

Вопросы

гинекологии, акушерства и перинатологии

2017 • том 16 • №4

Н а у ч н о - п р а к т и ч е с к и й ж у р н а л

Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна: выбор послеоперационной терапии

А.И.Давыдов, В.А.Лебедев, М.Н.Шахламова

On-line версия журнала
<http://www.phdynasty.ru>

Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна: выбор послеоперационной терапии

А.И.Давыдов, В.А.Лебедев, М.Н.Шахламова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

В данной статье представлен современный взгляд на лечение редкой формы папилломавирусной инфекции (ПВИ) – гигантской кондиломы Бушке-Левенштейна. Немаловажная проблема данной патологии обусловлена рецидивирующим характером опухоли. После адекватно выполненного оперативного пособия нередки рецидивы (иногда скоротечные) карциномоподобного процесса, поэтому неотъемлемым и существенным компонентом комплексного лечения пациентов с опухолью Бушке-Левенштейна является послеоперационная противовирусная терапия. В широком спектре противовирусных средств Инозин пранобекс (ИП) рассматривается в качестве препарата выбора в лечении и профилактике рецидивов ПВИ. Для этих целей ИП (Гроприносин) назначают по 3 г/сут (2 таблетки 3 р/сут) в течение 28 дней с дальнейшими рекомендациями трехкратного повторения курса (3 г/сут – 28 дней) с интервалами в 1 мес.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, гигантская остроконечная кондилома Бушке-Левенштейна, инозин пранобекс, гроприносин

Для цитирования: Давыдов А.И., Лебедев В.А., Шахламова М.Н. Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна: выбор послеоперационной терапии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017; 16(4): ??? DOI: ???

Giant condyloma of Buschke and Löwenstein: a choice of post-operative therapy

A.I.Davydov, V.A.Lebedev, M.N.Shakhlamova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

The article presents a current view on management of a rare form of papillomavirus infection (PVI) –giant condyloma of Buschke and Löwenstein. A significant problem of this pathology is conditioned by a recurrent character of tumour. After adequate operative treatment, relapses (sometimes fulminant) of the carcinoma-like process are not rare, therefore, post-operative antiviral therapy is an integral and essential component of complex treatment of patients with a Buschke-Löwenstein tumour. In a wide range of antiviral medications, Inosine pranobex (IP) is regarded as a drug of choice for treatment and prevention of PVI relapses. For these purposes, IP (Gropriposin) is administered 3 g/day (2 tablets 3 times daily) for 28 days with further recommendations to repeat the course three times (3 g/day – 28 days) with one-month intervals.

Key words: human papilloma virus, giant condyloma acuminatum of Buschke and Löwenstein, inosine pranobex, gropriposin

For citation: Davydov A.I., Lebedev V.A., Shakhlamova M.N. Giant condyloma of Buschke and Löwenstein: a choice of post-operative therapy. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2017; 16(4): ??? DOI: ???

Сегодня папилломавирусная инфекция (ПВИ) по праву считается одной из важных социальных проблем в медицине. Безусловная актуальность этой проблемы обусловлена ассоциацией ПВИ с раком шейки матки. Известно, что вирус папилломы человека (ВПЧ) идентифицируется не только при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (ЦИН) – 19–90%, но и внутриэпителиальных карциномах (ВЭК), особенно на ранних стадиях их развития – 58–89% [1].

Следует отметить, что ПВИ рассматривается как собирательный термин, объединяющий заболевания, обусловленные ВПЧ. Сегодня ВПЧ выделен в отдельное семейство *Papillomaviridae*, состоящее из 16 родов, представители 5 из которых патогенны для человека.

Помимо ЦИН и ВЭК, ДНК ВПЧ определяется у 3–10% здоровых женщин, у 50–80% больных аногенитальными бородавками и у 12–35% женщин с доброкачественными поражениями слизистой оболочки шейки матки [1, 2].

Для корреспонденции:

Давыдов Александр Ильгизирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Телефон: (499) 782-3341

E-mail: davydov.ai@1msmu.ru

Статья поступила 12.05.2017 г., принята к печати 07.08.2017 г.

For correspondence:

Aleksandr I. Davydov, MD, PhD, DSc, professor of medicine at the chair of obstetrics, gynaecology and perinatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russian Federation

Phone: (499) 782-3341

E-mail: davydov.ai@1msmu.ru

Статья поступила 12.05.2017, принята к печати 07.08.2017

Риск инфицирования ВПЧ сексуально-активных лиц в течение жизни, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах – от 20 до 60%. В пояснительных записках ВОЗ (2012) сообщается, что у большинства больных ПВИ происходит элиминация ВПЧ без лечения и без клинических симптомов, а приблизительно 10% пациенток имеют клинические проявления, в том числе рак шейки матки.

