

Опыт деструктивной терапии аногенитальных бородавок

М.Р. Рахматулина¹, И.А. Нечаева¹, Шалва Марди²

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² Кабинет доктора Шалвы Марди 4102, Швейцария, г. Биннинген, ул. Блейчервег, д. 3

Цель исследования. Оценить эффективность и переносимость препарата Мардил Цинк Макс, раствор для наружного применения, в топической терапии больных аногенитальными бородавками.

Материал и методы. В исследование включены 58 женщин и 12 мужчин в возрасте от 18 до 57 лет, больных аногенитальными бородавками. Диагноз подтверждался идентификацией вирусов папилломы человека методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Всем больным проводилась химическая деструкция аногенитальных бородавок 1,5% раствором цинка 2-хлорпропионата в 50% 2-хлорпропионовой кислоте (Мардил Цинк Макс) путем однократного нанесения раствора на патологические высыпания. Результаты лечения оценивались через 2 нед., 1, 3, 6 и 9 мес. после проведенной деструктивной терапии.

Результаты. Через 2 нед. у 62 (88,6%) больных наблюдалось клиническое излечение с полной регенерацией тканей в очагах поражения, у 8 (11,4%) больных в зонах нанесения препарата визуализировались эрозии в стадии эпителизации, которые полностью разрешились в течение 1 нед. Рецидивы аногенитальных бородавок регистрировались у 1 (1,4%) пациента в период наблюдения до 3 мес. и у 2 (2,8%) пациентов в течение 9 мес. после проведения деструкции. Нежелательных лекарственных явлений в процессе терапии и последующего наблюдения не выявлено.

Заключение. В результате терапии аногенитальных бородавок препаратом Мардил Цинк Макс установлены высокие показатели эффективности (100%) и безопасности, а также низкий процент (4,2%) развития рецидивов заболевания.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, аногенитальные бородавки, вирус папилломы человека, наружная терапия, химическая деструкция, Мардил Цинк Макс.

Контактная информация: i.nechaeva76@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (5): 96—101.

Experience destructive therapy anogenital warts

M.R. Rahmatulina¹, I.A. Nechaeva¹, Shalva Mardi²

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

² The Cabinet of Dr. Shalva Mardi
Bleicherweg str., 3, Binningen city, 4102, Switzerland

Objective. To assess the efficiency and tolerability of the Mardil Zinc Max, solution for external application, in topical therapy of patients with anogenital warts.

Materials and methods. The study involved 58 women and 12 men at the age of 18 to 57 years old, suffering from anogenital warts. The diagnosis was confirmed by identification of human papillomavirus by the polymerase chain reaction in real time. All the patients were treated by the chemical destruction of anogenital warts with the 1.5% solution of zinc chloropropionate in 50% 2-chloropropionic acid (Mardil Zinc Max) by a single application of the solution on the pathological eruptions. The results of treatment were assessed in 2 weeks, in 1, 3, 6 and 9 months after the destructive therapy.

Results. In 2 weeks 62 (88.6%) patients showed a clinical cure with complete tissue regeneration in the lesions, in 8 (11,4%) cases in areas of the preparation erosions were visualized in the epithelialization phase, and they completely resolved within 1 week. Recurrences of anogenital warts were detected in 1 (1,4%) patient in the observation period up to 3 months and in 2 (2,8%) patients during 9 months after carrying out the destruction. Adverse drug events have not been identified in the course of therapy and follow-up.

Conclusions. As a result of the treatment of anogenital warts with the Mardil Zinc Max high rate of performance and security was set (100%), as well as the low percentage (4,2%) of development of relapses.

Key words: human papillomavirus infection, anogenital warts, human papillomavirus (HPV), topical therapy, chemical destruction, Mardil Zinc Max.

■ Папилломавирусная инфекция (ПВИ) аногенитальной области является одной из наиболее актуальных проблем современной дерматовенерологии, гинекологии, урологии и онкологии. Несмотря на активную работу по профилактике распространения ПВИ среди населения и выявлению заболеваний, обусловленных вирусами папилломы человека (ВПЧ), включающему скрининговое цитологическое исследование соскоба эпителиальных клеток со слизистой оболочки шейки матки и проведение расширенного кольпоскопического обследования при гинекологическом осмотре, показатели заболеваемости раком шейки матки и вульвы, а также смертности, обусловленной данной патологией, остаются на достаточно высоком уровне [1—4].

