

# **Новые клинико-фармакологические подходы к лечению эпидермальных проявлений папилломавирусной инфекции**

**И. Г. Бердникова, Д. А. Фартух, В. Н. Иванова, В. Г. Сорокин**

*Научный центр экспертизы средств медицинского применения*

*Росздравнадзора, Москва*

*медсанчасть 165, Москва*

*медицинский центр Эсперансо-М, Москва*

*поликлиника 209, Москва*

*Контактная информация: Бердникова Надежда Георгиевна, 8-926-522-68-78,*

*e-mail: berdnad@mail.ru. 109240, Москва, ул. Яузская 11, корп 4. 23 ГКБ им. «Медсантруд»*

Исследование эффективности и безопасности биологической активной добавки, содержащей индол-3-карбинол, в составе стандартной терапии в лечении и преодолении рецидивирования эпидермальных проявлений папилломавирусной инфекции показало, что БАД с И-3-К достоверно уменьшает прогрессирование и появление новых элементов аногенитального кондиломатоза, а также способствует более быстрой элиминации вируса папилломы человека (ВПЧ).

**Ключевые слова:** индол-3-карбинол, эпидермальная папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, интерферон.

Последние годы папилломавирусная инфекция (ПВИ) находится под пристальным вниманием врачей многих специальностей. Это обусловлено не только порой непредсказуемым течением ПВИ, но и проблемами, связанными с проведением эффективного и надежного лечения этой патологии. Другой важный вопрос для врачей и пациентов – это угроза развития онкозаболеваний, связанных с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Выбор тактики ведения: наблюдение или активная терапия, оценка эффективности проводимого лечения, возможность рецидивов, угроза онкогенности по-прежнему остаются важ-

ными вопросами для врачей, сталкивающимися с лечением ПВИ [4, 5, 6, 8].

В большинстве случаев эпидермальные проявления ПВИ не вызывают онкогенной настороженности, но могут доставлять пациентам массу неудобств. Особенно остро стоит проблема преодоления рецидивирования папилломатоза. Клинические проявления эпидермальной ПВИ чрезвычайно многообразны. На сегодняшний день наибольшей популярностью пользуется классификация на основании внешнего вида и локализации бородавок. Эта таксономия выделя-

ет четыре различных группы. Наиболее распространены 4 из них.

1. Вульгарные бородавки *verruca vulgaris*, которые составляют 70% от всего количества ПВИ, преимущественные места локализации – руки, хотя они могут появляться на любых частях тела, включая слизистые оболочки.

2. Плантарные бородавки *verruca plantaris* также широко распространены. Подошвенные бородавки локализуются на пятках и плюсневой области, т.е. местах, подвергающихся наибольшему давлению. По мере роста они подвергаются постоянному воздействию давления при ходьбе, что приводит к росту бородавок внутрь (эндофитному росту) в отличие от экзофитного роста генитальных бородавок.

3. Плоские бородавки *verruca plana* наиболее часто обнаруживаются на лице, шее и конечностях, они не выступают над поверхностью кожи и варьируют по размерам, обычно от 2 до 5 мм в диаметре, различаются по цвету: от телесного до красного и коричневого.

4. Генитальные бородавки *condyloma acuminata*, на долю которых приходится наименьший процент от общего количества ПВИ. Остроконечные кондиломы чаще всего появляются в аногенитальной области, но могут быть локализованы и в других местах. Размер колеблется от совсем маленьких до достаточно объемных. Наиболее редко встречающиеся бовеноидный папуллез и болезнь Боэна проявляются видимыми поражениями кожи, связанными с онкогенными типами ВПЧ. Гигантская кондилома Бушке–Левенштайна – очень редкий вариант ПВИ, который характеризуется агрессивным ростом вглубь в

подлежащие структуры дермы, редко озлокачествляется. ВПЧ является эпителиотропным и обнаруживается в кожном покрове, слизистой оболочке рта, трахее, конъюнктиве, пищеводе, бронхах, прямой кишке, влагалище, шейке матки. Инкубационный период ПВИ составляет от 3–4 месяцев до 3 лет [18]. При отсутствии терапии существуют три варианта развития событий: очаги ВПЧ-инфекции могут разрешаться самостоятельно, оставаться без изменений или прогрессировать. При этом всегда нужно принимать во внимание возможность персистенции вируса при отсутствии каких-либо клинических проявлений (рис. 1).

