

А. Ю. Родин, Е. А. Сердюкова, С. Н. Щава

Кафедра дерматовенерологии ВолгГМУ

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

УДК 616.5-006.52-08

В статье представлены данные об эпидемиологии инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, описаны основные моменты патогенеза, клинико-морфологические особенности, а также современные методы диагностики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: инфекция, вызванная папилломой человека, бородавки, остроконечные кондиломы, лечение.

A. Y. Rodin, E. A. Serdjukova, S. N. Chava

THE PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HIV-INFECTION OF SKIN AND MUCOSA

The paper presents data on the epidemiology on HIV-infection, outlines the main points of its pathogenesis, clinical and morphological features, the contemporary methods of diagnosis and treatment of this condition.

Key words: HIV-infection, warts, pointed condylomas, treatment.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) человека является актуальной проблемой современной дерматологии, что связано с резким ростом заболеваемости [5]. По распространенности ПВИ превосходит все остальные инфекции, передаваемые половым путем. В мире более половины лиц, живущих половой жизнью, инфицированы вирусом папилломы человека (ВПЧ). Причем риск инфицирования ВПЧ четко ассоциируется с количеством половых партнеров в течение жизни как для мужчин, так и для женщин. По имеющимся эпидемиологическим сведениям, встречаемость ПВИ среди женщин различных этнико-географических регионов варьирует от 5 до 40 % [10—12]. В США, несмотря на высокий социально-экономический уровень жизни, частота ПВИ составляет 20 % [12]. В Санкт-Петербурге встречаемость ПВИ составила 29 % [9]. Известно, что почти 8 % здорового населения выделяют с мочой ВПЧ типа 16, а среди женщин гинекологических клиник этот показатель составляет 49 % [3]. Проявлением актуальности являются также: высокий онкогенный потенциал возбудителя, значительная контагиозность. В настоящий момент инфицированность ВПЧ лиц биологически активного возраста составляет 20—60 % [4]. У пациенток с раком шейки матки чаще всего обнаруживается вирус папилломы человека типа 16. Следующим по частоте является ВПЧ типа 18. На долю этих вирусов приходится около 50 % общего числа ВПЧ [7]. ВПЧ является причиной рака у 20 % женщин и 10 % мужчин [1].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ основных вопросов этиологии, патогенеза, клинической картины ВПЧ-инфекции, а также современных методов лабораторной диагностики и лечения.

Вирус папилломы человека относится к семейству паповирусов. Это ДНК-содержащий двухцепочечный самый маленький вирус [7]. В организме человека существует в эписомальной (свободной) и интегрированной форме. Являясь внутриклеточным паразитом, вирус может внедряться в геном хозяина. При интеграции ВПЧ происходит ее контроль над клеточным генетическим материалом для ВПЧ-кодированных белков (Е6 и Е7), вирусные частицы при этом не производятся, возникает непродуктивная ПВИ, которая оказывает трансформирующее действие на эпителий, что проявляется развитием неопластических процессов. Эписомальная форма ВПЧ характеризуется продуктивной ПВИ, при которой продуцируются неповрежденные вирусные частицы. Результатом этого являются бородавки, папилломы, кондиломы.

Нередко присутствие ПВИ клинически не проявляется, хотя вирус «присутствует» и легко передается половому партнеру. ВПЧ характеризуется необычным и сложным циклом развития, что затрудняет разработку эффективных методов лечения. ПВИ поражает исключительно эпителиальные клетки. Репликация вируса происходит в базальном слое, а экспрессия белков и сборка вирусов — в дифференцирующихся клетках шиповатого и зернистого слоев.

Особенностью инфекции является не локальный, а региональный характер поражения. Еще одна

особенность — возможность латентной инфекции. Вирус может находиться внутриклеточно в неактивном состоянии до или после перенесенной активной инфекции. ДНК вирусов можно выявить во внешне нормальном эпидермисе спустя месяцы и годы после разрешения высыпаний.

Мощный клеточный ответ вызывает разрешение высыпаний, поэтому при нормальном иммунитете рецидивы маловероятны. Напротив, при иммуносупрессивной терапии или ВИЧ-инфекции риск рецидивов значительно увеличивается.

Важную роль в активности ВПЧ играют половые гормоны. Выявленные во время беременности признаки ПВИ исчезают (или клинически не определяются) после родов либо значительно уменьшаются.

В настоящее время известно около 100 видов ВПЧ и, как минимум, 35 поражают кожу и слизистые оболочки половых органов. Так, ежегодно в мире регистрируется 0,5 млн женщин, заболевших ВПЧ-обусловленным раком шейки матки, а заболеваемость ВПЧ-обусловленным раком прямой кишки за 25 лет выросла в 2 раза.

Морфологические разновидности ВПЧ коррелируются с клиническими проявлениями [2]: ВПЧ типа 1 — вызывает подошвенные бородавки, ВПЧ типа 2 — вульгарные бородавки, ВПЧ типа 3 — причина плоских бородавок, ВПЧ типа 4 — причина верруциформной эпидермодисплазии Левандовского-Лютца, ВПЧ типа 5, 6, 11 являются предположительно причиной остроконечных кондилом, ВПЧ типа 33, 35, 39, 40, 43, 51, 56, 58 имеют средний онкогенный риск, ВПЧ типа 16, 18 — высокоонкогенные, вызывают рак шейки матки.

Инкубационный период колеблется от 3 недель до 9 месяцев [5], иногда до нескольких лет. Заболевание протекает как бы стадийно. Транзиторная фаза характеризуется довольно быстрой элиминацией вируса и, как правило, не требует терапевтического вмешательства и заканчивается спонтанным излечением. Однако примерно в 10 % случаев инфекция приобретает хронический характер. Интегральная стадия в подавляющем большинстве случаев приводит к малигнизации эпителиальных клеток и опухолевому перерождению тканей. Единственным известным онкомаркером этого процесса является появление в цервикальных пробах белка E7.

Бородавки — заболевания кожи и слизистых оболочек, вызываемые ВПЧ. Различают вульгарные, плоские, подошвенные бородавки и остроконечные кондиломы (ОК). Заболевание контагиозное, могут быть вспышки болезни в семье, детских коллективах, у половых партнеров. Заражению способствуют микротравмы и мацерация кожи. Вульгарные и плоские бородавки свойственны, главным образом, детскому и юношескому возрасту. ОК встречаются с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин, живущих активной половой жизнью. Вирус может передаваться при прямом и непрямом кон-

тактах. При ОК, как правило, поражается не ограниченный участок, а большие участки кожи и слизистых: половые органы, паховая область, промежность, перианальная область.

Вульгарные бородавки представляют собой округлые невоспалительные папулы величиной от булавочной головки до горошины с неровной, ороговевшей шероховатой поверхностью, цвета нормальной кожи, грязно-серыми или желтовато-бурыми с излюбленной локализацией на тыльной поверхности кистей и пальцев, в околоногтевой зоне.

Плоские бородавки — невоспалительные папулы с гладкой поверхностью, незначительно возвышающиеся над уровнем кожи, величиной от булавочной головки до чечевицы, цвета нормальной кожи или красновато-желтые, или слегка синюшные, могут быть округлыми, многоугольными и неправильных очертаний. Характерно множественное высыпание элементов преимущественно на тыльной поверхности кистей, в области лучезапястных суставов и на лице.

Подошвенные бородавки отличаются резкой болезненностью, а по своему внешнему виду весьма напоминают мозоли, а также могут иметь вид ямки, на дне которой располагаются плотные пучки нитевидных сосочков, а края представлены валиком из роговых наслоений с преимущественной локализацией — на подошвах, пальцах стоп и околоногтевой области.

Верруциформная эпидермоплазия Левандовского-Лютца преимущественно располагается на коже щек, шеи, туловища, в области висков и представлена плоскими округлыми папулами до 2 см, покрытыми серовато-черной роговой массой.

Остроконечные кондиломы представляют собой маленькие бородавчатые новообразования, которые расположены на короткой ножке и по форме напоминают цветную капусту или петушиный гребень. Основание кондилом мягкое и свободное, не сращено с окружающими тканями, узелки телесного, бледно-розового или интенсивно-красного цвета склонны к мацерированию и изъязвлению. У мужчин ОК чаще всего располагаются в области уздечки или венечной борозды, а также на коже полового члена, реже в наружном отверстии мочеиспускательного канала, в области ануса. У женщин расположены чаще всего в области вульвы, у входа во влагалище, на больших и малых половых губах, реже на шейке матки, а также на промежности и вокруг ануса. На шейке матки кондиломы, сливаясь, образуют бляшки светло-желтого цвета и занимают всю поверхность отверстия матки. Течение заболевания хроническое, так как кондиломы в большинстве случаев не склонны к самопроизвольному исчезновению.

По классификации Хандсфилд Х., 2004 [8], среди ОК выделяют 4 клинических типа: 1) типичные, при которых поражаются влажные участки слизистых и кожи (преддверие влагалища, задний проход,

внутренний листок крайней плоти) нередко в виде цветной капусты; 2) гиперкератотические, покрыты роговыми наслоениями и чаще располагаются на ороговевающем эпителии (наружный листок крайней плоти, тело полового члена, мошонка, большие половые губы); 3) папулезные, которые по сравнению с гиперкератотическими лишены роговых наслоений и имеют гладкую поверхность; 4) плоские, проявляющиеся в виде пятен, которые почти не возвышаются над поверхностью кожи и их сложно заметить невооруженным глазом.

При типичных ОК в определении типа ВПЧ нет необходимости. Биопсия показана при гиперпигментированных и атипичных высыпаниях, неэффективности лечения, подозрении на рак и предраковые заболевания (бовеноидный папулез, гигантская кондилома Бушке-Левенштейна и др.).

Дифференциальный диагноз проводят с контактным моллюском, пигментным невусом, гемангиомой, широкими кондиломами, болезнью Фордайса или папулезным ожерельем полового члена у мужчин, микропапилломатозом половых губ у женщин.

Если выявляются экзофитные формы ОК, необходим осмотр полового партнера. Если у последнего проявлений болезни нет, необходимо предупредить о возможности заражения, хотя подавляющее большинство партнеров уже инфицировано, а заболевание находится в субклинической форме.

При наличии опухолевидных образований в аногенитальной области и инфицировании ВПЧ пациенты должны следовать тем же правилам, что и ВИЧ-инфицированные, а женщины, инфицированные ВПЧ 16 и 18 типов должны регулярно проходить профосмотры для выявления методом иммуноферментного анализа в цервикальных пробах онкобелка E7 (E6).

Методы диагностики ОК:

1. Клиническая картина.

2. В лабораторной диагностике применяют почти исключительно ДНК-методы. Основные категории лабораторных методов диагностики ПВИ: а) неамплификационные (Дот-блот, саузерн-блот гибридизация, гибридизация *in situ* на фильтре и в ткани); б) амплификационные (полимеразная цепная реакция (ПЦР), лигазная цепная реакция; в) сигнальные амплификационные (система гибридной ловушки — Digene Hybrid Capture System 11). Неамплификационные методы для определения ДНК ВПЧ в настоящее время с диагностической целью не используются. Среди амплификационных методов наибольшее распространение получила ПЦР-диагностика. Однако постановка ПЦР имеет большое количество ограничений, чтобы не получить ложноположительные результаты. Наиболее достоверные результаты в настоящее время дает система двойной генной ловушки, которая обеспечивает, как считается, абсолютную специфичность с количественным анализом.

3. Биопсия при атипичных формах, предраковых заболеваниях и неэффективном лечении.

4. Проба с 3%-й уксусной кислотой (после смазывания — серовато-белый цвет) для дифференциальной диагностики болезни Фордайса (папулезно-ожерелья полового члена).

В настоящее время не существует этиотропной терапии и практически отсутствует системное лечение. Однако ни при одном из используемых методов терапии не происходит полного разрешения ОК и элиминации вируса из организма. Частота рецидивов доходит до 20—30 %, однако рецидивы связаны не с реинфекцией, а реактивацией вируса.

С учетом высокой частоты рецидивов ПВИ необходима местная и общая терапия, которая проводится в основном интерферонами или индукторами интерферонов. При проведении общей терапии используют:

1. Лавомакс по 1 таблетке 1 раз 2 дня, затем по 1 таблетке через день, всего 20 таблеток.

2. Аллокин-альфа по 1 мл п/к, через день № 6.

3. Свечи «Виферон» детям по 150—300 мг 1 раз, в течение 5 дней, при остроконечных кондиломах по 1 млн 2 раза — 20 дней.

4. Свечи «Генферон» по 1 млн 2 раза — 20 дней.

5. Панавир 0,004 % по 5 мл ч/д № 3 и ч/2 дня № 2.

6. Циклоферон 12,5 % по 2 мл в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й день.

7. Индинол 200 мг по 2 капсулы в день 10—12 недель.

8. Адаптогены — элеутерококк, экстракт китайского лимонника, настойка аралии.

Лечение всех видов бородавок направлено на их деструкцию различными способами. Используют химические вещества, физические и цитотоксические методы. В качестве цитотоксических препаратов применяют: подофилотоксин (кондиллин), подофиллин, 5-фторурациловую мазь.

Подофилотоксин, 0,5%-й спиртовой раствор, применяется 2 раза в день в течение 3 дней в неделю, через 4—5 дней обработку можно повторить, максимум 5 недель. Общая площадь также не должна превышать 10 см², а объем — 0,5 мл. Подофилотоксин (кондиллин) не применяется для лечения бородавок перианальной области, влагалища и уретры, не показан при беременности и у детей в возрасте до 12 лет.

Подофиллина 10—25%-й раствор в сочетании с настойкой бензоина рекомендуется применять 1 раз в неделю (смывается через 4—6 часов), в течение 5 недель. Чтобы избежать токсичности, рекомендуют ограничить применение 0,5 мл препарата или площадью 10 см² на процедуру. Не рекомендуют применять подофиллин для лечения бородавок влагалища, уретры, перианальной области, а также в период беременности.

Фторурациловую мазь 5%-ю или крем рекомендуются применять 1 раз в день в течение недели или 1 раз в неделю до 10 недель для лечения кондилом перианальной области, влагалища, уретры. Применение ограничено из-за токсичности и невысокой эффективности. Не разрешен к применению во время беременности.

Деструктивные методы включают в себя физические [криодеструкция, лазеротерапия, диатермокоагуляция, электрохирургическое иссечение, радиохирургия, химические (трихлоруксусная кислота, ферезол, солкодерм)].

При проведении криодеструкции используется техника «замораживание-оттаивание-замораживание». Очаг обрабатывается в течение 20 с. Оптимально использование аппарата «Азокриод» с набором насадок. Криозонд прижимают к поверхности, предварительно смоченной физиологическим раствором, до появления вокруг обрабатываемого участка белого ободка шириной несколько миллиметров. Интервал между процедурами — около недели. Иссечение выполняется скальпелем или ножницами в условиях хирургического отделения под обезболиванием. Радиоволновая хирургия проводится с использованием аппарата «Сургитрон». При электрокоагуляции манипулируют активным электродом, второй (нейтральный) присоединяется к телу. Противопоказана больным с имплантированными электрокардиостимуляторами. Лазеротерапия показана при множественных очагах, неэффективности других методов. Используют углекислый лазер. В процессе происходит вапоризация (выпаривание) тканей.

Аппликации ферезолом проводятся с защитой здоровой ткани. Длительность аппликации от 10 до 30 минут. После отторжения струпа наступает эпителизация или легкая атрофия.

Солкодерм наносят с помощью аппликатора в течение 3—5 минут до обесцвечивания кожи до бледно-сероватого оттенка непосредственно на бородавки, но не более 4—5 см², с защитой здоровой ткани. Можно повторить процедуру через 2—3 дня. После отторжения струпа наступает эпителизация. Противопоказан у детей младше 5 лет.

Трихлоруксусная кислота наносится с помощью аппликатора — одна аппликация в неделю. Часто требуются повторные процедуры с интервалом 1—2 недели. Курс лечения 6 недель. При применении возможно сильное жжение, боль, образование язв и рубцов. При случайном попадании трихлоруксусной кислоты на здоровую кожу применяют бикарбонат натрия. В целом, препарат не токсичен и может применяться даже во время беременности. Курс лечения 6 недель, избегать попадания на здоровую кожу.

После удаления кондилом и для профилактики рецидивов и осложнений, а также быстрой регенерации кожи и слизистых оболочек можно использовать местно гель «Панавир», гель и мазь «Виферон» 2—3 раза в день 2—3 недели, спрей «Эпиген» 4 раза в день 10 дней.

В комплексном лечении используют витамины группы В, аскорбиновую кислоту, токоферол по общепринятой схеме.

Наиболее предпочтительным является комбинация различных методов терапии ПВИ. Нами проводились исследования, показавшие, что применение комплексного лечения, включающего в

себя криотерапию, в комбинации с цитостатическими препаратами и иммуномодуляторами, в терапии ПВИ, в частности, обыкновенных, ладонно-подошвенных, плоских бородавок, остроконечных кондилом, обеспечивает выздоровление подавляющего большинства пациентов, а также отсутствие у них рецидивов на протяжении девяти-месячного наблюдения [6].

Специфических противовирусных препаратов при заболеваниях, вызванных ВПЧ, не существует.

Профилактика заболеваний, вызванных ВПЧ типа 6, 11, 16, 18 проводится вакциной «Гардасил». Гардасил — квадριвалентная вакцина. Показана детям и подросткам от 9 до 17 лет и молодым женщинам от 18 до 26 лет и направлена на борьбу с раком шейки матки и аногенитальной области. Гардасил вводится внутримышечно по 0,5 мл 1 раз в 1-й день, через 2 месяца и через 6 месяцев, всего 3 инъекции.

Церварикс — рекомбинантная адсорбированная вакцина против наиболее распространенных ВПЧ высокого онкогенного риска: 16, 18, 31, 33 и 45 типов. Церварикс вводится внутримышечно в область дельтовидной мышцы, ни при каких обстоятельствах его нельзя вводить внутривенно или внутрикожно. Применяется для вакцинации девочек и женщин 10—25 лет. Рекомендуемая разовая доза составляет 0,5 мл. Схема первичной иммунизации включает введение трех доз вакцины по схеме: 0—1—6 месяцев. Необходимость ревакцинации к настоящему времени не установлена.

Вакцины «Гардасил» и «Церварикс» не способствуют элиминации ВПЧ 16/18 типов с эпителия шейки матки уже инфицированного этим вирусом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в статье данные могут использоваться в повседневной деятельности врачей общей практики, дерматовенерологов, урологов, акушеров-гинекологов. Более подробно информация по данной теме изложена в методических рекомендациях «Вирусные заболевания в практике дерматовенеролога. Методы диагностики и принципы лечения», разработанных сотрудниками кафедры дерматовенерологии ВолгГМУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Ф. А. // Венеролог. — 2007. — № 5. — С. 75—77.
2. Кожные и венерические болезни / Под ред. Е. В. Соколовского. — СПб.: Фолиант, 2006. — С. 109—110.
3. Кунуров Н. В., Герасимова Н. М., Кузнецова Ю. Н. и др. Клиническая эффективность панавира в терапии папилломавирусной инфекции. Панавир. Опыт применения в лечебной практике дерматовенеролога. — М., 2008. — С. 36—41.
4. Моисеева Н. Б. / Лавомакс в клинической практике: Сборник статей. — М.: МДВ, 2007. — С. 126—137.
5. Нечаева И. А. // Венеролог. — 2007. — № 5. — С. 6—7.