ВПЧ является эпителиотропным и обнаруживается вжном покрове, слизистой оболочке рта, конъюнктиве, пищеводе, бронхах, прямой кишке. Этот вирус персистирует в крови, обнаруживается на коже и слизистых оболочках и передается с этих участков контактно – при прикосновении. Таким образом, ПВИ не является заболеванием, передающимся исключительно половым путем. Считается, что внедрение ВПЧ-инфекции происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек (базальный слой). Результатом этого внедрения является пролиферация клеток, но без продукции вирусных частиц, поскольку пролиферирующие клетки эпителия не способны поддерживать жизненный цикл вирусов. Полная репликация ВПЧ происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия: зернистых, шиповатых клетках кожи, поверхностных эпителиоцитах слизистой шейки матки [2].

К настоящему моменту идентифицировано свыше 200 генотипов ВПЧ, из них приблизительно 45 генотипов могут инфицировать урогенитальный тракт. При этом они различаются по риску онкологической настороженности.

К вирусам низкого онкогенного риска относят 11 генотипов: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81; высокого онкогенного риска – 15 генотипов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82. До 82% наблюдений рака шейки матки ассоциируются с 5 генотипами ВПЧ – 16, 18, 31, 33, 45 [1].

Клиническая симптоматика ПВИ при поражении гениталий отличается выраженным полиморфизмом. Среди макроскопических форм данной патологии выделяют остроконечные кондиломы, их папиллярные разновидности с выраженным экзофитным ростом, а также плоские и инвертированные (внутриэпителиальные) кондиломы с эндофитным псевдоинвазивным ростом.

Генитальные кондиломы локализуются в основном в местах мацерации: малые половые губы, влагалище, шейка матки, устье уретры, область ануса, кожные покровы.

В целом остроконечные кондиломы составляют основу клинической симптоматики ВПЧ-инфекции. Они представляют собой фиброэпителиальное образование на поверхности кожи и слизистых, с тонкой ножкой или широким основанием в виде единичного узелка или множественных эпителиальных выростов, напоминающих по своему виду петушиные гребни или цветную капусту. Свообразным вариантом остроконечных кондилом являются бовеноидный папулез и гигантская кондилома Бушке-Левенштейна (Bushke-Loewenstein).

Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна (син. карциномоподобная остроконечная кондилома, *condyloma acuminata gigantea* Buschke-Loewenstein) – сравнительно редкая форма ПВИ. Она имеет достаточно большие размеры и образуется при слиянии множества элементов остроконечных кондилом. Некоторые авторы рассматривают кондилому

Бушке-Левенштейна в качестве облигатного предрака кожи вирусного происхождения, клинически схожего с экзофитным веррукозным плоскоклеточным раком. Более того, риск трансформации гигантской кондиломы в рак кожи сравнительно высок. Поэтому данный вариант кондиломы именуют также опухолью Бушке-Левенштейна [3–5].

Преимущественная локализация этих опухолей у женщин – большие и малые половые губы. Со временем наблюдается трансформация кондилом, они разрастаются, достигают гигантских размеров и закрывают анальное отверстие. Поэтому такие кондиломы именуются аногенитальными.

Наиболее часто гигантская кондилома Бушке-Левенштейна вызывается ВПЧ 16 типа, классифицированного как генотип высокого онкогенного риска. Также отмечается потенциальная роль других типов ПВИ – 1, 6, 11, 18, 31 и 33 [3].

Развитию типичной макроскопической картины опухоли Бушке-Левенштейна предшествует появление мелких бородавчатоподобных узелковых элементов типа папиллом или остроконечных кондилом одновременно на нескольких участках кожи. В последующем эти элементы быстро растут, сливаясь между собой и образуя обширное поражение с широким основанием. На поверхности последнего формируются вегетации, ворсинчатоподобные образования, бороздки. По мере роста кондиломы выраженность вегетаций увеличивается, их поверхность покрывается роговыми чешуйками, мацеруется, в бороздках скапливается экссудат с неприятным запахом. По периферии основного очага образуются сателлиты – отдельные остроконечные кондиломы.

Несмотря на клинические наблюдения чрезмерно больших размеров кондилом Бушке-Левенштейна, в действительности они растут медленно, однако имеют склонность к рецидивирующему течению после их иссечения. Следует отметить, что прогрессивный рост опухоли Бушке-Левенштейна сопровождается ее прорастанием в подлежащие ткани.

Макроскопическая картина кондиломы Бушке-Левенштейна достаточно типична: в аногенитальной области визуализируются массивные разрастания по типу цветной капусты с широким основанием и характерными вегетациями (рисунок). Поэтому ее диагностика не представляет значительных трудностей. Анамнестические данные подтверждают давность заболевания. Гигантские кондиломы Бушке-Левенштейна дифференцируют с обычными остроконечными кондиломами, широкими кондиломами при сифилисе, а также плоскоклеточным раком. Главные отличительные особенности опухоли Бушке-Левенштейна от обычных остроконечных кондилом – большие размеры, массивность папилломатозных разрастаний, которые имеют тенденцию к деструктивному росту и нечувствительны к традиционным методам наружной терапии.

Важнейшим и первым этапом лечения пациенток с гигантскими кондиломами Бушке-Левенштейна является тотальное иссечение патологических образований вместе с подлежащей основой. Трудности хирургического вмешательства могут быть обусловлены, прежде всего, кровопотерей вследствие хорошего кровоснабжения тканей вульвы и части зоны промежности. Поэтому для обеспечения надежного гемостаза рекомендуется использовать хирургические энергии с высокими коагуляционными качествами – электрохирургия, плазменная хирургия, высокоинтенсивный



Рисунок. Гигантская кондилома Бушке–Левенштейна.

лазер. Более того, использование хирургических энергий благодаря их поляризующему действию позволяет воздействовать на микроскопические ткани кондиломы, не попавшие в зону операционного поля.

Безусловно, без хирургического этапа лечение пациенток с опухолью Бушке-Левенштейна не представляется возможным. Тем не менее, другая немаловажная проблема гигантских остроконечных кондилом (как, впрочем, и всех нозологий ПВИ) – высокая частота рецидивов заболевания. В клинике известны многочисленные наблюдения рецидивирующего течения кондилом Бушке-Левенштейна, когда послеоперационная медикаментозная терапия не проводилась либо оказывалась неэффективной.

Профилактика рецидивов ПВИ основана на применении препаратов интерферонов и индукторов их выработки. Ведущая цель применения активаторов противовирусного иммунитета – повысить эффективность лечения за счет снижения частоты рецидивов, а также воздействия непосредственно на репродукцию вируса [1–3].

В литературе широко обсуждаются возможности иммуностимулирующего средства, обладающего противовирусным действием – инозин пранобекса (данное соединение включено в реестр многочисленных клинических рекомендаций по лечению аногенитальных бородавок) [2, 6, 7].

Инозин пранобекс (ИП) (Гроприносин, Gedeon Richter (Венгрия)) – иммуномодулятор, стимулирующий противовирусную защиту организма. Лекарственное средство нормализует дефицит или дисфункцию клеточного иммунитета, индуцируя созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов и Т1-хелперов, потенцируя индукцию лимфопролиферативного ответа в митогенных или антиген-активных клетках.

ИП моделирует цитотоксичность Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, функцию Т8-супрессоров и Т4-хелперов, а также повышает количество иммуноглобулина G и поверхностных маркеров комплемента. Препарат повышает синтез интерлейкина-1 (ИЛ-1) и ИЛ-2, регулирует экспрессию рецепторов ИЛ-2, существенно увеличивает секрецию эндогенного гамма-интерферона и уменьшает продукцию интерлейкина-4 в организме, а также усиливает действие нейтрофильных гранулоцитов, хемотаксис и фагоцитоз моноцитов и макрофагов [2].

Помимо иммуностимулирующего, Гроприносин обладает прямым противовирусным действием, угнетая синтез вирусов путем встраивания инозин-оротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и нарушая присоединение адениловой кислоты к вирусной РНК.

Следовательно, ИП как противовирусное средство непосредственно и опосредованно способен подавлять репликацию ВПЧ и образование вирусных белков. Эти эффекты могут изменять механизм взаимодействия ВПЧ и макроорганизма, препятствуя переходу вируса из транзитной в персистирующую форму, а также влияя на клиническую манифестацию инфекции.

После хирургического этапа лечения пациенток с гигантскими кондиломами Бушке-Левенштейна и получения заключения гистологического исследования, подтверждающего отсутствие злокачественного процесса, приступают к медикаментозному этапу – противовирусной иммуномодулирующей терапии, как указывалось выше, направленной на предупреждение рецидивов ПВИ. Для этих целей ИП (Гроприносин) назначают по 3 г/сут (2 таблетки 3 р/сут) в течение 28 дней с дальнейшими рекомендациями трех-

кратного повторения курса (3 г/сут – 28 дней) с интервалами в 1 мес.

Таким образом, гигантская кондилома Бушке-Левенштейна – сравнительно редкий, но сложный патологический процесс, характеризующийся, прежде всего, обширностью поражения вследствие экспансивного роста карциномоподобных структур. Зачастую макроскопическая картина гигантских кондилом выглядит настолько удручающе, что больные с этой нозологией вынуждены долго искать специалиста, готового (и способного) оказать им помощь. При этом многие врачи понимают, что главную опасность представляет остановка кровотечения во время хирургического вмешательства, так как кондиломы Бушке-Левенштейна глубоко прорастают в подлежащие ткани и их иссечение затрагивает ткани с обильной системой кровоснабжения. Другая немаловажная проблема данной патологии обусловлена рецидивирующим характером опухоли Бушке-Левенштейна. Действительно, после адекватно выполненного оперативного пособия нередки рецидивы (иногда скоротечные) карциномоподобного процесса. Поэтому неотъемлемым и существенным компонентом комплексного лечения пациентов с опухолью Бушке-Левенштейна является послеоперационная противовирусная терапия. В широком спектре противовирусных средств ИП рассматривается в качестве препарата выбора в лечении и профилактике рецидивов ПВИ [5–7].

Литература

1. Прилепская ВН, Новикова ЕП, Суламанидзе ЛА, Мзарелуа ГМ. Папилломавирусная инфекция. Возможности лечения и профилактики с применением инозин пранобекса. Акушерство и гинекология. 2013;10:99-103.
2. Давыдов АИ, Лебедев ВА, Оруджова ЭА. Комплексное решение снижения рецидивов заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15(2):74-8.
3. Petrini CG, Melli PP, Magnani PS, Rocha LP, Faria FM, Duarte G, et al. Giant Condyloma (Buschke-Loewenstein Tumor) in a 16-year-old Patient: Case Report. Rev Bras Ginecol Obstet. 2016;38(9):471-6.
4. Virgilio E, Balducci G, Mercantini P, Tozzi F, Ziparo V, Ferri M. Perianal giant condyloma acuminatum of Buschke-Loewenstein: a carcinoma-like condyloma or a condyloma-like carcinoma? ANZ J Surg. 2015 May;85(5):394-5. doi: 10.1111/ans.12913.
5. Давыдов АИ, Оруджова ЭА, Лебедев ВА. Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна: принципы комплексного лечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15(4):70-3. doi: 10.20953/1726-1678-2016-4-70-73.
6. Majewska A, Lasek W, Przybylski M, Dzieciatkowski T, Mlynarczyk G. Interferon- α and inosine pranobex-mediated inhibition of replication of human RNA viruses in vitro. Med Dosw Mikrobiol. 2016;68(1):64-71.
7. Beran J, Šalapová E, Špajdel M; Isoprinosine Study (EWO ISO-2014/1) Team. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. BMC Infect Dis. 2016;7; 16(1):648.

References

1. Prilepskaya VN, Novikova EP, Sulamanidze LA, Mzarelua GM. Papillomavirus infection. Possibilities for the treatment and prevention with inosine pranobex. Obstetrics and Gynecology. 2013;10:99-103. (In Russian).
2. Davydov AI, Lebedev VA, Orudzhoza EA. A complex solution for reducing relapses of cervical diseases associated with papillomavirus infection. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2016;15(2):74-8. (In Russian).
3. Petrini CG, Melli PP, Magnani PS, Rocha LP, Faria FM, Duarte G, et al. Giant Condyloma (Buschke-Loewenstein Tumor) in a 16-year-old Patient: Case Report. Rev Bras Ginecol Obstet. 2016;38(9):471-6.
4. Virgilio E, Balducci G, Mercantini P, Tozzi F, Ziparo V, Ferri M. Perianal giant condyloma acuminatum of Buschke-Loewenstein: a carcinoma-like condyloma or a condyloma-like carcinoma? ANZ J Surg. 2015 May;85(5):394-5. doi: 10.1111/ans.12913.
5. Давыдов АИ, Оруджова ЭА, Лебедев ВА. Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна: принципы комплексного лечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15(4):70-3. doi: 10.20953/1726-1678-2016-4-70-73.
6. Majewska A, Lasek W, Przybylski M, Dzieciatkowski T, Mlynarczyk G. Interferon- α and inosine pranobex-mediated inhibition of replication of human RNA viruses in vitro. Med Dosw Mikrobiol. 2016;68(1):64-71.
7. Beran J, Šalapová E, Špajdel M; Isoprinosine Study (EWO ISO-2014/1) Team. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. BMC Infect Dis. 2016;7; 16(1):648.

Информация о соавторах:

Лебедев Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (499) 782-3341
e-mail: vladimir365@rambler.ru

Шахламова Марина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (499) 782-3341
E-mail: m-shakhlamova@mail.ru

Information about co-authors:

Vladimir A. Lebedev, MD, PhD, DSc, professor of medicine at the chair of obstetrics, gynaecology and perinatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (499) 782-3341
E-mail: vladimir365@rambler.ru

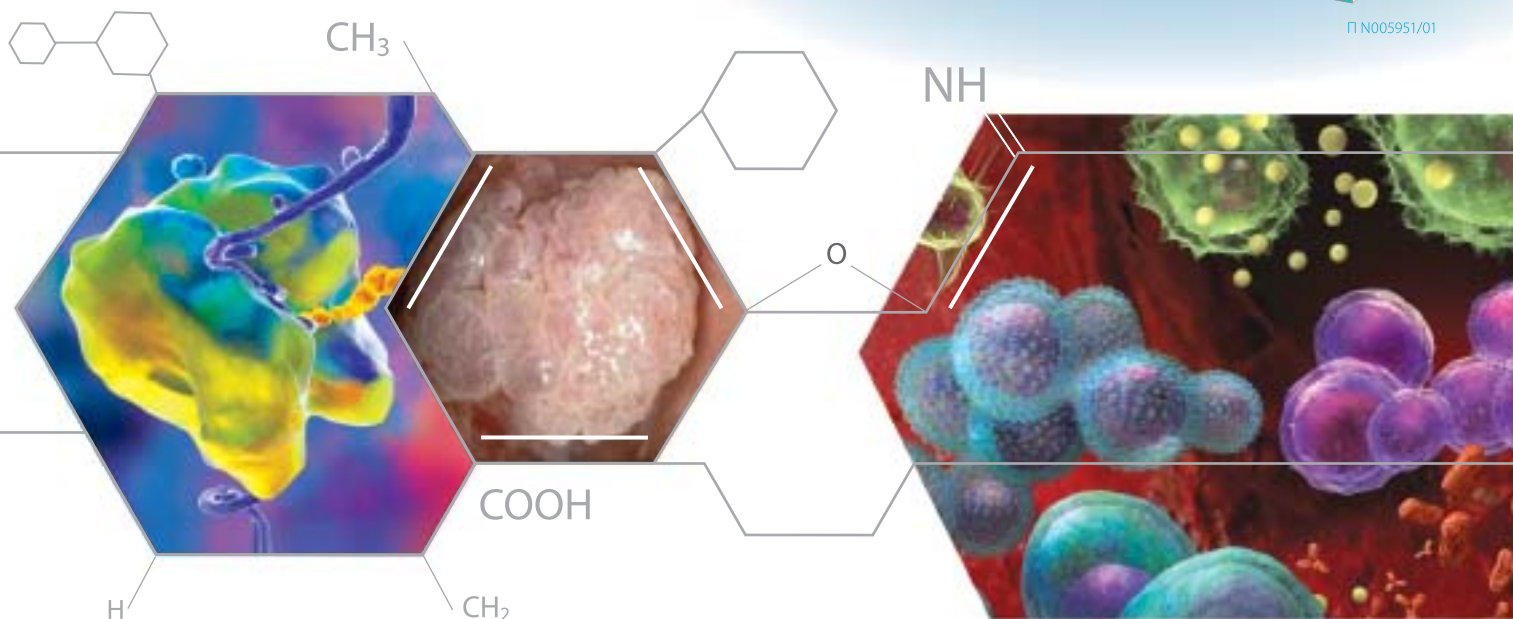
Marina N. Shakhlamova, DSc in medicine, professor at the chair of obstetrics, gynaecology and perinatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (499) 782-3341
E-mail: m-shakhlamova@mail.ru

ГРОПРИНОСИН®

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 50



П N005951/01



Инозин пранобекс в комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний^{2,3}

- Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов¹
- Снижает вероятность персистенции вирусов и частоту рецидивов^{2,3}
- Спектр иммуномодулирующего действия соответствует специфике иммунных нарушений при ВПЧ^{2,3}

Остроконечные кондиломы

2 таблетки 3 раза в сутки 5–10 дней, 3 курса

Дисплазия шейки матки (CIN I)

2 таблетки 3 раза в сутки 10 дней, 3 курса

Субклиническая форма ВПЧ

2 таблетки 3 раза в сутки от 10 до 21 дня, 1 курс

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин®.

2. ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ №2, 2013. С.И. Роговская, кафедра акушерства и гинекологии РМАПО, Москва

3. ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний: информационный бюллетень / С.И. Роговская, А.В. Ледина, И.Д. Ипастова; под ред. В.Е. Радзинского – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. – 16 с.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru