

УДК 616.98.578.827.1:616-08

Т.В. Святенко¹, М.А. Николайчук¹, А.К. Левин², Ю.В. Найденкова², Н.Д. Гетало², Н.В. Михайлец³

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЕЕ ЛЕЧЕНИИ

¹Днепропетровская медицинская академия²Днепропетровский областной кожно-венерологический диспансер³17-я городская клиническая больница, Днепропетровск

В работе представлены данные литературы об этиологии, эпидемиологии, клинике и лечении папилломавирусной инфекции, а также результаты собственных исследований о применении препарата Панавир в лечении остроконечных кондилом.

Ключевые слова: вирус папилломы человека (ВПЧ) папилломавирусная инфекция

Заболевания, обусловленные и ассоциированные с вирусами папилломы человека (ВПЧ), в последние годы привлекают внимание врачей разных специальностей (дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, урологов, хирургов, вирусологов, иммунологов, онкологов, семейных врачей и других). Это связано с постоянным ростом заболеваемости папилломавирусной инфекцией (ПВИ), разнообразной локализацией, доказанной онкогенностью ВПЧ. Вирус папилломы человека (ВПЧ) широко распространен, вызывает заболевания как у женщин, так и у мужчин.

Папилломавирусы поражают позвоночных, относятся к роду А семейства паповавирусов (*Papovaviridae*). Вирионы не имеют оболочки, диаметр равен 50–55 нм. Капсид имеет форму икосаэдра и состоит из 72 капсомеров, геном вируса представлен двуспиральной кольцевидной скрученной ДНК. В процессе репликационного цикла геном вируса экспрессирует от 8 до 10 белковых продуктов. Ранние белки контролируют репликацию вируса, транскрипцию и клеточную трансформацию. За онкогенные свойства вируса ответственны онкобелки E₆ и E₇. Поздние гены L₁ и L₂ кодируют структурные белки вириона. Гены E₆ и E₇ всегда выявляются в опухолевых клетках, зараженных ВПЧ, в то время как другие фрагменты вирусного генома могут быть утеряны в процессе его длительной персистенции.

В инфицированной клетке на начальной стадии вирусный генетический материал персистирует в эписомальной форме и клетка способна продуци-

ровать вирусные частицы. На более поздних стадиях вирусный геном интегрирует в клеточный геном и способность к репродукции утрачивается.

По сведениям разных авторов до 70% взрослого сексуально активного населения инфицированы генитальными формами ВПЧ.

Поражение ВПЧ половых органов (как и кожных покровов в целом) происходит при наличии микротравм (механическая травматизация во время полового контакта, бактериальные микроповреждения и т.д.), при этом следует учитывать, что резервуаром ВПЧ-инфекции могут служить уретра, семенная жидкость и предстательная железа.

Поскольку генитальная ВПЧ-инфекция передается половым путем, она (как и другие уретрогенитальные ИППП) часто бывает многоочаговой и ассоциированной (более чем с одним типом ВПЧ и/или с другими возбудителями ИППП). Одним или более типами ВПЧ инфицировано не менее 50% взрослых, живущих активной половой жизнью, причем в большинстве случаев генитальная ВПЧ-инфекция у них является нераспознанной, протекающей субклинически или асимптомно. Генитальная ВПЧ-инфекция имеет высокую контагиозность и приобретает во время первых нескольких половых контактов, заражение же при однократном половом контакте происходит примерно в 60% случаев. Косвенно о высокой контагиозности ВПЧ-инфекции свидетельствуют данные о выявлении в 65–70% случаев генитальных бородавок при обследовании обоих половых партнеров. Среди лиц, живущих активной половой жизнью, особенно в возрасте до 30 лет, ВПЧ-инфекция с одинаковой частотой поражает мужчин и женщин. В то же время наиболее серьезные поражения она вызывает у женщин: по данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется 600 000 случаев рака шейки матки и, несмотря на проводимое лечение, 45–50% больных от него умирают.

Факторами риска развития ВПЧ-инфекции являются: сексуальное поведение (раннее начало

© Т.В. Святенко, М.А. Николайчук, А.К. Левин, Ю.В. Найденкова, Н.Д. Гетало, Н.В. Михайлец

половой жизни, большое количество половых партнеров, игнорирование использования барьерной контрацепции); наличие партнеров, имевших контакты с женщиной-носителем ВПЧ, болеющей раком шейки матки, с аногенитальными кондиломами; заболевания, передаваемые половым путем (хламидиоз, гонорея, трихомоноз, бактериальный вагиноз, сифилис, герпетическая инфекция, ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция и т.д.); нарушение нормальной микрофлоры влагалища; местные раздражители (выделения из влагалища, уретры, прямой кишки при различных патологических состояниях, мацерация, скопление спермы и т.д.); молодой возраст (пик заболеваемости приходится на 3 десятилетие); курение, алкоголь; изменения иммунного статуса вследствие авитаминоза, избыточной инсоляции, атопического дерматита и т.д.; беременность; терапия сопутствующей патологии (онкологических заболеваний, состояний после трансплантации органов и т.д.) цитостатиками, глюкокортикостероидами [1, 2].

В настоящее время идентифицировано около 100 типов ВПЧ, 80 из которых хорошо изучены и описаны. Все вирусы делят на три группы: низкой степени онкогенного риска: 6, 11, 42, 43, 44; средней степени онкогенного риска: 31, 33, 51, 52, 58; высокой степени онкогенного риска: 16, 18, 45, 56.

Аногенитальные бородавки или остроконечные кондиломы (ОК) были известны еще в 1-м веке до н.э. В течении столетий ОК считали следствием венерических заболеваний (сифилиса и гонореи). ОК обычно возникают в местах травматизации при половых контактах, ОК передаются половым

путем, в 65–70% случаев их выявляют при обследовании обоих половых партнеров. Передача ВПЧ половому партнеру у гомосексуалистов встречается в 5–10 раз чаще, чем у гетеросексуалов. ОК представляют собой разрастание слизистой оболочки и локализируются на наружных половых органах и в области заднего прохода. Выделяют несколько клинико-морфологических типов проявлений ВПЧ-инфекции в аногенитальной области: папиллярные разновидности кондилом с экзофитным ростом, плоские кондиломы (интраэпителиальные кондиломы с эндофитным ростом), а также гигантскую кондилому Бушке-Левенштейна [3, 4, 5].

Вирусы папилломы человека низкой степени онкогенного риска (ВПЧ 6 и 11 типов и др.) ассоциируются с развитием генитальных кондилом и легкой степенью дисплазии шейки матки. Вирусы папилломы высокой степени онкогенного риска (ВПЧ 16 и 18 типов) обнаруживаются в 50–80% образцов умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки и в 90% рака шейки матки (табл. 1).

Клиническая картина. Остроконечные кондиломы с экзофитным ростом (классическая форма) вначале представляют собой маленькие плоские или сосочковые ограниченные узелки цвета нормальной кожи (или слизистой оболочки), которые постепенно превращаются в нитевидные разрастания значительной величины, напоминающие по внешнему виду петушиный гребень или цветную капусту. Между сосочковыми разрастаниями скапливается экссудат, поверхность становится влажной, появляется мацерация, блеск, болезненность, неприятный запах. Сосочки состоят из рыхлой

Таблица 1. Заболевания, вызванные различными типами ВПЧ

Заболевания и клинические проявления	Типы ВПЧ
<i>Поражения кожи:</i>	
Бородавки на подошве стопы (мозоли)	1, 2, 4
Обычные бородавки	2, 4, 26, 27, 29, 57
Плоские бородавки	3, 10, 28, 49
<i>Поражения слизистых оболочек половых органов:</i>	
Остроконечные кондиломы	6, 11, 42–44, 54
Сквамозные интраэпителиальные поражения (подобные поражения высокого риска могут быть предраковым состоянием)	6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 39, 40, 42, 43, 51, 52, 55, 57–59, 61, 62, 64, 67–70
Карцинома (рак шейки матки, гораздо реже встречающиеся раки вульвы, влагалища)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66, 68

соединительной ткани. Каждый сосочек покрыт утолщенным многослойным плоским эпителием, с признаками паракератоза, акантоза и гиперплазией клеток базального слоя. Отсутствует гиперкератоз, ядерный и клеточный полиморфизм [4].

Эндофитные ОК располагаются у женщин на шейке матки, гистологически подразделяются на плоские (интраэпителиальные) и инвертирующие формы. Плоские кондиломы располагаются в толще эпителия и практически не видны невооруженным взглядом. Точно диагностировать их можно только при выраженном ороговении или при сочетании их с классическими ОК.

Латентная папилломавирусная инфекция шейки матки, обусловленная ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 типов), сопровождается дисбиотическими состояниями влагалищной микрофлоры [5, 6].

У мужчин клинически выделяют:

- бородавчатый тип ОК (напоминает вульгарные бородавки, имеет красно-розовый или серо-белый цвет и мягкую консистенцию, локализация — тело и головка полового члена);
- гиперпластический тип, проявляется сливными высыпаниями, иногда плотными, серого цвета, напоминающими цветную капусту, поражает внутренний листок крайней плоти;
- “сидячий” (без ножки) тип, характерны множественные пигментированные или эритематозные высыпания на теле полового члена.

ОК аногенитальной локализации препятствуют нормальной половой жизни, вызывая болевые ощущения, невротические расстройства, беспокойство относительно возможности иметь детей и риска развития рака.

К ВПЧ-индуцированным опухолям полового члена относят также гигантскую кондилому Бушке-Левенштейна (ГКБЛ), болезнь Боуэна (ББ), эритроплазию Кейра (ЭК), бовеноидный папулез (БП) и плоскоклеточный рак полового члена (ПРПЧ). Выявлены онкогенные типы ВПЧ при новообразованиях полового члена [4]. Классификация заболеваний, вызываемых ВПЧ представлена в табл. 2.

ВПЧ-16 является главным фактором риска развития ПРПЧ. Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна у мужчин является редким заболеванием, поражает обычно головку полового члена и крайнюю плоть, иногда — ствол полового члена. Опухоль неуклонно прогрессирует, прорастает в подлежащие ткани и трансформируется в ПРПЧ.

Болезнь Боуэна или рак *in situ* — обычно локализуется в области ствола полового члена, в виде солитарного очага тускло-розового цвета с корками на поверхности, центр очага несколько запавший. Изъятие происходит при многолетнем течении, свидетельствует об инвазивном росте. Заболевание является интраэпителиальной неоплазией, распространяющейся на всю толщину слизистой. Возникает в возрасте 40–50 лет.

Эритроплазия Кейра гистологически идентична ББ, наблюдается у пожилых мужчин. Проявляется четко очерченной ярко-красной бляшкой с блестящей поверхностью. Обычная локализация — головка полового члена, внутренний листок крайней плоти, венечная борозда. Трансформируется в ПРПЧ в 20% случаев.

Бовеноидный папулез локализуется в области ствола полового члена, реже на головке, крайней плоти, уздечке и венечной борозде, проявляется папулезными элементами светло-коричневого цвета от нескольких миллиметров до крупных сливных бляшек с легким шелушением, плотноватой консистенции. БП возникает обычно в возрасте 25–35 лет.

Плоскоклеточный рак полового члена локализуется в области головки полового члена, крайней плоти, венечной борозды. Клинически варьирует от слегка приподнятого и уплотненного очага гиперемии с наличием бородавчатых наслоений до распространенного рака с явлением местной деструкции вплоть до самопроизвольной ампутации полового члена. Доля ПРПЧ в структуре онкологической летальности составляет 1–2%.

Лабораторная диагностика ВПЧ-инфекции проводится на основании сбора анамнеза и физического исследования. При поражении влагалища и шейки матки незаменима кольпоскопия.

Таблица 2. Классификация заболеваний, вызываемых ВПЧ

Тип ВПЧ	Диагноз
6, 11	ОК, ГКБЛ, БП, ББ
16, 18	БП, ББ, ПРПЧ
31, 33, 35, 38, 39, 40, 51–55	БП, ББ
42, 43, 44	ОК, БП, ББ

Цитологическое исследование мазков из шейки матки позволяет выявить койлоцитоз (койлоциты являются специфическими клетками — деструктивно измененными эпителиоцитами с резко пониженным метаболизмом) [4, 7–9]. При атипичных высыпаниях или упорном течении показана биопсия. Самые чувствительные и специфичные методы диагностики, позволяющие определить тип вируса папилломы человека — ПЦР и метод иммуносорбции гибридной ДНК.

Дифференциальная диагностика при ОК проводится с фиброэпителиальным полипом, множественными сиригомами, множественными кистами сальных желез, жемчужными папулами полового члена, меланоцитарными невусами, контагиозным моллюском, себорейным кератозом, красным плоским лишаем, широкими кондиломами, при плоских папулезных бородавках — с псориазом, себорейным дерматитом, цирцинарным баланитом, болезнью Боуэна, эритроплазией Кейра, плоскоклеточным раком [3].

Так, как количество вируса находится в четкой связи с состоянием иммунитета кожи и слизистых — чем выше активность иммунной системы, тем меньше количество вируса содержится в них, то лечение ВПЧ заболеваний должно подразумевать не только разрушение опухолей, но и коррекцию общего и местного иммунного статуса, устранение факторов, способствующих их развитию. Высокая частота рецидивов (25–30% в течение 3 месяцев после удаления) является большой проблемой в лечении проявлений ВПЧ-инфекции, не зависит от выбора метода деструктивной терапии. Сочетание с другими инфекциями, передаваемыми половым путем, существенно усугубляет течение аногенитальной папилломавирусной инфекции и способствует рецидивированию ОК [9].

На сегодняшний день к физическим деструктивным методам лечения относятся: плазменная коагуляция, криотерапия, лазеротерапия, радиоволновая терапия, электро-хирургические методы. Среди химических деструктивных методов лечения выделяют обработку следующими деструктивными средствами: Солкодерм, Колломак, Ферезол и др. Среди цитотоксических препаратов выделяют: Колхамин, Подофиллин, Подофиллотоксин и др. Используются также противовирусные препараты: Интерферон (ИФН), Интрон-А, Неовир, Линимент циклоферона 5%, Циклоферон, Лейкинферон. Неспецифическая терапия включает применения витаминов В, С, Е, D, десенсибилизирующих средств, адаптогенов (лимонника и других), синтетических

иммуномодуляторов (пентоксила, левамизола), озонотерапию.

Возможность реактивации инфекции обуславливает необходимость комбинированного применения деструкции видимых проявлений и противовирусных препаратов с иммуномодулирующей активностью [4, 9]. К противовирусным препаратам с иммуномодулирующими свойствами относят: Липоцид, Изопринозин, Панавир, Деринат, Гепон, Иммуномакс, Эпиген-интим, Глутоксим и др. Рекомендуется половой покой в период приема лекарственных препаратов и барьерная контрацепция в течение 6 месяцев после окончания терапии. К сожалению, частота рецидивов, являющаяся главным показателем эффективности лечения, остается достаточно высокой.

Наш опыт свидетельствует об успешном применении препарата Панавир в комплексной терапии остроконечных кондилом у 30 пациентов. По результатам проведенных наблюдений зафиксировано отсутствие рецидивов остроконечных кондилом аногенитальной области через 6 месяцев у 92,5% пациентов при комбинированном применении криотерапии и препарата Панавир; увеличение межрецидивного периода в 3,6 раза (от 2 до 6 месяцев) по сравнению с группой пациентов (контрольная группа, n=30), которым применялась монотерапия различными деструктивными методами.

Выводы.

Следует отметить эффективное применение препарата Панавир, который обладает этиотропным и иммуномодулирующим действием. Активной субстанцией Панавира является растительный полисахарид, полученный из растения *Solanum tuberosum* и относящийся к классу высокомолекулярных гексозных гликозидов сложного строения: глюкоза (38,5%), галактоза (14,5%), рамноза (9%), манноза (2,5%), ксилоза (1,5%), уроновые кислоты (3,5%).

Перспектива дальнейших исследований.

В связи с резким повышением заболеваемости, высокой контагиозностью, риском увеличения числа случаев патологии шейки матки среди молодых, сексуально активных женщин и мужчин, ухудшением репродуктивного здоровья населения, ВПЧ-инфекция является актуальной медицинской, социальной и экономической проблемой и требует дальнейшего постоянного поиска эффективных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баткаев Э.А. Вирусные заболевания кожи и слизистых. Учебное пособие / Э.А. Баткаев, В.Я. Кицак, И.М. Корсунская [и др.] — М.: Пульс, 2001. — 60 с.
2. Биткина О.А. Заболевания, вызываемые вирусом папилломы человека: Учебное пособие для врачей / О.А. Биткина, Р.Д. Овсянникова. — Москва: Медицинская книга, 2004. — 40 с.
3. Васильев М.М. Современные аспекты папилломавирусной инфекции урогенитального тракта (Клиника, диагностика, лечения) / М.М. Васильев, И.И. Богатырева, Л.К. Котова [и др.] — ЦНИКВИ МЗ РФ Москва. — 2004 — 158 с.
4. Киселев В.И. Исследование специфической активности индол-3-карбинола в отношении клеток, инфицированных вирусом папилломы человека / В.И. Киселев, О.И. Киселев, Е.С. Северин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии — 2003. — Вып. 4. — С. 28–32.
5. Киселев В.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы / В.И. Киселев, О.И. Киселев // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2. — № 4. — С. 31–38.
6. Молочков В.А. Папилломавирусы и новообразования полового члена / В.А. Молочков // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2000. — № 1. — С. 4–9.
7. Koutsky L.A. Genital human papillomavirus. In: Sexual Transmitted Diseases / L.A. Koutsky, N.B. Kiviar, Ed. K.K. Holmes [et al.] // 3-rd Mc.Growhill, New York. — 1999. — P. 347–360.
8. Marie C. Bell. Placebo-controlled trail of indol-3-carbinol in the treatment of CIN / Marie C.Bell, Peg Crowley-Nowick [et al.] // J. Gynecologic Oncology. — 2000. — Vol. 78. — P. 123–129.
9. Syrjanen K.J. Long-term consequences of genital HPV infections in women / K.J. Syrjanen // Ann.Med. — 1992. — Vol. 24. — P. 233–245.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАПІЛОМАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ ТА ЇЇ ЛІКУВАННЯ

Т.В. Святенко¹, М.А. Ніколайчук¹, А.К. Левін², Ю.В. Найденова², Н.Д. Гетало², Н.В. Михайлец³

¹Дніпропетровська медична академія

²Дніпропетровський обласний шкірно-венерологічний диспансер

³17-а міська клінічна лікарня, Дніпропетровськ

У роботі представлені дані літератури про етіологію, епідеміологію, клініку і лікування папіломавірусної інфекції, а також результати власних досліджень про застосування препарату Панавір в лікуванні гострокінцевих кондилом.

Ключові слова: вірус папіломи людини, папіломавірусна інфекція.

MODERN CONCEPTS OF HPV INFECTION AND ITS TREATMENT

T.V. Svyatenko¹, M.A. Nikolaychuk¹, A.K. Levin², Yu.V. Naydenova², N.D. Getalo², N.V. Mikhailets³

¹Dnepropetrovsk Medical Academy

²Dnipropetrovsk regional Venereal Diseases Dispensary

³17 th Clinical Hospital, Dnipropetrovsk

Literature dates about the etiology, epidemiology, clinical manifestations and treatment of human papillomavirus infection, and results of own researches, about use "Panavir" in the treatment of genital warts is presents.

Key words: human papilloma virus (HPV), papillomavirus infection.

Рецензент: д. мед. н., професор В.Ф. Марієвський