Наиболее частым клиническим проявлением ПВИ являются аногенитальные (венерические) бородавки. В Российской Федерации показатель заболеваемости аногенитальными бородавками в 2014 г. составил (на 100 000 населения) 21,8: у лиц в возрасте от 0 до 14 лет — 0,6, в возрасте 15—17 лет — 28,3, в возрасте старше 18 лет — 25,9. Однако данные показатели не отражают истинного уровня заболеваемости и являются следствием неполной регистрации новых случаев аногенитальных бородавок.

Этиологический агент аногенитальных бородавок — вирус папилломы человека (ВПЧ) — является высококонтагиозным эпителиотропным вирусом, передаваемым от человека к человеку при оральном, генитальном и анальном половых контактах, а также контактно-бытовым и вертикальным путями. Поражая эпителиальные клетки, ВПЧ паразитирует в эпителиальной, а затем и в интегрированной форме, при определенных условиях запуская процесс канцерогенеза [5, 6].

Патогенез развития ПВИ в организме человека в значительной степени зависит от состояния иммунной системы и ее способности адекватно реагировать на наличие инфекционного агента. Однако известно, что ВПЧ, особенно высокого онкогенного риска, способны «уходить» из-под системы иммунологического надзора путем блокирования определенных звеньев иммунитета и проявлять устойчивость к TNF-опосредованному ингибированию пролиферации, что связано со значительным снижением экспрессии TNF-рецепторов [7, 8]. Также исследователями было доказано, что белок E7 ВПЧ 18-го типа способен ингибировать индукцию генов, ответственных за синтез интерферона- α посредством блокирования транслокации p48, ДНК-связывающего компонента фактора 3 с ядром [9]. Установлено, что ВПЧ способен влиять на механизм регуляции молекулярно-генетического цикла деления клеток и блокировать апоптоз за счет активации убиквитинопосредованного протеолиза белка p53, являющегося супрессором канцерогенеза [10—12]. Таким образом, разнообразие векторов, направленных на выживание вирусов в ор-

ганизме человека, определяет недостаточно высокую эффективность большинства методик лечения ПВИ и обуславливает персистенцию вируса в организме, а также рецидивирование клинических проявлений патологического процесса.

В настоящее время в практической медицине основными принципами лечения аногенитальных бородавок являются деструктивная терапия, направленная на разрушение образований на коже и слизистых оболочках, стимуляция определенных звеньев иммунитета или сочетание двух данных направлений [13].

В деструктивной терапии аногенитальных бородавок используются физические методы (радиоволновая и электрохирургическая деструкция, криотерапия, лазерная вапоризация), цитотоксические (подофиллотоксин, подофиллин, 5-фторурацил), химические (салициловая, азотная, трихлоруксусная кислоты, препараты, состоящие из смеси кислот, и 1,5% раствор цинка 2-хлорпропионата в 50% 2-хлорпропионовой кислоте (Мардил Цинк Макс), иммунологические методы (α -, β - и γ -интерфероны, имиквимод), а также фотодинамическая терапия и хирургическое иссечение [14].

Согласно многочисленным исследованиям результатов лечения аногенитальных бородавок, установлено, что независимо от тактики выбранной терапии ее эффективность составляет 60—80%, а рецидивы патологического процесса наблюдаются у 20—30% больных [15]. Кроме того, каждый из применяемых методов характеризуется определенными недостатками. Так, применение большинства физических методик лечения является весьма болезненным и, соответственно, требует анестезиологического пособия, что может приводить к дополнительным осложнениям, вплоть до развития анафилактического шока [16].

Эффективность местных (вагинальных, ректальных) иммуностимулирующих препаратов крайне низка, внутривагинальное введение рекомбинантных α -интерферонов болезненно, а системное их применение часто сопровождается гриппоподобным синдромом с повышением температуры тела до 38—39,0 °С.

Действие цитотоксических средств (подофиллина и подофиллотоксина) основано на блокировании деления клеток в стадии метафазы путем связывания с микротубулами. Препараты не обладают селективностью воздействия на пораженные вирусом клетки, в связи с чем при применении данной методики отмечается частое рецидивирование аногенитальных бородавок [17].

Таким образом, все вышеизложенное требует поиска новых лекарственных препаратов, позволяющих проводить эффективную, безболезненную и безопасную деструкцию клинических проявлений ПВИ.

