

# Сочетание кондиломатоза и опухоли Бушке–Левинштейна (клиническое наблюдение и обзор литературы)

**П**редставлен случай сочетанной атипичной манифестации ВПЧ в виде кондиломатоза и опухоли Бушке–Левинштейна, обусловленной инфицированием шестью генотипами [6, 11, 18, 31, 43 и 56]. Исход для больных с прогрессирующей манифестацией с развитием массивных образований и рецидивирующим течением ВПЧ, даже для доброкачественных кондилом, является крайне неблагоприятным: кондиломы существенно снижают качество жизни пациенток и порою склонны к малигнизации и поэтому они представляют собой актуальную проблему для практических врачей.

Отсутствие эффективных методов элиминации ВПЧ из организма и предупреждения рецидивирования кондилом затрудняет ведение больных.

Несмотря на то, что существуют многочисленные наблюдения интенсивного роста кондилом у иммунокомпрометированных лиц, спусковой механизм избыточной и атипичной манифестации кондилом остается неясным, поэтому представлен обзор литературы о механизмах интерференции вируса с иммунной системой и развития гигантских кондилом.

Под нашим наблюдением находится пациентка К. 30 лет с кондиломатозом и опухолью Бушке–Левинштейна (ОБЛ).

Следует отметить, что у обоих супругов отмечено сочетанное проявление ВПЧ в виде кондиломатоза и ОБЛ. Множественные кондиломы на половом члене сначала появились у мужа в 2001 году (за год до появления кондилом у супруги). Вначале, кондиломы у мужа были мелкие бессимптомные, отмечалась периодическая их спонтанная элиминация и вновь рецидивирование.

Факторами риска развития прогрессирующей ВПЧ инфекции для супружеской пары являлись наличие множественных половых партнеров, как у жены, так и у мужа, злоупотребление алкоголем, неблагоприятные санитарно-гигиенические условия жизни, низкий социально-экономический статус. Вдобавок, соматический статус пациентки отягощен экстрагенитальными заболеваниями.

Более 15 лет (с 15 лет) женщина страдает геморрагическим васкулитом (ГВ) с поражением кожи, суставов и почек. ГВ степень активности 2Б, хроническое рецидивирующее течение. Функциональное нарушение суставов вследствие полиартрита коленных и голеностопных суставов. Пневмофиброз.

Хронический гломерулонефрит мочевого вариант. Сердечная недостаточность 0 степени. Миокардиосклероз и миокардитическая недостаточность аортального клапана 1 степени. Недостаточность митрального клапана 2 степени. Недостаточность трехстворчатого клапана 3 степени. Хронический холецистит. Язвенная болезнь 12-й перстной кишки.

### Проводимое лечение

По поводу ГВ принимала кортикостероидные (КС) препараты (до 8–10 таблеток в сутки в течение 10 лет). Множественные кондиломы в аногенитальной области появились в 2002 году. Прогрессирование и их бурный рост отмечен на фоне приема КС, в связи с чем, прием препаратов был отменен. В перинальной области кондиломы постепенно приобретали статус ОБЛ (рис.1). Следует отметить, что пациентке назначался интерферон в свечах и инъекции в кондиломы. Однако лечебного эффекта это не принесло. Прием интерферонов совпал с обострением ГВ, поэтому лечение было отменено.

### Осмотр

Множественные кондиломы располагаются вокруг уретры, на больших и малых половых губах, в области промежности и наружного от-



Рис.1. Кондиломатоз и опухоль Бушке–Левинштейна. Состояние пациентки перед операцией (март, 2010).

верстия ануса, закрывая задний проход, а также на правом бедре. Остроконечные кондиломы вначале росли быстро и сливаясь между собой образовали огромный очаг поражения с широким основанием. Поверхность ОБЛ представлена вегетациями и ворсинчатоподобными разрастаниями, между которыми хорошо выражены бороздки напоминают цветную капусту.

