

Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления

Ключарева С.В., Лялина Л.В., Данилов С.И., Каткявичене Е.В.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова, кафедра дерматовенерологии (зав. – проф.С.И.Данилов),
СПбНИИЭМ им. Пастера

Даны клинико-эпидемиологические обоснования необходимости проведения скрининга на наличие вирусов папилломы человека, что особенно актуально в связи с выявленной тенденцией к росту заболеваемости вирусозависимыми злокачественными опухолями и смещением на более молодые возрастные группы заболеваемости раком шейки. Доказана необходимость своевременного комплексного лечения папилломавирусной инфекции: сочетание лазерной деструкции с местной иммунотерапией.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирусы папилломы человека, лазерная деструкция, местная иммунотерапия.

Проблема профилактики злокачественных новообразований имеет важнейшее медико-социальное значение. Среди множества факторов, способствующих развитию злокачественных опухолей, в последние десятилетия существенное место занимают вирусные инфекции. [1, 3, 13, 14] В структуре онкологической заболеваемости населения Санкт-Петербурга в 2003г. вирусозависимые опухоли, т.е. новообразования, имеющие повышенный или высокий риск развития при наличии хронической вирусной инфекции, диагностированы у 37,5% мужчин и 36,6% женщин. [9]

В настоящее время в этиопатогенезе рака шейки матки (РШМ) (99,7%) ведущая роль отводится вирусам папилломы человека (ВПЧ/HPV), фактически установлено их значение в развитии рака вульвы, влагалища, полового члена, предстательной железы, яичка, анальной области, гортани и ротовой полости, кожи (10% - 30%) [2, 6, 15] Применение современных молекулярно-генетических методов исследования позволяет дифференцировать около 100 типов ВПЧ, разделив их по степени онкогенного риска и определить высокую канцерогенную активность ВПЧ 16, 18, 45-го типов. [5, 7, 16, 17]

Общеизвестно, что в Российской Федерации заболеваемость раком шейки матки (РШМ) в последние годы неуклонно растет, что является свидетельством недостаточной эффективности проводимых в этом отношении профилактических мероприятий. [4, 8]

Таким образом, высокая распространенность ПВИ среди населения, при отсутствии в Российской Федерации организованной системы скрининга на наличие ВПЧ обуславливает актуальность мероприятий, направленных на своевременную диагностику и лечение данных заболеваний.

Кроме того, ПВИ (за исключением аногенитальных (венерических) бородавок), не включена в перечень инфекций, подлежащих обязательной государственной регистрации и учету, что создает дополнительные трудности в проведении целенаправленных мер профилактики ее как таковой, так и ассоциированных с ней злокачественных новообразований.

Целью нашей работы являлась разработка принципов организации скрининговых исследований, направленных на активное раннее выявление онкогенных ВПЧ, создание комплексной системы мероприятий по лечению ПВИ для предупреждения ее распространения в популяции, как мера профилактики вирусозависимых злокачественных новообразований.

В рамках данной программы были поставлены и нашли свое решение следующие задачи:

- изучена распространенность и этиологическая структура папилломавирусной микст-инфекции (частота сочетания ВПЧ с другими вирусами, хламидиями, иными микроорганизмами) для определения их роли в канцерогенезе, а также разработки дополнительных мер комплексной терапии и профилактики.
- налажена работа, направленная на активное раннее выявление злокачественных новообразований, ассоциированных с ПВИ, (с последующим подтверждением диагноза в установленном порядке);