Препарат Мардил Цинк Макс представляет собой раствор, содержащий комплексное соединение цинка

2-хлорпропионата 1,5% в 2-хлорпропионовой кислоте. Препарат показан для топического применения при лечении пациентов с доброкачественными новообразованиями кожи. В основе механизма действия препарата Мардил Цинк Макс лежит процесс дегидратации клеток тканей с образованием коагуляционного некроза. Раствор наносится на ткани аппликационным методом. Границы воздействия препарата лимитированы областью патологического очага, подвергающегося терапии. Хлорпропионовая кислота характеризуется высокой проникающей способностью, которая обеспечивает необходимое пропитывание ткани вплоть до глубоких слоев дермы и обладает интравитальным фиксирующим свойством, способностью прерывать рост и жизнедеятельность клеток посредством дегидратации и мумификации патологически измененной ткани, а также коагуляции сосудов. Цинк, входящий в состав препарата, оказывает антисептическое действие, предотвращая проникновение бактериальной микрофлоры и способствуя ускоренной регенерации ткани после отторжения струпа.

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость препарата Мардил Цинк Макс, раствор для наружного применения, в топической терапии больных аногенитальными бородавками.

Материал и методы

Под наблюдением находились 70 больных в возрасте от 18 до 57 лет с установленным клиническим диагнозом аногенитальных (венерических) бородавок: 58 (82,6%) женщин и 12 (17,4%) мужчин. Средний возраст больных составил 28,4 года. У 53 (75,7%) пациентов длительность заболевания составила от 3 нед. до 8 мес., у 17 (24,3%) пациентов — от 8 мес. до 4 лет. До назначения терапии препаратом Мардил Цинк Макс 26 (37,1%) больным была проведена терапия аногенитальных бородавок другими методами: 1 (1,4%) больному — методом лазерной вапоризации, 2 (2,8%) — электрохирургическим иссечением, 14 (20,0%) — химической деструкцией препаратами Солкодерм и Ферезол, 6 (8,6%) — криодеструкцией и 3 (4,2%) — подофиллотоксином. Рецидивы аногенитальных бородавок после проведенного лечения и регенерации тканей регистрировались в период от 3 нед. до 1 года.

У всех пациентов, включенных в исследование, ПВИ подтверждалась идентификацией ВПЧ методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-RT): ДНК ВПЧ типов 16, 31, 33, 35, 52, 58 были выявлены у 13 (18,5%) пациентов, ВПЧ типов 18, 39, 45, 59 — у 18 (25,7%), ВПЧ типов 51, 56 — у 27 (38,7%) и ВПЧ типов 6 и 11 — у 12 (17,1%).

Терапию препаратом Мардил Цинк Макс проводили путем нанесения раствора специальным пластиковым зондом или с помощью стеклянного капилляра на предварительно обработанную спиртом поверх-

ность аногенитальных бородавок. Наиболее быстрый способ насыщения очага для более глубокой пенетрации раствора достигался при нанесении раствора с помощью капиллярных трубочек, что использовалось при обработке крупных аногенитальных бородавок. При наличии поражений небольшого размера нанесение препарата осуществлялось только зондом. Обработку проводили до появления беловато-серого окрашивания очагов. Количество наносимого препарата зависело от размеров кондилом и суммарной площади поражения, но не превышало 0,5 мл за один сеанс деструкции. Появление равномерной белой окраски свидетельствовало о достаточности обработки.

После проведенной терапии аногенитальных бородавок пациенты с целью профилактики инфицирования зон деструкции проводили обработку мумифицированных образований неспиртовыми растворами антисептиков (Хлоргексидин, Мирамистин), а после отторжения струпа и образования эрозивных поверхностей в зоне деструкции — раствором анилиновых красителей.

Результаты лечения оценивались через 2 нед., 1, 3, 6 и 9 мес. после проведенной деструктивной терапии.

Результаты исследования

На основании данных физикального осмотра пациентов на момент их обращения за медицинской помощью было установлено, что папилломатозные разрастания у женщин локализовались на слизистой оболочке вульвы — у 30 (51,7%), в области задней спайки — у 4 (6,9%) и больших половых губ — у 5 (8,6%), на слизистой оболочке наружного отверстия уретры — у 2 (3,4%), на коже перианальной и паховых областей — у 4 (6,9%). Сочетанное поражение нескольких анатомических зон аногенитальной области наблюдалось у 15 (25,8%) пациенток. У мужчин кондиломатозные разрастания наблюдались на головке полового члена и в области венечной борозды — у 5 (41,6%) пациентов, в области ствола полового члена, на коже мошонки с поражением кожи лобковой области и паховых складок — у 4 (33,3%), в перианальной зоне — у 2 (16,6%) пациентов; сочетанное поражение слизистой оболочки и кожи полового члена с высыпаниями в области ануса отмечалось у 1 (8,3%) больного.