### Дополнительное исследование

ПЦР и ВПЧ генотипирование показало наличие 6 генотипов ВПЧ: 6, 11, 18, 31, 43 и 56. Лабораторные анализы на ВИЧ, гепатит С и другие заболевания, передаваемые половым путем были негативными. Общеклинические анализы крови и мочи были в пределах нормы.

Локализация ОБЛ в преддверии ануса затрудняла акт дефекации и содержание перинальной области в чистоте, что сопровождалось неприятным запахом, зудом, раздражением промежности и воспалительной реакцией окружающей ткани.

Деструктивное влияние кондиломатоза и ОБЛ на психо-эмоциональный статус пациентки заключалось в подавленном психическом состоянии, депрессии, приступах необъяснимой агрессии, чувстве неполноценности, постоянной тревоги и вины.

Из-за множественных кондилом пациентка не могла посещать общественные места, такие как бани и пляжи. По этой же причине пациентка не могла носить нижнее белье своего размера и брюки. В конечном итоге, пациентка в большей части оказалась частично изолированной от общества, замкнулась в себе и вела уединенный образ жизни.

Несмотря на желание пациентки, избавиться от своего заболевания, ей долгое время (и по месту жительства и на уровне областных медицинских учреждений) не могли предложить адекватного хирургического лечения. Лишь спустя 7 лет, когда пациентка обратилась в клинику ДГМА, ей было проведено хирургическое лечение (рис. 2).

**Патоморфологическое исследование** удаленных кондилом показало наличие всего 35 кондилом из них 20 крупных и 15 мелких. Согласно описанию препаратов, гистологическая картина ОБЛ у данной пациентки, в целом, оказалась идентичной с таковой при простой остроконечной кондиломе.

Обнаружен выраженный акантоз, местами вакуолизация эпидермальных клеток, псевдокарциноматозная гиперплазия эпидермиса, клеточная атипия и повышенная митотическая активность клеток эпидермиса на фоне хронической воспалительной инфильтрации, экзцитоза и расширения сети капилляров и лимфатических сосудов в дерме, которые считаются характерной особенностью ОБЛ [1].

### Интерференция вируса папилломы с иммунной системой и атипичная манифестация кондилом

Под влиянием нарастающих агрессивных факторов внешней среды и ежедневного стресса, мутации в геноме у наших современников происходят чаще, чем у предков. Это ведет к нарушению гомеостаза, снижению резистентности организма и развитию различных хронических патологических со-

стояний, включая вторичный иммунодефицит.

Такое состояние служит в качестве предрасполагающего фактора инфицирования и развития ВПЧ-ассоциированных патологических состояний слизистых оболочек и кожи. Так, атипичная чрезмерно-агрессивная клиническая манифестация ВПЧ инфекции обнаружена у лиц с нарушениями в иммунной системе, включая ВИЧ инфицированных индивидов, у реципиентов донорских органов после длительной лекарственной иммуносупрессии.

ВПЧ занимает второе место среди вирусных инфекции у ВИЧ инфицированных индивидов, уступая первенство вирусу простого герпеса. При этом ВПЧ поражает не только аногенитальную область, но и ротовую полость, лицо, кожные покровы конечностей.