В литературе имеются сведения о том, что внедрение ВПЧ-инфекции происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек (базальный слой). В результате запускается выраженная клеточная пролиферация, но без продукции вирусных частиц. На месте внедрения вируса образуется разрастание клеток эпителия в виде разнообразных по форме и величине бородавок, папиллом, кондилом. Сам вирус в глубоких слоях не размножается, его интенсивное размножение происходит в поверхностных слоях – в чешуйчатых клетках, которые по мере оттеснения к поверхности перестают делиться и становятся более пригодными для размножения вируса. Для различных типов

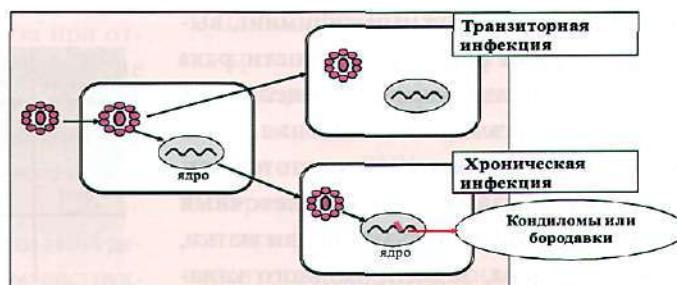


Рис. 1. Варианты течения ВИЧ-инфекции

Таблица 1

**Типы вирусов ВПЧ, вызывающие различные клинические проявления ПВИ  
(по данным [18])**

Заболевания и клинические проявления	Типы ВПЧ
<b>Поражения кожи:</b> Бородавки на подошве стопы (мозоли) Обычные бородавки Плоские бородавки Бородавки Butcher Веруциформная эпидермодисплазия	1, 2, 4 2, 4, 26, 27, 29, 57 3, 10, 28, 49 7 2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20-25, 36, 37, 46, 47, 50
<b>Поражения слизистых половых органов:</b> Остроконечные кондиломы Сквамозные интраэпителиальные поражения (подобные поражения высокого риска могут быть предраковым состоянием)  Карцинома (рак шейки матки, гораздо реже встречающиеся раки вульвы, влагалища, области анального отверстия и полового члена)	6, 11, 42-44, 54 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 39, 40, 42, 43, 51, 52, 55, 57-59, 61, 62, 64, 67-70 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66, 68
<b>Поражения других (не генитальных) слизистых оболочек:</b> Слизистая рта (фокальная эпителиальная гиперплазия) Рецидивный папилломатоз дыхательных путей Карцинома (рак головы, шеи, легких)	13, 32 6, 11, 30 2, 6, 11, 16, 18, 30

ВПЧ характерна определенная ткане- и видоспецифичность (рис. 2) [1].

ВПЧ обоснованно считается причиной кожных и генитальных бородавок, и лишь относительно недавно были обнаружены онкогенные свойства папилломавирусов. Широкое внедрение молекулярно-биологических методов (например, полимеразной цепной реакции) сделало возможным скрининг, выявление групп риска, в частности рака шейки матки, и позволило осуществлять контроль эффективности лечения. Типы ВПЧ с высоким онкогенным потенциалом могут вызывать плоскоклеточный рак промежности, вульвы, шейки матки, полового члена, заднепроходного канала, кожи. Особенно опасны эти типы папиллом для женщин – по данным исследо-

дований, ВПЧ высокоонкогенного риска значительно повышает опасность развития рака шейки матки. Однако наличие ВПЧ «необходимо», но не «достаточно» для развития этого онкозаболевания [6]. Считается, что факторами, способными привести к любым клиническим проявлениям ПВИ, являются: снижение иммунитета, длительное использование гор-



Рис. 2. Проявления ПВИ в зависимости от типа ВПЧ

иональных противозачаточных средств, наличие других урогенитальных инфекций, таких как хламидии, а именно *Chlamydia trachomatis*, вирус простого герпеса 2-го типа, авитаминоз, в частности дефицит витамина А, генетическая предрасположенность, контакт с партнером, имевшим контакты с женщиной, болеющей раком шейки матки или анатомическими кондиломами, курение, алкоголь, беременность, эндометриоз, стресс, большие хирургические вмешательства. Такие факторы, как высокая сексуальная активность (раннее начало половой жизни, большое количество партнеров, частые половые контакты) приводят скорее к повышению вероятности инфицирования, чем относятся к истинным факторам риска. Риск появления злокачественных новообразований вызывают остроконечные кондиломы на шейке матки у женщин или на головке полового члена у мужчин. Кондиломы, локализованные в остальных местах (в том числе и в области половых органов), редко представляют онкогенную опасность и вызывают по большей части косметические неудобства, чувство тревоги, снижают самооценку.

Для выявления ВПЧ и определения его типа обычно используют метод ПЦР – классическую ДНК-диагностику вируса папилломы. Это необходимо для того, чтобы определить риск онкогенности ВПЧ в каждом конкретном случае. Положительный результат анализа при отсутствии проявлений заболевания не означает необходимость проведения лечения или профилактики развития вируса, в данном случае возможна и наблюдательная тактика [9, 19].