После нанесения препарата Мардил Цинк Макс на аногенитальные бородавки изменение окраски тканей патологических очагов до белого цвета регистрировалось в период от 10 с до 2 мин. Сразу после обработки зон высыпаний пациенты отмечали чувство жжения, которое исчезало в течение 1,5—2 ч после нанесения препарата. У больных остроконечными кондиломами в большинстве случаев было достаточно однократной обработки препаратом, при наличии крупных папилломатозных элементов размером более 0,6 см требовалась повторная обработка, которая проводилась через 3—5 дней.

При осмотре пациентов через 2 нед. у 62 (88,6%) больных наблюдалось клиническое излечение с полной регенерацией тканей в очагах поражения, у 8 (11,4%) больных в зонах нанесения препарата визуализировались эрозии в стадии эпителизации, которые полностью разрешились в течение 1 нед.

В ходе динамического наблюдения рецидивы аногенитальных бородавок наблюдались у 1 (1,4%) пациента в период до 3 мес. и у 2 (2,8%) пациентов в течение 9 мес. Таким образом, в ходе наблюдения в течение 9 мес. после курса терапии препаратом Мардил Цинк Макс клиническое излечение было достигнуто у 67 (95,8%) пациентов, что свидетельствует о высокой терапевтической эффективности препарата.

Клинический случай

Больной Д. 56 лет обратился с жалобами на образования в области левой паховой складки. Считал себя больным в течение 8 мес., когда заметил наличие высыпаний на коже паховой области, которые в течение 6 мес. распространились на кожу мошонки. Пациент субъективно отмечал зуд и болезненность, связанные с травматизацией патологических элементов. Самостоятельно лечение не проводил. Из перенесенных заболеваний указывал на ОРВИ, хронический бронхит, саркоидоз легких и хронический простатит.

При осмотре: на коже левой паховой складки и мошонки локализовался обширный очаг сгруппированных папилломатозных разрастаний застойно-красного цвета размером 8,0 × 6,0 см с очагами мацерации. Некоторые образования находились изолированно от общего конгломерата. Папилломатозные разрастания возвышались над уровнем здоровой кожи на 0,6—0,8 см (рис. 1).

При лабораторном исследовании методом ПЦР-RT были выявлены ВПЧ 6, 11 и 56 типов.

На основании данных анамнеза, клинической картины и данных лабораторных исследований были диагностированы аногенитальные (венерические) бородавки.

Пациенту было проведено лечение препаратом Мардил Цинк Макс аппликациями 1 раз в неделю, на курс 5 аппликаций. После нанесения препарата на пораженную область в течение 1 мин аногенитальные бородавки приобретали белый цвет (рис. 2). При контрольном осмотре через 1 мес. в местах разрастания кондилом наблюдались незначительно выраженные атрофические рубцовые изменения кожи (рис. 3). В процессе динамического наблюдения в течение 9 мес. рецидива заболевания отмечено не было.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности препарата Мардил Цинк Макс в деструктивной терапии аногенитальных бородавок: клиническое излечение после



Рис. 1. Аногенитальные бородавки до проведения терапии препаратом Мардил Цинк Макс



Рис. 2. Аногенитальные бородавки после нанесения препарата Мардил Цинк Макс



Рис. 3. Область зоны поражения через 1 мес. после терапии препаратом Мардил Цинк Макс

проведения деструкции наблюдалось у 100% пациентов, а рецидивы аногенитальных бородавок регистрировались только у 3 (4,2%) пациентов в период наблюдения до 9 мес. В ряде наблюдений после применения препарата на коже аногенитальной области наблюдалось образование небольших атрофических рубцов и нестойкой гиперпигментации. На слизистых оболочках половых органов косметических дефектов выявлено не было. Отсутствие нежелательных лекарственных явлений в процессе терапии подтверждает безопасность применения препарата.

Весомыми преимуществами применения раствора Мардил Цинк Макс в терапии аногенитальных бородавок являются хорошая переносимость препарата, отсутствие необходимости использования местных

анестезирующих средств, а также дорогостоящего оборудования, минимальные побочные эффекты, возможность использования метода в местах, труднодоступных для других методов лечения, простота и удобство применения, отсутствие осложнений местного или общего характера, хороший косметический эффект и возможность проводить лечение в амбулаторных условиях.