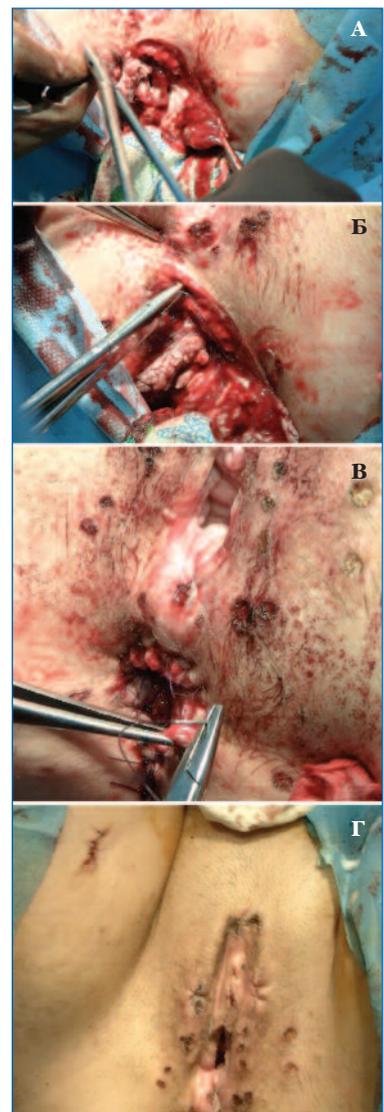


Рис.2. Этапы удаления опухоли Бушке–Левинштейна (А и Б) и пластики ануса (В) и картина после операции (Г).

### Взаимодействие

Суть взаимодействия ВПЧ с иммунной системой хозяина заключается в следующем: создавая многочисленные копии клонов трансформированных клеток, ВПЧ защищает их от иммунной системы хозяина путем ингибирования как созревания антиген презентующих клеток, так и экспрессии протеинов главного комплекса гистосовместимости (МНС), что приводит к нарушению распознавания трансформированных (атипичных) клеток.

Протеин Е6 нарушает экспрессию Е-кадгерина и плотности клеток Лангерганса. Изучение ультраструк-

туры клеток Лангерганса из кондилом показали наличие дегенеративных изменений в них, что свидетельствует об их функциональной несостоятельности.

Протеин Е7 ингибирует функцию интерферонов  $\alpha$  и  $\beta$  путем взаимодействия с интерферон регулирующим фактором (IRF) и транскрипционными факторами, активирующимися под воздействием интерферонов.

Другие протеины ВПЧ также принимают участие в подавлении иммунной защиты организма. Так, протеин Е5 взаимодействует с МНС и способствует нарушению функциональной состоятельности этого комплекса.

В свою очередь, ВПЧ имеет четко отработанные механизмы, которые позволяют скрыть их антигены от иммунокомпетентных клеток хозяина, предназначенных для обнаружения чужеродных частиц.

Антигены ВПЧ аккумулируются внутри инфицированных клеток до тех пор, пока эти клетки не достигают поверхностного слоя эпителия. Этим объясняется невозможность обнаружения ВПЧ иммунной системой хозяина.

## Обзор

Данные литературы по интерференции вируса папилломы с иммунной системой свидетельствуют, что ответная реакция антител к вирусному папиллому является специфической к определенным генотипам. Так, наличие антител к протеину Е6 и Е7 ассоциировалось с относительно высоким риском развития РШМ [4, 6–8], с оральной и орально-фарингеальной карциномой [5, 10–12].

Для понимания механизма взаимодействия ВПЧ с иммунной системой представляет интерес наблюдение гигантских кондилом у носителей ВИЧ и у больных с иммунодефицитом и СПИДом. При этом атипичное проявление ВПЧ в виде гигантских рецидивирующих кондилом были описаны, не только в разгаре болезни, но и в периоде восстановления иммунной системы, т.е., сочетание, с так называемым синдромом иммунной реконструкции.

*Описан феномен чудовищного разрастания ВПЧ у 35-летнего аборигена Индонезии – Dede, который получил прозвище «Человек – Дерево». После случайного пореза у него начался неуправляемый рост папиллом по всему телу – впоследствии он стал на самом деле похожим на дерево (рис.5).*

По мнению доктора Anthony Gaspari из Мэрилендского университе-

та США (2007), у Dede ВПЧ и иммунодефицитное состояние, обусловленное редкой генетической аномалией [12].



Рис.3. Количество и размеры удаленных кондиломатозных узлов.

## Поиск

Для анализа данных литературы относительно ОБЛ нами проведен литературный поиск с использованием ключевых слов «Buschke-Loewenstein» и «case reports» на сайте www.pubmed.com. Опубликовано всего 94 публикации с 1975 по настоящее время с описанием 110 случаев избыточного роста кондиломы, где авторы использовали термин «опухоль Бушке–Левенштейн». При этом кондилома достигла «гигантских» размеров в 35 публикациях. Следует также отметить, что название ОБЛ в 13 работах представлена как «verucous carcinoma». Это свидетельствует о трудности дифференцировки ОБЛ от бородавчатого и плоскоклеточного рака или наоборот.

Преимущественно локализация ОБЛ гениталии и перианальная область. Из лабораторных данных следует, что в основном выявляют генотипы ВПЧ 6 и 11. Развитие ОБЛ у малолетних детей представлено в нескольких работах [3, 9].

Следует также отметить обширные данные о развитии кондилом у детей, продемонстрированные профессором Коколиной в русскоязычной литературе [2]. Сведения о процессах малигнизации гигантских кондилом или ОБЛ представлены в 25 работах, включая источники с термином «verucous carcinoma».

Вследствие неуправляемого инвазивного и деструктивного роста ОБЛ клинически проявляется в виде гигантских кондилом с массивными папилломатозными разрастаниями, напоминающими цветную капусту.

Гистологическая картина ОБЛ, в целом, идентична с таковой при простой остроконечной кондиломе, характеризуется выраженным акантозом, сопровождающимся в

ряде случаев вакуолизацией эпидермальных клеток.

Характерной особенностью ОБЛ считается выраженная псевдокарциноматозная гиперплазия эпидермиса, сопровождающаяся клеточной атипией и повышенной митотической активностью клеток эпидермиса. При этом в дерме отмечается густой хронический воспалительный инфильтрат, экзоцитоз и расширенная сеть капилляров и лимфатических сосудов [1].

*Особенностью нашего наблюдения является сочетание атипичной манифестации в виде кондиломатоза и ОБЛ у супружеской пары, обусловленной инфицированием шестью генотипами ВПЧ (6, 11, 18, 31, 43 и 56). Из проанализированных нами данных литературы аналогичного сочетанного клинического проявления ВПЧ мы не встретили. Однако по клиническому проявлению ОБЛ у данной паци-*



Рис. 4. Рецидив кондиломы.

*ентки полностью соответствует классическому течению данной болезни [1]. Остроконечные кондиломы вначале росли быстро и сливаясь между собой образовали огромный очаг поражения с широким основанием. Поверхность ОБЛ представлена вегетациями и ворсинчатоподобными разрастаниями, между которыми хорошо выражены бороздки и в целом напоминает цветную капусту.*

## Выводы

Представленный нами случай свидетельствует, что когда по каким-то причинам иммунная система теряет контроль, происходит неуправляемый инвазивный и деструктивный рост многочисленных кондилом, которые клинически проявляются в виде гигантских кондилом с массивными папилломатозными разрастаниями.

*Данный случай является наглядным примером, того, что толчком для прогрессирования клинического проявления ВПЧ в виде гигантских кондилом является нарушение в иммунной системе.*

Манифестация аногенитальных кондилом в виде ОБЛ у данной пациентки произошла на фоне дли-

тельного приема кортикостероидов в связи с геморрагическим васкулитом. При этом развитие ОБЛ произошло на фоне кондиломатоза, обусловленного шестью генотипами ВПЧ. Многочисленные кондиломы располагались вокруг уретры, на больших и малых половых губах, в области промежности и наружного отверстия ануса, закрывая задний проход, а также на правом бедре.

По клиническому проявлению ОБЛ у данной пациентки полностью соответствует классическому течению данной болезни.

Остроконечные кондиломы вначале росли быстро и сливаясь между собой образовали огромный очаг поражения с широким основанием. Поверхность ОБЛ представлена вегетациями и ворсинчатоподобными разрастаниями, между которыми хорошо выражены бороздки и в целом напоминает цветную капусту.