Современные методы терапии ПВИ делятся в основном на две группы: деструктивная терапия, направленная на удаление измененной ткани, и терапия иммуноло-

гическими препаратами. Цель деструктивного лечения – удаление пролиферативной ткани, однако на элиминацию ВПЧ эти методы не влияют. К иммунологическим методам лечения ПВИ, относится терапия такими препаратами, как интерферон-виферон, кипферон, реаферон, роферон-А, инtron А, реальдирон, а также иммуномодуляторами, среди которых наибольшей популярностью в нашей стране пользуются полудан, амиксин, иммунал, циклоферон, иммуномакс, полиоксидоний [2, 8, 9, 10]. Представляет интерес местное использование имиквимода, который является индуктором цитокинов. Наконец, имеются препараты для местного применения – кремы, гели, спреи, которые повышают иммунитет и снижают концентрацию вируса в тканях местно. В связи с этим традиционно вместе с деструкцией используют противовирусные препараты: интерфероны и иммуномодуляторы. Однако ни один из указанных способов лечения не может быть признан панацеей, так как частота рецидивов, являющаяся главным показателем любого способа лечения, остается достаточно высокой. Эффективность применяемых методов варьирует от 50% до 94%, а частота рецидивирования составляет в среднем 25–30% в течение трех месяцев после лечения [6, 9]. Известно, что рецидивы ПВИ чаще всего связаны с реактивацией инфекции, а не с реинфекцией.

Таким образом, на сегодняшний день по-прежнему остается открытым вопрос о повышении эффективности лечения ПВИ, особенно в случаях высокоонкогенных типов ВПЧ, и преодоление рецидивирования. Во многих странах сегодня для профилактики и лечения ПВИ используется пищевой индол-3-карбинол. В нашей стране имеются различные фармакологические средства, содержа-

щие индол-3-карбинол, который обладает целым спектром уникальных способностей.

1. Индуцирует активность изофермента 1A1 цитохрома P450, смещающая метаболизм эстрadiола в пользу 2-гидроксиэстрона (2-OHE1), препятствуя образованию канцерогенного 16α-гидроксиэстрона (16α-OHE1), способного поддерживать пролиферацию [4, 5, 11, 12, 14].

2. Блокирует онкобелки E6 и E7, препятствуя дальнейшей пролиферации инфицированных ВПЧ клеток, а также делая их доступными для действия эндогенного и экзогенного интерферона [4, 5, 12].

3. Индуцирует апоптоз вирус-инфицированных клеток [2, 3, 4, 8].

В зарубежной и отечественной литературе имеются многочисленные и несколько противоречивые сообщения об эффективности лечения ПВИ при присоединении индол-3-карбинола [3, 7, 13, 15, 16, 17, 20].

Целью нашего исследования было изучение эффективности, безопасности и противорецидивной активности отечественного БАД с индол-3-карбинолом при лечении ПВИ в дерматовенерологической и урологической практике.

### Дизайн исследования

К исследованию были привлечены врачи-дерматологи и урологи.

В исследование включались пациенты, имеющие остроконечные кондиломы, вульгарные, плоские и/или подошвенные бородавки (впервые выявленные и/или рецидивирующие) любой локализации, независимо от результатов ПЦР-теста на ВПЧ.

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность БАД с индол-3-карбинолом (не менее 300 мг в сутки) в

комбинации с препаратами интерферона и/или иммуностимуляторами и стандартной терапии препаратами интерферона и/или иммуностимуляторами. Выбор препаратов интерферона и/или иммуностимуляторов проводился на усмотрение врачей-исследователей. При необходимости проводилась антибактериальная (АБ) и/или противогерпетическая терапия (ацикловир).

Исследование было открытым пилотным рандомизированным и проводилось независимыми исследователями, не имеющими возможности делиться опытом использования БАД с индол-3-карбинолом друг с другом, что, несомненно, повысило качество исследования.

Несмотря на общие цель и критерии включения, исследование было подразделено на 2 блока.

В блок I были включены 20 пациентов (19 мужчин и 1 женщина) с диагнозом остроконечные кондиломы аногенитальной области, возраст пациентов составил  $41,4 \pm 5,12$  лет. У всех пациентов исключались эпидермальные проявления ПВИ любой другой локализации.

В блок II были включены 36 пациентов (15 мужчин и 21 женщина) с диагнозом вульгарные, плоские и/или подошвенные бородавки, возраст  $26,6 \pm 3,5$  лет, ПВИ аногенитальной области исключались.

Обработка результатов проводилась с помощью непараметрических методов статистики (Mann-Whitney test).

Исследование продолжалось 6 месяцев и включало 3 визита: визит 1 – исход, на котором в зависимости от тактики лечения проводилось распределение пациентов на группы; визит 2 – через 3 месяца; визит 3 – через 6 месяцев. На усмотрение врача-исследователя проводились промежуточные визиты для дополнительной

оценки и возможной коррекции проводимого лечения. Для пациентов II блока проводился телефонный контакт каждые 2 недели в течение 2-х месяцев от начала лечения. Обязательным в исследовании были: сбор анамнеза; на каждом визите — осмотр, ПЦР-исследование (соскоб/мазок из уретры или шейки матки в случае кондилом аногенитальной области), уретроскопия, кольпоскопия, выявление сопутствующей бактериальной флоры, деструктивные или хирургические методы лечения, проводившиеся на разных визитах на усмотрение врача-исследователя. При выявлении сопутствующей бактериальной инфекции, передающейся половым путем (ИППП), или вируса простого герпеса пациентам назначались антибактериальные препараты или ацикловир.