Мардил Цинк Макс является инновационным, оригинальным препаратом, оказывающим сбалансированное мумифицирующее и девитализирующее действие на клетки доброкачественных новообразований кожи и слизистых оболочек с доказанным высоким профилем эффективности и безопасности и низким процентом развития рецидивов заболевания. ■

Литература

1. Mendes D., Bains I., Vanni T., Jit M. Systematic review of model-based cervical screening evaluations. *BMC Cancer* 2015 May; 1: 315—334.
2. Arbyn M., Ronco G., Anttila A., Meijer C.J., Poljak M., Ogilvie G., Koliopoulos G., Naucler P., Sankaranarayanan R., Peto J. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012 Nov; 20: 30 (5): 88—99.
3. Cuzick J., Bergeron C., von Knebel Doeberitz M., Gravitt P., Jeronimo J., Lorincz A.T., J L M Meijer C., Sankaranarayanan R., J F Snijders P., Szarewski A. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine* 2012 Nov; 20: 30 (5): 107—116.
4. Goldie S.J., Kim J.J., Myers E. Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine* 2006 Aug; 31: 24 (3): 164—170.
5. Del Mistro A. HPV genotyping in the prevention of cervical cancer — how and when can it be a useful marker? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015 Jun; 18.
6. Cheng S., Hua Y., Mu X., Liu C. Infection status of cervical human papilloma virus in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015 Mar; 24: 95 (11): 857—859.
7. Tavares M.C., de Lima Júnior S.F., Coelho A.V., Marques T.R., de Araújo D.H., Heráclio S.A., Amorim M.M., de Souza P.R., Crovella S. *Ann Hum Biol* 2015 Jun; 16: 1—8.
8. Prabhavathy D., Subramanian C.K., Karunakaran D. Re-expression of HPV16 E2 in SiHa (human cervical cancer) cells potentiates NF-κB activation induced by TNF-α concurrently increasing senescence and survival. *Biosci Rep* 2015 Feb; 25: 35 (1).
9. Kim K.Y., Blatt L., Taylor M.W. The effects of interferon on the expression of human papillomavirus oncogenes. *J Gen Virol* 2000 Mar; 81 (Pt 3): 695—700.
10. Aguilar-Martinez E., Morrisroe C., Sharrocks A.D. The ubiquitin ligase UBE3A dampens ERK pathway signalling in HPV E6 transformed HeLa cells. *PLoS One* 2015 Mar; 27: 10 (3).
11. Holloway A., Simmonds M., Azad A., Fox J.L., Storey A. Resistance to UV-induced apoptosis by β-HPV5 E6 involves targeting of activated BAK for proteolysis by recruitment of the HERC1 ubiquitin ligase. *Int J Cancer* 2015 Jun; 15: 136 (12): 2831—2843.
12. Jing K., Shin S., Jeong S., Kim S., Song K.S., Park J.H., Heo J.Y., Seo K.S., Park S.K., Kweon G.R., Wu T., Park J.I., Lim K. Docosahexaenoic acid induces the degradation of HPV E6/E7 oncoproteins by activating the ubiquitin-proteasome system. *Cell Death Dis* 2014 Nov; 13: 5: 1524.
13. Rob F., Kružicová Z., Vaňousová D., Hercogová J. *Condylomata acuminata (genital warts)*. *Ceska Gynecol* 2014 Fall; 79 (5): 399—406.
14. Steben M., Garland S.M. *Genital warts*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014 Oct; 28 (7): 1063—73.
15. Richards S. *An overview of genital warts*. *Nurs Stand* 2014 Feb; 12—18; 28 (24): 46—50.
16. Huang J., Zeng Q., Zuo C., Yang S., Xiang Y., Lu J., Kang J., Tan L., Yu X., Xi C., Huang J., Kang L., Fan F., Chen J. The combination of CO2 laser vaporation and photodynamic therapy in treatment of condylomata acuminata. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014 Jun; 11 (2): 130—133.
17. López-López D., Agrasar-Cruz C., Bautista-Casasnovas A., Álvarez-Castro C.J. Application of cantharidin, podophyllotoxin, and salicylic acid in recalcitrant plantar warts. A preliminary study. *Gac Med Mex* 2015 Jan-Feb; 151 (1): 14—19.

об авторах:

М.Р. Рахматулина — д.м.н., зам. директора по научно-клинической работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 И.А. Нечаева — к.м.н., врач-дерматовенеролог ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 Шалва Марди — д.м.н., профессор, Биннинген, Швейцария

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье