh (Sweden).

**Рисунок 1.** Алгоритм ведения пациентов с наружными аногенитальными бородавками врачом общей практики.





## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Gross G, Ikenberg H, Gissmann L, et al. Papillomavirus infection of the anogenital region: correlation between histology, clinical picture and virus type. *J Invest Dermatol* 1985;85:147-52.
- 2 Syrjänen K, Syrjänen S. Epidemiology of human papillomavirus infections and genital neoplasia. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;60:7-17.
- 3 Syrjänen KJ. Long term consequences of genital HPV infections in women. *Ann Med* 1992;24:233-45.
- 4 Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971;47:1-13.
- 5 Cook LS, Koutsky LA, Holmes KK. Clinical presentation of genital warts among circumcised and uncircumcised heterosexual men attending an urban STD clinic. *Genitourin Med* 1993;69:262-4.
- 6 Chuang T-Y, Perry HO, Kurland LT, et al. Condyloma acuminatum in Rochester, Minn, 1950-1978. I. Epidemiology and clinical features. *Arch Dermatol* 1984;120:469-75.
- 7 Sonnex C, Schofield JH, Kocjan G, et al. Anal human papillomavirus infection in heterosexuals with genital warts: prevalence and relation with sexual behaviour. *BMJ* 1991;303:1243.
- 8 Barrasso R, Gross G. External genitalia: diagnosis. In: Gross, Barrasso, eds. *Human papillomavirus infection. A clinical atlas*. Berlin-Wiesbaden: Ullstein-Mosby, 1997: 291-361.
- 9 Von Krogh G, Gross G, Barrasso R. Warts and HPV-related squamous cell tumours of the genitoanal area in adults. In: Gross, Von Krogh, eds. *Human papillomavirus infections in dermatovenereology*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1997: 259-304.
- 10 Gross G, Hagedorn M, Ikenberg H, et al. Bowenoid papulosis. Presence of human papillomavirus (HPV) structural antigens and of HPV 16-related DNA sequences. *Arch Dermatol* 1985;121:858-63.
- 11 Demeter LM, Stoler MH, Bonnez W, et al. Penile intraepithelial neoplasia: clinical presentation and an analysis of the physical state of human papillomavirus DNA. *J Infect Dis* 1993;168:38-46.
- 12 Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts; perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS* 1998;9:571-8.
- 13 Taylor CA, Keller ML, Egan JJ. Advice from affected persons about living with human papillomavirus infection. *Image J Nurs Schol* 1997;29:27-32.
- 14 Van Beurden M, ten Kate FJ, Smits HL, et al. Multifocal vulvar intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus. *Cancer* 1995;75: 2879-84.
- 15 Hording U, Daugaard S, Junge J, et al. Human papillomaviruses and multifocal genital neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:230-4.
- 16 Wikström A, Hedbland MA, Johansson B, et al. The acetic acid test in evaluation of subclinical genital papillomavirus infection: a comparative study on penoscopy, histopathology, virology and scanning electron microscopy findings. *Genitourin Med* 1992;68:90-9.
- 17 Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998; 47(RR-1):1-111.
- 18 Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). National guideline for the management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 1999;75(Suppl 1):S71-5.
- 19 US Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. *Clinical Practice Guidelines No 1*. Rockville, MD: AHCPR. Publication No 92-0023, 1993:107.
- 20 Von Krogh G. Podophyllotoxin for condylomata acuminata eradication. Clinical and experimental comparative studies on Podophyllum lignans, colchicine and 5-fluorouracil. Thesis. *Acta Dermatovenereol Suppl* 1991; 98:1-48.
- 21 Von Krogh G. Penile condylomata acuminata: an experimental model for evaluation of topical treatment with 0.5-1.0% ethanolic preparations of podophyllotoxin for three days. *Sex Transm Dis* 1981;8:179-84.
- 22 Von Krogh G, Szpak E, Andersson M, et al. Self-treatment using 0.25%-0.5% podophyllotoxin ethanol solutions against penile condylomata acuminata—a placebo-controlled comparative study. *Genitourin Med* 1994;70: 105-9.
- 23 Beutner KR, Conant MA, Friedman-Kien A. Patient-applied podofilox for treatment of genital warts. *Lancet* 1989;i:831-4.
- 24 Greenberg MD, Rutledge LH, Reid, et al. A double blind randomized trial of 0.5% podofilox and placebo in the treatment of genital warts in women. *Obstet Gynecol* 1991; 77:735-9.
- 25 Kirby P, Dunne A, King DH, et al. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med* 1990;88:465-70.
- 26 Claesson U, Lassus A, Happonen H, et al. Topical treatment of venereal warts: a comparative open study of podophyllotoxin cream versus solution. *Int J STD AIDS* 1996;7:429-34.
- 27 Strand A, Brinkeborn R-M, Siboulet A. Topical treatment of genital warts in men, an open study of podophyllotoxin cream compared with solution. *Genitourin Med* 1995;7: 387-90.
- 28 Sand Peterson C, Agner T, Ottevanger V, et al. A single-blind study of podophyllotoxin cream 0.5% and podophyllotoxin solution 0.5% in male patients with genital warts. *Genitourin Med* 1995;71:391-2.
- 29 Tyring SK, Arany I, Stanley MA, et al. A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance drug treatment with imiquimod. *J Infect Dis* 1998;178:551-5.
- 30 Miller RL, Gerster JF, Owens MA, et al. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:1-14.
- 31 Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998;134:25-30.
- 32 Gollnick H, Barasso R, Benninghoff B, et al. Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in uncircumcised males with foreskin-associated genital warts. Poster No P711 at the 8th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), 29 September-3 October 1999.
- 33 Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL, et al. Guidelines of care for warts: human papillomavirus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:98-103.
- 34 Von Krogh G, Wikström A. Efficacy of chemical and/or surgical therapy against condylomata acuminata: a retrospective evaluation. *Int J STD AIDS* 1991;2:333-8.
- 35 Simmonds PD, Langlet F, Thin RN. Cryotherapy versus electrocautery in the treatment of genital warts. *Br J Vener Dis* 1981;57:273-4.
- 36 Stone KM, Becker TM, Hagdu A, et al. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990;66:16-19.
- 37 Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, et al. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* 1987;63:390-2.
- 38 Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis* 1993;20:344-5.
- 39 Wein AJ, Benson GS. Treatment of urethral condyloma acuminatum with 5-fluorouracil cream. *Urology* 1977;9: 413-5.
- 40 Gross G, Roussaki A, Baur S, et al. Systemically administered interferon alfa-2a prevents recurrence of condylomata acuminata following CO<sub>2</sub>-laser ablation—influence of the cyclic low-dose therapy regime. *Genitourin Med* 1996;76:71.



- 41 Gross G, Rogozinski T, Schöfer H, *et al.* Recombinant interferon beta gel as an adjuvant in the treatment of recurrent genital warts: results of a placebo-controlled double-blind study in 120 patients. *Dermatology* 1998;196:330-4.
- 42 Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple excision in clearance and recurrences of perianal condylomata acuminata. *Lancet* 1986;ii:1146-8.
- 43 Sand Petersen C, Weismann K. Quercetin and kaempferol; an argument against the use of podophyllin? *Genitourin Med* 1995;71:92-3.
- 44 Von Krogh G. Podophyllotoxin in serum: absorption subsequent to three-day repeated application of a 0.5% ethanol preparation on condylomata acuminata. *Sex Transm Dis* 1982;9:26-30.
- 45 Leslie KO, Shitamoto B. The bone marrow in systemic podophyllin toxicity. *Am J Clin Pathol* 1982;77:478-82.
- 46 Miller RA. Podophyllin. *Int J Dermatol* 1985;24:491-8.
- 47 Tomczak RL, Hake DH. Near fatal systemic toxicity from local injection of podophyllin for pedal verrucae treatment. *J Foot Surg* 1992;3:36-42.
- 48 Fisher AA. Severe systemic and local reactions to topical podophyllum resin. *Cutis* 1987; 28:233-66.
- 49 Feldman JG, Chirgwin K, Dehovitz JA, *et al.* The association of smoking and risk of condyloma acuminatum in women. *Obstet Gynecol* 1997;89:346-50.
- 50 Kemp EA, Hakenworth AM, Laurent SL, *et al.* Human papillomavirus prevalence in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;79:649-56.
- 51 Kashima HK, Shah K. Recurrent respiratory papillomatosis: clinical overview and management principles. *Obstet Gynecol Clinics North Am* 1987;14:581-8.
- 52 Euvrard S, Kanitakis J, Chardonnet Y, *et al.* External anogenital lesions in organ transplant recipients. A clinicopathologic and virologic assessment. *Arch Dermatol* 1997; 133:175-8.
- 53 Alloub MI, Barr BB, McLaren KM, *et al.* Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. *BMJ* 1989;298:153-6.
- 54 Lacey CJN. Genital warts in children. *Papillomavirus Report* 1996;7:83-7.
- 55 Ingram DL, Everett VD, Lyna PR, *et al.* Epidemiology of adult sexually transmitted disease agents in children being evaluated for sexual abuse. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11: 945-50.