### **Характеристики исследования блока I у пациентов с проявлениями ПВИ аногенитальной области**

#### **Материалы и методы исследования**

У пациентов этого блока распределение на группы в зависимости от используемых схем лечения происходило следующим образом:

1 группа — группа «БАД с индол-3-карбинолом» — 12 пациентов (мужчины) с кондиломами аногенитальной области, шесть из них имели сопутствующие ИППП, двое были носителями ПВИ.

2 группа — группа «Стандартная терапия» — 8 пациентов (7 мужчин, 1 женщина) с кондиломами аногенитальной области, у троих обнаружены сопутствующие ИППП. В группе «Стандартная терапия» врачи отдавали предпочтение следующим препаратам: валтрекс, циклоферон, гепон, аллокин-альфа, иммуномакс, изоприназин. Пути введения — пероральный, внутримышечный, вну-

травенный, вагинальный, инстилляции или орошения. Препараты были назначены в рекомендуемых для лечения ПВИ дозах и схемах.

Всем пациентам на визите 1 проводилась деструкция кондилом, с дальнейшим повтором в случаях необходимости. Методы для удаления кондилом были следующие: хирургическая эксцизия, химическая деструкция трихлорусской кислотой, цитотоксическая деструкция (солкодерм). Выбор метода зависел от размера, количества, характера роста и типа кондиломатозных высыпаний. Была проведена уретроскопия и кольпоскопия для исключения поражений слизистой.

#### **Результаты исследования**

При анализе анамнеза выяснилось, что продолжительность заболевания составляет  $1,53 \pm 0,4$  года; все пациенты отмечали рост и/или подсыпание новых элементов в период от 4-х месяцев до 2-х недель перед включением в исследование. 25% пациентов ранее обращались по поводу кондилом (1 пациент получал иммуностимуляторы, 1 — фитопрепараты, 3 пациентам была проведена деструкция). На визите 1 у 19 пациентов были выявлены остроконечные кондиломы аногенитальной области, у одного пациента отмечались высыпания еще и в подмышечных впадинах. Количество и локализация были весьма разнообразными: от единичных мелких высыпаний до множественных крупных кондилом. У всех пациентов на визите 1 выявлены при проведении ПЦР-анализа (соскоб/мазок из уретры или шейки матки) следующие типы ВПЧ — 6, 11, 16, 18, 31 и 33. При этом у 70% пациентов были выявлены ВПЧ 16, 18, 31 типов, один паци-

ент являлся носителем ВПЧ 6 типа. Ранее никому из пациентов ПЦР-анализ на ВПЧ не проводился.

Через две недели для контроля эффективности был проведен промежуточный визит, на котором у 37,5% больных из 2-й группы обнаружилось подсыпание новых элементов, что потребовало деструктивного вмешательства. Через 3 месяца у других 25% пациентов из второй группы отмечалось подсыпание новых элементов, потребовавшее повторных деструктивных методов лечения. Таким образом, у 62,5% из группы «Стандартная терапия» отмечалось в разные сроки (на протяжении 4-х месяцев) подсыпание новых элементов несмотря на активно проводимую терапию, что потребовало повторного проведения деструкции другим способом. Рецидивов у этих пациентов не было.

В 1 группе 83,3% пациентов получали БАД с индол-3-карбинолом в качестве единственного средства и 16,6% – в комбинации с препаратами интерферона или иммуномодулятором. В этой группе к повторным деструктивным методам пришлось прибегнуть через 3 месяца только одному пациенту, что было связано не с появлением новых элементов, а с невозможностью удаления поражений за один прием. Ни рецидивов, ни подсыпания новых элементов у пациентов 1 группы зарегистрировано не было.

При оценке динамики ПЦР-исследования на ВПЧ ситуация выглядела по-разному. Так, в 1 группе через 3 месяца лечения ВПЧ определялся лишь у 33% пациентов, в отличие от пациентов 2 группы, продемонстрировавших 100% положительный ПЦР-анализ на ВПЧ. Через 3 месяца ни у одного из пациентов 1 группы ВПЧ в соскобах/мазках не обнаруживался, а 50% пациентов второй группы продемонстрировали сохраняющуюся ВПЧ-инфекцию (табл. 2). Следует отметить, что через 3 месяца в первой группе было выявлено ВПЧ только 16 типа, других типов ВПЧ обнаружено не было.

66,7% пациентов 1 группы закончили прием БАД уже через 3 месяца, и только 33,3% пациентов (2 пациента принимали индол-3-карбинол, 2 – иммуномодуляторы) понадобилось продолжить лечение до 6 месяцев, что было связано не с рецидивами или подсыпаниями новых папилломатозных элементов, а с сохраняющимися положительными ПЦР-анализами. Лечение пациентов 2 группы растянулось до 6 месяцев, при этом врачи-исследователи вынуждены были менять схемы и количество используемых препаратов на каждом визите. Однако несмотря на это, у 50% пациентов не удалось добиться элиминации ВПЧ, подтвержденной ПЦР-исследованием (табл. 2). В дальнейшем эти пациенты были отслежены уже вне

Таблица 2

**Частота выявления ВПЧ-инфекции методом ПЦР в зависимости от проводимого лечения через 3 (визит 2) и 6 (визит 3) месяцев от начала терапии**

Визиты, кол-во месяцев от начала терапии	% пациентов с «+» результатами ПЦР на ВПЧ		р
	1 группа	2 группа	
3 месяца	33%	100%	<0,05
6 месяцев	0%	50%	<0,05

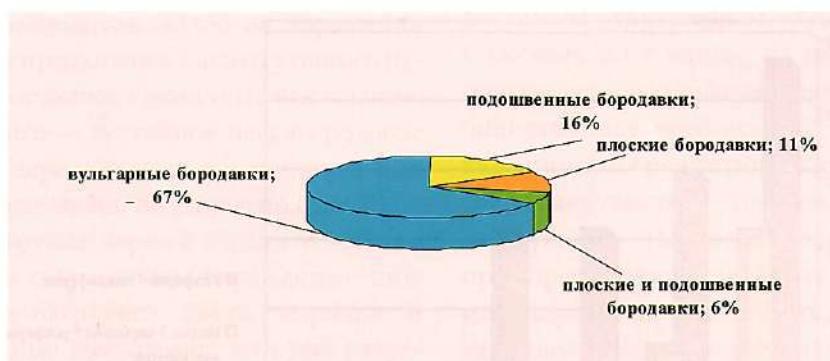


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от вида эпидермальных папилломатозных очагов

рамок проводимого исследования и выяснилось, что отрицательный результат ПЦР-анализа на определение ВПЧ-инфекции был достигнут в период от 2 до 4-х месяцев после окончания исследования без лечения у двух больных, однако еще у двух ПЦР-анализ оставался положительным.

Таким образом, можно считать, что индол-3-карбинол предотвращает рецидивы, прогрессирование и появление новых элементов кондиломатоза, а также способствует более быстрой и эффективной элиминации ВПЧ, подтвержденной ПЦР-исследованием.

При оценке переносимости лечения были отмечены гриппоподобные явления при использовании препаратов интерферона у 2 пациентов. У пациентов, получающих БАД с индол-3-карбинолом, нежелательных явлений выявлено не было. При опросе пациентов об удобстве приема препаратов выяснилось, что практически все тяготились необходимостью использовать лекарства парентерально, особенно в случаях назначения повторных курсов препаратов, а также необходимостью проведения повторных деструкций, что явно снижало качество жизни пациентов и их социальную активность. Все пациенты отдавали пред-

почтение пероральному приему препарата.

### **Характеристики исследования блока II у пациентов с вульгарными, плоскими и/или подошвенными бородавками**

#### **Материалы и методы**

Все пациенты блока II были разделены на 3 группы, каждая группа состояла из 12 пациентов. Проведены следующие виды лечения.

1 группа — БАД индол-3-карбинолом, не менее 300 мг в сутки.

2 группа — БАД индол-3-карбинолом, не менее 300 мг в сутки + циклоферон (линимент местно  $35,2 \pm 1,2$  дня) + реаферон п/к в крупные очаги, общая доза 1 млн (курс 12–14 дней).

3 группа — циклоферон (линимент местно  $36,5 \pm 0,9$  дня) + реаферон 1 млн п/к в крупные очаги (курс 12–14 дней).

#### **Результаты исследования**

При осмотре на визите 1 у 84% пациентов были выявлены вульгарные и/или плоские бородавки с преимущественным поражением кистей и пальцев рук, из всех пациентов поражение стоп наблюдалось у шести человек, из них двое имели только плоские подошвенные бородавки без заинтересованности кистей

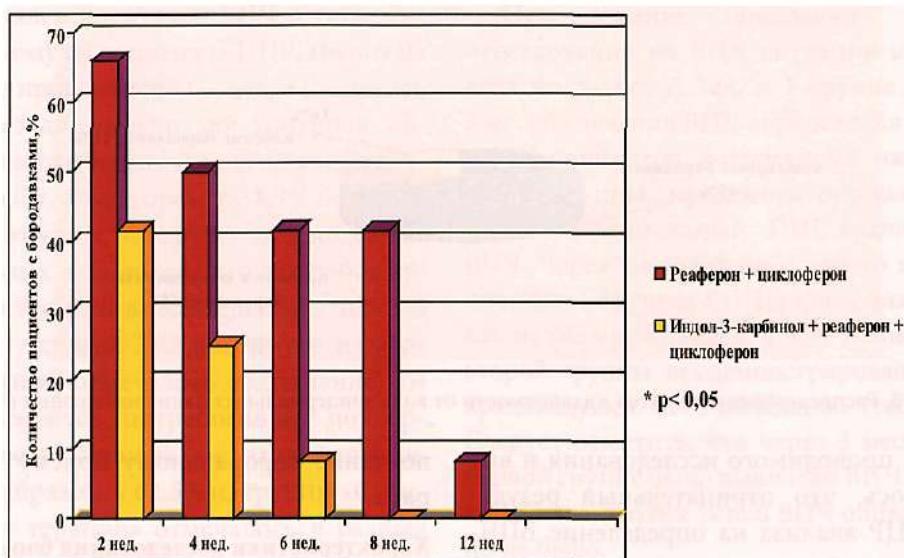


Рис. 4. Влияние различных вариантов терапии на разрешение эпидермальных папилломатозных очагов

(рис. 3). Большинство пациентов беспокоили эстетические проблемы, у восьми пациентов (22,2%) (шесть пациентов с бородавками стоп и два пациента с межпальцевыми поражениями) наличие бородавок сопровождалось субъективной симптоматикой, преимущественно болью. Ранее проводилась криодеструкция бородавок с помощью лазера 16,6% пациентам, и повторное обращение связано с рецидивами. В 22,2% наблюдениях имелись анамнестические указания на подсыпание новых элементов за последние 1,5–3 месяца перед включением в исследование; 66,6% пациентов обратились впервые. Общая продолжительность заболевания составила  $17,7 \pm 1,8$  месяцев.

При анализе эффективности проводимого лечения были получены следующие результаты. 1 группа: через 2 недели клиническая картина оставалась без изменений, два пациента на визит не пришли. На этом визите клинически значимых изменений нет, однако ни у одного пациента не зарегистрировано но-

вых элементов или увеличения размеров уже существующих поражений кожи. На промежуточном визите (через 2 недели от начала приема БАД с индол-3-карбинолом) всем пациентам этой группы проведена криодеструкция. К визиту 2 рецидивов и появления новых элементов не выявлено, однако у четырех больных оставались единичные бородавки, размер которых не увеличился. Таким образом, не отмечено влияния БАД с индол-3-карбинолом на уже существующие бородавки, однако и возникновение новых элементов не было выявлено.

Во второй группе пациентов уже через 2 недели оставались розовые застойные пятна в местах наибольшего поражения, отмечалось полное исчезновение мелких элементов; резкий регресс при наиболее выраженных поражениях отметили у 33,3% пациентов, из них половине (16,6%) была проведена криодеструкция. Не пришли через 2 недели в связи с полным исчезновением бородавок 25% пациентов. Через 3 месяца ни-

кто из пациентов жалоб на поражения кожи не предъявлял, однако у одного пациента остались единичные высыпания, а у одного – застойное бледно-розовое пятно. Через 6 месяцев рецидивов или новых элементов не выявлено (рис. 2).

В 3 группе через 2 недели у 50% пациентов сохранялись выраженные пятна сине-багрового цвета, корочки и остаточные высыпания, которые разрешились лишь к  $46,3 \pm 6,3$  дню, к визиту 3 бородавки у них полностью исчезли, у одного пациента осталось розовое пятно. Через 6 месяцев рецидивов или подсыпания новых элементов не наблюдалось (рис. 4, иллюстрации 1, 2, 3).

При телефонном контакте с пациентами, проводившемся раз в 2 недели, выяснилось, что при комбинированном использовании (БАД с индол-3-карбинолом +циклоферон+реаферон) срок разрешения папилломатозных очагов составил 1–1,2 месяца в отличие от пациентов, в лечении которых использовалась комбинация (циклоферон+реаферон). У них сроки разрешения составили 2,5–3 месяца.

Оценка эффективности и удобства лечения самими пациентами была такой же, как и у пациентов блока I.

Таким образом, было показано, что комбинация (БАД с индол-3-карбинолом +реаферон+циклоферон) более эффективна, чем терапия реафероном и циклофероном. Комбинация (БАД с индол-3-карбинолом+реаферон+циклоферон) достоверно сокращает сроки разрешения ВПЧ-инфекции кожи (почти в 2,5 раза) по сравнению с терапией реафероном в комбинации с циклофероном. Назначение БАД с индол-3-карбинолом в качестве единственного средства при папиллома-вирусной инфекции кожи не привело к выраженным клинически

значимым улучшениям, однако через 6 месяцев ни у одного из пациентов не отметилось рецидива заболевания. Комбинированное лечение (БАД с индол-3-карбинолом+реаферон+циклоферон) сокращает частоту проведения криодеструкции. Нежелательных явлений при применении как интерферонов и их индукторов, так и БАД с индол-3-карбинолом выявлено не было.

## Обсуждение результатов

Несмотря на то, что в исследовании участвовали пациенты с различными проявлениями папилломатоза, идея исследования была общей – оценить влияние БАД с индол-3-карбинолом на течение различных вариантов ПВИ, определить его эффективность и безопасность, а также оценить его противорецидивное влияние. В исследованиях блока I и II показано, что сроки разрешения проявлений ПВИ достоверно сокращаются при при соединении БАД с индол-3-карбинолом. Мы намеренно не стали объединять всех пациентов в одну группу по причине различной тактики лечения папилломатоза, которую выбрали врачи-исследователи.

Было отмечено, что после проведения деструкции кондилом с дальнейшим использованием индол-3-карбинола в качестве единственного средства не отмечалось появления новых элементов на протяжении 10 месяцев, что, разумеется, не потребовало повторного проведения деструкции. Также было отмечено, что при ПЦР-исследовании у пациентов, получавших БАД с индол-3-карбинолом, ВПЧ не обнаруживался в сроки достоверно гораздо более ранние по сравнению с лечением без БАД с индол-3-карбинолом, где в 50% случа-

ев добиться отрицательных результатов ПЦР-анализа не удалось.

Насколько же существует необходимость в элиминации ВПЧ?

При выявлении высокоонкогенных типов ВПЧ при проведении ПЦР-анализа пациенту придется регулярно проходить подобные обследования, возможны рецидивы болезни, а также существует риск заражения партнеров. Подобная ситуация вызывает психологический дискомфорт у больных (регулярные визиты к врачу, страх онкозаболевания, опасность заразить партнера). Несмотря на то, что аногенитальные кондиломы и результаты ПЦР на ВПЧ в мазках, вероятно, имеют различные субтипы ВПЧ, БАД с индол-3-карбинолом продемонстрировал сравнимую эффективность в обоих случаях. Не исключено, что разные субтипы ВПЧ по-разному поддаются лечению.

На фоне проведения стандартной иммунотерапии было отмечено возникновение новых элементов, потребовавших деструкции. Частая смена препаратов интерферона и иммуномодуляторов на протяжении исследования, к сожалению, не гарантировала от появления новых высыпаний и элиминации ВПЧ по результатам ПЦР, при этом необходимость в парентеральном использовании препаратов и повторные деструктивные мероприятия были обременительны для больных.

Несколько другие результаты были получены при лечении вульгарных, плоских и подошвенных бородавок. Использование БАД с индол-3-карбинолом в качестве единственного препарата не повлияло на эти проявления ПВИ, хотя не отмечено и появления новых элементов на протяжении 6 месяцев наблюдения, в связи с чем всем пациентам этой

группы была проведена криодеструкция. При комбинированном использовании индол-3-карбинола с препаратами интерферона отмечено более быстрое исчезновение папилломатозных проявлений по сравнению с использованием препаратов интерферона без индол-3-карбинола. При использовании препаратов интерферона отмечено значительно более медленное исчезновение папилломатозных проявлений по сравнению с лечением комбинацией препаратов интерферона вместе с БАД с индол-3-карбинолом, к тому же этим пациентам реже проводилась криодеструкция.

Что касается исследования противорецидивной активности, то после окончания исследования пациенты находились под наблюдением еще от 3 до 5 месяцев. За это время были эпизоды рецидива у 3-х пациентов. Это были случаи, когда пациенты не использовали БАД с индол-3-карбинолом: 1 случай — появления новых элементов, 2 случая — обнаружения ВПЧ при ПЦР-исследовании. По мнению одного из исследователей, обнаружение ВПЧ в мазках из мочеиспускательного тракта у одного из этих пациентов было не рецидивом, а повторным заражением, так как сопровождалось выявлением ИППП, ранее не выявляемых.

Учитывая специфические клинические проявления ПВИ, следует считать, что субтипы ВПЧ, их вызвавшие, обладали низким онкогенным потенциалом. Обнаружение высокоонкогенных субтипов было подтверждено только ПЦР-исследованием без клинических проявлений. В данном аспекте одним из путей реализации эффектов индол-3-карбинола следует считать его способность индуцировать апоптоз и препятствовать размножению вирусов. Другие механизмы, такие как блокирование онкобелков E6 и E7

и смещение метаболизма эстрадиола, не имели клинического значения в связи с отсутствием точки приложения для реализации этих эффектов.

Авторы делают вывод, что комбинация индол-3-карбинола с иммунными препаратами является наиболее предпочтительной и эффективной, чем использование препаратов интерферона с иммуномодуляторами. Присоединение БАД с индол-3-карбинолом к иммунным препаратам следует рекомендовать после проведения деструкции папилломатозных очагов независимо от способа ее проведения. Исследователям не удалось отдать предпочтение в эффективном преимуществе того или иного иммунного препарата, назначенного вместе с индол-3-карбинолом. БАД с индол-3-карбинолом может быть использован в качестве единственного средства, если у пациента имеются указания на выявление ВПЧ при ПЦР при отсутствии каких-либо других проявлений папилломатоза.

Несмотря на яркие положительные стороны этого исследования, подтвержда-

ющие эффективность индол-3-карбинола, был отмечен и ряд недостатков, таких как: небольшое количество пациентов в группах, короткий период наблюдения (5–10 месяцев), отсутствие исследования иммунного статуса пациентов.

### Выходы

БАД с индол-3-карбинолом может быть рекомендован в комплексе с иммунными препаратами при лечении остроконечных кондилом, вульгарных, плоских, подошвенных бородавок после проведения деструктивных мероприятий. Локальное введение препаратов интерферона в очаги поражения совместно с пероральным приемом индол-3-карбинола позволяет избежать деструктивных мероприятий. Использование БАД с индол-3-карбинолом в качестве единственного средства возможно при обнаружении ВПЧ при проведении ПЦР-исследования без клинических проявлений ПВИ.

### Список литературы

1. *Башмакова М. А., Савичева А. М.* Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей. <http://www.medea.ge/papillomi.pdf>
2. *Гомберг М. А., Соловьев А. М.* Лечение поражений аногенитальной области, вызванных папилломавирусной инфекцией // Вестник дерматологии и гинекологии. 1998. №3. С. 22–26.
3. *Евстигнеева Н. П.* Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин: эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация диагностики и профилактики онкогенеза. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2007. <http://vak.ed.gov.ru/applications/medicin/EvstigneevaNP.doc>
4. *Киселев В. И., Аифрафян Л. А., Бударина С. О., Киселев О. И., Пальцев М. А., Кулаков В. И., Прилепская В. Н.* Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Consilium medicum. Гинекология. 2004. Т. 06, № 4.
5. *Киселев В. И., Ляшенко А. А.* Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп, 2005.
6. *Кулаков В. И.* Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. Учебное пособие. М.: 2007.
7. *Левин Д. В.* Лечение инфекции ВПЧ: настоящее и будущее (обзор зарубежной литературы) // Инфекции, передаваемые половым путем. 2004. №4, [http://www.kondiloma.ru/article\\_01.phtml](http://www.kondiloma.ru/article_01.phtml)

8. *Роговская С. И.* Апоптоз при патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека // Гинекология. 2000. Т. 2, №3. С. 1121–1123.
9. *Роговская С. И.* Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. Руководство для практикующего врача. М.: Гэотар-Медиа, 2005.
10. *Соловьев А. М.* Консервативная терапия поражений, вызванных папилломавирусной инфекцией // Лечебный Врач. 2003. № 07. С. 23–26.
11. *Bovee T. F., Schoonen W. G., Hamers A. R., Bento M. J., Peijnenburg A. A.* Screening of synthetic and plant-derived compounds for (anti)estrogenic and (anti)androgenic activities // PMID: 18188547 [PubMed – as supplied by publisher]
12. *Bradlow H. L. et al.* Long-responses of women to indol-3-carbinol // Cancer Epidemiol. Biomarkers prev. 1994. Vol.7. P. 591–595.
13. *Kimberlin D. W.* Pharmacotherapy of recurrent respiratory papillomatosis // ID: 11031411 [PubMed - indexed for MEDLINE]
14. *Liu H., Wormke M., Safe S. H., Bjeldanes L. F.* Indolo[3,2-b]carbazole: a dietary derived factor that exhibits both antiestrogenic and estrogenic activity // PMID: 7966413 [PubMed – indexed for MEDLINE]
15. *Rosen C. A., Bryson P. C.* Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results // PMID: 15193659 [PubMed – indexed for MEDLINE]
16. *Reidy P. M., Dedo H. H., Rabah R., Field J. B., Mathog R. H., Gregoire L., Lancaster W. D.* Integration of human papillomavirus type 11 in recurrent respiratory papilloma-associated cancer. // PMID: 15510012 [PubMed – indexed for MEDLINE]
17. *Stephensen P. U., Bonnesen C., Schalbach C., Andersen O., Bjeldanes L. F., Vang O.* N-methoxyindole-3-carbinol is a more efficient inducer of cytochrome P-450 1A1 in cultured cells than indol-3-carbinol // PMID: 10798223 [PubMed – indexed for MEDLINE]
18. *Stephen A. M. et al.* Atlas of Sexually transmitted Diseases. Mosby, 2003. P. 261–268.
19. *Steven W. P., Joshua J. P.* Лечение бородавок // <http://www.medafarm.ru>. Источник. PharmD US Pharmacist. 2005. Vol.30, №4.
20. *Wiatrak B. J.* Overview of recurrent respiratory papillomatosis // PMID: 14631175 [PubMed - indexed for MEDLINE]

## New clinical-pharmacology methods in therapy of epidermal manifestation of human pappiloma viral skin infection

N. G. Berdnikova, D. A. Fartukh, V. N. Ivanova, V. G. Sorokin

Study of efficiency and safety on the biologically active nutrient (BAA) containing indole-3-carbinol (I-3-C) in composition complex therapy and relapse of epidermal manifestation of viral pappiloma infections shows that BAA with I-3-C reduced for sure progress and appearance of new elements anogenital condylomatosis and also promote more quickly elimination of human pappiloma viral skin infection.

**Key words:** indole-3-carbinol, epidermal viral pappiloma infections, human pappiloma viral skin infection, interferon.