6. Родин А. Ю., Замятова Т. Н. // Фарматека. — 2011. — № 6. — С. 72—74.

7. Снисаренко Е. А., Коваленко И. А. / Лавомакс в клинической практике: Сборник статей. — М.: МДВ, 2007. — С. 92.

8. Хандсфилд Х. Заболевания, передающиеся половым путем. Цветной атлас-справочник. — М.: ООО «БИНОМ Пресс», 2004. — 296 с.

9. Хансон К. П., Имянитов Е. Н. // Практическая онкология. — 2002. — № 3. — С. 45—152.

10. Franco E. L. I., Rohan T. E., Villa L. L. // J. Nat. Cancer Inst. — 1999. — Vol. 91. — P 506—511.

11. Koutsky L. // Amer. J. Med. — 1997. — Vol. 102. — P. 3—8.

12. Schffmann M. H. // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 1994. — Vol. 186. — P. 83—96.

**А. Г. Усенко, О. В. Нищета, Н. П. Величко, Г. А. Усенко,
Т. Ю. Козырева, С. В. Машков, Д. В. Васендин,
Г. С. Шустер, А. Б. Лопушинский**

Новосибирский государственный медицинский университет

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ДИНАМИКОЙ СОЛНЕЧНОЙ АКТИВНОСТИ И ВРЕМЕНЕМ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПОДВЕРЖЕННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЮ ТОКСИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

УДК 550.838; 617.012; 616.1-02:613.84; 616.1-02:547.262. 616.1-036.88-02:613.81

Пациенты флегматики и меланхолики (особенно высокотревожные) — группа риска по более тяжелому течению артериальной гипертензии (АГ). Терапия АГ, связанная с коррекцией особенностей психосоматического статуса в годы высокой и низкой солнечной активности, снижала число лиц с осложнениями АГ до значений, близких к таковым у здоровых лиц соответствующего темперамента и тревожности.

Ключевые слова: токсины, гипертония, тревожность, депрессивность, лечение, солнечная активность.

**A. G. Usenko, O. V. Nischeta, N. P. Velichko,
G. A. Usenko, T. Yu. Kosyрева, S. V. Mashkov, D. V. Vasendin,
G. S. Schuster, A. B. Lopushinsky**

CORRELATION BETWEEN SOLAR ACTIVITY AND CLOTTING TIME IN HYPERTENSIVE PATIENTS EXPOSED TO TOXIC FACTORS

Patients of phlegmatic and melancholic type, especially those predisposed to anxiety, constitute a risk group for a more severe course of arterial hypertension. Therapy of hypertension associated with correcting the psychosomatic status during a period of increased or decreased solar activity reduced the rate of complications among hypertensive patients to values comparable with healthy individuals of similar temperament and anxiety level.

Key words: toxins, hypertension, anxiety, depression, treatment, sun's activity.

В структуре заболеваемости и смертности трудоспособного населения сердечно-сосудистые заболевания занимают одно из первых мест. Несмотря на успехи фармакологии, уровень заболеваемости не снижается [8]. В настоящее время исследователи выделяют ряд факторов, влияющих на течение гипертонической (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС) [5, 10]. Это повышение психоэмоционального и физического напряжения, влияние экологических и производственных факторов в сочетании с неумеренным приемом алкоголя и табакокурения [10, 13]. Вместе с тем имеются работы, указывающие на изменение заболеваемости и смертности от различных заболеваний, включая ГБ и ИБС, в

период повышения солнечной активности (СА) [3, 6]. Систематический прием препаратов антигипертензивной терапии (АГТ) позволяет в той или иной мере добиться снижения артериального давления (АД) [5]. Однако назначение β -адреноблокаторов (БАБ) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) чаще происходит эмпирически, без уточнения баланса отделов вегетативной нервной системы (ВНС), превалирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) или гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), наличия тревожности или депрессивности [13]. К причинам снижения эффекта АГТ можно отнести воздействие профессиональных вредностей, алкоголя