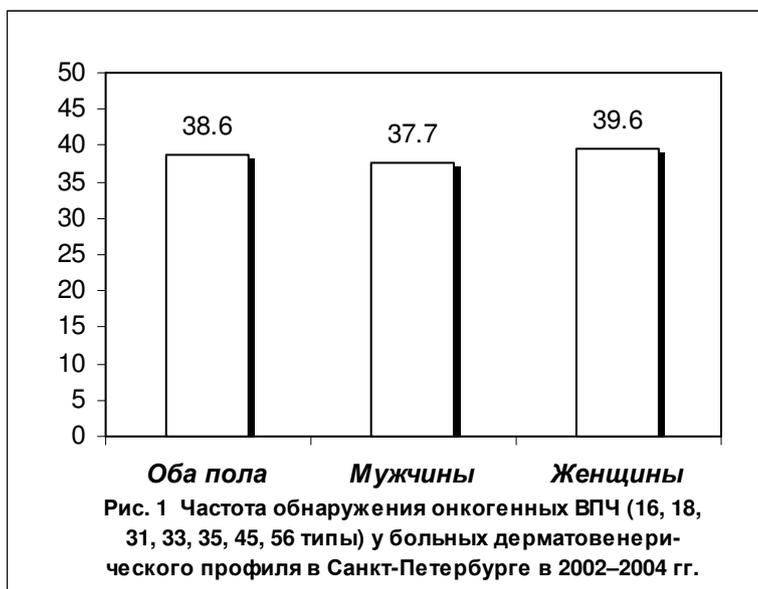
- проведено обследование значительных по численности контингентов лиц женского и мужского пола для выявления бессимптомных и манифестных форм ПВИ.
- проведено обследование по эпидемическим показаниям лиц, соприкасавшихся с больным ПВИ или носителем онкогенных ВПЧ;
- разработаны меры контроля эффективности лечения ПВИ.

Так, удалось установить, что распространенность онкогенных ВПЧ среди населения Санкт-Петербурга крайне высока, о чем свидетельствует факт обнаружения их более чем у 1/3 и у больных дерматовенерического профиля (рис.1).

На большинстве территорий Северо - Западного Федерального округа (СЗФО) заболеваемость раком шейки матки (РШМ) в последние годы обнаруживает характерную для всей нашей страны в целом тенденцию к росту, что так же является наглядной иллюстрацией неэффективности профилактики и лечения данного заболевания в данном регионе (рис.2).

Установлено, что важнейшей особенностью РШМ, на территориях СЗФО, является смещение заболеваемости на более молодые возрастные группы женского населения, существенный рост показателей заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста, выявление случаев заболевания в возрасте 15-19 лет.

ВПЧ 16 типа среди больных РШМ в Санкт-Петербурге выявляется у 68,3%, ВПЧ 18 типа – у 11,7%, сочетание ВПЧ 16 и 18 типов (вирусы высокого онкогенного риска) - у 16,7% (табл. 1).



Патология	Показатель	Количество обследованных больных	Количество больных с обнаружением вирусов		
			HPV 16	HPV 18	HPV 16 + HPV 18
РШМ	Абс. число	60	41	7	10
	% ± m	100	68,3 ± 6,0	11,7 ± 4,1	16,7 ± 4,8
Ca in situ	Абс. число	44	31	7	3
	% ± m	100	70,5 ± 6,8	15,9 ± 5,5	6,8 ± 3,7
CIN I, II, III	Абс. число	61	33	12	-
	% ± m	100	54,1 ± 6,4	19,7 ± 5,1	-
PTM	Абс. число	44	22	20	-
	% ± m	100	50,0 ± 7,5	45,5 ± 7,5	-
Всего	Абс. число	209	127	46	13
	% ± m	100	60,8 ± 3,4	22,0 ± 2,9	6,2 ± 1,7

Табл.1 Частота обнаружения вирусов папилломы человека 16 и 18 типов у больных с онкогинекологической патологией в Санкт-Петербурге в 1999 – 2002 г.

Среди больных дерматовенерологического профиля 20–29 лет онкогенные ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 45 и 56-го типов выявляются у 58,7%. При обследовании на носительство ВПЧ женщин репродуктивного возраста, не имеющих онкологических заболеваний, папилломавирусная микстинфекция (ассоциация ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска) установлена у 37,1%. Нередким является сочетание онкогенных ВПЧ с гонореей, сифилисом, трихомонозом, вирусами герпеса (DGU) 1-го и 2-го типов, цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна-Барр, хламидиями, уреаплазмами, микоплазмами (рис.3).

В результате проведенных исследований удалось доказать, что в качестве методов генодиагностики ПВИ в системе скрининга ДНК ВПЧ могут быть использованы:

- полимеразная цепная реакция (ПЦР), применяемая для обнаружения ДНК ВПЧ и определения типа вируса;
- различные варианты гибридизации нуклеиновых кислот со специфическими зондами и последующим выявлением ДНК ВПЧ с помощью моноклональных антител к ДНК:РНК комплексу.



Рис. 2 Уровень заболеваемости раком шейки матки и анагенитальными бородавками на территориях Северо-Западного Федерального округа России в 1991 – 2004 г.

Так, в одном из крупных стационаров Санкт-Петербурга – Государственной медицинской академии (СПбГМА) им. И.И.Мечникова определение ВПЧ в соскобах эпителия из цервикального канала женщин репродуктивного возраста, не имеющих злокачественных новообразований, проводили в два этапа. Детекцию ДНК ВПЧ осуществляли методом ПЦР с праймерами MY 09 (мечен биотином) и MY 11 по методу Bauer H. и Manos M. (1993). Последующее типирование амплифицированного MY 09/11 фрагмента генома ВПЧ выполняли с помощью метода обратной дот-блот гибридизации и рестрикционного анализа. Меченный биотином амплифицированный фрагмент ДНК ВПЧ гибридизовали с типоспецифическими олигонуклеотидными зондами, нанесенными на нейлоновую мембрану. Результаты оценивали по наличию цветной ферментативной реакции. Применение данной технологии позволяло осуществить



Рис. 3. Структура генотипов вируса папилломы человека, обнаруженного в материале из цервикального канала у женщин, не имеющих онкологических заболеваний, в Санкт-Петербурге в 2002 – 2003 гг.

генотипирование 17 типов ВПЧ высокого онкогенного риска и 10 типов ВПЧ низкого онкогенного риска.

Результаты этих исследований позволяют считать, что у женщин старше 30 лет положительная реакция на наличие генотипов ВПЧ высокой степени онкогенности свидетельствует о вероятной персистенции ВПЧ. При определенных данных цитологического исследования, кольпоскопии и биопсии это означает, что женщина имеет высокий риск развития онкопатологии шейки матки и нуждается в специальной превентивной терапии.

Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в различных учреждениях СЗФО в течение ряда лет, показали, что в систему скрининга на наличие онкогенных ВПЧ должны быть включены следующие контингенты:

- все женщины и мужчины в возрасте от 18 до 65 лет, ведущие активную сексуальную жизнь, (по показаниям могут быть обследованы подростки 15-17 летнего возраста);
- больные сексуально-трансмиссивными и венерическими заболеваниями, больные с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нижних мочевых путей;
- больные гинекологического профиля;
- больные урологического профиля;
- больные с онкогинекологической патологией;
- беременные.

Учитывая частоту ассоциаций ВПЧ с другими микроорганизмами, играющими определенную роль в злокачественной трансформации клеток эпителия и требующими более широкого спектра терапевтических и противоэпидемических мероприятий, целесообразно одновременно с обследованием на ВПЧ проводить обследование на наличие вируса простого герпеса (HSV), цитомегаловируса (СМУ), вируса Эпштейна – Барр (EBV), *S.trachomatis*, *U.urealyticum*, biovar 2, *M. hominis*.

Кратность обследования зависит от результатов предыдущих лабораторных исследований, характера клинических проявлений заболевания и сексуального анамнеза. Лицам, у которых обнаружены ВПЧ, либо имеется сочетание различных типов онкогенных ВПЧ или их ассоциация с другими микроорганизмами, обладающими канцерогенным потенциалом, а также при наличии патологического процесса (результат пролиферативного или трансформирующего воздействия ВПЧ) целесообразно ежегодное обследование. Больные дерматовенерологического профиля, имеющие более одного полового партнера или не имеющие постоянного полового партнера, по усмотрению врача также включаются в перечень контингентов для обследования 1 раз в год. Лица с отрицательными результатами предыдущих лабораторных исследований могут быть обследованы 1 раз в 3 года.

Клинические проявления папилломавирусной инфекции и оценка эффективности терапии.

Особенностью ПВИ является большое разнообразие клинических проявлений, основными из которых являются:

- поражение урогенитального тракта (остроконечные кондиломы, дисплазия эпителия шейки матки, вульвы, влагалища, полового члена, злокачественные новообразования органов репродуктивной системы);
- поражение кожи (вульгарные и плоские бородавки, бовеноидный папулез, кератоакантома, злокачественные новообразования кожи);
- поражение гортани и полости рта (папилломатоз гортани, злокачественные новообразования гортани и полости рта);
- бессимптомная инфекция.

Лечение

Лечение ПВИ, несмотря на значительный арсенал средств и методов ее терапии, остается трудной задачей. Это объясняется тем, что при ПВИ, равно как и при прочих заболеваниях, обусловленных длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния различной степени тяжести. Однако, клинические особенности течения ПВИ предоставляют возможность, помимо применения препаратов системной иммунокоррекции, включать в схемы ее терапии местные патогенетические средства и использовать методы инвазивного лечения, облегчающие состояние пациентов и увеличивающие темпы их реабилитации. [10 – 12] В связи с этим, оптимальной тактикой лечения ПВИ представляется следующая схема комбинированной терапии: 1) ликвидация папиллома-

тозных очагов (химио-, криодеструкция, электрокоагуляция; лазерная эксцизия); 2) местная противовирусная терапия; 3) системная иммунокоррекция.

Лучшим вариантом инвазивного лечения ПВИ, по нашим наблюдениям, является метод высокоэнергетической лазерной терапии (ВЭЛТ), обеспечиваемый посредством высокоинтенсивного лазерного излучения (ВЭЛИ) с использованием лазеров на парах меди («Яхрома-Мед») и CO₂ («Ланцет»). Их преимущества наиболее ощутимы при ликвидации новообразований сложной локализации (шейка матки, уретра, полость рта, гортань), когда вмешательство должно быть проведено с максимальной точностью и деликатностью, но не в ущерб радикальности. Соблюдение этих условий реализуется возможностью изменения режимов лазерирования (абляционный и субабляционные режимы) непосредственно в ходе операции, благодаря чему можно работать на «сухом поле» и маневрировать объемом вмешательства интраоперационно. ВЭЛИ позволяет бескровно удалять патологические ткани. Максимальная точность, минимальная болезненность и атравматичность вмешательства обеспечивает быстрое заживление послеоперационной раны. Кроме того сопутствующий ВЭЛИ термический эффект обладают достаточно выраженным бактерицидным действием и снижает микробную инвазию в ране, что может играть решающую роль при выборе того или иного способа оперативного вмешательства. Фотохимические реакции, возникающие при проникновении в глубокие слои кожи тканей квантов света приводят к активации клеточных элементов и стимуляции пролиферативных процессов в лазерной ране, ускоряя процесс ее заживления.

Составным элементом местной противовирусной терапии являются мероприятия, способствующие скорейшей эпителизации раневой поверхности. Обычно, после операции рана обрабатывается различными эпителизирующими и антисептическими составами на гелевой основе. Существует огромное количество различных эпителизирующих средств: спрей «Пантенол», метилурациловая мазь, гель «Актовегин», мазь «Солкосерил» и т.д. Однако результаты их использования не всегда удовлетворительны.

Альтернативным средством, значительно сокращающим сроки эпителизации эрозивных послеоперационных очагов является раствор «Куриозин». Сочетание гиалуроновой кислоты и цинка, входящих в состав данного препарата, обеспечивает выраженное регенерирующее, антимикробное и противовоспалительное действие. При нанесении его на участки эрозий в дозе 1 капля на 1 см² начало эпителизации с исчезновением субъективных ощущений отмечается на 4–5 сутки с полным заживлением очагов поражения на 9–10-е сутки. В сравнении с традиционной противовоспалительной терапией, при которой субъективные ощущения (болезненность, зуд) сохраняются до 9-10 сут, а эпителизация эрозий может затягиваться до 3-4 недель, лечение эрозий «Куриозином» более перспективно. Наблюдение в периоде репарации показывает, что полное восстановление кожного покрова происходит за 3–5 сут при размере дефекта от 0,2 до 1 см².

Общепринятым в мировой практике методом противорецидивной антивирусной терапией является местное применение интерфероновых препаратов в области деструкции патологического очага в течение одного месяца и более. Перспективным в этом смысле оказывается спрей «Эпиген-интим». Основа этого препарата – глицирризиновая кислота, которая обладает противовоспалительным (активация клеточных стероидных рецепторов, инактивация 11-бета-гидроксистерон-дегидрогеназы), антиаллергическим (подавление простагландинов E₂), антибактериальным, стимулирующим регенерацию эпителия кожи и слизистых, иммуностимулирующим эффектами и интерфероновой активностью. Кроме того, он не оказывает эмбриотоксического и тератогенного эффекта.

В лазерном центре СПбГМА им. И.И.Мечникова была проведена сравнительная оценка эффективности монотерапии и комбинированного лечения ПВИ у 152 женщин (возраст 25 – 37 лет), при локализации опухолевых элементов в области наружных гениталий.

В 1-ой группе (n=52) составили пациентки, в лечении которых использовался только метод лазеротерапии; во 2-ой (n=46) – комбинированное лечение: лазеротерапия + системная иммунокоррекция (Иммуномакс 200 ЕД). Иммуномакс вводили парентерально однократно в 1, 2, 4, 6, 8, 10 сутки после операции; в 3-й (n=54) – помимо лазерной деструкции опухолевых очагов и Иммуномакса (по выше описанной схеме), назначили местное лечение спреем «Эпиген-интим» (5 раз в сутки в течение 10 суток).

Группы больных	Количество рецидивов									
	Через 1 мес		Через 3 мес.		Через 6 мес.		Через 12 мес.		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (n=52)	3	5,8	4	7,7	5	9,6	6	11,5	18	34,6
II (n=46)	2	4,3	2	4,3	3	6,5	3	6,5	10	21,7
III (n=54)	1	1,9	1	1,9	2	3,7	2	3,7	6	11,1

Табл.2. Сравнительная эффективность различных схем терапии ПВИ (по результатам послеоперационного диспансерного наблюдения)

Эффективность терапии оценивали следующим образом:

- сопоставление результатов обследования на ВПЧ до начала лечения и через месяц после окончания курса лечения;
- оценка сроков разрешения клинических проявлений ПВИ у больных, получавших разные препараты и схемы терапии;
- анализ частоты рецидивов после лечения;
- определение влияния терапии на показатели иммунного статуса пациенток.

Наиболее показательными оказались результаты сравнения эффективности различных вариантов терапии ПВИ по критерию «частота рецидивов после лечения» (табл. 2)

Вполне очевидно, что комбинированное лечение с использованием метода ВЭЛТ, системной и местной терапии значительно снижает риск возникновения клинически определяемого рецидива ПВИ.

Отмеченная отрицательная тенденция к увеличению частоты рецидивирования прямо пропорционально продолжительности периода, прошедшего с момента операции определяет режим диспансерного наблюдения:

- ежемесячный осмотр в течение первого полугодия;
- ежеквартальный в течение последующего года;
- ежегодный на протяжении 5–7 лет.

Заметим, что лечение беременных желательно проводить на ранних сроках беременности, с применением только ВЭЛТ в сочетании с наружной терапией спреем «Эигена-интим».

Заключение

Основные направления профилактики и первичных противоэпидемических мероприятий в очагах ПВИ:

- организация скрининга на наличие ВПЧ и введение государственной регистрации ПВИ являются стимулом и начальным этапом для проведения целенаправленных противоэпидемических мероприятий, развития единой системы эпидемиологического надзора и профилактики этой инфекции и ассоциированных с ней неоплазий.
- при обнаружении ВПЧ высокого онкогенного риска необходимо информировать пациентов о всех возможных опасных исходах данной инфекции, необходимости специфического лечения и систематического обследования для контроля эффективности терапии и предупреждения хронизации процесса.
- сбор эпидемиологического анамнеза предполагающий определение возможного источника и путей распространения инфекции, а также соприкасавшихся с данным пациентом лиц, которые нуждаются в клиническом и лабораторном обследовании; с учётом длительного инкубационного периода и многообразия путей передачи ПВИ, эпидемиологическая диагностика в очагах этой инфекции представляет большие трудности; результаты исследований, показавшие высокую частоту обнаружения онкогенных ВПЧ в материале из цервикального канала, сочетания ПВИ с другими СТЗ, а также достоверно более высокую зараженность лиц, ведущих беспорядочную половую жизнь, свидетельствуют о существенной роли полового пути заражения; работа с такими пациентами требует соблюдения конфиденциальности.
- в учреждениях, работающих с больными ПВИ и носителями ВПЧ, а также в очагах по месту жительства источников инфекции необходимо соблюдать строгий дезинфекционный режим и личную гигиену.
- оптимальной тактикой лечения ПВИ является комбинированная терапия, включающая ликвидацию папилломатозных очагов методом ВЭЛТ, системную иммунокоррекцию и местные противовирусные препараты.

Список литературы

1. Биткина О.А., Овсянникова Р.Д. Заболевания, вызываемые вирусом папилломы человека. Пособие для врачей / Н.К. Никулина // Н.Новгород.: НГМА., 2004. – 36 с.
2. Гуменюк Е.Г. Роль вируса папилломы человека в возникновении гинекологической и онкологической патологии // Метод. рекомендации. – СПб., 2001. – 6 с.
3. Дмитриев Г.А., Кисилев В.И., Латыпова М.Ф. и др. Проблема ранней диагностики папилломавирусной инфекции // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 1. – С. 38 – 43.
4. Евстегнеева Н.П., Кубанов А.А., Гомберг М.А. Организация специализированной помощи пациентам с генитальной папилломавирусной инфекцией // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 1. – С. 7 – 16.
5. Кубанов А.А. Факторы риска инфицирования вирусом папилломы человека и молекулярные механизмы злокачественной трансформации инфицированных тканей // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 3. – С. 21–24.
6. Кубанов А.А. Современные методы диагностики вируса папилломы человека // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 26 – 35.
7. Кунцевич Л.Д., Никулин Н.К., Шibaева Е.В. Частота выявления вируса папилломы человека различной онкогенности у больных остроконечными кондиломами // Росс журн. кож. и вен. болезней. – 2005. – № 2. – С. 49 – 53.
8. Лисянская А.С. Вирусологические и иммунологические методы в ранней диагностике рака шейки матки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2001. – 23 с.
9. 9 Лялина Л.В. Медицинские и социальные аспекты профилактики папилломавирусной инфекции и ассоциированных с ней злокачественных новообразований / Л.В. Лялина, А.А. Лыщев, Ю.Н. Филиппова и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2005. - № 3. С. 31 – 34.
10. Орлова О.О., Михина Е.А. Комплексное лечение генитальных кондилом // Фарматека. – 2004. – № 1. – С. 64 – 66.
11. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Комплексная терапия у пациентов с папилломавирусной инфекцией. Пособие для врачей. – М., 2004. – 10 с.
12. Сафронникова Н.Р. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции. Пособие для врачей / Н.Р. Сафронникова, В.М. Мерабшвили // - СПб.: Б.и.,2005. – 34 с.
13. Шайморданова Г.И., Савичева А.М., Максимов С.Я. Клинические проявления папилломавирусной инфекции гениталий у женщин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – № 2. – С. 14 – 19.
14. Cancer Research for Cancer Control // International Agency for Research on Cancer WHO. Lyon, 2001. – 35 p.
15. Harper D.M. Factors Affecting the Detection Rate of Human Papillomavirus / D.M. Harper, M.R. Longacre, W.W. Noll et al. // Ann. Fam. Med. – 2003. – Vol. 1, № 4. – P 221 – 227.
16. Hyacinthe M., Karl R., Coppola D. et al. Squamous-cell carcinoma of the pelvis in giant condyloma acuminatum use of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection: report of a case // Dis. Colon. Rectum. – 1998. – № 41. – P. 1450 – 53.
17. Sano T., Oyama T., Kashiwabara K et al. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions // Am. J. Pathol. – 1998. – № 153. – P. 1741 – 48.