Следует отметить, что комбинация генотипов ВПЧ низкого и высокого риска и рецидив кондилом у данной пациентки повышает риск малигнизации.

*М.Ю.Елисеева, М.В. Медведев, Ю.В.Донская, И.П.Космас, О.А.Мынбаев МГМСУ, Институт повышения квалификации ФМБА (Россия), Днепропетровская государственная медицинская академия, Днепропетровск, Украина; Университет Иоаннины, Греция*



Рис. 5. Человек – Дерево (www.joubonjatra.com).

## Список литературы

1. Беренбейна БА, Студницина АА. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М: Медицина, 1989, 672 с.
2. Коколина В.Ф., Картелишев АВ, Харыбина Е.И. Эффективность комбинированного лазерного воздействия и противовирусной терапии в комплексном лечении аногенитальных кондилом у девочек. Российский вестник акушера-гинеколога 2005; 4: С.49–51.
3. Ambriz-Gonzalez G, Escobedo-Zavala L.C., Carrillo de la Mora F., Ortiz-Arriaga A., Cordero-Zamora A., Corona-Nakamura A., Lopez RamTrez M.K., Velazquez RamTrez G.A. Buschke-Loewenstein tumor in childhood: a case report. J Pediatr Surg. 2005; 40(9): e25–7.
4. Bertuccio M.P., Spataro P., Caruso C., Picerno I. Detection of human papillomavirus E6/E7 mRNA in women with high-risk HPV types 16, 18, 31, 33 and 45 which are associated with the development of human cervical cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2011; 32(1): 62–4.

5. Herrero R, Castellsagu X., Pawlita M., Lissowska J., Kee F., Balaram P., Rajkumar T., Sridhar H., Rose B., Pintos J., Fernandez L., Idris A., Szneczek M.J., Nieto A., Talamini R., Tavani A., Bosch F.X., Reidel U., Snijders P.J., Meijer C.J., Viscidi R., Muñoz N., Franceschi S.; IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. J Natl Cancer Inst. 2003; 95(23): 1772–83.
6. Jochmus-Kudielka I., Schneider A., Braun R., Kimmig R., Koldovsky U., Schneeweis K.E., Seedorf K., Gissmann L. Antibodies against the human papillomavirus type 16 early proteins in human sera: correlation of anti-E7 reactivity with cervical cancer. J Natl Cancer Inst. 1989; 81(22): 1698–704.
7. Mandelson M.T., Jenison S.A., Sherman K.J., Valentine J.M., McKnight B., Daling J.R., Galloway D.A. The association of human papillomavirus antibodies with cervical cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1992; 1(4): 281–6.

8. Mann V.M., de Lao S.L., Brenes M., Brinton L.A., Rawls J.A., Green M., Reeves W.C., Rawls W.E. Occurrence of IgA and IgG antibodies to select peptides representing human papillomavirus type 16 among cervical cancer cases and controls. Cancer Res. 1990; 50(24): 7815–9.
9. Schneider A., Lacreuse I., Moog R., Kauffmann I., Becmeur F. Buschke-Loewenstein anal tumour in children: two case reports. Eur J Pediatr Surg. 2009; 19(5): 330–2.
10. Zumbach K., Hoffmann M., Kabn T., Bosch F., Gottschlich S., Görögh T., Rudert H., Pawlita M. Antibodies against oncoproteins E6 and E7 of human papillomavirus types 16 and 18 in patients with head-and-neck squamous-cell carcinoma. Int J Cancer. 2000 Feb 15; 85(6): 815–8, a.
11. Zumbach K., Kisselof J., Sacharova O., Sbaichbaev G., Semjonova L., Paulova L., Pawlita M. Antibodies against oncoproteins E6 and E7 of human papillomavirus types 16 and 18 in cervical-carcinoma patients from Russia. Int J Cancer. 2000 Feb 15; 85(3): 313–8, b.
12. www.joubonjatra.com.