

Применение Индинола при генитальных бородавках

В.А. Молочков, Е.В. Балюра

Кафедра кожных и венерических болезней ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова, Кафедра дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

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 противовирусная терапия, обеспечивающая элиминацию ДНК ВИЧ 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 , r) типы на основе анализов 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 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 микроповреждения (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 уrogenитальный 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 обычно ассоциируются с ВПЧ-16 и 18 и их онкогенный потенциал чаще реализуется в условиях иммуносупрессии, связанной в том числе с выработкой онкобелков E6 и E7, 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 излечении от них важную роль играет Т-клеточный иммунный ответ на ВПЧ, для индукции которого применяются наруж-

ные иммуномодуляторы, такие как крем Имиквимод и Интерферон-α (в виде внутриочаговых 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 противовирусная терапия, обеспечивающая элиминацию ДНК ВИЧ без разрушения пораженных тканей (13). В связи с этим наше внимание было обращено на препарат Индинол, способный разрывать недавно установленную эстрогенную зависимость индукции онкобелка E7 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 16α-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 мужчин 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 перианальной области; хронический тотальный хламидийный уретрит (мягкий инфильтрат передней уретры, литреит, катаральный колликулит), хронический фолликулярный простатит.

Получал лечение: Лефокцин внутрь по 500 мг 1 р./сут. в течение 21 дня, Беталейкин 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- $\alpha 2b$) 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.