

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ С ПОЗИЦИИ РАЗНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

**Материалы научно-практической конференции
с международным участием
(Гомель, 20–21 мая 2010 года)**

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к № 1(23) 2010

журнала «Проблемы здоровья и экологии»

Учредитель — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Главный редактор Лызигов Анатолий Николаевич

Редакционная коллегия: Е. И. Барановская (Гомель), В. Н. Беляковский (Гомель), Г. И. Вергейчик (Гомель), В. Ф. Ерёмин (Минск), В. П. Ситников (Гомель), Л. П. Титов (Минск), И. Д. Шляга (Гомель).

Редакционный совет: А. Амброзайтис (Вильнюс), А. Ю. Барышников (Москва), Бенджамин Бонна (США), А. Е. Доросевич (Смоленск), А. И. Ковалев (Москва), Н. Комодо (Флоренция), Е. Ф. Конопля (Гомель), Я. Э. Кенигсберг (Минск), М. И. Михайлов (Москва), Уильям Нейлсон (США), В. В. Нечаев (Санкт-Петербург), Д. К. Новиков (Витебск), Н. Такамура (Нагасаки), С. Сиригатти (Флоренция), Г. И. Сидоренко (Минск), В. П. Трошин (Брянск), В. В. Чумак (Киев), В. Е. Шевчук (Минск), С. Ямасита (Нагасаки).

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 5246000, г. Гомель

Телефоны: главного редактора — 74-10-62,

заместителей главного редактора — 74-21-78, 74-21-60, 74-17-80

E-mail: plotkoN24@rambler.ru

Свидетельство о государственной регистрации средств массовой информации № 1241 от 08.02.2010, выданное Министерством информации Республики Беларусь.

Включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 04.08.2005 г., № 101) и для опубликования результатов диссертационных исследований по биологической отрасли науки (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 13.02.2007 г., № 25).

Издатель — Учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Секретариат: *Н. И. Шолохова, С. М. Поладьева*

Редактор: *Т. А. Соколова, С. Н. Козлович*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

Подписной индекс: 00550 — для индивидуальных подписчиков; 005502 — для организаций.

Подписано в печать 15.04.2010. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 8,37. Тираж 200 экз. Заказ 95.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009. ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Г. И. Вергейчик, Ж. А. Стрибук, В. Ф. Ерёмин, С. Е. Шелкович, В. И. Дуда Значение вирусов папилломы человека высокого и низкого онкогенного риска в развитии генитальных папиллом, дисплазии и рака вульвы	12
Г. И. Вергейчик, В. П. Ситников, Ю. А. Лызикова Папилломатоз верхних дыхательных путей и аногенитальной зоны у детей. Пути передачи и возможности профилактики	14
И. Г. Видяева, Л. Н. Уразова, Л. Ф. Писарева, Е. Г. Никитина, Г. Н. Мансурова, А. А. Шивит-Оол, Н. Н. Макарова Выявление и количественное определение широкого спектра ВПЧ у женщин репродуктивного возраста региона Сибири	17
А. Н. Волченко, Е. В. Воропаев, В. Н. Беляковский Возможности применения различных тест-систем для молекулярно-генетического определения ДНК ВПЧ в программах профилактики рака шейки матки	19
В. Ф. Еремин, Г. И. Вергейчик, Ж. А. Стрибук Папилломавирусы человека: некоторые аспекта патогенеза и современная классификация	22
И. А. Косенко, Р. М. Смолякова, О. П. Матылевич, Т. М. Литвинова Влияние курсов неоадьювантной химиотерапии на эрадикацию вируса папилломы человека при нерезектабельном раке шейки матки	24
И. А. Косенко, Ю. П. Истомин, Т. П. Лапцевич, В. Н. Чалов, Р. М. Смолякова Противоопухолевая и противовирусная эффективность фотодинамической терапии с фотолоном у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией II–III степени	27
Г. В. Костевич, И. А. Косенко Первый ппыт определения экспрессии онкобелков E6/E7 ВПЧ 16 типа при профилактическом осмотре	30
О. Л. Кудина, О. А. Пересада, А. Н. Барсуков, О. В. Попков, Н. А. Одинцова Особенности трансмиссии ВПЧ-инфекции от матери к новорожденным	32
В. П. Лакатош, О. Т. Лакша, В. Г. Тихоненко Состояние адаптации новорожденных раннего неонатального периода от матерей с папилломавирусной инфекцией	34
Е. А. Левончук, Г. Г. Яхницкий Бородавки у детей: особенности клиники, терапии	36
О. В. Лесничая, Д. М. Семенов, Ю. В. Крылов Взаимосвязь экспрессии KI-67, BCL-2, P53 с выраженностью иммуногистохимической реакции при герпетическом поражении у женщин с папилломавирусной инфекцией шейки матки	39
Е. П. Меркулова, Е. А. Баранаева, Е. И. Стульба, О. А. Мазаник Факторы, способствующие частому рецидиву респираторного папилломатоза гортани у детей	42
В. Г. Панкратов Опыт использования панавира в лечении больных папилломавирусной инфекцией аногенитальной области	44
О. В. Панкратов, В. Г. Панкратов, Г. Г. Яхницкий, Э. А. Дробышевская Опыт местного лечения бородавок и остроконечных кондилом	46
Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец Профилактика рецидивов папилломатоза гортани у взрослых	48
М. Р. Сафина Психолого-социальные аспекты восприятия папилломавирусной инфекции в женской популяции	50

Р. М. Смолякова, О. П. Матылевич, Е. А. Гутковская, Г. В. Костевич, Н. М. Егорова, И. В. Стукалова Молекулярно-генетическая диагностика вирусов папилломы человека при дисплазиях и раке шейки матки	52
Ф. Хавьер Боси Релевантность распространенности типов впч при раке шейки матки	54
Ф. Хавьер Боси Международное значение ВПЧ-ассоциированного рака	55
Н. Д. Хилькевич Опыт использования спиртового раствора резорцина для лечения остроконечных кондилом	57
Э. А. Цветков, О. К. Горкина Характеристика иммунного ответа слизистой ротовой полости у детей с распространенным папилломатозом гортани, осложненным рубцовым стенозом	59
О. Н. Чуруксаева, Л. А. Коломиец, И. Г. Видяева, Л. Н. Уразова, Е. Г. Никитина Вирус-ассоциированный и вирус-негативный рак шейки матки: клинические особенности	62
О. Ю. Шилова, Л. Н. Уразова, М. Р. Мухамедов, О. В. Черемисина, В. И. Евтушенко, Е. Л. Чойнзон Вирус папилломы человека как фактор риска развития злокачественной патологии при предопухолевых заболеваниях головы и шеи	64
И. Д. Шляга, В. П. Ситников, Д. Д. Редько, Г. И. Вергейчик, Е. С. Ядченко, О. А. Сердюкова, Н. Н. Новикова Диагностика и лечение пациентов с папилломатозом гортани и различными формами хронического гиперпластического ларингита	66

CONTENT

G. I. Vergeychik, Z. A. Stribuk, V. F. Eryomin, C. E. Shelkovich, V. I. Duda Essential role of human papillomavirus of high and low oncogenic risk in the development of genital papillomas, displasia and cancer of vulva	12
G. I. Vergeychik, V. P. Sitnikov, Y. A. Lyzikova Papillomatosis of upper respiratory tracts and anogenital zone in children. Ways of transmission and possibilities of preventive measures	14
I. G. Vidyayeva, L. N. Urazova, L. F. Pisareva, E. G. Nikitina, G. N. Mansurova, A. A. Shivit-Ool, N. N. Makarova Detection and quantitative determination of wide hpv variety in reproductive women in the regions of Siberia	17
A. N. Volchenko, E. V. Voropaev, V. N. Belyakovsky Possibilities of the application of different test-systems for molecular-genetic detection of HPV DNA in the preventive programs against cevical cancer	19
V. F. Yeryomin, G. I. Vergeychik, Z. A. Stribuk Human papillomavirus: some aspects of pathogenesis and present-day classification	22
I. A. Kosenko, R. M. Smolyakova, O. P. Matylevich, T. M. Litvinova Influence of neoadjuvant chemotherapy courses on HPV eradication under non-resectable cervical carcinoma.....	24
I. A. Kosenko, Y. P. Istomin, T. P. Laptsevich, V. N. Chalov, R. M. Smolyakova Antitumoral and antiviral effectiveness of photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia II–III suffered from photolon	27
G. V. Kostevich, I. A. Kosenko First experience of the detection of the HPV E6/E7 oncoproteins expression in a prophylactic examination	30
O. L. Kudina, O. A. Peresada, A. N. Barsukov, O. V. Popkov, N. A. Odintsova Features of HPV transmission from mother to infant.....	32
V. P. Lakatosh, O. T. Laksha, V. G. Tihonenko Adaptation condition of new-born children of early neonatal period born from mothers with human papillomavirus	34
E. A. Levonchuk, G. G. Yahnitsky Warts in children: clinical and therapeutic features	36
O. V. Lesnichaya, D. M. Semyonov, Y. V. Krylov Correlation of KI-67, BCL-2, P53 expression with the evidence of immunohistochemical reaction under herpetic lesion in women with human papillomavirus of cervix.....	39
E. P. Merkulova, E. A. Baranaeva, E. I. Stulba, O. A. Mazanik Contributory factors of frequent relapses of respiratory papillomatosis of larynx in children.....	42
V. G. Pankratov Experience of the application of panavir in the treatment of patients with human papillomavirus of anogenital region.....	44
O. V. Pankratov, V. G. Pankratov, G. G. Yahnichky, E. A. Drobysheskaya Experience of the local treatment of warts and pointed candylomas	46
J. G. Romanova, E. L. Malets Preventive measures against relapses of papillomatosis of larynx in adults	48
M. R. Safina Psychological and social aspects of the HPV perception in female population	50

R. M. Smolyakova, O. P. Matylevich, E. A. Gutkovskaya, G. V. Kostevich, N. M. Yegorova, I. V. Stukalova	
Molecular-genetic diagnostics of human papillomavirus under dysplasia and cervical carcinoma.....	52
F. Xavier Bosch	
The relevance of the HPV type distribution in cervical cancer	54
F. Xavier Bosch	
Global burden of HPV associated cancer	55
N. D. Hilkevich	
Experience of the application of spirituous solution of resorcyne for the treatment of pointed condylomas	57
E. A. Tsvetkov, O. K. Gorkina	
Description of the immune response of mucous membrane of mouth cavity in children with disseminated papillomatosis of larynx, complicated with cicatrical stenosis.....	59
O. N. Churksaeva, L. A. Kolomiets, I. G. Vidyayeva, L. N. Urazova, E. G. Nikitina	
Virus-associated and virus-negative cervical carcinoma: clinical features	62
O. Y. Shilova, L. N. Urazova, M. R. Muhamedov, O. V. Cheremisina, V. I. Yevtushenko, E. L. Choynzonov	
Human papillomavirus as a risk factor of the development of malignant pathology under pretumor diseases of head and neck.....	64
I. D. Shlyaga, V. P. Sitnikov, D. D. Redko, G. I. Vergeychik, E. S. Yadchenko, O. A. Serdyukova, N. N. Novikova	
Diagnostics and treatment of patients with papillomatosis of larynx and various forms of chronic hyperplastic laryngitis	66

Дорогие коллеги!



Вирусы папилломы человека высокого онкогенного риска признаны основным этиологическим фактором в развитии рака шейки матки. В мире ежегодно выявляется около 500 тыс. случаев цервикального рака, который является причиной смерти четверти миллиона женщин в год. В странах Восточной Европы заболеваемость раком шейки матки достигает 30–35 случаев на 100 тыс. населения (Румыния, Сербия), в то время как в странах Евросоюза эти показатели в 4–5 раз ниже. В Республике Беларусь заболеваемость раком шейки матки составляла 14,7 случаев в 1990 году, а к 2005 году возросла до 17,4 на 100 тыс. населения. Изменилась возрастная структура заболевших, существенно увеличилась заболеваемость цервикальным

раком у женщин репродуктивного возраста.

Вирусы папилломы человека ответственны за развитие многих заболеваний. Вид патологии зависит от типа вируса папилломы и ткани, в которой персистирует инфекция. В частности, инфицируя генитальный тракт, вирус папилломы является причиной предраковых заболеваний и рака репродуктивных органов женщин и мужчин. Другие заболевания, вызванные папилломавирусами, включают злокачественные опухоли головы и шеи, рак гортани, рак пищевода, рак кожи, респираторный папилломатоз.

Мы приветствуем ученых из разных стран, делегатов и участников конференции «Папилломавирусная инфекция с позиции разных специальностей» в Республике Беларусь и надеемся, что обсуждение актуальных вопросов, связанных с изучением ВПЧ-инфекции, поможет найти новые решения данной проблемы, разработать эффективные пути диагностики, лечения и профилактики обусловленных ею заболеваний.

С уважением,
Ректор университета,
д.м.н., профессор

А. Н. Лызиков



Проблема респираторного папилломатоза, обусловленного ВПЧ, у детей и взрослых является одной из самых актуальных в современной оториноларингологии. Поражая гортань, опухоль приводит к сужению ее просвета, нарушению голосообразовательной и в последующем — дыхательной функции органа, что имеет жизненно важное значение.

Патологический процесс в детском возрасте носит особенно активный характер. Для него характерны распространенность и частое рецидивирование, в связи с чем пациенты подвергаются многократным хирургическим вмешательствам, что приводит к дальнейшему распространению папилломатозного роста, развитию рубцовых стенозов, канюленосительству и инвалидизации. Поэтому изучение путей передачи ВПЧ-инфекции, разработка методов ранней диагностики, лечения и профилактики респираторного папилломатоза является актуальной проблемой.

На сегодняшний день в Гомельском государственном медицинском университете ведутся широкомасштабные исследования по проблеме папилломавирусной инфекции в рамках 3-х финансируемых научно-исследовательских программ: государственной научно-технической программы «Инфекционные болезни и медицинские биотехнологии», отраслевой научно-технической программы «Мать и дитя» и инновационного фонда Гомельской области, что является определенным вкладом в решение некоторых вопросов ВПЧ-инфекции и, надеюсь, будет достойно оценено коллегами.

Ситников В. П.,

д.м.н., профессор, заслуженный врач России,
проректор по научной работе УО «Гомельский
государственный медицинский университет»,
Академик Международной Академии оториноларингологии —
Хирургии Головы и Шеи



Уважаемые коллеги!

Предыдущие десятилетия отмечены выдающимися достижениями в профилактике рака шейки матки: разработана и внедрена система Бетезды, благодаря развитию молекулярно-генетических технологий изучены ведущие канцерогенные генотипы ВПЧ и эпидемиологические особенности их распространения, разработана и внедряется вакцина, за открытие вирусного канцерогенеза профессор Harald Zur Hausen удостоен Нобелевской премии.

История профилактики рака шейки матки показала, что снижение заболеваемости дорогого стоит, оно возможно в государствах с высоким уровнем жизни.

Однако система скрининга рака шейки матки и профилактические осмотры с использованием цитологического метода позволяют лишь сдерживать рост заболеваемости данной патологией. Появление тенденции роста РШМ у женщин молодого возраста показывает несостоятельность системы скрининга и целесообразность его дополнения.

Так что впереди у ученых, которые занимаются этими проблемами, еще немало трудных, но интересных задач, требующих своего разрешения. И я надеюсь, что наша конференция внесет определенный вклад в историю профилактики рака шейки матки.

Беляковский В. Н.,

д.м.н., доцент,

заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии УО «Гомельский государственный медицинский университет»



Идея организовать конференцию «Папилломавирусная инфекция с позиции разных специальностей» показалась нам интересной и актуальной в связи с тем, что проблема заболеваний, вызванных вирусами папилломы человека, затрагивает интересы многих специалистов: онкологов, акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, оториноларингологов, неонатологов и педиатров, инфекционистов, вирусологов, эпидемиологов, иммунологов, врачей лабораторной диагностики.

Развитие мультидисциплинарных подходов сообщества ученых и клиницистов к проблеме ВПЧ-инфекции и продолжение научных исследований в различных направлениях, клиническая апробация полученных результатов, создание новых лекарственных препаратов поможет преодолеть существующие трудности диагностики, лечения и профилактики папилломавирусной инфекции. И мы выражаем надежду, что новые приобретенные знания помогут сохранить много жизней в ближайшем и отдаленном будущем.

Мы рады, что на конференции будет представлен международный опыт наших коллег из России, Украины, Испании, и желаем всем гостям полезного и приятного пребывания в Гомеле.

Вергейчик Г. И.,
координатор конференции,
к.м.н., доцент,
доцент кафедры онкологии, с курсом лучевой
диагностики и лучевой терапии, заведующая
отделом научно-медицинской информации
УО «Гомельский государственный
медицинский университет»



Cancer of the cervix uteri has been historically the number one cancer in women. In spite of the opportunities offered by screening programs still is the second most common cancer among women worldwide, with an estimated 493,000 new cases and 274,000 deaths in 2002. Cervical cancer clusters in developing countries, where 80 % of the cases occur and account for at least 15 % of all female cancers. In some of these populations the cumulative risk of developing cervical cancer is estimated in the range of 1.5 to 3%, while in developed countries it accounts for 3.6% of all new cancers in women with a cumulative risk of 0.8 % up to 65 years of age.

Current research is actively investigating the role of HPV infections, notably of HPV 16, in cancers of the oro-pharynx (averaged estimates of 35%) and of the oral cavity (averaged estimates of 20 %).

In summary HPV is now considered the second most important human carcinogen accounting for 5 % of human cancer 10 % of cancer in women and 15 % of cancer in women in developing countries. The fraction linked to HPV 16 and 18 that are potentially preventable with current HPV vaccines account for close to 550,000 new cases per year worldwide.

Professor ***F. Xavier Bosch***

Cancer Epidemiology Research Program

IDIBELL, Institut Català d'Oncologia,

L'Hospitalet del Llobregat, Barcelona, Spain

УДК 618.1+616.64]-002.6-006.52-006.6

ЗНАЧЕНИЕ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО И НИЗКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА В РАЗВИТИИ ГЕНИТАЛЬНЫХ ПАПИЛЛОМ, ДИСПЛАЗИИ И РАКА ВУЛЬВЫ**Г. И. Вергейчик¹, Ж. А. Стрибук¹, В. Ф. Ерёмин²,
С. Е. Шелкович³, В. И. Дуда³**¹Гомельский государственный медицинский университет²Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, г. Минск³Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Авторы представляют результаты обследования 49 пациенток с генитальными папилломами, лейкоплакией, дисплазией и раком вульвы и влагалища. Основываясь на полученных результатах, можно предположить важную роль ВПЧ в развитии поражений вульвы и влагалища и пересмотреть значимость генотипов высокого и низкого онкогенного риска в развитии доброкачественных новообразований, предраковых состояний и злокачественных опухолей вульвы и влагалища.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, генитальные папилломы, рак вульвы и влагалища.

ESSENTIAL ROLE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS OF HIGH AND LOW ONCOGENIC RISK IN THE DEVELOPMENT OF GENITAL PAPILLOMAS, DISPLASIA AND CANCER OF VULVA**G. I. Vergeychik¹, Z. A. Stribuk¹, V. F. Eryomin²,
S. E. Shelkovich³, V. I. Duda³**¹Gomel State Medical University²Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Minsk³Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

The authors present the investigation results 49 patients with genital papillomas, leukoplakia, dysplasia and cancer of vulva and vagina. Based on the received data, one can suppose the essential role of HPV in the development of the lesions of vulva and vagina and reconsider the significance of the genotypes of high and low oncogenic risk in the development of non-malignant neoplasms, precancerous conditions and malignant growths of vulva and vagina.

Key words: human papillomavirus (HPV), genital papillomas, cancer of vulva and vagina.

Введение

Генитальные бородавки — это широко распространенные, высоко контагиозные поражения генитального тракта. Они представляют собой фиброэпителиальные образования с тонкой ножкой или на широком основании, располагающиеся на поверхности кожи и слизистых оболочек в виде единичных выростов или скоплений, напоминающих петушинные гребни или цветную капусту. Существуют различные морфологические формы генитальных бородавок, к которым относятся классические бородавки, бородавки с кератинизацией, плоские бородавки.

Основные типы ВПЧ, выявляемые при поражении вульвы, влагалища, шейки матки и промежности — это 6, 11, 16 и 18, более 90 % случаев генитальных бородавок связаны с ВПЧ — 6, 11 типов [1]. Необходимо обратить внимание на то, что около 40 % мужчин и женщин в возрасте 15–49 лет инфицированы папилломавирусами, в 65 % случаев генитальные папилломы развиваются у лиц младше 25 лет [2].

В последние десятилетия были получены данные, свидетельствующие о сходстве меха-

низмов развития предраковых состояний вульвы и шейки матки. Поэтому Международным обществом по изучению патологии вульвы и влагалища (ISSVD) и Международным обществом по гинекологической патологии (ISGP) с 1986 года дисплазия вульвы обозначается как вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN) по аналогии с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) и включает 3 степени тяжести патологического процесса.

Вульварная интраэпителиальная неоплазия ранее считалась патологией женщин старше 40 лет, однако все чаще в последние годы диагностируется и у молодых больных (25–40 лет). Одной из причин формирования дисплазии многослойного плоского эпителия вульвы является длительная персистенция ВПЧ. Установлена прямая корреляция между наличием ВПЧ 16 и 18 типов в тканях вульвы и наличием VIN у молодых женщин. Причем сочетание вульварной интраэпителиальной неоплазии (VIN) и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) наблюдается в 35–60 % случаев [3, 4, 5].

По данным ряда литературных источников, наиболее часто в случае предрака и рака вульвы

выявляют ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33 типов, из которых вирус 16 типа является доминирующим.

Цель исследования: выявить доминантные генотипы ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска у пациенток, страдающих кондиломами, вульвы и влагалища и злокачественными опухолями этих локализаций.

Материал и метод

В течение 2009 года обследовано 49 пациенток от 17 до 83 лет (средний возраст 39,5 лет). У всех женщин диагноз верифицирован гистологически. У 14 пациенток диагностировали рак вульвы или влагалища, из них: 4 пациентки с впервые установленным диагнозом; у 5 пациенток выявлен местный рецидив заболевания после лечения в период от 1 до 8 лет; 5 женщин были пролечены по поводу злокачественных новообразований в период от 1 до 3 лет и на момент обследования — без признаков прогрессии болезни. У 5 женщин выявлена лейкоплакия вульвы, у 2 — вульварная внутриэпителиальная неоплазия умеренной степени тяжести, у 28 — кондиломатоз вульвы и влагалища, у 7 из них — в сочетании с CIN 1–3, 2 пациентки с папилломатозом вульвы инфицированы вирусом иммунодефицита человека. У 11 пациенток проведен параллельный отбор образцов из эпителия вульвы и шейки матки для определения идентичности генотипов папилломавирусов, персистирующих в различных отделах репродуктивной системы женщины.

Были использованы следующие методы исследования: простая и расширенная вульвоскопия и кольпоскопия, цитологический и гистологический методы исследования. Для обнаружения ДНК папилломавирусов использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Для выявления ВПЧ 6, 11 типов был использован набор «АмплиСенс ВПЧ-6/11-ЕРн», для определения онкогенных генотипов — тест-система «АмплиСенс-50-Ф ВПЧ ВКР-генотип» на 12 вирусов высокого онкогенного риска.

Результаты и обсуждение

Из обследованных 49 пациенток с различной патологией вульвы и влагалища у 45 (91,8 %) пациенток была выявлена ДНК папилломавирусов высокого и (или) низкого онкогенного риска, 4 (8,2 %) женщин — ВПЧ-негативны. Онкогенные генотипы папилломавирусов выявлены у 12 (85,8 %) пациенток, страдающих раком вульвы или влагалища, и у 22 (44,8 %) женщин с кондиломатозом вульвы и влагалища.

40 пациенток были одновременно обследованы на вирусы папилломы человека высокого онкогенного риска и ВПЧ 6 и 11 типов, которые относятся к группе низкого онкогенного риска и считаются основной причиной доброкачественных проявлений ВПЧ-инфекции. В образцах соскобов из зоны патологического процесса вы-

явлена ДНК как папилломавирусов высокого, так и ВПЧ 6, 11 типов у 15 (53,5 %) женщин, страдающих кондиломатозом вульвы и влагалища, 1 (14,2 %) пациентки с лейкоплакией и 2 (7,1 %) женщин с верифицированным раком вульвы и влагалища. У 10 (71,4 %) пациенток, страдающих злокачественными опухолями вульвы и влагалища, и 1 (14,2 %) пациентки с лейкоплакией вульвы выявлена ДНК только высокоонкогенных вирусов. ДНК только ВПЧ 6, 11 типов определена у 4 (14,2 %) пациенток с папилломатозом влагалища и наружных половых органов, у 2 (28,5 %) пациенток с дисплазией и лейкоплакией вульвы и у 1 (7,1 %) пациентки с диагнозом «рак вульвы». Из 40 обследованных пациенток не выявлена ДНК ни вирусов низкого, ни высокого онкогенного риска у 1 (3,5 %) женщины с папилломатозом, у 3 (42,8 %) пациенток с лейкоплакией вульвы и у 1 (7,1 %) женщины с раком влагалища.

У 10 пациенток с кондиломатозом и 1 с лейкоплакией вульвы проведен забор образцов из области поражения на вульве и из эпителия шейки матки, во всех случаях выявлена ДНК идентичных генотипов папилломавирусов и на вульве и на шейке матки. В 10 случаях выявлена ДНК папилломавирусов высокого риска и ВПЧ 6, 11 типа, в 1 случае только ДНК 6, 11 типа. Полученная информация еще раз подчеркивает целесообразность обследования шейки матки (кольпоскопия + цитологическое и гистологическое исследование + ПЦР) у пациенток с генитальными папилломами, так как даже в случае отсутствия клинических проявлений крайне высока вероятность ВПЧ-инфекции на шейки матки, а при ее длительной персистенции — развития злокачественной опухоли.

Заключение

Необходимо отметить, что роль вирусного генотипа в развитии доброкачественных и злокачественных новообразований вульвы и влагалища на сегодняшний день окончательно не выяснена и требует дальнейшего изучения. Однако, проанализировав результаты проведенного исследования, определенные выводы можно сделать:

1. При генитальных папилломах выявляется ДНК онкогенных типов папилломавирусов в 44,8 % случаев, что заставляет продолжить исследование в данном направлении и переоценить роль вирусных генотипов в развитии доброкачественных проявлений папилломавирусной инфекции, а также «доброкачественность» этих проявлений, так как рак вульвы на фоне генитальных бородавок у молодых пациенток не редкость.

2. У всех обследованных пациенток с генитальными папилломами выявлена ВПЧ-инфекция шейки матки, вызванная генотипами высокого и низкого онкогенного риска, что еще раз указывает на целесообразность обследования шей-

ки матки женщин с поражением наружных половых органов и влагалища.

3. У 85,8 % пациенток, страдающих злокачественными опухолями вульвы и влагалища, выявлена ДНК онкогенных папилломавирусов. В 7,1 % случаев — ДНК папилломавирусов высокого онкогенного риска и ВПЧ 6, 11 типов, лишь в 7,1 % случаев злокачественных новообразований не выявлена ДНК ВПЧ. Полученная информация позволяет предположить роль папилломавирусов в этиологии не только рака шейки матки, но и рака вульвы и влагалища.

4. У каждой третьей пациентки с патологией вульвы и влагалища выявляется ВПЧ 16 типа (36,7 %).

5. Не ясным остаются взаимодействие между различными генотипами вируса и роль в канцерогенезе смешанной инфекции — как нескольких генотипов онкогенных или неонкогенных папилломавирусов, так и сочетания генотипов высокого и низкого рисков между собой.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Von Krong, G. // Eur Dermatol. — 2001. — Vol. 11. — P. 598–603.
2. Koutsky, L. // Am J Med. — 1997. — Vol. 102. — P. 3–8.
3. Hampl, M. [et al.] // Obstetr. Gynecol. — 2006. — Vol. 108. — P. 1361–1368.
4. Петрова, А. С., Агамова, К. А., Ермолаева, А. Г. // Клиническая лабораторная диагностика. — 1996. — № 4. — С. 4–7.
5. Чулкова, О. В. [и др.] // Практическая онкология. — 2006. — Т. 7, № 4. — С. 197–204.

УДК 616.2+616.352]-053.2-006.52-084

ПАПИЛЛОМАТОЗ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ДЕТЕЙ. ПУТИ ПЕРЕДАЧИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ

Г. И. Вергейчик, В. П. Ситников, Ю. А. Лызикова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье рассмотрены возможные пути инфицирования детей папилломавирусной инфекцией внутри семьи, а также оценена вероятность каждого из возможных путей передачи для манифестации инфекции в разных возрастных группах. Также рассмотрены возможности профилактики инфицирования детей в современных условиях.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, папилломатоз верхних дыхательных путей, передача папилломавирусной инфекции от матери к ребенку.

PAPILLOMATOSIS OF UPPER RESPIRATORY TRACTS AND ANOGENITAL ZONE IN CHILDREN. WAYS OF TRANSMISSION AND POSSIBILITIES OF PREVENTIVE MEASURES

G. I. Vergeyichik, V. P. Sitnikov, Y. A. Lyzikova

Gomel State Medical University

In the article the possible ways of HPV prevalence in children in the family circle have been examined, as well as the probability of each of the possible transmission ways has been assessed for the infection manifestation in different age groups. The possibilities of preventive measures against infection of children in the present-day conditions were considered.

Key words: papillomavirus, papillomatosis of upper respiratory tracts, HPV transmission from mother to infant.

Введение

Проблема респираторного папилломатоза у детей остается одной из самых актуальных в современной детской оториноларингологии. Поражая гортань, опухоль приводит к сужению ее просвета, нарушению голосообразовательной и в последующем — дыхательной функции органа, что имеет жизненно важное значение. Патологический процесс в детском возрасте носит активный характер, для него характерны распространенность и частое рецидивирование, в связи с чем дети подвергаются многократным хирургическим вмешательствам с целью удаления папиллом.

Вирусы папилломы человека (HPV) ответственны за развитие многих заболеваний. Тип патологии зависит от типа вируса папилломы и ткани, в которой развивается инфекция. Папилломавирус-

ная инфекция (HPV-инфекция) широко распространена в мире, не имеет расовых, возрастных и половых барьеров, передается контактным путем. С папилломатозом респираторного тракта связаны вирусы папилломы 6, 11, 8, 16, 18, 30, 31 типов [1].

Определение путей приобретения детьми ларингеальной или оральной HPV-инфекции является серьезным вопросом в педиатрии, оториноларингологии и акушерстве. Предполагаемые пути передачи HPV-инфекции для детей представлены следующими вариантами:

HPV-инфекция может передаваться от матери трансплацентарно во время беременности.

Интранатально — во время прохождения ребенка через естественные родовые пути инфицированной матери (генитальная HPV-инфекция шейки матки, влагалища, вульвы).

Постнатально — инфекция может передаваться через гетероинокуляцию (от членов семьи) или аутоинокуляцию (от самого ребенка) из очагов HPV-инфекции, локализованных в других участках кожи и слизистой оболочки при несоблюдении в семье правил личной гигиены.

В результате сексуальной агрессии в отношении ребенка.

Наиболее частой причиной инфицирования детей папилломавирусами считается перинатальная или интранатальная передача инфекции от матери. На сегодняшний день нет достоверной информации, как часто перинатальная HPV-инфекция прогрессирует у детей до развития ларингеальных или оральных поражений. При наличии у матерей цервикальной HPV-инфекции у 4–87 % новорожденных от них детей определяли ДНК HPV в соскобах из полости рта.

Основной вопрос, интересующий как исследователей, так и практических врачей: «Влияет ли способ родоразрешения на частоту инфицирования детей?». Ряд авторов сообщают, что при изучении соскобов из слизистой ротовой полости у детей, рожденных от матерей с верифицированной HPV-инфекцией гениталий, общая частота инфицирования составила 39,7 %. Статистически значимыми были различия в частоте инфицирования детей, рожденных через естественные родовые пути и путем операции кесарево сечения, и составили 51,4 % против 27,3 % соответственно. Это позволяет сделать вывод, что вероятность инфицирования папилломавирусами выше у детей, рожденных *per vias naturalis*, чем оперативным путем.

Однако ряд исследователей предполагают, что возможна вертикальная передача HPV-инфекции от матери к ребенку без учета контакта ребенка с вагинальным и цервикальным секретом, содержащим инфицированные папилломавирусами клетки эпителия [2, 3, 5]. С целью получения доказательств данной гипотезы M. Ruffin и коллегами было проведено исследование на определение ДНК папилломавирусов в амниотической жидкости беременных с генитальной HPV-инфекцией. Ни в одном случае не было выявлено в образцах амниотической жидкости ДНК HPV. Результаты данного исследования подтверждают, что вертикальная передача папилломавирусов от матери к ребенку при исключении родов через естественные родовые пути маловероятна.

Если рассматривать возможность трансплацентарной передачи HPV от инфицированной матери плоду с точки зрения жизнедеятельности папилломавирусов, то известно, что основной путь передачи этой инфекции — контактный, а стадия виремии (циркуляция вирусов в крови) в жизненном цикле папилломавирусов отсутствует, что теоретически сводит до минимума вероятность трансплацентарного инфицирования плода, в основе которого лежит гематогенный путь передачи инфекции.

Целью еще одного исследования, посвященного данной проблеме, явилась оценка не только роли матери, но и роли отца, а также других членов семьи в инфицировании ребенка папилломавирусами. Когортное исследование, проведенное в Финляндии, продемонстрировало следующие результаты: генитальная HPV-инфекция у родителей определялась в 13–25 % случаев, оральная HPV-инфекция у родителей варьировала от 8 до 34 % случаев. У новорожденных детей ДНК HPV выявляли в 15 % в генитальной области, в 10 % в полости рта сразу после родов, рост инфицирования достигал пика 18 и 22 % соответственно к 6 месяцам, затем наблюдалось снижение инфицирования до 10 % к 24 месяцам. Возраст ребенка 6 месяцев оказался критическим для приобретения или элиминации HPV-инфекции. Период 6 месяцев для детей является особенным, так как собственная иммунная система еще незрелая, а циркулирующие материнские антитела уже исчезают.

Выявление механизмов передачи HPV между членами семьи представляет большой интерес, но на сегодняшний день не получено однозначных ответов на этот вопрос. Оральная резервация вирусов у матери и отца может быть потенциальным ресурсом для передачи HPV детям, так же как и очаги генитальной папилломавирусной инфекции.

Необходимо отметить, что возможность бытового пути передачи HPV-инфекции при использовании общих банных полотенец, нижнего белья или других предметов туалета в семье от родителей или от других детей была продемонстрирована в ряде исследований [4].

Наш собственный опыт основан на обследовании матерей, чьи дети страдают папилломами верхних дыхательных путей, на предмет генитальной HPV-инфекции. Была выявлена группа из 69 детей с HPV-инфекцией верхних дыхательных путей в возрасте от 1 года до 9 лет, проходивших лечение в отделении оториноларингологии Гомельской областной детской клинической больницы с 1995 по 1998 года. Мы обследовали 36 матерей, дети которых страдали респираторной формой папилломавирусной инфекции. Все дети были рождены через естественные родовые пути. У 29 (80,5 %) детей заболевание манифестировало в возрасте до 3 лет, у 7 (19,4 %) — до 5 лет. Папилломатозные очаги у детей были локализованы в полости рта (2,8 %), носоглотке (41,6 %), гортани (52,8 %), трахеи (2,8 %). Все дети прооперированы по поводу папиллом, 9 (25 %) детей перенесли более трех операций, одному ребенку наложена трахеостома. Диагноз верифицирован гистологически. Для обследования пациенток использовали кольпоскопический, цитологический и гистологический методы, а также метод полимеразной цепной реакции.

Подводя итог проведенному исследованию этой группы женщин, можно заключить, что у $88,8 \pm 2,1$ % женщин выявлена генитальная папилломавирусная инфекция в той или иной форме, подтвержденная определением ДНК HPV методом полимеразной цепной реакции. У $26 \pm 2,0$ ($72,2 \pm 1,4$ %) пациенток выявлена койлоцитарная дисплазия шейки матки I–III степени тяжести. Знание о повышенном риске развития предраковой патологии шейки матки у женщин, чьи дети болеют папилломами верхних дыхательных путей, позволяют своевременно направлять этот контингент больных для диагностики и лечения HPV-инфекции гениталий. Такое взаимодействие врачей разных специальностей — новый шаг к более полноценному обследованию и лечению больных папилломавирусной инфекцией.

Еще одной проблемой, на которой необходимо остановиться, является возможность инфицирования детей оральной и ларингеальной HPV-инфекцией в результате сексуальной агрессии со стороны взрослых. В 2005 году были опубликованы результаты исследований, выполненных группой американских ученых — K. Sinclair, C. Woods, D. Kirse, S. Sinal, которые изучили распространенность HPV-инфекции среди детей в возрасте до 13 лет и ее взаимосвязь с возможной сексуальной агрессией в отношении ребенка. Риск сексуальной агрессии возрастал с увеличением возраста. HPV-позитивные дети 4–8 лет имели в 2,9 раз больше вероятность быть жертвами сексуальной агрессии, у детей старше 8 лет риск насилия возрастал в 12,1 раза по сравнению с детьми младше 4 лет. Нечасто определяется возможность сексуального насилия при локализации папиллом в верхних дыхательных путях, но ряд исследователей рекомендует рассматривать группу детей, а также детей с сочетанным поражением папилломами слизистой полости рта и гортани, особенно в возрасте старше 8 лет, на предмет сексуального насилия.

В заключение необходимо отметить, что проблема ларингеальной, оральной HPV-инфекции у детей становится еще более актуальной в последнее десятилетие в связи с увеличением инфицированных взрослых. Однозначно определить путь передачи инфекции в каждом конкретном случае крайне затруднительно. Но можно предположить, что в возрасте до 24 месяцев основной путь передачи HPV-инфекции — это интранатальное инфицирование, во время прохождения ребенка через естественные родовые пути. В возрасте старше 2 лет вероятны как вертикальный путь передачи от матери плоду, но с более длительным инкубационным периодом, так и горизонтальный путь передачи от родителей или других членов семьи. Для детей в возрасте старше 8 лет, особенно с сочетанным поражением аногенитальной зоны и орально-ларингеальными папилломами, необходимо обязательно рассматривать вероятность сексуальной агрессии как одного из путей передачи HPV-инфекции.

Необходимо остановиться на тех вопросах, решение которых в дальнейшем будет способствовать снижению инфицирования детей в семьях, являющихся очагами HPV-инфекции, а также практических мероприятиях, которые можно использовать уже сегодня с этой же целью.

Выявить факторы, способствующие инфицированию детей от матерей, и факторы, способствующие реализации HPV-инфекции у детей в виде клинических проявлений, что позволит выбрать оптимальный способ родоразрешения в каждом случае.

Необходимо осуществлять поиск прогностических маркеров для определения вероятности передачи HPV-инфекции в родах и выработать единую тактику ведения беременности и родов у женщин с различными проявлениями HPV-инфекции (кондиломатоз шейки матки, вульвы, влагалища; цервикальные дисплазии; преинвазивный рак шейки матки), чтобы снизить инфицирование детей и развитие у них проявлений, ассоциированных с HPV-инфекцией.

Целесообразно обследовать родителей на предмет оральной папилломавирусной инфекции при наличии у них проявлений генитальной HPV-инфекции, что позволит разъяснить вероятность инфицирования ребенка при поцелуях и дать практические рекомендации, способствующие снижению инфицирования ребенка в семье.

Матерям, чьи дети страдают папилломами верхних дыхательных путей и гениталий, рекомендовать обследование на предмет HPV-инфекции шейки матки для своевременной диагностики предраковых поражений эпителия шейки матки и предупреждения развития цервикального рака.

При сборе анамнеза целесообразно уточнить присутствие других детей в семье и наличие у них проявлений HPV-инфекции, чтобы дать действенные рекомендации по соблюдению правил личной гигиены всеми членами семьи и снижению риска инфицирования новорожденного ребенка.

Обязательно учитывать возможность сексуальной агрессии со стороны взрослых в отношении ребенка как одного из путей инфицирования ларингеальными, оральными и аногенитальными папилломами, особенно в возрасте старше 8 лет.

Использование профилактической вакцины против HPV-инфекции в календаре прививок у девочек в возрасте 11–14 лет позволит снизить количество инфицированных женщин репродуктивного возраста в ближайшее десятилетие и риск развития у их детей аногенитальных, оральных и ларингеальных папиллом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Плужников, М. С. [и др.] // Вестн. оториноларингологии. — 2008. — № 4. — С. 29–37.
2. Deng, D. [et al.] // Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. — 2005. — Vol. 25, № 3. — P. 343–345.
3. Favre, M. [et al.] // J. Invest. Dermatol. — 1998. — Vol. 111, № 2. — P. 333–336.
4. Pacheco, B. [et al.] // Adolesc Pediatr. Gynecol. — 1991. — № 4. — P. 136–142.
5. Purane, M. H. [et al.] // Am. J. Obst. Gynecol. — 1997. — Vol. 176, № 5. — P. 1039–1045.

УДК 616-055.2-002.6-006.52(571.1/5)

ВЫЯВЛЕНИЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ШИРОКОГО СПЕКТРА ВПЧ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА РЕГИОНА СИБИРИ**И. Г. Видяева¹, Л. Н. Уразова¹, Л. Ф. Писарева², Е. Г. Никитина²,
Г. Н. Мансурова², А. А. Шивит-Оол², Н. Н. Макарова³**¹НИИ онкологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск²Тывинский Республиканский онкологический диспансер³Якутский Республиканский онкологический диспансер

В исследовании приняли участие 419 женщин — жительниц Томской области, республик Тыва и Саха (Якутия). Общая инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) женщин в Томской области составляет 56,6%, в республике Тыва — 63,2 %, в республике Якутия — 82,0 %. В обследованном регионе среди ВПЧ(+) женщин преобладает ВПЧ 16 типа (в 64,7 % — среди жительниц Томской области, в 71,3 % — в республике Тыва и 91,2 % — в республике Якутия). При исследовании вирусной нагрузки среди ВПЧ(+) лиц клинически значимая вирусная нагрузка (3–5 lg) наблюдается в группах больных дисплазиями и раком шейки матки, в группах здоровых и с фоновой патологией шейки матки женщин преобладает, в основном, клинически малозначимая концентрация ВПЧ (< 3 lg). Было показано влияние региональных особенностей на частоту распространения и спектр ВПЧ.

DETECTION AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF WIDE HPV VARIETY IN REPRODUCTIVE WOMEN IN THE REGIONS OF SIBERIA**I. G. Vidyayeva¹, L. N. Urazova¹, L. F. Pisareva², E. G. Nikitina²,
G. N. Mansurova², A. A. Shivit-Ool², N. N. Makarova³**¹Scientific Research Centre of Oncology of the Siberian Department of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk²Tyva Republican Oncologic Dispensary³Yakutiya Republican Oncologic Dispensary

A total of 419 women, citizens of Tomsk region, cities of Tyva and Saha (Yakutiya) took part in the investigation. The total number of HPV positive women in Tomsk region makes 56,6 %, in Tyva — 63,2 %, in Yakutiya region — 82,0 %. In the B the region of investigation, among HPV-positive women HPV-16 remains the most prevalent type (64,7 % — among the citizens of Tomsk region, 71,3 % — Tyva and 91,2 % — Yakutiya). During the investigation of virus load among HPV-positive women the clinically significant virus load (3–5 lg) is observed in the groups of patients with dysplasia and cervical carcinoma, whereas clinically insignificant HPV concentration (< 3 lg) predominates mainly in the groups of healthy women and women with cervical pathology. The influence of the regional peculiarities on the prevalence frequency and HPV spectrum was presented.

Введение

Роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в возникновении рака шейки матки (РШМ) общепризнанна, что отражено в пресс-релизе ВОЗ (World Health Organization. Geneva: WHO 1996). Эпидемиологические исследования показали, что РШМ наиболее часто могут вызывать 12 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 [4]. На сегодняшний день рядом международных организаций (ASCCP, EUROGIN, IARC WHO) тест на ДНК ВПЧ рекомендован для включения, наряду с цитологическим, в программы популяционно-го скрининга. Современные тесты на ДНК ВПЧ позволяют определять не только типы, но и концентрацию наиболее распространенных при РШМ вирусов папилломы. В многочисленных исследованиях, проведенных во многих странах мира, в том числе в России, показана прямая связь между увеличением вирусной нагрузки и риском развития дисплазий и РШМ [5, 2, 3]. В

литературе приводятся данные относительно общей распространенности типов ВПЧ в европейской и центральной части России, однако данных о частоте встречаемости ВПЧ в регионах Сибири и Дальнего Востока недостаточно [1].

Цель работы: применение технологии ПЦР в режиме «реального времени» для оценки частоты встречаемости ВПЧ высокого онкогенного риска и уровня вирусной нагрузки среди вирус-позитивных (ВПЧ(+)) женщин Томской области, республик Тыва и Саха (Якутия) с патологией шейки матки воспалительного и пролиферативного генеза.

Материал и метод

В исследование включено 419 женщин: Томская область — 198 (n1), республика Тыва — 171 (n2), Якутия — 50 (n3), средний возраст которых составил $33,1 \pm 0,8$; $44,3 \pm 1,3$ и $43,1 \pm 1,3$ года соответственно. Обследованные были разделены на четыре группы: здоровые (n1 = 35, n2 = 53); фоновая патология шейки матки (n1 = 53, n2 = 54); дисплазии I–III степени (n1 = 50, n2 = 0, n3 = 3);

РШМ I–IV стадии ($n_1 = 54$, $n_2 = 64$, $n_3 = 47$). Для выделения ДНК использованы соскобы эпителия цервикального канала. Дифференцировку ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 31, 33, 35, 18, 45, 39, 59, 51, 52, 56, 58 типов) и определение их концентрации проводили с использованием ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR). Исследование проводили на 6-канальном амплификаторе «RotorGene 6000», фирмы «Corbett Research», Австралия. Статистическую обработку данных проводили с применением программы «Statistica» 6.0.

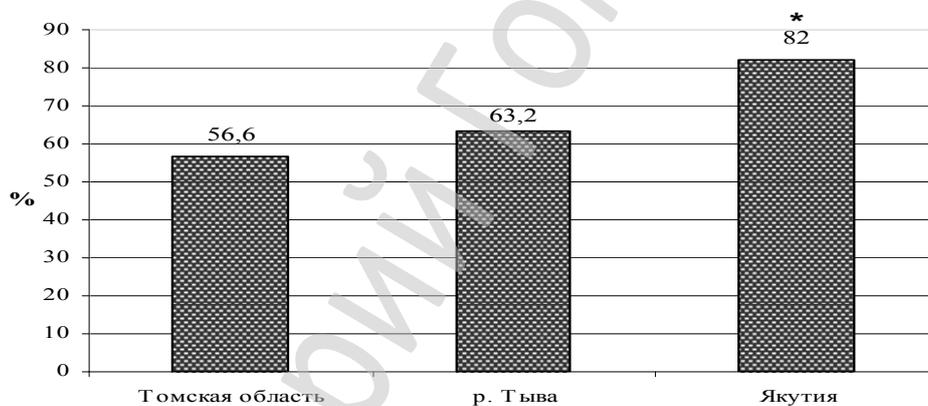
Результаты и обсуждение

Исследование общей инфицированности ВПЧ.

При исследовании общей инфицированности ВПЧ жительниц Томской области ДНК вируса выявлена в 56,6 % случаев, среди коренного женского населения республик Тыва и Якутия этот показатель составил 63,2 и 82,0 % со-

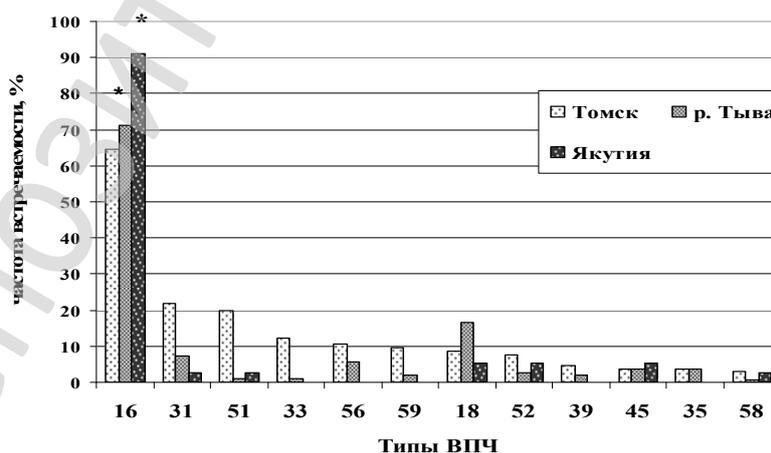
ответственно (рисунок 1). В группах здоровых женщин Томской области количество ВПЧ(+) составляет 29,4 %; республики Тыва — 47,2 %. В группе с ФПШМ носителями вируса оказались 58,5 % обследованных женщин Томской области и 48,2 % женщин республики Тыва. Среди пациенток с дисплазиями и РШМ данный показатель в Томской области составил 62,0 и 70,4 % соответственно, в республиках Якутии и Тыва в группе больных РШМ — 81,0 и 87,5 %.

При исследовании частоты встречаемости изученных типов ВПЧ среди женщин обследованных регионов показано, что лидирующим по частоте встречаемости в Томской области, республиках Тыва и Якутии является ВПЧ 16 (64,7, 71,3 и 91,2 % соответственно). Причем частота встречаемости ВПЧ 16 в республиках Тыва и Якутия достоверно превышает аналогичный показатель в Томской области (рисунок 2).



* различия статистически значимы в сравнении с Томской областью

Рисунок 1 — Общая инфицированность ВПЧ женщин обследованных регионов



* различия статистически значимы в сравнении с Томской областью

Рисунок 2 — Частота встречаемости различных типов ВПЧ высокого онкогенного риска в обследованных регионах

Менее распространены среди женщин Томской области ВПЧ 31 (21,9 %), ВПЧ 33 (12,4 %), ВПЧ 56 (10,5 %), ВПЧ 18 (8,6 %), ВПЧ 35, 39, 45, 59, 51, 52, 58 (менее чем 7 % случаев). Среди обследованных женщин республики Тыва второе ме-

сто по частоте встречаемости занимает ВПЧ 18 (16,7 %), менее распространены ВПЧ 31 (7,4 %), ВПЧ 56 (5,6 %), ВПЧ 35, 45 (3,7 %), другие типы ВПЧ встречаются менее, чем в 3,3 % случаев (рисунок 2). В Якутии абсолютным лидером является

ВПЧ 16 типа, остальные типы вируса встречаются менее чем в 5 % случаев. При сравнении спектра выявления генотипов ВПЧ было показано, что среди обследованных женщин Томской области доля ВПЧ 16 и 18 типов составляет 73,3 %, в остальных случаях встречаются другие типы. В р. Тыва доля ВПЧ 16 и 18 составляет 88,0 %, в Якутии — 96,5 %.

При исследовании распределения вирусной нагрузки среди ВПЧ(+) лиц показано, что в группе здоровых женщин Томской области вирус в клинически значимых концентрациях (3–5 lg) выявлялся в 17,1 % случаев, с ФПШМ — в 43,3 %, с дисплазиями — в 56 %, с РШМ — в 61,2 %. Клинически малозначимое количество вируса (< 3 lg) в группе здоровых составило 33,3 %, в группе больных ФПШМ — 15,1 %, в группе с дисплазиями — 6 %, в группе больных РШМ — 9,3 %. Среди женщин республики Тыва ВПЧ в высокой концентрации определялся: в группе здоровых женщин — в 9,4 % случаев; с ФПШМ — в 24,1 %; с РШМ — в 73,4 %. Клинически малозначимое количество вируса (< 3 lg) в группе здоровых составило 37,7 %, в группе больных ФПШМ — 24,1 %, в группе с дисплазиями — 14,1 %, в группе больных РШМ — 23,5 %. Среди женщин республики Саха, больных РШМ, 90,2 % имеют клинически значимую вирусную нагрузку.

Заключение

При исследовании общей инфицированности вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска здоровых и больных с патологией шейки матки воспалительного и пролиферативного генеза женщин, проживающих в Томской

области, республиках Тыва и Саха (Якутия), было показано влияние региональных особенностей на частоту распространения и спектр ВПЧ. У женщин республик Тыва и Якутия наблюдается более высокий по сравнению с жительницами Томской области уровень общей инфицированности ВПЧ, наряду с повышенной частотой встречаемости ВПЧ 16 и 18 типов. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости проведения более полного эпидемиологического исследования распространенности ВПЧ в регионе Сибири и Дальнего Востока, что позволит выделить преобладающие типы вируса и послужит основой для создания экономически адекватных программ по профилактике и лечению РШМ в рассматриваемом регионе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Евстигнеева, Н. П. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин: эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация ранней диагностики и профилактики онкогенеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. П. Евстигнеева. — М., 2007. — 42 с.
2. Куевда, Д. А. ВПЧ-тестирование: алгоритмы диагностики и требования к молекулярным тестам для выявления вирусов папилломы человека / Д. А. Куевда, О. Ю. Шипулина // Генодиагностика инфекционных болезней — 2007: сб. тр. VI Всероссийской науч.-практ. конф. — 2007. — Т. 3. — С. 108–119.
3. Прилепская, В.Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии / В. П. Прилепская // Гинекология. — 2007. — Т 9, № 1. — С. 12–14.
4. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Muñoz [et al.] // N Engl J Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 518–522.
5. For the American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer / D. Saslow [et al.] // J Clin. — 2002. — Vol. 52. — P. 342–362.
6. World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control: a guide to essential practice. Geneva: WHO, 1996.

УДК 618.146-006.6-084-07

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДНК ВПЧ В ПРОГРАММАХ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

А. Н. Волченко, Е. В. Воропаев, В. Н. Беляковский

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен краткий обзор применяющихся методов лабораторной диагностики папилломавирусной инфекции, описаны возможности различных тест-систем для определения ДНК ВПЧ. Дана краткая сравнительная характеристика ВПЧ ДНК тестов «АмплиСенс® ВПЧ ВКР Скрин-Титр FL» и «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL» (Россия) и описаны возможности стратегий их использования для целей профилактики развития рака шейки матки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, молекулярно-генетические методы диагностики.

POSSIBILITIES OF THE APPLICATION OF DIFFERENT TEST-SYSTEMS FOR MOLECULAR-GENETIC DETECTION OF HPV DNA IN THE PREVENTIVE PROGRAMS AGAINST CEVICAL CANCER

A. N. Volchenko, E. V. Voropaev, V. N. Belyakovsky

Gomel State Medical University

In the article a brief survey of the applied methods of laboratory diagnostics for HPV infection has been presented, possibilities of different test-systems for HPV DNA detection have been described. A brief comparative characteristics of the tests «AmplifySense® high carcinogenic risk HPV Screen-Titre FL» и «AmplifySense® high carcinogenic risk HPV genotype FL» (Russia) was given and the possibilities of strategies of their application for preventive measures of the development of cervical cancer were described.

Key words: human papillomavirus, molecular-genetic diagnostics methods.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает одно из первых мест в структуре онкологической патологии женского населения. В то же время доказано, что персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) увеличивает риск развития рака шейки матки в 300 раз. Вирусная нагрузка может отражать тяжесть и прогноз течения инфекции [2, 4].

Для выявления патологии шейки матки и лабораторной диагностики ВПЧ применяются различные методы: цитологический, гистологический, включая иммуногистохимический, серологический (используется только в научных целях), молекулярно-генетические, основанные на выявлении ДНК ВПЧ [1, 2, 3].

В настоящее время методы, основанные на определении ДНК ВПЧ, можно разделить на две группы:

1) методы, основанные на технологии — гибридизации ДНК [4];

2) методы, основанные на принципах полимеразной цепной реакции (ПЦР), являются доступными и широко применяются [1, 2, 5]. ПЦР тест-системы представлены широким спектром модификаций метода (детекция путем электрофореза, ПЦР в реальном времени (Real-Time PCR), Flash (Fluorescent Amplification — based Specific Hybridization) PCR, NASBA PCR (Nucleic Acid Sequence Based Amplification)), которые позволяют детектировать персистирующие варианты, определить клинически значимые концентрации вируса, жизнеспособность выявленного генома.

Наиболее часто из методов на основе ПЦР используются мультипраймерные технологии. Так, например, тест-системы разработанные французской фирмой «Roche Diagnostics», позволяют определять 37 генотипов ВПЧ, однако данные тест-системы имеет высокую стоимость и не применимы для целей скрининга. Из доступных по цене тест-систем в ПЦР-лабораториях наиболее часто используются наборы Российских фирм «АмплиСенс», «Литех», «Вектор-Бест», «ДНК-технологии».

Большое количество способов диагностики и методов молекулярно-генетического анализа дает возможность как врачу-клиницисту, так и исследователю выбрать необходимые в каждом конкретном случае.

Целью работы является оценка возможности использования ВПЧ ДНК тестов «АмплиСенс® ВПЧ ВКР Скрин-Титр FL» и «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL» для целей профилактики развития РШМ.

Материал и методы

На наличие ДНК ВПЧ были протестированы 204 образца соскобов с цервикального канала, взятые стандартизованным методом. Использовался протокол ПЦР в реальном времени, при котором, в отличие от классической ПЦР, имеется возможность количественного определения ДНК и отсутствует стадия электрофореза, что снижает влияние субъективного фактора на результат анализа и исключает внешнюю контаминацию. Для детектирования генома вируса были выбраны тест-системы «АмплиСенс® ВПЧ ВКР Скрин-Титр FL» и «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL» (Россия), разрешенные для применения на территории Республики Беларусь и позволяющие выявить широкий спектр (12) генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска. Исследования проводились в ПЦР-лаборатории Центральной научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета в рамках проекта НИР «Разработать и внедрить протокол диагностики и элиминации вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска у женщин Гомельской области». Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — ошибка средней. Для анализа нормальности распределения применялся критерий Колмогорова-Смирнова, для определения статистической достоверности различий — критерий Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов сравнительного тестирования была отмечена большая частота выявления при использовании ДНК ВПЧ в цервикальных соскобах при использовании «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL». Так, из 204 образцов тест-системой «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL» был детектирован генетический материал ВПЧ в 90,2 % образцов ($n = 184$), а тест-системой «АмплиСенс® ВПЧ ВКР Скрин-Титр FL» только 64,7 % ($n = 132$), обеими тест-системами — в 63,2 % ($n = 129$). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Результаты определения ДНК ВПЧ тест-системами «АмплиСенс® ВПЧ ВКР Скрин-Титр FL» и «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL»

«АмплиСенс® ВПЧ ВКР Скрин-Титр FL»	Положительный ($n = 132$)	Отрицательный ($n = 50$)
«АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL»		
Положительный ($n = 184$)	129	34
Отрицательный ($n = 20$)	2	17
Невалидный	0	0

При оценке результатов использования тест-системы «АмплиСенс® ВПЧ ВКР Скрин-Титр FL» были выявлены 22 невалидных образца, в которых количество геномов человека на реакцию не превышает 5×10^3 , что не позволяет нормализовать вирусную нагрузку и рассчитать клиническую значимость, но в некоторых случаях возможно установить принадлежность к той или иной филогенетической группе и определить количество геномов ВПЧ. Эти образцы для дальнейшего анализа не использовались.

Однако для заключения о большей или меньшей чувствительности и специфичности не-

обходимы дополнительные исследования с использованием стандартных панелей или третьей тест-системы, принятой за стандарт.

Положительные результаты, полученные на двух тест-системах, определялись в среднем на 26 цикле амплификации. В то же время положительные результаты, полученные только на тест-системе «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL», определялись в среднем на 33 цикле амплификации. Циклы амплификации выше 30 косвенно отражают низкую вирусную нагрузку, что клинически малозначимо [2]. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Средние значения величин циклов, на которых получен положительный сигнал флуоресценции в тест-системе «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL»

Генотип ВПЧ	Положительный результат полученный на тест-системе «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL» при	
	отрицательном результате на «АмплиСенс® ВПЧ ВКР Скрин-Титр FL»	положительном результате на «АмплиСенс® ВПЧ ВКР Скрин-Титр FL»
16	32,7 ± 2,6 (n = 12)	25,4 ± 2,3 (n = 30)
31	34,02 ± 0,5 (n = 5)	24,9 ± 2,9 (n = 15)
18	33,8 (n = 1)	27,03 ± 3,05 (n = 11)
39	34,5 (n = 1)	27,7 ± 3,8 (n = 10)
45	23,5* (n = 1)	25,4 ± 2,8 (n = 18)
59	33,1 (n = 1)	22,3 ± 4,2 (n = 9)
33	33,4 ± 0,6 (n = 4)	24,6 ± 2,8 (n = 14)
35	33,5 ± 1,4 (n = 4)	24,1 ± 4 (n = 13)
56	33,7 ± 2,7 (n = 3)	26,3 ± 2,8 (n = 25)
58	32,1 ± 8,6 (n = 3)	24,9 ± 3,7 (n = 13)
52	33,6 (n = 1)	24,6 ± 3,1 (n = 16)
51	33,9 ± 0,6 (n = 3)	24,7 ± 3,1 (n = 27)
Среднее	32,7 ± 1,9 (n = 12)**	25,2 ± 0,9 (n = 12)

* Вероятно ингибирование ПЦР, требует дальнейшего анализа, возможно, необходимо разведение данной пробы; ** p = 0,028

Выводы

Таким образом, для целей скрининга наиболее удобна тест-система «АмплиСенс® ВПЧ ВКР Скрин-Титр FL», которая определяет большой спектр генотипов ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска, а также вирусную нагрузку. Результаты дают возможность адекватно обозначить группу повышенного риска развития РШМ и назначить углубленное клиническое исследование целевой группе, что позволяет рекомендовать использование этой тест-системы для задач рутинного скрининга.

Для научных целей, при проведении углубленных популяционных эпидемиологических исследований, а также для контроля лечения более целесообразно использовать тест-систему «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL», позволяющую определить ДНК ВПЧ в малых концентрациях (без учета клинической значимости). Данная тест-система также может быть рекомендована

для верификации ВПЧ-отрицательного рака шейки матки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Разработка и апробация тест-системы для генотипирования вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска на основе мультипраймерной ПЦР в реальном времени / Д. А. Кувейда [и др.] // Молекулярная диагностика инфекционных болезней: матер. междунар. науч.-практ. конф., Минск, 17–18 мая 2007. — Мн.: Услуга, 2007. — С. 78–79.
2. Современные требования к диагностике генитальной папилломавирусной инфекции: количественный подход / Д. А. Кувейда [и др.] // Молекулярная диагностика инфекционных болезней: матер. междунар. науч.-практ. конф., Минск, 17–18 мая 2007. — Мн.: Услуга, 2007. — С. 74–75.
3. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women of 30 years and older / L. M. Meijer [et al.] // International Journal of Cancer. — 2009. — № 124(3). — С. 516–520.
4. Human Papillomavirus in Cervical Cancer Screening: Important Role as Biomarker / G. Boulet [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. — 2008. — № 17(4). — С. 810–817.
5. Падутов, В. Е. Методы молекулярно-генетического анализа / В. Е. Падутов, О. Ю. Баранов, Е. В. Воробаев. — Мн.: Юнипол, 2007. — 176 с.

УДК 616-002.6-006.52-092

**ПАПИЛЛОМАВИРУСЫ ЧЕЛОВЕКА: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТА ПАТОГЕНЕЗА
И СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ****В. Ф. Еремин¹, Г. И. Вергейчик², Ж. А. Стрибук²**¹Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск²Гомельский государственный медицинский университет

В статье рассматриваются основные этапы канцерогенеза, обусловленного вирусами папилломы человека, а также основы токсонимической классификации, которая основана на филогенетическом анализе ДНК вируса. Представлены результаты секвенс-анализа гена L1 ВПЧ 16 типа, выявленного у женщин, проживающих на территории Республики Беларусь.

Ключевые слова: вирусы папилломы человека, токсонимическая классификация, филогенетический анализ.

**HUMAN PAPILLOMAVIRUS: SOME ASPECTS OF PATHOGENESIS
AND PRESENT-DAY CLASSIFICATION****V. F. Yeryomin¹, G.I. Veregeyichik², Z.A. Stribuk²**¹Republican Scientific Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Minsk,²Gomel State Medical University

In the article the main stages of carcinogenesis, caused by human papillomavirus, and also the basics of taxonomic classification, which is based on the phylogenetic analysis of viral DNA, are considered. The results of sequence-analysis of the L1 gene of HPV 16, detected in women living on the territory of the Republic of Belarus, have been presented.

Key words: human papillomavirus, taxonomic classification, phylogenetic analysis.

По оценочным данным от рака шейки матки в мире ежегодно умирает более 270 тыс. женщин и регистрируется почти 500 тыс. новых случаев инвазивного рака шейки, причиной которых являются папилломавирусы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска. Первый папилломавирус был описан в 1977 и 1979 годах (Orth et al., 1977, Coggin and zur Hausen, 1979). В настоящее время описано более 100 генотипов ВПЧ, из них около 40 вовлекаются в процесс онкогенеза. Наиболее часто в этот процесс вовлекаются 16 (54 %), 18 (17 %), 45 (7 %), 31 (3 %), 33 (3 %), 52 (2 %) и 58 (2 %) генотипы.

Вирус папилломы (ВП) относится к семейству Papillomaviridae, геном представлен циркулярной двухцепочной молекулой ДНК размером около 7900 п.н.

Вирион лишен оболочки и имеет диаметр 40–55 нм. Несмотря на небольшие размеры, геном вируса имеет довольно сложную структуру. Он состоит из трех онкогенов: E5, E6, E7, которые вовлечены в процесс трансформации клеток, двух регуляторных белков: E1 и E2, которые участвуют в процессах транскрипции и репликации, и двух структурных белков: L1 и L2, формирующих вирусный капсид, при этом L1 — основной белок капсида, L2 — минорный. Участки генома E1, E2, L1 и L2 консервативные среди всего семейства папилломавирусов. В настоящее время четко доказано, что геном папилломавирусов стабилен и мутации или рекомбинации в нем очень редкие события.

Белки ВПЧ E1 и E2, кодируемые вирусом, непосредственно участвуют в инициации репликации вирусного генома.

Продукт гена E5 — маленький белок (44 аминокислоты) связан с мембранами и локализуется обычно в аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме, как было показано на примере вируса папилломы быков 1 типа (ПВБ-1). У ВПЧ-16 белок E5 локализуется в аппарате Гольджи, а также определяется в эндосомах и на клеточной мембране. E5 относится к белкам со слабой трансформирующей активностью и его трансформирующий потенциал зависит от белка E7. Как было показано, функция белка E5 связана с нарушением процессов передачи клеточных сигналов на уровне лиганд-рецептор.

Продукт гена E6 — белок, состоящий примерно из 160 аминокислот. Трансформирующая активность белка E6 в комбинации с E7 была впервые показана на примере перерождения первичных культур клеток фибробластов человека и кератиноцитов. Белки гена E6 образуют комплекс с белком p53. Однако это взаимодействие не приводит к инактивации функции белка p53. Как известно, данный белок — супрессор развития и элиминирования опухолевых клеток. Уровень белка p53 в клетках, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, ниже, чем в неинфицированных клетках. (Hubbert et al., 1992, Scheffner et al., 1991). Уровень мРНК белка p53 не изменяется, но полупериод жизни p53 снижается в инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска клетках в сравнении с чистыми, не инфицированными. Таким образом, ВПЧ высокого онкогенного риска вырабатывают уникальную стратегию по инактивации белка p53 путем усиления его протеолитической деградации, что было доказано в экспериментах in vitro и in vivo (Huibregtse et al., 1991,

1993a, Hubbert et al., 1992, Scheffner et al., 1991). В инфицированных ВПЧ высокого риска клетках цервикальной карциномы уровень белка p53 в 2–3 раза ниже, чем в неинфицированных первичных клетках. В клетках, инфицированных ВПЧ-16 и экспрессирующих белок E6, средний полупериод жизни белка p53 снижается от нескольких часов до 20 минут (Hubbert et al., 1992). Еще одним механизмом действия E6 является влияние на стабильность и активацию p53 в ответ на действие генотоксинов и цитотоксического стресса (Kessies et al., 1993), что в нормальных клетках ведет либо к задержке периода роста G1, либо к апоптозу. Таким образом, в клетках, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, основная функция белка p53 блокируется белком E6 ВПЧ путем деградации p53.

Белок E7 ВПЧ высокого онкогенного риска — небольшой белок, состоящий из примерно 100 аминокислот. Они связывают ионы цинка (Zn) через терминальный углеводный домен, содержащий две копии Cys-X-X-Cys домена, который похож на домен имеющийся у белка E6 (Munger et al., 2001). Белок E7 фосфорилирован киназой II (casein kinase II — СК II) со стороны amino терминального домена и не идентифицированной протеин киназой на углеводном конце. Белок E7 имеет очень короткий полупериод жизни и быстро деградирует. Подобно Ad E1A, белок E7 ВПЧ может трансактивировать промотор Ad E2, индуцировать синтез ДНК и вместе с онкогеном *ras* трансформировать первичные клетки почек новорожденных крыс. Кроме этого, amino концевой домен белка E7 ВПЧ-16 участвует в блокировке последовательностей гомологичных Ad E1A и SV40 TAg. Эти консервативные домены критичны для трансформирующей активности онкобелков вирусов и действуют как домены взаимодействия для многих критических регуляторных белков клеток, включающих продукт гена pRB — опухолевый супрессор ретинобластомы. Взаимодействие с pRB осуществляется консервативным районом 2 белка Ad E1 A и соответствующего региона в белках E7 и Tag SV40.

Белки E7, кодируемые ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска, отличаются по некоторым биохимическим и биологическим свойствам. E7 белок ВПЧ низкого онкогенного риска, например, ВПЧ-6 и ВПЧ-11, связывают pRB с низкой эффективностью, по сравнению с E7 белком ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Соответственно, E7 ВПЧ-6 и ВПЧ-11 не трансформируют клетки и фосфорилирование СК II происходит на низком уровне. Секвенирование участка связывания с pRB позволило выявить единственную разницу в аминокислоте в белке E7 у высоко и низко онкогенных ВПЧ — остаток аспарагиновой кислоты в белке E7 ВПЧ высокого онкогенного риска и глицин — в E7 ВПЧ низкого онкогенного риска. Эта единственная замена имеет принципиальное значение в разной степени связывания pRB и, соответственно, трансформирующей

активности белка E7 у ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска. Это только некоторые аспекты патогенеза ВПЧ высокого онкогенного риска и роли белков E6 и E7. В настоящее время описано еще несколько возможных механизмов действия этих белков, которые в совокупности ведут к трансформации нормальных клеток.

Отсутствие стабильных культур клеток для накопления вируса не дает возможности изучить биологические свойства ВП.

Открытая рамка считывания L1 — наиболее консервативный ген в геноме ВП, и именно этот ген используется последние 20 лет для идентификации новых типов вирусов папилломы. Определение новых папилломавирусов происходит в том случае, если секвенирован полный геном вируса и открытая рамка считывания гена L1 отличается более чем на 10 % от известных типов папилломавирусов. Различия в пределах от 2 до 10 % позволяют определить субтип, а менее 2 % — вариант. Такой подход был согласован всеми учеными, занимающимися проблемой папилломавирусов, на конференции в Квебеке в 1995 году. После внедрения в работу метода полимеразной цепной реакции исследования по выделению и характеристике новых типов ВП резко активизировались.

Быстрое увеличение количества описанных новых изолятов ВП привело к необходимости провести таксономическую классификацию вируса в пределах семейства Papillomaviridae. Эта классификация учитывает следующие основные моменты: 1) устанавливает степень родства между типами ВП; 2) устанавливает различия между терминами «тип» ВП, «вид» и «род», которые используются для систематики всех микроорганизмов и в том числе вирусов; 3) определяет родство между таксономической классификацией и биологическими и патологическими свойствами вируса.

Степень родства между типами ВП основана на сравнении нуклеотидных последовательностей и проведении филогенетического анализа фрагментов ДНК (L1 ORF). Для получения высокоинформативного филогенетического анализа достаточно фрагмента ДНК гена L1 размером 291 п.н. (Bernard et al., 1994). Филогенетический анализ L1 ORF позволил разделить типы ВП на «роды» и «виды». Критериями для такого деления являются:

1. «Род» — идентичность более 40 % по нуклеотидным последовательностям в гене L1 ORF или более 23 % при сравнении полного генома;
2. «Вид» — 60–70 % идентичности нуклеотидных последовательностей генома вирусов;
3. Типы ВП внутри «вида» 71–89 % идентичности в пределах полного участка L1 ORF.

Результаты филогенетического анализа ВПЧ-16 типа, выявленного у женщин, проживающих на территории Республики Беларусь, представлены на рисунке 1.

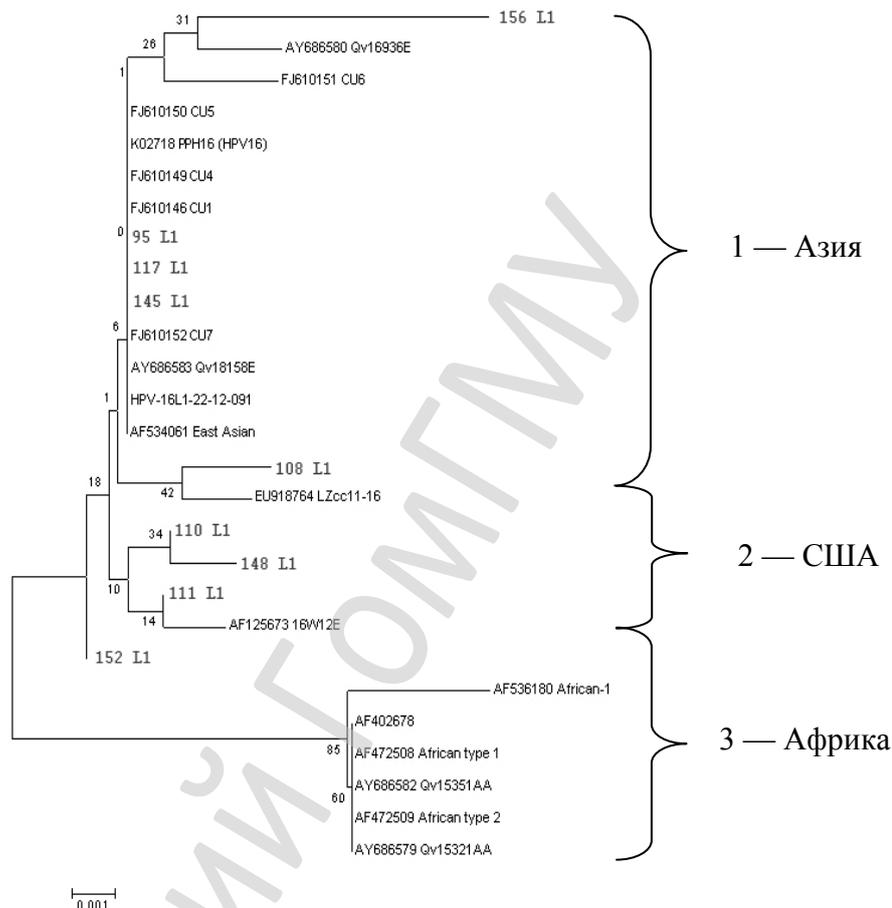


Рисунок 1 — Филогенетический анализ ВПЧ-16, выявленного в Беларуси, по гену L1 (образцы № № 156 L1, 95 L1, 117 L1, 145 L1, 108 L1, 110 L1, 148 L1, 111 L1, 152 L1)

Таким образом, термин «род» объединяет филогенетически близкие папилломавирусы, имеющие отличия по биологическим свойствам. Например, род альфа папилломавирусов объединяет вирусы с высоким и низким уровнем онкогенного риска. Вид определяет вирусы, близкие филогенетически, биологически и патологически. Так, папилломавирусы, вызывающие кожные бородавки: ВПЧ 27 и ВПЧ 57, относятся к одному виду с ВПЧ 2, а все ВПЧ высокого онкогенного риска образуют вид № 9 вместе с ВПЧ 16 или вид № 7 с ВПЧ 18.

Термин «субтип» для типов ВП остается и, как указывалось выше, определяется, если имеется 2–10 % разница в нуклеотидных последовательностях в гене L1.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hubbert, N.L., Sedman, S.A., Schiller, J.T. // J. Virology. — 1992. — Vol. 66. — P. 6237–6241.
2. Huibregtse, J.M., Scheffner, M., Howley, P.M. // Mol. Cell. Biol. — 1993. — Vol. 13. — P. 775–784.
3. Munger, K. [et al.] // Oncogene. — 2001. — Vol. 20. — P. 7888–7898.

УДК 616.146-006.6:616-006.52]:615.28

ВЛИЯНИЕ КУРСОВ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ЭРАДИКАЦИЮ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

И. А. Косенко, Р. М. Смолякова, О. П. Матылевич, Т. М. Литвинова

Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г Минск

В работе изучено содержание различных онкогенных штаммов вируса папилломы человека (ВПЧ) у 50 больных нерезектабельным раком шейки матки (РШМ) до начала специального лечения и у 26 пациенток до химиотерапии и после двух курсов химиотерапии: системного (цисплатин и гемцитабин) и локального с введением гемцитабина в маточные артерии.

Установлено, что наиболее часто при нерезектабельном РШМ встречается 16 тип ВПЧ, остальные типы диагностируются крайне редко. Использование двух курсов химиотерапии, даже если один из них является локальным с введением цитостатика в маточные артерии, не приводит к эрадикации онкогенных штаммов ВПЧ у больных нерезектабельным РШМ.

Ключевые слова: нерезектабельный рак шейки матки, онкогенные штаммы вируса папилломы человека, химиотерапия.

INFLUENCE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY COURSES ON HPV ERADICATION UNDER NON-RESECTABLE CERVICAL CARCINOMA

I. A. Kosenko, R. M. Smolyakova, O. P. Matylevich, T. M. Litvinova

Republican Scientific Research Centre of Oncology
and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk

In the article the contents of different oncogenous strains of human papillomavirus (HPV) have been studied: in 50 patients with non-resectable cervical carcinoma, 26 patients before chemotherapy: systematic (cisplatin and gemcitabin) and local with injection of gemcitabin into uterine arteries.

It has been established, that among non-resectable cervical carcinomas HPV-16 is the most prevalent type, whereas the other types are scarcely diagnosed. The application of 2 chemotherapy courses, even if one of them is local with the injection of cytostatic into uterine arteries, does not lead to the eradication of HPV oncogenous strains in the patients with non-resectable cervical carcinoma.

Key words: non-resectable cervical carcinoma, oncogenous strains of human papillomavirus (HPV), chemotherapy.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) в структуре онкологической заболеваемости, которая в 2008 г. составила в РБ 18,5 ‰, занимает 7-е место. Достаточно высок в стране показатель одногодичной летальности (16,5 ‰) при смертности 7,3 ‰ [5].

Исследования, проводимые после того, как было установлено, что причиной возникновения РШМ являются онкогенные штаммы вируса папилломы человека (ВПЧ), позволили обнаружить их у 98,9 % больных [2, 3, 4].

Изучение 1000 биоптатов шейки матки с гистологически верифицированным злокачественным процессом, представленных различными странами, показало, что в 49,2 % случаев в этих тканях имеется 16 тип ВПЧ, в 11,7 % — 18, в 8,0 % — 45 и в 5,0 % — 31 [7]. В США, Канаде и странах Европы преобладает наиболее злокачественный 16 тип ВПЧ, в странах Африки, Латинской Америки и Индонезии, в которых заболеваемость РШМ высокая, чаще встречаются 18, 45, 39 и 59 типы [1].

Причины, вызывающие эрадикацию ВПЧ, до сих пор не установлены. Имеются единичные работы, свидетельствующие об исчезновении вируса при лечении интраэпителиальной неоплазии шейки матки III степени методом фотодинамической терапии [6].

До настоящего времени неизвестно, какие онкогенные штаммы ВПЧ встречаются у больных нерезектабельным РШМ в РБ и как влияют на их эрадикацию курсы химиотерапии. Наличие этой информации у врачей-онкологов может способствовать решению вопроса об эффективности проводимого противоопухолевого лечения РШМ.

Цель работы

Изучить содержание онкогенных генотипов ВПЧ у больных нерезектабельным РШМ до начала противоопухолевой терапии, влияние на их эрадикацию двух курсов неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ), один из которых системный, а второй — местный с химиоэмболизацией маточных артерий в сочетании с системным.

Материал и методы

В исследование включены 50 больных нерезектабельным РШМ IIВ–IIIВ стадий в возрасте 24–60 лет. До начала специальной терапии у всех пациенток брали содержимое из опухоли на шейке матки в специальную пробирку. Для выявления генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) во взятом материале использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией («АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL»), исследования выполнены на амплификаторе «Rotor Gene-3000» (Австралия).

Онкогенные генотипы ВПЧ определяли дважды у больных исследуемой группы: до начала лечения и после двух курсов ПХТ: одного — системного, второго — системного и локального. Во время первого курса ПХТ пациенткам в вену вводили цитостатики по следующей схеме: 1-й день — цисплатин 70 мг/м² и гемцитобин 1000 мг/м², 8-й день — гемцитобин 1000 мг/м². Через 3 недели проводили второй курс ПХТ, во время которого цисплатин в дозе 70 мг/м² вводили в вену и через 3 дня в каждую маточную артерию с обеих сторон вводили гемцитобин в дозе 500 мг. После перерыва в 21 день перед сеансом брахитерапии и операцией повторно бра-

ли материал с шейки матки для определения канцерогенных типов ВПЧ.

Результаты и обсуждение

Перед началом специальной терапии различные онкогенные генотипы ВПЧ были обнаружены

у 38 (76,0 %) женщин, у остальных 12 (24,0 %) их выявить не удалось.

Распределение различных типов ВПЧ у больных, имеющих нерезектабельный рак шейки матки, представлено на рисунке 1.

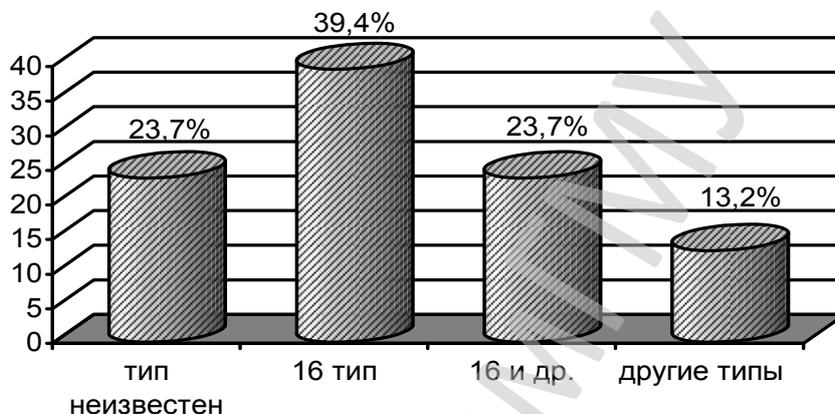


Рисунок 1 — Распределение онкогенных типов ВПЧ у больных исследуемой группы

Наиболее часто при нерезектабельном РШМ в материале с шейки матки присутствовал 16 тип (39,4 %) либо его сочетание с другими штаммами (23,7 %), то есть ВПЧ 16 наиболее часто был обнаружен при нерезектабельном РШМ (63,1 %). Пять (13,2 %) пациенток имели такие канцерогенные типы ВПЧ, как 18 (1 (2,6 %)), 31 (1 (2,6 %)), 33 (1 (2,6 %)), 35 (1 (2,6 %)) и 45 (1 (2,6 %)). Из 38 больных РШМ у 9 (23,7 %) было диагностировано сочетание ВПЧ 16 типа с другими: 31 (2 пациентки), 33, 39 (2 женщины); 58, 59, 39 и 58; 31, 39 и 45 (по 1 больной). Наиболее часто при нерезектабельном РШМ вирус 16 типа сочетался с 39 (4 (44,4 %)), 31 (3 (33,3 %)) и 58 (2 (22,2 %)).

Поскольку эрадикация онкогенных штаммов ВПЧ в процессе или после лечения может свидетельствовать об излеченности злокачественного процесса, в работе было изучено наличие вирусов у больных РШМ после проведения двух курсов ПХТ, которые способствовали уменьшению размеров опухоли.

Исследуемая группа включала 26 женщин, у которых через 3 недели для проведения сравнительной оценки наличия типов ВПЧ до и после незавершенного специального лечения брали мазки с опухолевоизмененной шейки матки для ПЦР (рисунок 2).

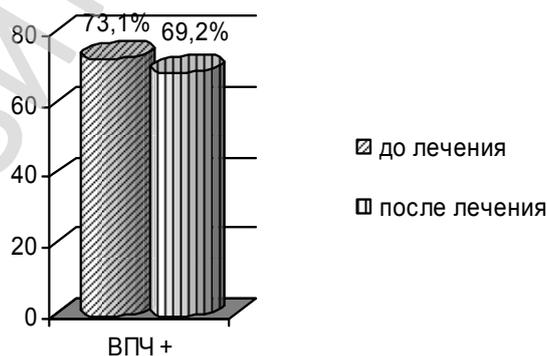


Рисунок 2 — Наличие канцерогенных штаммов ВПЧ до и после ПХТ

Установлено, что в мазках, взятых из опухолевоизмененной шейки матки, онкогенные штаммы ВПЧ до начала лечения выявляются в 73,1 % случаев. После лечения, несмотря на уменьшение злокачественного процесса на шейке и в параметральной клетчатке, эрадикация вируса практически отсутствует, о чем свидетельствует его наличие у 69,2 % больных РШМ. Он исчез только у 4 (15,4 %) женщин.

Однако зарегистрировано появление в опухоли у 3 (11,5 %) пациенток после незавершенного специального лечения других штаммов.

В результате изучения отдельных онкогенных типов ВПЧ оказалось, что в материале с шейки матки, в этой группе больных наиболее часто встречается 16 тип (34,6 %). Сочетание ВПЧ 16 типа с другими (31, 39, 39, 58) до начала лечения наблюдалось у 7,7 % больных. По-

сле двух курсов ПХТ отмечено появление при наличии в материале одного 16 типа еще и 18, 33, 45, 58. Такие канцерогенные штаммы ВПЧ, как 18 (3,8 %), 31 (3,8 %), 33 (3,8 %), встречающиеся крайне редко, после проведения двух курсов ПХТ не исчезли. Число больных с перечисленными выше типами не велико и составляет 15,4 %, в то время как число пациенток с ВПЧ 16 типа (в самостоятельном варианте либо в сочетании с другими) равно 41,6 %. У одной пациентки после двух курсов ПХТ исчез онкогенный штамм 35, но вместо него были диагностированы 33 и 45.

На основании полученных данных установлено, что:

- наиболее часто при нерезектабельном РШМ встречается 16 тип ВПЧ, остальные диагностируются крайне редко;
- использование двух курсов ПХТ, даже если один из них является локальным с введением цитостатика в маточные артерии, не приводит к

эрадикации онкогенных штаммов ВПЧ у больных нерезектабельным РШМ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аполихина, И. А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И. А. Аполихина; под ред. В. И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 112 с.
2. Ашрофян, Л. А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) / Л. А. Ашрофян, В. И. Киселев. — М.: Димитрейд График Групп, 2008. — 216 с.
3. Киселев, В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. И. Киселев. — М.: Димитрейд График Групп, 2004. — 184 с.
4. Кутушева, Г. Ф. Проблемы вакцинопрофилактики рака шейки матки / Г. Ф. Кутушева, Е. А. Ульрих, А. Ф. Урманчеева // Практическая онкология. — 2009. — Т. 10, № 2. — С. 62–70.
5. Злокачественные новообразования в Беларуси 1999–2008 / С. М. Поляков [и др.]; под ред. И. В. Малаховой, И. В. Залуцкого. — Мн.: РНПЦ МТ, 2009. — 205 с.
6. Трушина, О. И. Противовирусная и противоопухолевая эффективность фотодинамической терапии при предраке и раннем раке шейки матки / О. И. Трушина, В. И. Чиссов, В. В. Соколов // Российский онкологический журнал. — 2009. — № 4. — С. 15–17.
7. IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans // Human Papillomaviruses. — 1995. — Vol. 64. — 146 с.

УДК 618.146-006.6:615.277.3

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ФОТОЛОНОМ У БОЛЬНЫХ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ II–III СТЕПЕНИ

И. А. Косенко, Ю. П. Истомин, Т. П. Лапцевич, В. Н. Чалов, Р. М. Смолякова

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск

Разработан, изучен в эксперименте и апробирован в клинике на 112 больных дисплазией шейки матки II–III степени метод фотодинамической терапии. Он включал в себя два этапа: введение фотосенсибилизатора и облучение лазером с длиной волны, соответствующей пику поглощения препарата. Установлены следующие положения: ФДТ ЦИН шейки матки способствует снижению уровня ВПЧ-инфицированности пациенток (с 81,2 до 56 %), клиническая эффективность ФДТ ЦИН шейки матки соответствует 92,8 % полного излечения пациенток.

Таким образом, ФДТ является альтернативным методом лечения с сохранением анатомической и функциональной целостности органа, что немаловажно для женщин, планирующих роды. Результаты 5-летнего мониторинга больных с умеренной и тяжелой дисплазией и раком *in situ* свидетельствуют о том, что методика ФДТ, выбранные режимы лазерного воздействия и световая доза являются адекватными. ФДТ ведет к улучшению факторов прогноза течения предраковых заболеваний шейки матки.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, папилломавирусная инфекция, фотодинамическая терапия, фотолон.

ANTITUMORAL AND ANTIVIRAL EFFECTIVENESS OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA II–III SUFFERED FROM PHOTOLON

I. A. Kosenko, Y. P. Istomin, T. P. Laptsevich, V. N. Chalov, R. M. Smolyakova

Republican Scientific Research Centre of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Alexandrov, Minsk

The method of photodynamic therapy has been elaborated, studied experimentally and tested in a clinic in 112 patients with CIN II–III. The method of photodynamic therapy included two stages: administration of photosensibilizer and radiation treatment with a laser of long length, corresponding to the peak of the absorption of the medicine. The following theses were established: photodynamic therapy of CIN contributes to the decrease of the number of HPV-positive patients (from 81.2 to 56 %), the clinical effectiveness photodynamic therapy of CIN corresponds to 92.8 % of the completely recovered patients.

Thus, the photodynamic therapy is an alternative treatment method with the preservation of the anatomic and functional integrity of the organ, which is important for women, who plan pregnancy. The results of a-5-year-monitoring of the patients with moderate and severe dysplasia and cancer *in situ* свидетельствуют о том, что методика ФДТ, выбранные режимы лазерного воздействия и световая доза являются адекватными. ФДТ ведет к улучшению факторов прогноза течения предраковых заболеваний шейки матки.

todynamic therapy, chosen regimens of the laser effect and light dose are adequate. The photodynamic therapy leads to the improvement of the prediction factors of the course of precancerous cervical diseases.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, photodynamic therapy, photolon.

Введение

Совокупность накопленных сегодня экспериментальных, эпидемиологических и клинических данных позволяет утверждать, что ВПЧ — один из этиологических факторов ЦИН, которая рассматривается, как предшественник рака. РШМ остается первым среди злокачественных опухолей, в отношении которого установлена вирусная этиология [1–5]. Причем многие специалисты полагают, что по мере того, как тесты на ВПЧ станут более чувствительными, все случаи РШМ будут ассоциироваться с ВПЧ [6, 7, 8].

В настоящее время идентифицировано около 100 серотипов ВПЧ, 30 из которых играют важную роль при поражениях половых органов. Показано, что риск злокачественного перерождения тканей связан с несколькими из них. Они обозначаются как вирусы высокого онкогенного риска. Это ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 45 генотипа. К вирусам низкого онкогенного риска относят 6, 11, 42 и 43 типы ВПЧ [9, 10].

Одним из перспективных направлений лечения ЦИН II–III является фотодинамическая терапия (ФДТ), которая основана на применении фотосенсибилизаторов (ФС), избирательно накапливающихся в пораженной ткани. При воздействии на патологически измененную область лазерным излучением с определенной длиной волны, специфичной для каждого ФС, цитотоксичность препарата многократно возрастает, что

приводит к образованию фотохимического некроза тканей в облученной зоне [11, 12, 13, 14, 15]. По литературным данным, преимуществами ФДТ являются избирательность поражения, отсутствие риска хирургического вмешательства и тяжелых системных осложнений, относительно низкая стоимость лечения [16, 17, 18].

Учитывая малоинформативность литературных данных о противовирусной эффективности фотодинамической терапии, *целью* данной работы явилась оценка не только противоопухолевого воздействия на пораженные ткани шейки матки, но и оценка возможности эрадикации папилломавирусной инфекции.

Материалы и методы

В основу исследований положен анализ клинико-морфологических результатов фотодинамической терапии с фотолоном шейки матки у 112 женщин. Средний возраст женщин был относительно молодым и составил $35,2 \pm 1,6$ лет.

Обследование пациенток проводили по двум направлениями: определение тяжести и локализации патологического процесса и идентификация папилломавирусной инфекции.

При комплексном обследовании у 24 пациенток диагностирована дисплазия умеренной степени, у 88 — дисплазия тяжелой степени и рак *in situ*. В большинстве случаев патологические изменения были локализованы в эктоцервиксе (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение больных по возрасту и степени тяжести

Степень тяжести	18–25 лет	26–35 лет	36–45 лет	46–55 лет	56–65 лет	Старше 65 лет
Дисплазия II степени	2	10	11	—	—	1
Дисплазия III степени	18	44	17	5	1	3
ВСЕГО:	20	54	28	5	1	4

У всех больных до лечения и при контрольных обследованиях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией проводилась идентификация и дифференцировка 12 онкогенных генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) с использованием комплекта реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-RTF 4х» (ФГУН ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ, г. Москва) на приборе «Mx3000P» (фирма «Stratagene»).

Контроль за состоянием больных и эффективностью лечения осуществляли спустя 3 месяца и в сроки от 1 до 5 лет после лечения. Выполняли обзорную и расширенную кольпоскопию, проводили бимануальное обследование, взятие мазков для цитологического исследования, ДНК-диагностику ме-

тодом ПЦР. Гистологическое исследование биоптатов шейки матки проводили спустя год после сеанса ФДТ под контролем кольпоскопа в участке, где ранее была диагностирована патология. В последующем биопсию выполняли по показаниям.

Сеанс фотодинамической терапии проводили в два этапа однократно с применением лазерной установки «ЛД680-2000» (Биоспек, Москва) с длиной волны излучения 670 нм. Независимо от локализации патологического процесса облучению подвергались как влажная часть шейки матки, так и цервикальный канал.

На первом этапе внутривенно вводили раствор фотосенсибилизатора. На втором проводили непосредственно сеанс фотооблучения.

В качестве фотосенсибилизатора использовали фотолон, производства РУП «Белмедпрепараты» (Минск), раствор которого вводили внутривенно в диапазоне доз от 1,0 до 2,5 мг на кг массы тела больного. Сеанс локального фотооблучения проводили через 3–4 часа после введения препарата. В течение 3–4 дней после проведенного лечения пациенты соблюдали специальный световой режим.

Результаты

Во время внутривенной инфузии фотолон состояние больных было удовлетворительным. Аллергических реакций, которые потребовали бы прекращения введения препарата, не отмечалось. В течение последующих трех суток, соответствующих периоду полураспада фотосенсибилизатора в тканях и органах, выраженных побочных реакций не наблюдали. 12 пациенток отметили учащенное мочеиспускание, 1 — диспепсические расстройства и у 7 пациенток в первые 5 суток отмечалась субфебрильная температурная реакция. Во время проведения лечения пациентки отмечали болевую реакцию при

воздействии на цервикальный канал, выраженность которой была различна и требовала медикаментозного вмешательства.

Сразу после окончания сеанса ФДТ у всех больных четко определялась зона на шейке матки в виде отека и гиперемии в области светового воздействия с последующим, в течение 3–4 дней, формированием некротического струпа и образованием фибриновых пленок в цервикальном канале. Контроль за образованием некроза осуществлялся путем получения флуоресцентных изображений с помощью кольпоскопа. Границы области снижения содержания фотолон в результате фотооблучения, определяемые по флуоресцентным изображениям, коррелировали с границами образующегося впоследствии некроза. Полная эпителизация шейки матки происходила спустя 8–12 недель после лечения.

К настоящему времени сроки наблюдения после ФДТ составили от 3 мес до 5 лет. Эффективность метода по критериям ВОЗ приведена в таблице 2.

Таблица 2 — Эффективность ФДТ с фотолоном

Степень тяжести	Число больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование
ЦИН II	24 (21,4 %)	23 (20,5 %)	—	1 (0,9 %)	—
ЦИН III	88 (78,6 %)	81 (72,3 %)	3 (2,7 %)	4 (3,6 %)	—
ВСЕГО	112 (100 %)	104 (92,8 %)	3 (2,7 %)	5 (4,5 %)	—

Всем пациентам с неполной регрессией (3 наблюдения) проведен повторный сеанс ФДТ с положительным эффектом. Случаев прогрессирования заболевания выявлено не было.

Особенно следует обратить внимание на полученные результаты эрадикации папилломавирусной инфекции по данным неоднократных вирусологических исследований.

У 91 из 112 пациенток (81,2 %) до начала лечения в соскобах эпителия и биоптатах шейки матки были выявлены генотипы ВПЧ высокого канцерогенного риска. При ДНК-диагностике методом ПЦР спустя 3 месяца после ФДТ полная эрадикация ВПЧ установлена у 51 (56 %) из 91 пациенток, имеющих до лечения генотипы ВПЧ высокого канцерогенного риска. При последующих контрольных обследованиях процент женщин с ВПЧ увеличился до 78,2 % (71 пациентка). Причина этого, по нашему мнению, реинфицирование женщин и наличие персистентных форм ВПЧ у данных больных, при отсутствии морфологических изменений в мазках и биоптатах. Локальное воздействие не избавляло пациенток от ВПЧ из-за значительного числа мультифокальных поражений, наличия скрытого компонента инфекции или реинфекции.

Выводы

Таким образом, проведенный клинический анализ ФДТ предрака и начальных форм рака с

отечественным фотосенсибилизатором фотолон позволяет сделать следующие выводы.

— ЦИН имеет место у больных относительно молодого возраста (средний возраст 35,2) с преимущественной локализацией в экзоцервиксе (87,5 %);

— эпителизация слизистой шейки матки наступает через 8 недель, что отличает данный метод лечения от других;

— полная регрессия заболевания соответствует 92,8 %, частичная регрессия патологического очага имеет место в 2,7 %, а стабилизация — в 4,5 % случаев, что подчеркивает клиническую эффективность метода ФДТ;

— в случае частичной регрессии или стабилизации ЦИН эффективны повторные сеансы ФДТ, проводимые при тех же технических условиях, что и первый;

— ФДТ ЦИН шейки матки способствует снижению уровня ВПЧ-инфицированности пациенток (с 81,2 до 56 %), однако в последующем он повышается до 78,2 %, что свидетельствует о локальном действии метода, наличии скрытого компонента инфекции и возможной реинфекции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Детекция ДНК вируса папилломы человека при фотодинамической терапии предрака и начального рака шейки матки / О. И. Трушина [и др.] // Рос. онкологический журнал. — 2007. — № 2. — С. 24–26.

2. 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. 313–318.
3. Прилепская, В. Н. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки / В. Н. Прилепская, Н. И. Кондриков, Т. Н. Бебнева // Гинекология. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 80–82.
4. Современные диагностические возможности в определении предрока и рака шейки матки (обзор литературы) / Ю. И. Подистов [и др.] // Цитология. — 2003. — № 3. — С. 15–24.
5. Странадко, Е. Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии / Е. Ф. Странадко // Лазерная медицина. — 2002. — Т. 6, № 1. — С. 4–8.
6. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia / A. A. Barnett [et. al.] // Int. J. Cancer. — 2003. — Vol. 103, № 6. — P. 829–832.
7. Clinical pharmacokinetics of the PDT photosensitizers porfimer sodium (Photofrin), 2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinyl pyrrophenorbide-a (Photochlor) and 5-ALA-induced protoporphyrin IX / D.A. Bellnier [et. al.] // Lasers Surg. Med. — 2006. — № 38. — P. 439–444.
8. Cold-knife conization versus photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid (5-ALA) in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II with associated human papillomavirus infection: a comparison of preliminary results / K. Bodner [et. al.] // Anticancer Res. — 2003. — № 23. — P. 1785–1788.
9. High grade cervical intraepithelial neoplasia and viral load of high-risk human papillomavirus: significant correlations in patients of 22 years old or younger / Y. Xu [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. — 2009. — Vol. 2, № 2. — P. 169–175.
10. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer / D. R. Lowy [et al.] // Cancer. — 2008. — Vol. 113, № 7. — P. 1980–1993.
11. High-grade cervical disease in adolescents with HIV / L. S. Massad [et al.] // J. Low. Genit. Tract. Dis. — 2008. — Vol. 12, № 3. — P. 199–203.
12. Kiseljov, F. Cellular and molecular biological aspects of cervical intraepithelial neoplasia / F. Kiseljov, O. Sakharova, T. Kondratjeva // Int. Rev. Cell. Mol. Biol. — 2008. — Vol. 271. — P. 35–95.
13. Krishnan, A. Malignancies in women with HIV infection / A. Krishnan, A. M. Levine // Womens Health (Lond Engl). — 2008. — Vol. 4, № 4. — P. 357–368.
14. Photodynamic therapy / T. J. Dougherty [et. al.] // J. Natl. Cancer Inst. — 1998. — № 90. — P. 889–905.
15. Hillemanns, P. Photodynamic therapy in women with cervical intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid / P. Hillemanns // Int. J. Cancer. — 1999. — Vol. 81, № 1. — P. 34–38.
16. Negative cone biopsies. A reappraisal / E. Diakomanolis [et. al.] // J. Reprod. Med. — 2003. — Vol. 48, № 8. — P. 617–621.
17. Sasieni, P. How many cervical cancers are prevented by treatment of screen-detected disease in young women / P. Sasieni, A. Castanon, D. M. Parkin // Int. J. Cancer. — 2009. — Vol. 124, № 2. — P. 461–464.
18. Wheeler, C. M. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities and cancer / C. M. Wheeler // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. — 2008. — Vol. 4, № 4. — P. 519–536.

УДК 616-006.6-07-084

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ОНКОБЕЛКОВ E6/E7 ВПЧ 16 ТИПА ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ОСМОТРЕ

Г. В. Костевич, И. А. Косенко

Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск

В статье приведены результаты исследования онкобелков E6/E7 ВПЧ 16 типа в образцах эпителия шейки матки, полученных у 82 пациенток в результате выявленной кольпоскопически патологии шейки матки при проведении профилактического осмотра. Установлено, что 39,0 % обследованных инфицированы вирусом папилломы, причем 78,1 % из них имеют ВПЧ в клинически значимой концентрации и у каждой второй — доминирующим является ВПЧ 16 типа. Экспрессия онкобелков E6/E7 ВПЧ 16 типа обнаружена в 66,7 ± 12,2 % случаев, что составило 12,2 % всей группы исследования. В связи с этим сделаны выводы, что при проведении профилактических осмотров с целью диагностики субклинических форм ВПЧ-инфекции шейки матки целесообразно применение кольпоскопии с последующим ВПЧ-исследованием (генотипирование ВПЧ, оценка уровня вирусной нагрузки, определение экспрессии онкобелков) по показаниям, т.к. каждая десятая практически здоровая женщина, имеющая кольпоскопические признаки вирусного поражения эпителия шейки матки, входит в группу высокого риска по развитию РШМ в связи с наличием ВПЧ 16 типа и синтезом в клетках эпителия шейки матки вирусных белков, обладающих канцерогенной активностью.

Ключевые слова: профилактический осмотр, ВПЧ, онкобелки E6/E7.

FIRST EXPERIENCE OF THE DETECTION OF THE HPV E6/E7 ONCOPROTEINS EXPRESSION IN A PROPHYLACTIC EXAMINATION

G. V. Kostevich, I. A. Kosenko

Republican Scientific Research Centre of Oncology and Medical Radiology
named after N. N. Alexandrov, Minsk

In the article there are investigation results of the HPV 16 E6/E7 oncoproteins, detected by means of colposcopy in the pathological samples of cervical epithelium, taken from 82 patients during prophylactic examinations. It has been ascertained, that of the examined women, 39,0 % are HPV positive, and 78,1 % reveal HPV in the clinically significant concentration, the HPV 16 predominates in each second. The HPV 16 E6/E7 oncoproteins expression was detected in 66,7 ± 12,2 % cases, which made up 12,2 % of the whole investigation group. In connection with this, the conclusions have been made, that it is reasonable to use colposcopy with the subsequent HPV investigation (HPV genotyping, evaluation of viral load level, detection of oncoproteins expression) during prophylactic examinations for diagnostics of subclinical forms of the HPV infection of the cervix. As each tenth of practically healthy women, having colposcopic features of the viral lesion of the cervical epithelium, due to the presence of the HPV 16 and synthesis of viral proteins in the cervical epithelium cells, possessing carcinogenic activity, is in the high risk group of the development of cervical cancer.

Key words: prophylactic examination, HPV, E6/E7 oncoproteins.

В настоящее время ведущая роль в этиологии рака шейки матки (РШМ) отводится папилломавирусам человека (ВПЧ) высокоонкогенного типа. По данным многочисленных исследований, наиболее часто причиной неоплазии являются ВПЧ 16 и 18 типов.

До недавнего времени диагноз РШМ устанавливался на основании клинических данных, результатов цитологического и гистологического исследований и, как правило, уже в стадии инвазивного процесса. Диагностика субклинических и латентных форм ВПЧ-инфекции стала возможна только с внедрением в практику молекулярно-биологических методов исследования, в частности, полимеразно-цепной реакции (ПЦР), что позволило не только эффективно выявлять ВПЧ, но и изучать стадии инфекционного процесса, а также осуществлять контроль качества лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний [4, 5, 8].

Изучение механизмов развития папилломавирусной инфекции показало, что инфекционный процесс имеет две стадии: стадию репродуктивного размножения вируса и стадию интегративной инфекции, когда ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток. Первая стадия является обратимой, и у многих инфицированных наступает спонтанная ремиссия. Стадия интегративной инфекции является первым шагом к опухолевому перерождению клетки и часто заканчивается развитием карциномы [2, 9].

Ключевым событием в малигнизации клеток является интеграция вируса в геном клеток эпителия, в результате чего в эпителиальных клетках с интегрированной формой ВПЧ развивается сверхэкспрессия генов E6 и E7 [2, 7]. Установлено, что интеграция ДНК ВПЧ в геном клеток сопровождается активным синтезом онкобелков вируса, в частности белка E7. Наличие белка E7 в цервикальных пробах рассматривается как свидетельство начавшегося процесса малигнизации эпителиальных клеток, содержащих интегрированную копию генома ВПЧ [3, 9]. Критерием клинически значимой ВПЧ-инфекции, способной развиться в заболевание, является величина вирусной нагрузки [8].

В нашей республике организована и на протяжении нескольких десятилетий работает система проведения профилактических осмотров женского населения. Одной из ее задач является диагностика патологии шейки матки с использованием визуального и цитологического методов исследования, которые, к сожалению, не позволяют выявлять ВПЧ-ассоциированную патологию шейки матки на доклинической стадии.

По мнению Роговской С. И., одним из методов диагностики субклинических форм ВПЧ-инфекции является кольпоскопия [6]. Беляковский В. Н. предложил использовать кольпоскопию при проведении профилактических осмотров женщин, что, на основании его данных, по-

зволило повысить эффективность осмотра в сравнении с традиционным в 2,1 раза [1].

В связи с этим диагностика субклинических проявлений ВПЧ-инфекции представляет не только научный, но и практический интерес.

Цель исследования

Оценить роль ВПЧ-инфекции и экспрессию белков E6/E7 ВПЧ 16 типа в аспекте профилактического осмотра.

Материал и методы

Материалом настоящего исследования послужили результаты обследования 82 клинически здоровых женщин Минской области, у которых при проведении профилактического осмотра с применением кольпоскопии впервые была обнаружена патология МПЭ шейки матки в виде полей ацетобелого эпителия. Объем обследования включал: простую и расширенную кольпоскопию, взятие материала из шейки матки для цитологического и бактериологического исследования, ВПЧ-диагностику и оценку экспрессии онкобелков E6/E7 ВПЧ 16 типа в образцах эпителия шейки матки, измерение pH влагалищного содержимого, гистологическое исследование фрагмента шейки матки, удаленного методом радиоволновой конизации под контролем кольпоскопии. Качественную и количественную характеристику ВПЧ, а также уровень мРНК онкогенов E6/E7 ВПЧ 16 типа определяли методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени.

Результаты

Средний возраст женщин в группе составил $31,8 \pm 8,9$ лет. Установлено, что 39,0 % (95 % ДИ 28,4–50,4 %) пациенток инфицированы вирусом папилломы, причем 78,1 % из них (95 % ДИ 60,0–90,7 %) имеют ВПЧ в клинически значимой концентрации и у каждой второй — доминирующим является ВПЧ 16 типа. Экспрессия онкобелков E6/E7 ВПЧ 16 типа обнаружена в $66,7 \pm 12,2$ % случаев, что составило 12,2 % (95 % ДИ 6,0–21,3 %) всей группы исследования.

Для оценки уровня онкобелков E6/E7 в 1 мл образца применялся показатель Lg E7, пороговое значение которого для доброкачественных, предраковых и злокачественных процессов шейки матки в настоящее время не установлено. В результате проведенного исследования обнаружено, что при доброкачественных изменениях эпителия, ассоциированных с ВПЧ 16 типа, LgE7 соответствует $2,31 \pm 1,81$.

При проведении бактериологического исследования и оценки уровня pH влагалища установлено, что в 76,8 % (95 % ДИ 66,2–85,4 %) случаев половые пути женщин инфицированы условно патогенной флорой, отмечено изменение кислотности влагалищного секрета в сторону ощелачивания (среднее значение pH в группе $6,1 \pm 0,06$ при норме 4–4,5), что свидетельствует о наличии бактериального вагиноза.

Результаты гистологического исследования фрагментов шейки матки указывают, что при субклиническом течении ВПЧ-инфекции преобладает доброкачественная патология шейки матки — 84,4 % случаев (95 % ДИ 67,2–94,7 %); в то же время в 3,7 ± 2,1 % случаев выявлены предраковые изменения эпителия шейки матки в виде CIN I–III ст.

Выводы

1. Результаты исследования указывают, что каждая десятая практически здоровая женщина, имеющая кольпоскопические признаки вирусного поражения эпителия шейки матки, входит в группу высокого риска по развитию РШМ в связи с наличием ВПЧ 16 типа в сочетании с бактериальным вагинозом и синтезом в клетках эпителия шейки матки вирусных белков, обладающих канцерогенной активностью.

2. При проведении профилактических осмотров женского населения с целью диагностики субклинических форм ВПЧ-инфекции шейки матки целесообразно применение кольпоскопии с последующим ВПЧ-исследованием (генотипирование ВПЧ, оценка уровня вирусной нагрузки, определение экспрессии онкобелков) по показаниям. Это позволяет своевременно определять степень индивидуального онкологического риска и осуществлять адекватные диагно-

стические и лечебные мероприятия с целью профилактики инвазивного РШМ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Беляковский, В. Н.* Дисплазия и рак шейки матки I–II стадий у женщин молодого и среднего возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. Н. Беляковский. — Мн., 2007. — 39 с.
2. *Глик, Б.* Молекулярная биотехнология / Б. Глик, Дж. Пастернак // Принципы и применение. — М., 2002. — С. 349–368.
3. *Киселев, В. И.* Взаимосвязь вирусных инфекций, передаваемых половым путем, и онкологических заболеваний урогенитального тракта / В. И. Киселев, Г. А. Дмитриев, А. А. Кубанова // Вестн. дерматологии. — 2000. — № 6. — С. 20–23.
4. *Киселев, В. И.* Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики / В. И. Киселев, О. И. Киселев // Гинекология. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 174–180.
5. Папилломавирусная инфекция и злокачественные новообразования. Интегрированная система надзора и профилактики: материалы междунар. симпозиума, Санкт-Петербург, 2009. — СПб., 2009. — 149 с.
6. *Роговская, С. И.* Папилломавирусная инфекция нижних отделов гениталий: клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / С. И. Роговская. — М., 2003. — 40 с.
7. *Хансон, К. П.* Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки / К. П. Хансон, Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 145–154.
8. *Moberg, M.* Type-specific associations of human papillomavirus load with risk of developing cervical carcinoma in situ / M. Moberg, I. Gustavsson // Int. J. Cancer. — 2004. — Vol. 112, № 5. — P. 854–859.
9. *Wieland, U.* Molecular diagnosis of persistent human papilloma virus infections / U. Wieland, H. Pfister // Intervirology. — 1996. — Vol. 39. — P. 145–157.

УДК 616-053.31:616-055.2-002.6-006.52

ОСОБЕННОСТИ ТРАНСМИССИИ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ ОТ МАТЕРИ К НОВОРОЖДЕННЫМ

О. Л. Кудина¹, О. А. Пересада¹, А. Н. Барсуков¹, О. В. Попков², Н. А. Одинцова²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования

²3-я городская клиническая больница г. Минска им. Е. В. Клумова

В статье изложены данные исследования по возможности анте-интранатальной трансмиссии вируса папилломы человека от матерей к новорожденным девочкам, обоснована необходимость разработки скрининговой программы беременных и внедрения вакцинации.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, новорожденные девочки, беременные и родильницы, рак шейки матки, скрининг, вакцинация.

FEATURES OF HPV TRANSMISSION FROM MOTHER TO INFANT

O. L. Kudina¹, O. A. Peresada¹, A. N. Barsukov¹, O. V. Popkov², N. A. Odintsova²

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,

²City Clinical Hospital No. 3 of Minsk named after E. V. Klumov

In the article the investigation data on the possibility of anteintranatal HPV transmission from mother to newborn girl have been presented, the necessity of the working up of a screening program for the pregnant and vaccination implantation has been grounded.

Key words: human papillomavirus, new-born girls, pregnant women and women recently confined, cervical carcinoma, screening, vaccination.

Введение

Внутриутробные инфекции во всем мире являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности.

В настоящее время возросла этиологическая роль вирусов, что во многом обусловлено повышением уровня диагностики. Согласно обобщен-

ным литературным данным, не менее 10 % детей внутриутробно инфицируются различными возбудителями. В подавляющем большинстве случаев возбудителем инфекции в антенатальном периоде являются вирусы. Папилломавирусные инфекции известны давно. В конце 60-х годов прошлого века, когда появились методические воз-

возможности изучения вирусной инфекции, из половых бородавок выделили вирусы. Позднее были выделены и типированы различные виды вируса папилломы человека (ВПЧ) и доказана связь между ВПЧ и раком шейки матки.

Среди ВПЧ выделяют типы высокого и низкого онкогенного риска.

Папилломавирусная инфекция является очень распространенным заболеванием. Ее частота колеблется, по данным различных авторов, от 5 до 89 % в зависимости от региона проживания, социального статуса, наличия субклинических форм заболевания, возможности применения современных методов диагностики. Основной мишенью для ВПЧ-инфекции является эпителиальная выстилка аногенитального тракта. Вирус папилломы человека высоко контагиозен, его инкубационный период — от 4 недель до 8 месяцев. Однако в ряде исследований указывается, что наличие вируса в организме может существовать несколько лет (до 20 лет), не вызывая плоскоклеточных поражений до возникновения инициирующих факторов. А прогрессия от клеточных изменений, связанных с ВПЧ-инфекцией, до развития рака шейки матки может занимать 10–40 лет.

И поэтому для акушер-гинекологов и педиатров особенно важным является изучение возможности ante- и интранатальной передачи этого вируса для того, чтобы разработать меры по профилактике передачи данной инфекции на начальном этапе.

Цель работы: изучение частоты встречаемости вируса папилломы человека у родивших женщин, а также выявление его у новорожденных девочек в половых путях, и исследование наиболее встречаемых типов ВПЧ у определенного контингента беременных с хронической гинекологической патологией.

Материалы и методы

Частота передачи вируса от матери к плоду, по различным данным, колеблется от 4 до 87 %. Как именно происходит трансмиссия вируса от матери к плоду до настоящего времени не ясно. Наиболее вероятным представляется восходящий путь передачи инфекции через околоплодные воды и плаценту, а также интранатальный путь передачи при соприкосновении слизистых оболочек плода с инфицированными родовыми путями матери. Рыхлая слизистая вульвы и влагалища новорожденной девочки с минимальными на момент рождения механизмами местной защиты является идеальными входными воротами для инфекции.

При проведении нашего исследования были выделены экспериментальная и контрольная группы. В экспериментальную группу были взяты 14 родивших женщин и их новорожденные девочки. Родильницы были отобраны с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом. Контрольную группу (10 человек) составили практически здоровые женщины и их новорожденные девочки.

Обследование осуществлялось параллельно у матерей и новорожденных путем забора материала для проведения исследования типа ВПЧ методом амплификации нуклеиновых кислот (стандартный метод ПЦР с применением тест-систем производства «Амплисенс» в соответствии с прилагаемой инструкцией). Для этого брались соскобы на эпителиальные клетки из шейки матки и уретры у матерей и влагалища у новорожденных девочек.

Результаты

1. Выявлен достаточно высокий процент вертикальной передачи ВПЧ от матерей к новорожденным — от 28,6 % в контрольной группе до 71,9 % в исследуемой.

2. Наиболее часто встречающиеся типы ВПЧ, выделенные у матерей и новорожденных в исследуемой группе: 16 (16,7 %), 18 (14,6 %), 11 (4,1 %), 6 (4,11 %), 58 (3,8 %), относящиеся к группе высокоонкогенных типов.

3. Обнаружение ВПЧ во влагалище новорожденных девочек составило до 71,9 % в экспериментальной группе, а совпадение выявленных вирусов ВПЧ в данных матерей и новорожденных — до 31,4 % (случаи выявления ВПЧ у новорожденных и не выявление его у матерей, очевидно, следует отнести к погрешностям диагностики, дефекту забора материала).

Выводы

1. Высокий процент вертикальной передачи ВПЧ от матерей к новорожденным девочкам, позволяет предположить высокий риск интранатального инфицирования.

2. Высокая степень обнаружения ВПЧ у матерей с отягощенным гинекологическим анамнезом (эрозия шейки матки, кольпит различной этиологии и др.) — в 71,4 % свидетельствует о том, что ВПЧ — это часто субклинически протекающая инфекция на фоне различных гинекологических заболеваний.

3. Высокий процент обнаружения ВПЧ в организме родившей женщины с отягощенным гинекологическим анамнезом, но без клинических проявлений ВПЧ-инфекции позволяет говорить о том, что беременность и роды как сильный стрессовый фактор могут провоцировать вирус на выход из латентного существования и служить пусковым моментом для его манифестации в организме.

4. Роль клинических проявлений вируса папилломы человека не высока и не является определяющей для диагностики ВПЧ и выделения групп риска.

5. Высокий процент выделения типов ВПЧ высокоонкогенного риска в исследуемой группе свидетельствует о необходимости проведения обследования женщин на папилломавирусную инфекцию в прегравидарный период, во время беременности для выявления групп риска и проведения своевременного лечения.

Заключение

Выявление и своевременное лечение этой инфекции до беременности и родов позволит

уменьшить степень передачи вирусов ВПЧ новорожденным девочкам, так как вероятнее всего данная инфекция остается в «спящем» состоянии в организме ребенка, а затем с наступлением пубертатного периода, началом половой жизни начинает манифестировать клинически.

Самая эффективная скрининговая программа не может искоренить инфекцию ВПЧ, которая остается основной причиной развития аногенитального рака, поэтому внедрение профилактической вакцинации против ВПЧ-инфекции дает обоснованную надежду на снижение заболеваемости данной патологией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бебнева, Т. Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки / Т. Н. Бебнева, В. Н. Прилепская // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 3 — С. 77–81.

2. Иванян, А. Н. Оптимизация терапии папилломавирусных поражений наружных половых органов / А. Н. Иванян, Н. Ю. Мелехова, Т. Ю. Гурова // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 4. — С. 57–59.

3. Коломиец, Л. А. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки / Л. А. Коломиец, Л. Н. Уразова. — Томск: НТЛ, 2002. — 100 с.

4. Минкина, Г. Н. Предрак шейки матки / Г. Н. Минкина, И. Б. Манухин, Г. А. Франк. — М.: Аэрограф-медиа, 2001. — 200 с.

5. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) / N. Acadiou [et al.] // Int. J. Cancer. — 2002. — Vol. 20, № 98(3). — P. 435–439.

6. Dallner, J. Antibody responses to defined HPV epitopes in cervical neoplasia / J. Dallner // Papillomavirus Rep. — 1997. — № 5. — P. 35–41.

7. Hayme, U. B. Sexually transmitted disease in adult, non-pregnant women / U. B. Hayme // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 5, № 4. — P. 521–526.

8. Monsonero, J. Genital infections & Neoplasia Update / J. Monsonero. — 1998. — July, 1. — P. 7–11.

УДК 616-053.31:616-055.2-002.6-006.52

СОСТОЯНИЕ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ОТ МАТЕРЕЙ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

В. П. Лакатош¹, О. Т. Лакша¹, В. Г. Тихоненко²

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

В работе представлены факторы риска, течение перинатального периода, состояние адаптации новорожденных от матерей с папилломавирусом. Установлено, что новорожденные от матерей с папилломавирусной инфекцией достоверно чаще имеют более низкую оценку по шкале Апгар при рождении, а также врожденную гипотрофию. Недоношенность, морфо-функциональная незрелость сопровождают течение перинатального периода данной группы новорожденных. Определение беременных с папилломавирусной инфекцией в группу риска, позволяет улучшить перинатальные показатели, помочь в решении вопроса рождения здорового ребенка.

Ключевые слова: новорожденные от матерей с папилломавирусом, факторы риска, перинатальный период.

ADAPTATION CONDITION OF NEW-BORN CHILDREN OF EARLY NEONATAL PERIOD BORN FROM MOTHERS WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS

V. P. Lakatosh¹, O. T. Laksha¹, V. G. Tihonenko²

¹National Medical University named after A.A. Bogomolets, Kiev, Ukraine

²National Medical Academy of postgraduate Education named after P. L. Shumik, Kiev, Ukraine

In the article there are risk factors, course of perinatal period and adaptation conditions of new-born children born from mothers with papillomavirus. It has been established, that new-born children born from mothers with HPV infection have for certain more often a lower grade on Apgar scale by birth, as well as congenital hypotrophy. Prematurity and morphofunctional immaturity accompany the course of perinatal period of the given group of new-borns. The determination of the group of pregnant women with HPV infection to that of high risk will allow to improve perinatal indices, help decide the problem of a healthy infant's birth.

Key words: new-born children born from mothers with papillomavirus, risk factors, perinatal period.

Введение

Одним из наиболее важных периодов жизни человека, определяющий его здоровье, качество жизни и уровень адаптации в обществе, является перинатальный. К основным факторам, влияющим на состояние перинатального здоровья, относятся: заболевания во время беременности, инфекции, передающиеся половым путем, невынашивание беременности. Инфекция, вызванная папилломавирусом, относится к группе сексуально-трансмиссивных, является наиболее распространенной сре-

ди женщин репродуктивного возраста, может прогрессировать в период беременности. Вирус папилломы человека выявляется у 94,9 % женщин, страдающих инфекциями, передающимися половым путем. Частота выявления моноинфекции у женщин составляет 74,6 % [1]. По распространенности в популяции вирус занимает первое место среди всех урогенитальных ДНК-вирусных инфекций.

По литературным данным, для папилломавирусов возможна вертикальная трансмиссия [2]. Вертикальная передача вируса возможна в

III триместре беременности, но доказательная база ее не слишком очевидна из-за разброса результатов в разных биосредах: от 1 до 87 % случаев при определении ДНК вируса в околоплодной жидкости, плаценте и пуповинной крови [4]. Через полгода после родов антитела к папилломавирусу в крови выявляются у 10–57 % детей, рожденных от матерей, страдающих папилломавирусной инфекцией [3]. Имеющиеся разноречивые сведения о вертикальной передаче вируса от матери к плоду и влиянии его на систему «мать – плацента – плод» определили актуальность данного исследования, **целью** которого стало изучение особенностей перинатального периода у новорожденных от матерей с папилломавирусной инфекцией.

Материал и метод

В течение двух лет проводилось комплексное клиническое, лабораторное, специфическое серологическое обследование 72 новорожденных раннего неонатального периода от матерей с папилломавирусной инфекцией. Группу сравнения составили 49 здоровых новорожденных от матерей без папилломавирусной инфекции. Новорожденным проводили определение уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы, общего белка и фракций, определение сывороточных иммуноглобулинов. Для определения ДНК папилломавирусов проводилась цепная полимеразная реакция. Проведен анализ влияния папилломавируса на клиническое течение раннего неонатального периода и состояние первичной адаптации.

Результаты и обсуждение

В ходе наблюдения за состоянием адаптации новорожденных от матерей с выявленной папилломавирусной инфекцией было установлено отсутствие осложнений в течение раннего неонатального периода. Все дети были на совместном пребывании, грудном вскармливании с первых минут жизни, все вакцинированы БЦЖ в родильном доме и выписаны без задержки домой в среднем на 4–5 день жизни. В анализах крови у 18 матерей выявлена положительная ПЦР к папилломавирусу.

Анализ факторов перинатального риска показал, что средний возраст матерей $24,3 \pm 0,4$ г., достоверно не отличается в обеих группах и не является потенциальным фактором риска ($p > 0,05$). Течение беременности осложнено анемией у 44 (61,6 %) женщин. В анамнезе у 65 (89,7 %) матерей количество половых партнеров больше 3, а у 10 (13,8 %) матерей отмечался рецидив заболевания без установления типа вируса. В группе сравнения анемия встречалась у 28 (58,4 %) ($p = 0,05$). 11 матерей группы сравнения с количеством половых партнеров 3 и больше, или 23 %, что в 3,9 раз меньше, чем в основной группе ($p = 0,003$). Во время беременности угроза прерывания на ранних сроках встречалась у матерей обеих групп, соответственно, 20,9 и 18,5 % и достоверно не отличалась ($p = 0,82$). В основной группе у 15 (20,9 %) матерей позникала угроза прерывания после 20 недели беременности, приведшая у 12 (16,6 %) к преждевременным родам на 35–37 недели гестации и у 3 (4,3 %) — на 32–34 недели гестации. Среди осложнений родов необходимо отметить отслойку плаценты у 8 (11,1 %), длительный, более 7 часов (что является фактором риска развития сепсиса) безводный период у 6 (8,7 %) женщин. От первой беременности родилось 10 детей (13,9 %), от второй — 17 (23,6 %), оставшиеся 45 (62,5,3 %) — от третьей и последующих беременностей. В основной группе доношенных новорожденных было 57 (79,1 %), недоношенных — 15 (20,9 %). Среди преждевременно рожденных детей 12 (16,6 %) гестационного возраста 35–37 недель, 3 (4,3 %) — с гестационным возрастом 32–34 недели. Средний гестационный возраст составил $38,6 \pm 0,4$ недели.

В группе сравнения недоношенных детей — 3 (6,1 %). Соотношение показателей между группами 1:3,5 ($p = 0,05$). Распределение новорожденных по полу выявило преимущество мальчиков: 42 (58,3 %) в основной группе, в группе сравнения, соотношение между мальчиками и девочками 28:21 (57: 43 %). Соотношение показателей между группами 1,3:1 (рисунок 1).

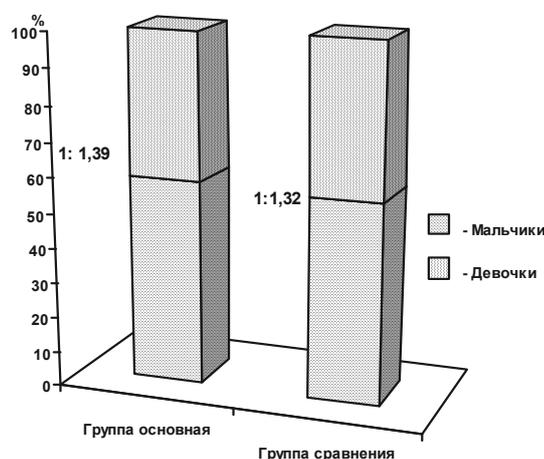


Рисунок 1 – Распределение новорожденных по полу

Однако при проведении математического анализа и статистической обработки данных достоверной разницы показателей распределения по полу не получено ($p > 0,05$). Среднее значение оценки по шкале Апгар — $7,8 \pm 0,04$. Степень перинатального риска — $3,73 \pm 0,4$ балла. Средняя масса тела — $3240 \pm 30,0$ г. Гипотрофия I ст. выявлена у 4 (2,3 %) новорожденных. Все дети еще в родильном доме начали набирать массу тела, из них на 3 день 62 (86,6 %).

Клинический анализ крови, проведенный у 63 (87,5 %) новорожденных, не выявил патологии ни в одном случае. Биохимический анализ крови (определение уровня белка, глюкозы крови) проведен у 48 новорожденных (66,7 %).

Средний уровень общего белка составил $61,0 \pm 0,22$ г/л, средний уровень глюкозы крови — $2,9 \pm 0,21$ г/л. Данные групп сопоставимы и достоверно не отличались ($p = 0,5$). Время пребывания в стационаре составило $4,4 \pm 0,1$ дня. Все

новорожденные выписаны домой. Среди обследованных новорожденных 20 (27,2 %) составили I группу здоровья. Наиболее многочисленную, II-A группу здоровья составили 49 (68,6 %) новорожденных. Во II-B вошли 3 (4,2 %) ребенка за счет имеющих внутриутробной гипотрофии, преждевременного рождения и незрелости. Гипотрофия новорожденных в основной группе исследования установлена у 4 (2,3 %) против 1 (0,2 %) в группе сравнения и встречалась в 11 раз чаще с высоким индексом достоверности ($p = 0,0001$).

Оценка по шкале Апгар 7 баллов определена достоверно чаще в основной группе — 53 (73,9 %), против 25 (52,3 %) в группе сравнения ($p = 0,05$) (рисунок 2). При проведении ПЦР установлено, что ДНК папилломавируса выявлено у 8 новорожденных (5,8 %) основной группы, это в 3,8 раза ниже, чем в группе матерей с клиническими проявлениями вирусной инфекции.

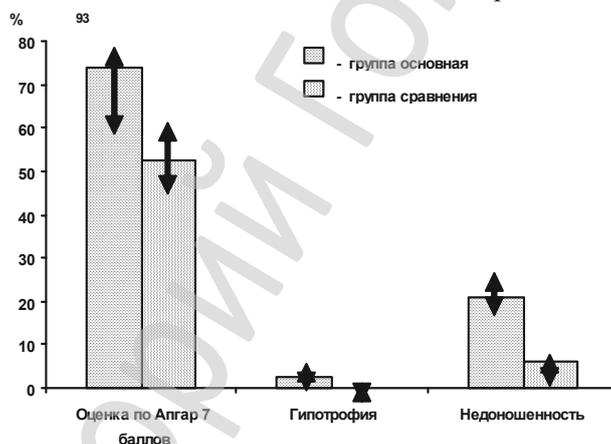


Рисунок 2 — Характеристика новорожденных

Заключение

1. На этапе родильного дома при отсутствии клинической симптоматики невозможно выявить и предупредить манифестацию инфекции без проведения специфических серологических реакций. Клиническое состояние 95,8 % новорожденных, выписанных домой в составе I и II-A групп здоровья, было удовлетворительным.

3. Количество половых партнеров, паритет родов достоверно повышают риск вертикальной трансмиссии вируса от матери к новорожденному.

4. Новорожденные от матерей с папилломавирусной инфекцией достоверно чаще имеют

гипотрофию при рождении, более низкую оценку по шкале Апгар, преждевременное рождение.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Струк, В. Ф. Перебіг вагітності у жінок, які інфіковані папіловірусами / В. Ф. Струк // Здоровье женщины. — 2008. — № 2(34). — С. 54–58.
2. Инфекции в акушерстве и гинекологии: практ. рук-во / под ред. В. К. Чайки. — Донецк: ООО «Альматео», 2006. — 640 с.
3. Human papillomavirus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic // S. B. Baldwin [et al.] // J. Inf. Dis. — 2003. — Vol. 187(7). — P. 1064–1070.
4. Poor sensitivity of polymerase chain reaction assays of genital skin swabs and urine to detect HPV6 and 11 DNA in men / K. H. Fife, P. M. Coplan, K. U. Jansen // Sex. Trans. Dis. — 2003. — Vol. 30(3). — P. 246–248.

УДК 616.5-006.52-053.2

БОРОДАВКИ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ТЕРАПИИ

Е. А. Левончук, Г. Г. Яхницкий

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

В статье приводятся основные клинические формы бородавок: простые, плоские, подошвенные. Обращается внимание на особенности клинической картины развития бородавок у детей. Дан обзор основным методам терапии бородавок, их достоинства и недостатки. Приведен собственный опыт лечения бородавок у детей

с использованием в качестве противовирусного и иммуномодулирующего препарата «Гроприносин». Отмечено снижение вероятности рецидива в 2,5 раза.

Ключевые слова: бородавки, папилломавирус, клиника, терапия особых форм, бородавки у детей, гроприносин.

WARTS IN CHILDREN: CLINICAL AND THERAPEUTIC FEATURES

E. A. Levonchuk, G. G. Yahnitsky

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Minsk

In the article there are main clinical forms of warts: common, flat, plantar. Attention is paid on the features of the clinical course of warts in children. The survey of the basic methods of wart therapy has been presented, also their merits and demerits. The personal experience of the treatment for warts in children with the use of groprinosyne as antiviral and immunomodulatory medicine was given. The decrease of relapse likelihood in 2,5 times less was indicated.

Key words: warts, papillomavirus, clinic, therapy of special forms, warts in children, groprinosyne.

Введение

Вирусные заболевания кожи в детском возрасте встречаются повсеместно, особенно большую проблему представляет папилломавирусная инфекция, вызывающая образование бородавок.

Бородавки — доброкачественные эпидермальные пролиферации, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), а именно вирусом с двухспиральной ДНК, который инфицирует кожу и слизистые оболочки. Существует свыше 150 различных типов вирусов папилломы человека. Новые подтипы определяются гибридизацией ДНК. Некоторые подтипы ассоциируются с особой типичной локализацией и характерной клинической и патологической картиной.

Передача происходит при простом контакте, часто в тех местах, где на коже имеются царапины, ссадины или другие травмы. Чтобы инфекция проявилась, вирус должен вступить в контакт с базальными клетками эпителия. Полная репликация вирусов происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия [3].

Распространенность инфекции среди детей и молодых взрослых составляет 10% [4]. Пик заболевания приходится на возраст между 12 и 16 годами. Инкубационный период различен: для обычных бородавок он составляет от 1 до 6 мес.

Клиническая картина заболевания зависит от локализации патологического процесса и типа вирусов. Обычно папулы телесного цвета развиваются в полукруглые, серо-коричневые, гиперкератотические, дискретные, шершавые папулы, часто с черными точками на поверхности. Черные точки представляют собой тромбированные капилляры. Как правило, бородавок бывает немного, но они могут быть и многочисленными. Типичная локализация бородавок: ладони, кожа вокруг ногтей, поверхность локтей, коленей и подошв. Нитеобразные бородавки представляют собой разрастания с похожими на пальцы выступами телесного цвета на узком или широком основании, они часто встречаются на лице.

Различные типы бородавок ассоциируются со следующими типами вирусов [5]:

- обыкновенные бородавки — с ВПЧ типов 2, 4, 7;
- подошвенные бородавки — с ВПЧ типов 1, 4;
- генитальные бородавки — с ВПЧ типов 1, 2, 6, 10, 11, 16, 18, 31, 32, 33, 34.

Подтипы генитального вируса папилломы человека 16, 18 и 31 являются подтипами высокого риска и являются причиной 75 % случаев инвазивного рака гениталий [2]. При наличии стойкой бородавки на ладони, в области ногтя или подошвы показана биопсия для исключения плоскоклеточного рака, который может имитировать бородавку, особенно в области ногтей. Течение заболевания очень вариабельно; как правило, со временем происходит разрешение бородавок и развивается клеточный иммунитет. У детей примерно 2/3 всех бородавок спонтанно регрессируют в течение 2 лет [4]. Бородавки у иммунокомпromиссных пациентов могут быть распространенными, торпидными и хроническими.

Плоские бородавки — это доброкачественные кожные гиперпролиферации, вызванные вирусом папилломы человека. Распространенные типы вируса — 3 и 10. Плоские бородавки распространены у детей и подростков. Они распространяются на локальном участке часто вследствие легкой травмы кожи, например в зоне бритья. Эти розовые, светло-коричневые или светло-желтые папулы слегка приподняты над поверхностью кожи и плоские сверху. Их размер колеблется от 0,1 до 0,3 см. Их может быть мало, или они могут быть многочисленными и часто располагаются группами или линейно, поскольку распространяются в ходе расчесов. Типичная локализация: лоб, тыльная сторона ладоней, подбородок, шея и ноги. Плоские бородавки, как правило, бессимптомные. Течение заболевания может быть длительным; плоские бородавки очень плохо поддаются лечению. Они обычно располагаются в косметически важных зонах, где следует избегать агрессивных, вызывающих рубцы методов лечения. У

иммунодефицитных пациентов заболевание часто затягивается.

Подошвенные бородавки возникают на подошве и вызываются вирусом папилломы человека. Инфекция часто возникает в местах максимального давления, а именно в проекции головок плюсневых костей, на пятках и на пальцах. Скопление нескольких бородавок называют «мозаичной бородавкой». Круглые, единичные или множественные, сливающиеся, телесного цвета, шершавые кератотические папулы часто имеют вдавленный вид. При сдвигании поверхности часто видны единичные черные точки, которые представляют собой тромбированные капилляры. При давлении на папулы ощущается болезненность. Некоторые подошвенные бородавки вдавлены и напоминают многочисленные мелкие ямочки. Мозоль можно ошибочно принять за бородавку. У бородавки на поверхности нет кожных линий, а в ее центре имеются темные точки, которые кровоточат при сдвигании. У мозолей имеется твердый болезненный прозрачный стержень в центре.

При папилломавирусной инфекции, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы, поэтому для повышения эффективности лечения в схемы терапии необходимо включать кроме противовирусных (системно и местно) и иммунокорректирующие препараты, а также патогенетические средства (системная энзимотерапия, антиоксиданты, про- и пребиотики), которые облегчают состояние пациента и способствуют более действенному применению используемых лекарств. Показано, что современное лечение не позволяет избежать рецидивирования ПВИ в 20–30 % случаев [1]. Предлагается следующая тактика ведения пациентов с ВПЧ-инфекцией [1]:

- 1) разрушение папилломатозных очагов;
- 2) стимуляция противовирусного иммунитета, т. е. коррекция общего и местного иммунитета;
- 3) сочетание этих подходов, устранение факторов, способствующих рецидивам болезни.

Из физических методов лечения бородавок применяется *лазеротерапия*. При необходимости можно провести обезболивание нанесением крема EMLA (ASTRA) за 10–15 минут (слизистые оболочки) или 30–40 минут (кожа) до процедуры. Если после первого сеанса лазерной терапии отмечаются остаточные явления, то рекомендуется через три недели повторить курс, после которого наблюдается полная деструкция бородавок.

Криотерапия с применением жидкого азота, оксида азота и диоксида углерода в большинстве случаев является безопасным и эффективным методом лечения бородавок. Криотерапия может применяться в виде одной процеду-

ры длительностью от 10 до 120 секунд или двух отдельных циклов (от 10 до 90 секунд). Через 3 дня на участках, подвергающихся обработке, могут наблюдаться пузырьки, покраснения и изъязвления, заживающие через 1–2 недели.

Нитевидные бородавки легче всего поддаются лечению. Можно провести местную анестезию и удалить очаг скальпелем или кюреткой. Другими альтернативами являются легкое прижигание или криотерапия.

При лечении плоских бородавок может быть использован крем с третиноином 0,025; 0,05 или 0,1 %, применяется на ночь, на всю зону поражения.

Подошвенные бородавки трудно поддаются лечению, они могут быть торпидными и рецидивирующими. Часто требуется большое количество терапевтических сеансов. Гипергидроз ассоциируется с более широким распространением бородавок, которые часто не поддаются лечению.

Из препаратов, которые можно отнести к группе химических средств, обладающих местным прижигающим действием, следует выделить *солкодерм*. По своей сути это кератолитическое средство, применяемое в виде раствора, активной составляющей которого являются продукты взаимодействия органических кислот и ионов металлов с азотной кислотой. Препарат проникает в обработанную ткань и вызывает изменение ее окраски, отражающее прижизненную фиксацию обработанной области. В последующем происходит мумификация патологической ткани, по мере усиления которой струп темнеет и через несколько дней самостоятельно отпадает. Заживление происходит быстро.

Тупое иссечение бородавок — быстрое и эффективное хирургическое лечение (степень излеченности 90 %), при этом обычно не происходит рубцевания. Этот метод превосходит как электроиссечение/кюретаж, так и эксцизию, поскольку при нем не повреждается здоровая ткань. Но врачи должны иметь опыт проведения такой процедуры.

При криотерапии жидкий азот применяют на бородавку дважды на 15–30 с. Возникающий в результате болезненный пузырь может ограничивать подвижность. Оптимальны несколько легких аппликаций жидкого азота. Процедура лечения болезненна.

Снизить частоту рецидивирования ВПЧ-инфекции позволяет использование в комплексной терапии препарата «Гроприносин» (активное вещество инозин пранобекс, Гедон Рихтер), который обладает иммуномодулирующим, прямым/непрямым противовирусным (подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения), антитуморогенным, радиопротекторным действием.

Наибольшую активность проявляет в условиях исходной иммуносупрессии или иммунодисфункции. Подходит для профилактики и лечения вирусных инфекций, коррекции вторичных иммунодефицитов различного генеза. Рекомендован как для монотерапии, так и в комплексе с другими средствами и методами лечения.

Таблетки по 500 мг с целью получения противовирусного эффекта назначаются в максимальных дозах: 500 мг на 10 кг массы тела в сутки в 3-4 приема в течение 5 дней, 2-3 курса с интервалом 2-4 недели.

Мы поставили перед собой задачу повысить эффективность лечения и уменьшить вероятность рецидива бородавок у детей за счет использования гроприносина в качестве противовирусного и иммуномодулирующего препарата.

Под нашим наблюдением находились 38 детей (18 мальчиков и 20 девочек) в возрасте от 5 до 14 лет, у которых были клинически диагностированы множественные (2 и более) бородавки: у 28 — вульгарные, у 7 — подошвенные, у 3 — плоские. Все больные разбиты на две группы: опытную — 20 человека (10 мальчиков и 10 девочек), в которой кроме разрушения бородавок назначался гроприносин, и контрольную — 18 человек (8 мальчиков и 10 девочек), где проводилось только удаление бородавок. Из всех методов у детей наиболее часто применялись химическая деструкция (солкодерм или суперчистотел) и криодеструкция. Следует помнить, что внедрение ВПЧ происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых

оболочек (базальный слой), но полная репликация вирусов происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия: зернистые, шиповидные клетки кожи, поверхностные эпителиоциты слизистых оболочек на уровне их ядер. Поэтому при удалении бородавок необходимо стремиться к удалению пораженных тканей с захватом базального слоя эпидермиса.

Пациенты опытной группы отмечали хорошую переносимость проводимого лечения, ни у одного пациента не возникло осложнений и побочных эффектов от приема препарата.

Дальнейшее наблюдение за больными позволило установить, что рецидивы заболевания в сроки 1-6 месяцев были диагностированы у 2 (10 %) пациентов опытной группы и у 5 (27,7 %) — контрольной.

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение в комплексной терапии бородавок у детей гроприносина значительно снижает вероятность рецидива (более чем в 2,5 раза).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беляковский, В. Н. Лечение папилломавирус-ассоциированных кондилом наружных половых органов / В. Н. Беляковский // Иммунология. — 2003. — № 1. — С. 88-93.
2. Киселев, В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. И. Киселев. — М.: Димитрейд График Групп, 2004. — 180 с.
3. Хмельницкий, О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О. К. Хмельницкий. — СПб.: СОТИС, 2000. — 336 с.
4. Хэбиф, Т. П. Кожные болезни: диагностика и лечение / Т. П. Хэбиф. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — С. 194-201.
5. The causal relation between papillomavirus and cervical cancer / F. X. Bosch [et al.] // Journal of clinical partology. — 2002. — Vol. 55, № 4. — P. 244-265.

УДК 618.146-002.6-006.52

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ KI-67, BCL-2, P53 С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ У ЖЕНЩИН С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

О. В. Лесничая¹, Д. М. Семенов¹, Ю. В. Крылов²

¹Витебский государственный медицинский университет
²Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро

При цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени проведен анализ взаимосвязи экспрессии фактора пролиферации Ki-67, ингибитора апоптоза bcl-2, мутантного онкопротеина p53 с выраженностью иммуногистохимической реакции при герпетическом поражении у женщин с папилломавирусной инфекцией шейки матки. Установлено, что выраженная экспрессия антигенов вируса простого герпеса 2 типа сопровождается повышением пролиферативной активности при ЦИН III шейки матки, в то время как при слабо выраженной положительной реакции с ВПГ 2 наблюдается более высокий уровень экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, Ki-67, bcl-2, p53, ВПГ 2, иммуногистохимический анализ.

CORRELATION OF KI-67, BCL-2, P53 EXPRESSION WITH THE EVIDENCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL REACTION UNDER HERPETIC LESION IN WOMEN WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS OF CERVIX

O. V. Lesnichaya¹, D. M. Semyonov¹, Y. V. Krylov²

¹Vitebsk State Medical University
²Vitebsk Regional Clinical Pathological Bureau

The analysis of the correlation of proliferation factor Ki-67 expression, anaprotic inhibitor bcl-2, mutant oncoprotein p53 with the evidence of immunohistochemical reaction under herpetic lesion in women with cervical HPV has been car-

ried out under severe cervical intraepithelial neoplasia. It was established, that an evident expression of the antigens of herpes simplex virus type 2 are accompanied by the increase of proliferative activity under CIN III of cervix, whereas under a faintly evident positive reaction with herpes simplex virus type 2 a higher level of anapnotic inhibitor expression bcl-2 is observed.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, Ki-67, bcl-2, p53, ВПГ 2, immunohistochemical analysis.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является тяжелым, быстро прогрессирующим и трудноизлечимым заболеванием, поражающим женщин детородного и трудоспособного возраста. По данным Белорусского канцер-регистра, в республике наблюдается рост заболеваемости раком шейки матки с 15,2 в 1999–2003 гг. до 15,8 в 2004–2008 гг. на 100 тыс. женского населения [1]. Причем увеличение заболеваемости отмечается в основном в группе женщин детородного возраста.

В настоящее время имеется достаточно данных, подтверждающих причинную связь папилломавирусной инфекции с предопухолевыми заболеваниями и раком шейки матки. Доказано, что при папилломавирусной инфекции риск прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) II в рак *in situ* равен 1% за год наблюдения, а риск прогрессии ЦИН II в ЦИН III за два года равен 16 % [4].

Несмотря на то, что существуют различные мнения о продолжительности латентного периода озлокачествления (от 2 до 12 лет и более), в настоящее время надежные морфологические критерии, которые позволяли бы судить о прогнозе ЦИН разной степени тяжести, отсутствуют.

Для прогнозирования течения предопухолевого процесса имеет большое значение определение баланса пролиферативной активности и апоптоза. В основе иммуногистохимической оценки пролиферации лежит использование антител к Ki-67 [3]. Нарушения механизма развития апоптоза могут наступать тогда, когда ключевой ген этого процесса *wt p53* теряет свою функцию. Это может наступить в результате мутации гена *wt p53* с образованием мутантного онкопротеина — *mt p53*, что наблюдается в условиях патологии или в результате блокады *wt p53* другими протеинами, к которым, в первую очередь, относится *bcl-2*. Установлено, что онкопротеин *bcl-2* является одним из главных ингибиторов апоптоза [3].

Существует мнение, что рост клеток, импортированных вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16/18, может изменяться под действием вируса простого герпеса (ВПГ) [6]. В ряде исследований показано, что инфекция ВПГ 2 предшествует ВПЧ, в других, более многочисленных, имеются данные о том, что ВПГ 2 действует на поздних стадиях канцерогенеза [5]. Это свидетельствует о том, что и ВПЧ, и ВПГ, особенно ВПГ 2, способны индуцировать плоскоклеточную карциному. Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии связи между герпе-

тической инфекцией гениталий и онкологическими заболеваниями шейки матки [2]. Однако прямых доказательств этиологической роли ВПГ в развитии рака шейки матки нет.

Цель работы: изучение взаимосвязи экспрессии Ki-67, *bcl-2*, *p53* с выраженностью иммуногистохимической реакции при герпетическом поражении у женщин с папилломавирусной инфекцией шейки матки.

Материал и методы

Для комплексного анализа было отобрано 22 биоптата женщин с диагнозом ЦИН III, состоявших на учете в Витебском областном клиническом онкодиспансере. Из парафиновых блоков отобранных биоптатов делались срезы толщиной 5 мкм, которые депарафинировались в ксилоле, спиртах и окрашивались гематоксилином и эозином.

Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа «Carl Zeiss» Axiostar 40 при увеличении 100, 200 и 400. При исследовании срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивались такие морфологические параметры как степень ЦИН, наличие герпетического и папилломавирусного поражения. Для выявления пролиферативной активности клеток использовалось иммуногистохимическое окрашивание гистологических срезов с применением моноклональных антител к Ki-67. Для определения мутантного *p53* протеина использовали моноклональные мышинные антитела. Выявление подавления апоптоза проводилось с использованием антитела к *bcl-2* онкопротеину. Иммуногистохимическое определение герпетического поражения проводили с помощью поликлональных мышинных антител к ВПГ 2 типа. Фирма-производитель антител — ДАКО.

Результаты и обсуждение

Из 22 случаев цервикальной интраэпителиальной неоплазии в одном случае ($5 \pm 4,6$ %) иммуногистохимическая реакция была негативной. После проведения морфометрического анализа остальные биоптаты (21 случай) были разделены на три группы. В первую группу вошли 5 ($24 \pm 0,09$ %) случаев со слабо выраженной экспрессией вирусных антигенов. Вторую группу составили также 5 ($24 \pm 0,09$ %) случаев с умеренно выраженной реакцией. В третью группу вошли 11 ($52 \pm 0,11$ %) биоптатов ЦИН III с выраженной экспрессией антигенов вируса простого герпеса 2 типа.

Таблица 1 — Среднее количество Ki-67, bcl-2 и p53 положительных клеток при различной степени выраженности экспрессии антигенов вируса ВПГ II типа

Выраженность экспрессии	Ki-67	Bcl-2	p53
+	228,40 ± 51,78	232,80 ± 116,67	66,90 ± 35,17
++	303,00 ± 78,18	58,80 ± 10,29	64,20 ± 30,44
+++	493,73 ± 68,17	53,18 ± 20,78	87,42 ± 29,27
Среднее групп	385,14 ± 48,14	97,29 ± 32,46	77,01 ± 18,26

«+» слабо выраженная экспрессия; «++» умеренно выраженная экспрессия; «+++» выраженная экспрессия

При анализе среднего количества Ki-67 позитивных клеток было выявлено нарастание пролиферативной активности с увеличением выраженности экспрессии герпетического поражения. В отличие от Ki-67, количество bcl-2 положительных клеток снижалось при нарастании экспрессии антигенов вируса. Экспрессия p53 была приблизительно одинаковой во всех группах (таблица 1).

Применив непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, мы провели сравнения меж-

ду указанными группами в зависимости от степени экспрессии исследуемых маркеров. Было обнаружено, что пролиферативная активность статистически значимо связана с выраженностью экспрессии герпетического поражения (тест Краскела-Уоллиса $H = 6,106$; $p = 0,04$) (рисунок 1). При парном сравнении с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни количество Ki-67 позитивных клеток было статистически значимо выше в группе с выраженной экспрессией антигенов простого герпеса ($p = 0,02$).

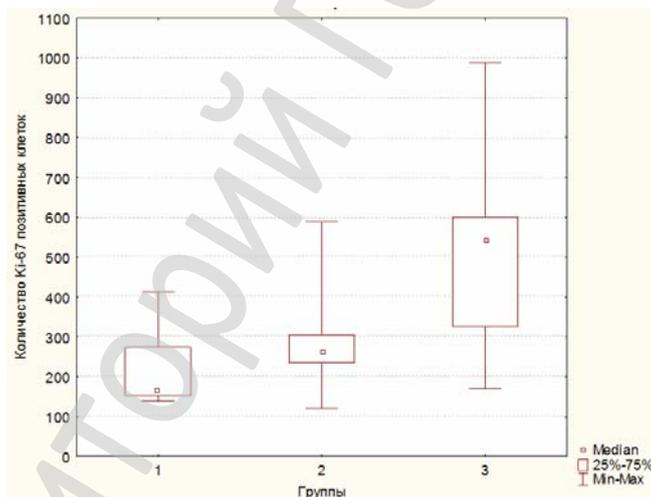


Рисунок 1 – Связь герпетического поражения при ЦИН III шейки матки с экспрессией Ki-67 (тест Краскела-Уоллиса)

Использование непараметрического критерия Краскела-Уоллиса также показало статистически значимую связь между слабо позитивной реакцией с антигенами ВПГ 2 и выраженной экспрессией ингибитора апоптоза bcl-2 ($H = 6,393$; $p = 0,04$). Парное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни показало, что в группе пациентов со слабой позитивной реакцией с вирусом простого герпеса экспрессия ингибитора апоптоза достоверно выше, чем в группе с выраженной позитивной реакцией ($p = 0,03$). Статистически значимой связи между экспрессией p53 в исследуемых группах не было обнаружено (тест Краскела-Уоллиса $H = 0,086$; $p = 0,96$). Парное сравнение групп также не выявило статистически значимых различий в уровне накопления мутантного p53 при герпетическом поражении различной степени выраженности.

Выводы

Выраженная экспрессия антигенов вируса простого герпеса 2 типа сопровождается повышением пролиферативной активности при ЦИН III шейки матки ($p = 0,04$), в то время как при слабо выраженной положительной реакции с ВПГ 2 наблюдается более высокий уровень экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 ($p = 0,04$). Полученные данные свидетельствуют о канцерогенном влиянии герпетического поражения при предраковых процессах шейки матки у женщин с папилломавирусной инфекцией. Таким образом, выявление ВПГ 2, в особенности его выраженной экспрессии, следует относить к неблагоприятным прогностическим маркерам.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Злокачественные новообразования в Беларуси / С. М. Поляков [и др.]; под ред. И. В. Малаховой, И. В. Залуцкого. — Мн.: РНПЦ М.Т., 2009. — 205 с.

2. Мазарская, М. М. Проблема генитального герпеса в гинекологии и акушерстве / М. М. Мазарская // Литобзор. — Москва, 1997 [Электронный ресурс]. — 1997 — Режим доступа: <http://www.med2000.ru/perevod/article261.htm>. — Дата доступа: 13.07.2007.

3. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С. В. Петрова, Н. Г. Райхмана. — Казань, 2000. — 287 с.

4. Natural history of dysplasia of the uterine cervix / P. Holowaty [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. — 1999. — № 91(3). — P. 252–258.

5. Macnab, J. C. M. Herpes simplex virus and human cytomegalovirus: their role in morphological transformation and genital cancers / J. C. M. Macnab // J. Gen. Virol. — 1987. — Vol. 68. — P. 2525–2550.

6. Wingo, P. A. Cancer Statistics / P. A. Wingo, T. Tong, S. Bolden // CA Cancer J. Clin. — 1995. — Vol. 45. — P. 8–30.

УДК 616.22-006.52-053.2

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ЧАСТОМУ РЕЦИДИВУ РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ У ДЕТЕЙ

Е. П. Меркулова¹, Е. А. Баранаева¹, Е. И. Стульба², О. А. Мазаник²

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск
²3-я детская городская клиническая больница, г. Минск

При дополнительном включении ФГДС исследования в алгоритм обследования детей с рецидивирующим респираторным папилломатозом гортани ($n = 7$), находящихся на диспансерном учете у врачей-оториноларингологов в г. Минске, у 85,7 % детей ($n = 6$) были выявлены различные варианты кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. У 42,9 % обследованных нами детей ($n = 3$) было выявлено нарушение функции внешнего дыхания по obstructivному типу (скрытая, легкая степень). У 100 % детей ($n = 7$) установлен дисбаланс иммунологической активности по фагоцитарному звену разной степени выраженности.

Ключевые слова: рецидивирующий респираторный папилломатоз гортани, гастроэзофагальный рефлюкс, функция внешнего дыхания

CONTRIBUTORY FACTORS OF FREQUENT RELAPSES OF RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS OF LARYNX IN CHILDREN

E. P. Merkulova¹, E. A. Baranaeva¹, E. I. Stulba², O. A. Mazanik²

¹Belarusian State Medical University, Minsk
²Children City Clinical Hospital No.3, Minsk

By the additional inclusion of fibrogastroduodenoscopy of the investigation to the algorithm of the examination of children with recurrent respiratory papillomatosis of larynx ($n = 7$), registered on the clinical books of the specialists in otorhinolaryngology in Minsk, 85,7 % of children ($n = 6/7$) revealed different variants of кислотозависимой pathology of the upper parts of gastrointestinal tract. Of the examined children, 42,9 % ($n = 3/7$) revealed respiratory impairment of obstructive type (latent, slight stage). 100 % of the children ($n = 7/7$) were diagnosed to possess disbalance of immunological activity of phagocyte section to the variable extent of evidence.

Key words: recurrent respiratory papillomatosis of larynx, гастроэзофагальный рефлюкс, respiratory function.

Введение

В современной литературе нет единого мнения об этиопатогенезе респираторного папилломатоза гортани у детей. Особое значение среди основных факторов, определяющих течение заболевания, придается факторам, таким как тип ВПЧ, возраст ребенка при проявлении заболевания, иммунодефицитное состояние детского организма, нарушение гормонально-метаболического статуса, неполное удаление папилломатозных разрастаний хирургическими методами, не до конца отработанный алгоритм противовирусной противорецидивной терапии.

Целью нашего исследования явилось уточнение факторов, способствующих рецидивирующему течению респираторного папилломатоза гортани у детей, находящихся на диспансерном учете у врачей-оториноларингологов в г. Минске.

Материал и метод

Нами специально отобрана самая тяжелая подгруппа пациентов, страдающих папилломатозом гортани. Выбор этой подгруппы обуслов-

лен риском развития стеноза дыхательных путей. Исследование проведено на базе оториноларингологического отделения 3-й детской городской клинической больницы г. Минска в период с декабря 2009 г. по январь 2010 г. Согласно отчету деятельности ЛОР-кабинетов детских поликлиник г. Минска за 2008–2009 гг., на диспансерном учете по поводу заболевания рецидивирующим респираторным папилломатозом гортани состоит 11 детей. Нами обследовано 7 детей в возрасте от 6 лет до 17 лет (5 мальчиков и 2 девочки). В алгоритм обследования пациентов дополнительно было включено: фиброгастроэнтерологическое исследование (ФГДС), определение рН слизистой гортани, определение функции внешнего дыхания (ФВД). От родителей пациентов было получено информированное письменное согласие на проведение обследования. Проведено анкетирование родителей с акцентированием на гастроэнтерологический анамнез детей. ФГДС исследование проведено по стандартной методике с использованием гастроинтестинальных

эндоскопов Olympus GIF PQ20 и описанием по терминологии, принятой в Международной номенклатуре OMED[2]. Показатель pH слизистой грушевидного кармана определяли лакмусовой бумагой во время проведения прямой микроларингоскопии. Выполняли компьютерную спирографию на аппарате SpiroUSB (Великобритания) для определения ФВД, полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Spida 5.

Результаты и обсуждение

При опросе родители отмечали: отсутствие клинических признаков болезни желудочно-кишечного тракта ($n = 3$), при несоблюдении диеты боли в эпигастрии ($n = 3$), отрыжку ($n = 2$), снижение аппетита ($n = 2$), изжогу ($n = 1$), тошноту ($n = 1$), слабость ($n = 1$). Таким образом, у 42,9% обследованных нами детей ($n = 3$) отсутствовали какие-либо клинические симптомы заболевания желудочно-кишечного тракта. В то же время у 85,7 % детей ($n = 6$) эзофагогастродуоденоскопическое исследование, дополненное биопсией слизистой антрального отдела желудка, позволило диагностировать различные варианты кислото-зависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Нами было обнаружено: изолированная гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), в основе которой лежит патологический гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР) ($n = 2$), изолированный хронический гастрит ($n = 2$), сочетание ГЭРБ и хронического гастрита ($n = 2$). Таким образом, у 66,7 % детей ($n = 4$) от всей группы детей с выявленной патологией желудочно-кишечного тракта имела место ГЭРБ. Следует отметить тот факт, что среди детей с ГЭРБ ($n = 4$) трое имели распространенную форму респираторного папилломатоза гортани. А один ребенок с сочетанной гастроэнтерологической патологией (хронический гастрит и ГЭРБ) имел распространенный респираторный папилломатоз верхних дыхательных путей с поражением ротоглотки, гортани и трахеи. Этот ребенок является инвалидом детства. Причиной инвалидизации послужил хронический рубцовый субкомпенсированный стеноз гортани, возникший после многократных хирургических методов лечения.

Таким образом, факт диагностирования нами патологического ГЭР у обследованных детей подтверждает мнение многих отечественных и зарубежных авторов о возможной роли патологического ГЭР в этиопатогенезе респираторного папилломатоза [3, 4, 6, 7]. Несмотря на полученные данные ФГДС, свидетельствующие о наличии патологического ГЭР, нами установлено, что pH слизистой грушевидных карманов оставался щелочным. Выявленное сохранение щелочного pH слизистой грушевидных карманов при патологическом ГЭР свидетельствует, возможно, о достаточном защитном ощелачивающем механизме гортани. В то же время, по литературным данным, в слизистой

оболочке гортани по сравнению с пищеводом определяется невысокий уровень или полное отсутствие фермента карбоангидразы [5], играющего важную роль в образовании бикарбоната, нейтрализующего рефлюксную соляную кислоту. Данный факт еще раз подтверждает важность участия верхнего пищеводного сфинктера в защите слизистой гортани от повреждающего действия кислого агрессивного содержимого желудка (пепсин, соляная кислота, желчные кислоты и др.). Нами не исключена возможность, что однократное определение pH слизистой гортани с помощью лакмусовой бумаги не позволяет достоверно оценить ощелачивающую способность слизистой оболочки гортани и функциональную состоятельность верхнего пищеводного сфинктера.

Нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу (скрытая, легкая степень) было выявлено у 42,9 % обследованных нами детей ($n = 3$). Данный факт позволяет предположить, что при наличии сужения просвета гортани папилломатозными образованиями, но достаточного для дыхания, имеющийся патологический ГЭР у обследованных детей мог вызвать микроаспирацию рефлюктата с развитием обструкции дыхательных путей [1].

Проведенное нами иммунологическое обследование у 100 % детей ($n = 7$) установило дисбаланс иммунологической активности по фагоцитарному звену разной степени выраженности. Основываясь на этиопатогенезе заболевания, нами был назначен препарат «Гроприносин» в дозировке 50 мг/кг/сут в течение 10 дней с последующим повторным иммунологическим исследованием через три месяца.

Выводы

1. Проведенное нами исследование свидетельствует о сложном этиопатогенетическом механизме развития респираторного папилломатоза гортани у детей.

2. В определении течения респираторного папилломатоза гортани у детей важное значение имеет кислото-зависимая патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в основе которой лежит патологический гастроэзофагальный рефлюкс.

3. В алгоритм обследования пациентов с папилломатозом гортани следует включать ФГДС исследование.

4. Микроаспирация, возникающая при патологическом ГЭР у детей с папилломатозом гортани, является причиной нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу.

5. Иммунологическое исследование выявило у всех обследованных нами детей дисбаланс иммунологической активности по фагоцитарному звену, что требует соответствующей терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маев, И. В. Внепищеводные проявления гастроэзофагальной рефлюксной болезни / И. В. Маев // Тер. архив. — 2007. — № 3. — С. 57–66.

2. Маржатка, З. Терминалогия, определение терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта / З. Маржатка // Эндоскопия пищеварительного тракта: Номенклатура ОМЕД. — 3-е изд., перераб. и доп. — Нормед Верлаг, 1996. — 141 с.

3. Солдатский, Ю. Л. Возрастные и этиологические аспекты приобретенного гортанно-трахеального рубцового стеноза у детей / Ю. Л. Солдатский, Е. К. Онуфриева // Вестн. оторинолар. — 2002. — № 2. — С. 24–27.

4. Фаринголарингеальный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с хроническими заболеваниями гортани / Т. Г. Завикторин [и др.] // РЖГТК. — 2008. — Т. 18, № 3. — С. 34–40.

5. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies / N. Johnston [et al.] // Ann Otol. Rhinol. Laryngol. — 2003. — Vol. 112, № 6. — P. 481–491.

6. Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas / B. W. Holland [et al.] // Laryngoscope. — 2002. — Vol. 112, № 11. — P. 1926–1929.

7. Gastroesophageal reflux in patients with subglottic stenosis / D. L. Walner [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1998. — Vol. 124, № 5. — P. 551–555.

УДК 616.352-002.6-006.52:615.281.8

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПАНАВИРА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

В. Г. Панкратов

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Приводятся результаты лечения 22 больных аногенитальными бородавками (АГБ). Лечение начинали с внутривенного введения 0,004 %-го раствора панавира по 5 мл (первые 3 инъекции с интервалом 48 часов, затем 2 инъекции с интервалом 72 часа), наружное лечение включало ежедневные 3–4 аппликации геля панавир. У 6 пациентов к концу первого месяца наблюдения отмечен регресс АГБ, у остальных 16 в конце первого месяца наблюдения проведена деструкция АГБ солкодермом. Спустя 6 месяцев рецидив отмечен у 1 пациента (4,5 %). Сделано заключение о хорошей переносимости и высокой клинической эффективности данного метода лечения.

Ключевые слова: панавир, папилломавирусная инфекция, аногенитальные бородавки, остроконечные кондиломы, лечение.

EXPERIENCE OF THE APPLICATION OF PANAVIR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS OF ANOGENITAL REGION

V. G. Pankratov

Belarusian State Medical University

In the article the results of the treatment of 22 patients with anogenital warts have been presented. The treatment began with an intravenous injection of 0,004 % solution of panavir per 5 ml. (first 3 injections at the interval of 48 hours, then 2 injections at the interval of 72 hours), exterior treatment included daily 3–4 applications of panavir gel. 6 patients displayed regress of anogenital warts by the end of the first month of the screening period, the other 16 underwent the destruction of anogenital warts with solcoderm in the end of the first month of screening period. 6 months later recurrence was observed only in 1 case (4,5 %). The conclusion was made about good tolerance and high clinical effectiveness of the given treatment method.

Key words: panavir, human papillomavirus, anogenital warts, pointed condylomas, treatment.

Введение

На фоне общей тенденции роста числа больных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) различных локализаций особое место занимают аногенитальные бородавки (АГБ), или остроконечные кондиломы [1, 2, 3]. Поражение аногенитальной области вызывается вирусами папилломы человека (ВПЧ) типов 6, 11, 16, 18, 31, 33 и 35, при этом почти 90 % аногенитальных бородавок вызываются вирусами 6 и 11 типов [1, 4]. ВПЧ типов 16 и 18 индуцируют развитие карциномы шейки матки, дискутируется их роль в развитии анальной карциномы и болезни Бовена [4, 5, 6].

АГБ, или остроконечные кондиломы представляют собой фиброэпителиальные образования на тонкой ножке или широком основании на коже гениталий и перианальной области, напоминая по внешнему виду цветную капусту или петушиный гребень. В патогенезе АГБ определенную роль играет нарушение механизмов супрессии неуправляемого деления клеток, поэтому иммуноотропные препараты могут вклю-

чаться в комплексное лечение папилломавирусных инфекций [3, 5]. По мнению Н. В. Кунгурова и соавт. (2006), наиболее эффективным направлением лечения ПВИ является комбинированное применение деструктивных методов удаления папиллом в сочетании с противовирусной и иммуномодулирующей терапией [4]. В этом плане представляет противовирусный препарат растительного происхождения «Панавир», выпускаемый в виде ампульного изотонического раствора с концентрацией действующего вещества 0,004% и геля для наружного применения — 0,002 %.

Цель исследования: оценка клинической эффективности применения препарата «Панавир» в виде раствора для внутривенных введений и геля для наружного применения при лечении больных с АГБ (остроконечными кондиломами).

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 22 больных (12 мужчин и 10 женщин) с АГБ в возрасте от 17 до 48 лет. В возрасте 17–19 лет было 4 больных, 20–29 лет — 10, 30–39 лет — 5, 40–48 лет —

3. Число остроконечных кондилом колебалось от 4 до 22. У всех больных до начала лечения исследовались общие анализы крови и мочи, иммунограмма, проводился биохимический анализ крови, у 20 из 22 больных исследована полимеразная цепная реакция для определения ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 типы). Критериями исключения для лечения панавиром служили: наличие у больных ВИЧ-инфекции, сифилиса, гонореи, гепатитов, беременности и периода лактации, сахарного диабета, лечение ПВИ в течение последних 30 дней до настоящего исследования.

Препарат «Панавир» (ампулы по 5 мл 0,004 % раствора) в первую неделю лечения вводился внутривенно струйно через день, а затем еще дважды с интервалом в 72 часа во вторую неделю лечения. В течение этих 2 недель пациенты смазывали АГБ 3–4 раза в день гелем панавир.

Больные исследовались в конце второй недели лечения, через 1, 3 и 6 месяцев после окончания лечения панавиром. Лабораторные исследования (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, иммунограмма) были повторены у всех больных через 1 и 3 месяца после окончания лечения панавиром. Деструкция остроконечных кондилом была проведена у 16 больных в конце первого месяца лечения с использованием раствора солкодерма (у 7 больных однократно, у 9 — дважды с интервалом в 7–9 дней).

Критериями оценки эффективности лечения служили: динамика количества и размеров кондилом до и после лечения панавиром, сроки исчезновения кондилом, частота рецидивирования, влияние препарата на общеклинические параметры (анализы крови, мочи через 1 и 3 месяца после окончания лечения).

Результаты и обсуждение

Основой клинической диагностики АГБ было обнаружение типичных высыпаний остроконечных кондилом на головке полового члена, крайней плоти с наибольшей концентрацией элементов сыпи в области венечной борозды у мужчин и на коже больших и малых половых губ, в области задней спайки, преддверия влагалища и перианальной области у женщин. Клинические проявления характеризовались вегетациями розового или телесного цвета, размерами от 2 до 11 мм в диаметре. ВПЧ 16 и 18 типов выявлены методом ПЦР у 3 из 20 обследованных больных. Среди 22 наблюдавшихся больных АГБ появились в сроки от 3 месяцев до 1 года — у 14, существуют более 1 года — у 8 пациентов. 8 пациентов уже лечились по этому поводу: деструкция остроконечных кондилом у 5 из них проводилась методом криотерапии, у 3 — лазеротерапии. Но спустя 2–5 месяцев у каждого из них зарегистрирован рецидив болезни.

Сопутствующая патология выявлена у 9 пациентов: мочеполовой уреаплазмоз — у 4, мочепо-

ловой хламидиоз — у 2, трихомониаз — у 2, хронический тонзиллит и гастродуоденит — у 1.

Внутривенные инъекции панавира 21 из 22 пациентов перенесли хорошо, а 1 пациентка после второй инъекции отмечала легкую слабость и головокружение, в дальнейшем пациентка жалоб не предъявляла.

После проведенного лечения панавиром у 6 больных (27,3 %) отмечен регресс большинства АГБ к концу первого месяца наблюдения, а к концу второго месяца высыпания кондилом полностью исчезли, но через месяц у 1 пациентки начали появляться новые остроконечные кондиломы в перианальной области, и они были разрушены солкодермом. У остальных 16 пациентов существенного уменьшения числа и размеров остроконечных кондилом в течение первого месяца в процессе и после лечения не отмечено, поэтому всем этим больным было проведено лечение местной аппликацией солкодерма (7 больным однократно, 9 — дважды с интервалом в 7–9 дней). Эпителизация дефектов на месте бывших кондилом происходила в течение 6–13 дней (в зависимости от размера дефекта). Спустя 6 месяцев после окончания лечения отмечено появление 2 новых остроконечных кондилом на коже крайней плоти у 1 больного 34 лет (4,5 %), у которого до лечения было 12 кондилом. Скорее всего речь идет не о рецидиве, а о новом заражении, так как за последние 5 месяцев с его слов он поддерживал регулярные половые контакты с 3 новыми женщинами.

Отклонения от нормы в иммунограмме до лечения были выявлены у 3 пациентов. Эти отклонения были скорректированы в течение 1–3 месяцев после окончания лечения, что подтверждает ранее установленный факт иммуномодулирующего эффекта панавира [3, 4]. В общих анализах крови и мочи не обнаружены существенные отклонения от нормы как до, так и после лечения панавиром. В биохимическом анализе крови у 3 пациентов до лечения были выявлены отклонения: повышенный уровень АЛТ — у 1, повышенное содержание холестерина — у 1, положительный С-реактивный белок — у 1. Спустя 3 месяца лишь у пациентки с положительным С-реактивным белком показатель не изменился и она направлена на обследование к ревматологу (длительно страдает хроническим тонзилитом). Спустя 6 месяцев повторное обследование методом ПЦР подтвердило наличие ВПЧ высокого онкогенного риска у 1 из 3 пациенток, ей рекомендовано диспансерное наблюдение у гинеколога по месту жительства. Аллергических реакций во время лечения панавиром не отмечено ни у одного больного, что согласуется с данными других авторов [3, 4].

Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует о высокой клинической эффективности панавира в лечении больных с аногенитальной локализацией папилломавирус-

ной инфекции. Количество рецидивов составляет лишь 9 %. Заслуживает особого внимания тот факт, что у 2 из 3 пациенток внутривенное введение панавира привело к прекращению вирусывыделения ВПЧ 16, 18 типов.

Выводы

1. Внутривенное введение 0,004 %-го раствора панавира (5 инъекций по 5 мл) является эффективным и безопасным способом лечения аногенитальных бородавок. Более эффективным является сочетанное применение панавира и местной деструкции АГБ солкодером.

2. Панавир обладает модулирующим эффектом и способствует нормализации показателей клеточного иммунитета и естественной резистентности.

3. Комплексное лечение АГБ с включением панавира уменьшает количество рецидивов (до

4,5 %), способствует прекращению вирусывыделения ВПЧ высокого онкогенного риска.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лечение и профилактика проявлений папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта / В. А. Аковбян [и др.] // ЗППИ. — 1996. — № 1. — С. 73–75.
2. Аполихина, И. А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И. А. Аполихина. — М., 2002. — 109 с.
3. Герасимчук, Е. В. Опыт применения панавира при герпесвирусной и папилломавирусной инфекции // Клини. дерматол. венерол. — 2006. — № 4. — С. 77–80.
4. Клиническая эффективность панавира в терапии папилломавирусной инфекции / Н. В. Кунгуров [и др.] // Мед. новости. — 2006. — № 11. — С. 81–84.
5. Папилломавирусная инфекция: пособие для врачей / В. А. Молочков [и др.]. — М., 2004. — 43 с.
6. Bernard, C. New approaches to the understanding of the pathogenesis of human papilloma induced anogenital lesions. The role of co-factors and coinfection / C. Bernard, C. Mougin, M. Lab // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. — 1994. — Vol. 3, № 3. — P. 237–250.

УДК 616.5-006.52+616-002.181]-07

ОПЫТ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОРОДАВОК И ОСТРОКОНЕЧНЫХ КОНДИЛОМ

О. В. Панкратов¹, В. Г. Панкратов¹, Г. Г. Яхницкий², Э. А. Дробышевская³

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

³Городской клинический кожно-венерологический диспансер, г. Минск

Изучена клиническая эффективность и безопасность применения препарата «Солкодерм» в лечении 108 пациентов с бородавками (65 — вульгарными и 33 — подошвенными) и 63 больных с остроконечными кондиломами половых органов и аногенитальной области.

У 62,0 % пациентов бородавки исчезли после однократной аппликации солкодерма, у 21,3 % — после двукратной и у 11,1 % — после трехкратной. Всего выздоровление наступило у 102 из 108 больных, т. е. у 94,4 %. Клиническое выздоровление наступило у всех наблюдавшихся пациентов с остроконечными кондиломами: после однократной аппликации олкодерма — у 68,3 %, двукратной — у 23,8 % и трехкратной — у 7,9 % больных.

Ключевые слова: бородавки, кондиломы остроконечные, лечение местное, солкодерм.

EXPERIENCE OF THE LOCAL TREATMENT OF WARTS AND POINTED CANDYLOMAS

O. V. Pankratov¹, V. G. Pankratov¹, G. G. Yahnichky², E. A. Drobyshevskaya³

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,

²Belarusian State Medical University,

³City Clinical Dermatovenereological Dispensary

The clinical effectiveness and safety of the application of medicine Solcoderm has been studied during the treatment of 108 patients with warts (65 with viral warts and 33 with plantar ones) and 63 patients with pointed genital and anogenital condylomas.

Of these, 62,0 % of the patients lost warts after a single application of Solcoderm, 21,3 % — after a second application and 11,1 % — after a third one. In total, 102 of the 108 patients became convalescent, i.e. 94,4 %. All the screened patients with pointed condylomas became clinically convalescent: after a single application of Solcoderm — in 68,3 % of cases, after a second application — in 23,8 % and a third one — in 7,9 % of the patients.

Key words: warts, pointed condylomas, local treatment, Solcoderm.

Введение

В дерматологической практике самой частой патологией, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются бородавки (Б) и остроконечные кондиломы (ОК). Причиной Б являются 1, 2, 3, 4 и 10 типы ВПЧ. В аногенитальной области чаще обнаруживают ВПЧ следующих типов: 6, 11, 16, 18, 31, 33 и 35 [1, 2]. Наиболее распространена классификация на основе внешнего вида и локализации Б:

1. *Вульгарные бородавки (verruca vulgaris)* составляют до 70 % от их общего количества [4]. Типичная локализация — кисти, хотя могут появляться на любых частях тела [3]. Б могут встречаться и под ногтями пальцев, вызывая при этом нарушение их структуры.

2. *Подошвенные (плантарные) бородавки (verruca plantaris)* поражают до 5 % популяции [5]. Чаще встречаются на пятках и плюсневой области, подвергаются постоянному давлению, раздражению и

травмированию при ходьбе, что приводит эндофитному росту. Множественные плантарные Б могут формировать мозаичные бородавки.

3. *Плоские бородавки (verruca plana)* наиболее часто обнаруживаются на лице, шее и конечностях [1, 3]. Они практически не выступают над поверхностью кожи. Размеры — 2–5 мм, цвет — от телесного до коричневого.

4. *Генитальные бородавки (condyloma acuminata)* регистрируются у 1 % сексуально активных взрослых [4].

Бородавки наиболее часто встречаются у детей и подростков 9–16 лет. Примерно у 10 % детей и подростков хотя бы один раз были Б [3], а 22 % детей имеют тесные контакты с пациентами, имеющими Б [5].

Диагностика Б на коже базируется на клинических симптомах заболевания. На слизистой оболочке в случаях острого воспаления возможна цитологическая диагностика по характерным признакам койлоцитарной атипии. Стандартом стали молекулярно-биологические методы исследования — полимеразная цепная реакция. Особенно перспективной представляется мультипраймерная модификация, позволяющая за один анализ из одной пробы определять несколько типов ВПЧ. Дифференциальную диагностику Б надо проводить с мозолями и натоптышами, себоррейным кератозом, красным плоским лишаем, невусами, контактным моллюском, сквамозной клеточной карциномой и др. Клиническая особенность Б — нарушение кожного рисунка и губчатая структура элементов.

В настоящее время считается, что достигнуть полной элиминации ВПЧ из организма невозможно. Задача терапии — устранение клинических и субклинических форм ВПЧ-инфекции [1].

Существует множество методов удаления Б и ОК, эффективность которых варьирует от 50 до 94 % [1]:

- физические: хирургические, криотерапия, лазеротерапия;
- химические: кислотные препараты, подофиллин, подофиллотоксин;
- иммунологические: применение интерферонов, использование цитостатических препаратов, имиквимод;
- сочетанное применение различных методов.

Материал и методы

Изучена клиническая эффективность и безопасность применения препарата «Солкодерм» в лечении Б и ОК. Наблюдали 108 пациентов с Б: 65 — вульгарными и 33 — подошвенными. Возраст пациентов — от 3,5 до 32 лет, причем детей до 14 лет — 52. Лиц мужского пола было 53, женского — 55. Ранее лечились 59 человек: использовали подофилиновую мазь — 8, криотерапию — 37, чистотел, уксус — 3, пытались самостоятельно удалить (вырезать) Б — 6, применяли несколько методов — 5.

Лечение солкодермом проводилось 63 больным с ОК половых органов и аногенитальной области: 48 мужчинам и 15 женщинам (в том числе 7 беременным). Возраст пациентов — от 15 до 32 лет. Давность заболевания — от 3 месяцев до 4 лет. Лечились ранее 12 больных: фerezолом — 2, подофиллином — 1, кондилином — 5, криотерапией — 3, хирургическое иссечение элементов проводилось 1 пациентке.

Солкодерм — водный раствор азотной, уксусной, щавелевой и молочной кислот, а также нитрата меди. Механизм его действия основан на реакции окисления азотной кислоты и ее промежуточных продуктов. При местном применении солкодерм вызывает немедленную прижизненную фиксацию ткани, на которую он наносится, сохраняя ее исходную архитектуру.

Все пациенты получали лечение амбулаторно. На поверхность патологических элементов солкодерм наносили капиллярной трубкой, облегчая проникновение раствора в ткани пластиковой палочкой, входящей в комплект. Перед обработкой Б с выраженным гиперкератозом рекомендовали трижды на ночь накладывать 5–8 % салициловую мазь с последующим снятием размягченных участков гиперкератоза (не допуская травмирования). В процессе процедуры нанесения солкодерма при лечении подошвенных Б дополнительно осторожно удаляли размягченные девитализированные участки при помощи пластиковой палочки. Критерием достаточности обработки Б на коже считали желтое прокрашивание элемента или его побеление, легкое набухание и появление устойчивого несильного жжения. На ОК солкодерм наносили дважды или трижды с интервалом 3–5 минут, добиваясь побеления либо легкого пожелтения элемента. Мы не наносили одномоментно по объему более 0,2 мл раствора (содержимого одной ампулы). Все взрослые пациенты получили указание протирать обработанные солкодермом Б 70 % спиртом дважды в день, ОК — 40 %. Детям элементы протирали 40 % спиртом. Давались рекомендации избегать физического воздействия, мацерации и размокания обработанных участков. Запрещалось ускорять отхождение струпа.

Результаты и обсуждение

В течение 1–4 дней девитализированная ткань Б высыхала и темнела (мумифицировалась), струп отторгался самостоятельно спустя 9–18 дней. При необходимости обработку солкодермом повторяли через 2–5 дней после отторжения струпа. У 67 (62,0 %) пациентов Б исчезли после однократной аппликации солкодерма, у 23 (21,3 %) — после двукратной и у 12 (11,1 %) — после трехкратной обработки препаратом. Всего выздоровление наступило у 102 из 108 больных, т. е. у 94,4 %. Терапевтические неудачи отмечены у 4 пациентов с подошвен-

ными Б и 2 больных с вульгарными Б. Основная причина увеличения необходимой кратности обработки и неудач в лечении — несвоевременная явка пациентов на контрольный осмотр и несоблюдение сроков повторной обработки.

Все больные лечение перенесли хорошо, не отмечая в процессе обработки и последующем периоде существенной болезненности. Жалобы на легкое жжение после обработки, продолжавшееся до 4 часов, легкий дискомфорт в течение 1–3 дней после обработки отметили 10 человек. У 1 больного с множественными вульгарными Б на руках в результате постоянного травмирования и мацерации (занятия хоккеем: перчатки и т.п.) зарегистрировано осложнение в виде ограниченной пиодермии. У данного пациента не удалось достигнуть полного разрешения всех элементов. Рецидив заболевания имел место у 2 человек спустя 1,5 и 3 месяца.

Высыхание и мумификация ОК происходила за 2–6 дней. При необходимости обработки больших поверхностей повторную процедуру проводили после самостоятельного отторжения ранее обработанных элементов. Клиническое выздоровление наступило у всех наблюдавшихся пациентов: после однократной аппликации Солкодерма — у 43 (68,3 %), двукратной — у 15 (23,8 %) и трехкратной — у 5 (7,9 %) боль-

ных. Болезненность, легкое быстропроходящее жжение при обработке отметили 20 больных. У 1 пациентки имела место локальная воспалительная реакция окружающих тканей половой губы, которая была купирована после назначения местной противовоспалительной терапии. Рецидив заболевания зарегистрирован у 3 пациентов (1 мужчины и 2 женщин) через 1–2 месяца после лечения. Никаких системных эффектов при использовании солкодерма отмечено не было.

Заключение

Солкодерм является эффективным средством для локальной терапии заболеваний кожи, вызванных ВПЧ — бородавок и остроконечных кондилом, хорошо переносится больными разных возрастных групп, не вызывает существенных местных и общих реакций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гомберг, М. А. Лечение поражений аногенитальной области, вызванных папилломавирусной инфекцией. Сообщение 1 / М. А. Гомберг, А. М. Соловьев // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1998. — № 2. — С. 22–26.
2. Дерматология: атлас-справочник / Т. Фицпатрик [и др.]; пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 1088 с.
3. Bellew, S. G. Childhood warts: an update / S. G. Bellew, N. Quartarolo, C. K. Janniger // Cutis. — 2004. — Vol. 73. — P. 379–384.
4. Rivera, A. Therapy of cutaneous human Papillomavirus infections / A. Rivera, S. K. Tyring // Dermatol. Ther. — 2004. — Vol. 17. — P. 441–448.
5. Silverberg, N. B. Human papillomavirus infections in children / N. B. Silverberg // Curr. Opin. Pediatr. — 2004. — Vol. 16. — P. 402–409.

УДК 616.22-006.52-084

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ У ВЗРОСЛЫХ

Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Папилломатоз гортани — наиболее часто встречающееся доброкачественное новообразование гортани у взрослых. Основным методом лечения папилломатоза гортани остается эндоларингеальное хирургическое вмешательство с использованием микроинструментов, электрокоагуляции и лазерной фотодеструкции. Но изолированное хирургическое воздействие не предупреждает повторное возникновение заболевания, поэтому в комплексное лечение необходимо включать применение противорецидивной терапии. На базе РНИЦ оториноларингологии в послеоперационном периоде мы активно используем цитостатики, интерфероны, индукторы интерферонов и физиотерапевтическое лечение. Проведенное исследование показало, что назначение консервативной терапии в послеоперационном периоде позволяет удлинить межрецидивный период и сократить вероятность возникновения продолженного роста папиллом.

Ключевые слова: папилломатоз гортани, цитостатики, интерфероны, индукторы интерферонов.

PREVENTIVE MEASURES AGAINST RELAPSES OF PAPILLOMATOSIS OF LARYNX IN ADULTS

J. G. Romanova, E. L. Malets

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

Papillomatosis of larynx is the most prevalent non-malignant neoplasm of larynx in adults. The main treatment method of papillomatosis of larynx remains an endolaryngeal surgical operation with the application of microinstruments, electric coagulation and laser photodestruction. But an isolated surgical operation does not prevent a second rise of the disease, therefore the complex treatment should include the application of anti-recurrent therapy. We have been widely using cytostatics, interferons, interferon inductors and physiotherapy treatment during the post operation period on the basis of the Republican Scientific Research Centre of Otorhinolaryngology. The carried out research revealed, that the prescription of conservative therapy in the post operation period allows to prolong the interrecurrent period and decrease the probability of arising growth of papillomas.

Key words: papillomatosis of larynx, cytostatics, interferons, interferon inductors.

Введение

В структуре доброкачественных заболеваний ЛОР органов собственно папилломатоз составляет 3,5 %, из которых в 25 % случаев папилломами поражены гортань и трахея [2, 5]. Для Республики Беларусь проблема РП является актуальной многие годы. В последнее время ряд авторов отмечают рост заболеваемости папилломатозом как у детей, так и у взрослых [1, 4]. Папилломатоз гортани нарушает основные функции органа: дыхательную и голосообразовательную, приводя тем самым к социальной дезадаптации, инвалидизации больного, а порой, при значительном нарушении функции дыхания, существует реальная угроза жизни пациента. В таких случаях можно говорить о клинически злокачественном течении заболевания. Прогнозировать же течение болезни в каждом конкретном случае весьма затруднительно. Длительно протекающее и часто рецидивирующее течение процесса обуславливает вынужденное увеличение кратности хирургических вмешательств на гортани, что, в свою очередь, зачастую приводит к деформации просвета органа, развитию рубцовых мембран голосовой щели.

Основным методом лечения папилломатоза гортани является эндоларингеальное хирургическое вмешательство с использованием микроинструментов, электрокоагуляции либо лазерной фотодеструкции [1, 2, 5]. Но изолированное хирургическое воздействие не предупреждает повторное возникновение заболевания, поэтому в комплексное лечение необходимо включать применение противорецидивной терапии.

Материал и метод

На базе РНПЦ оториноларингологии с 2004 по 2009 гг. на стационарном лечении находилось 95 больных папилломатозом гортани в возрасте от 18 до 70 лет. Среди них 50,6 % женщин и 49,4 % мужчин. Большая часть пациентов (92,5 %) — люди трудоспособного возраста. Все пациенты после хирургического лечения получали курс консервативной терапии. Средняя продолжительность койко-дня составила 9,2.

Из большого арсенала препаратов в рамках консервативного лечения мы наиболее широко используем цитостатики, интерфероны и индукторы интерферонов. В настоящее время в РНПЦ оториноларингологии активно применяется курс лечения папилломатоза гортани у взрослых препаратом «Проспидин». Проспидин является активным противоопухолевым препаратом, который в отличие от других цитостатических препаратов не оказывает в лечебных дозах выраженного угнетающего влияния на кроветворение. Он назначается по следующей схеме: начиная с 50 мг 1 раз в сутки внутримышечно 2–3 дня, затем, увеличивая дозу на 50 мг (т. е. 100 мг), 1 раз в сутки 2–3 дня, в последующем + еще 50 мг (т. е. — 150 мг) 2–3 дня. И да-

лее до 200–300 мг). Курс лечения составляет 1 месяц (1–2 раза в год). Начало курса с подбором индивидуальной максимальной дозы препарата проводится в условиях стационара. Продолжает лечение больной амбулаторно, с постоянным контролем специалистов. При необходимости, в зависимости от клиники и при возникновении побочных явлений, доза препарата корректируется. Длительность курса зависит от распространенности процесса, частоты рецидивирования и индивидуальной переносимости препарата пациентом. Местно применяется проспидин в виде ингаляций.

В мировой практике лечения папилломатоза гортани большое внимание уделяется использованию интерферонов [1, 3, 5]. Интерфероны — группа биологически активных белков или гликопротеидов, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на чужеродные агенты — вирусную инфекцию, антигенное или мутагенное воздействие. Известно более 20 интерферонов, различающихся по структуре и биологическим свойствам и составляющих три вида (альфа, бета, гамма). Мы применяем следующие препараты интерферонов: интрон-А и виферон курсами от трех месяцев до года. Применение интерферонов является наиболее оправданным с учетом их эффектов, из которых главными принято считать следующие: антивирусная активность, которая имеет этиотропный характер, так как связана с подавлением трансляции вирусных РНК в клетках, иммуномодулирующий и противоопухолевый эффект, связанный с ингибированием деления клеток, особенно быстро размножающихся (опухолевых).

Но существует ряд факторов, которые сдерживают широкое назначение препаратов интерферона, это связано с побочными реакциями на введение этих препаратов. К наиболее распространенным относят лихорадку, озноб, недомогание, тошноту, рвоту, тахикардию, миалгии и головную боль. Такой симптомокомплекс получил название «flu-like» («гриппоподобный»). При длительном введении интерферонов могут наблюдаться изменения со стороны биохимических печеночных проб, а у некоторых больных отмечены такие симптомы, как головная боль, сухость во рту, выпадение волос, сенсорная нейропатия.

Также сдерживает назначение препаратов интерферона их стоимость. Учитывая эти факторы, в последнее время мы начали активно использовать в лечении папилломатоза гортани индукторы интерферонов, которые обладают ценным сочетанием полифункциональных качеств: противовирусным, антимикробным, иммуномодулирующим и радиопротекторным действием. Процесс стимуляции индукции эндогенного интерферона более физиологичен, чем постоянное введение больших его доз. Среди наиболее часто используемых интерферогенов — цик-

лоферон [1, 2, 4]. Циклоферон — низкомолекулярный индуктор альфа-интерферона, получаемый путем химического синтеза, выпускается в виде 12,5 % раствора для инъекций по 2,0 мл в ампуле. Мы назначаем его по следующей схеме: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 сут., далее — одна инъекция 1 раз в 10 дней в течение полугода.

Курс лечения больных папилломатозом гортани дополняется антиоксидантным комплексом, в нашем случае используется препарат «Антиоксикапс» с цинком, селеном, иодом по 1 капсule 1 раз в день в течение на 3–6 месяцев.

Из физиотерапевтических методов лечения применяем надсосудистое лазерное облучение крови (НЛОК). НЛОК проводим на аппарате МИЛ-терапии «Рикта-01». У больных папилломатозом гортани процедуры проводятся на область каротидного треугольника, надключичных зон на частоте 5 и 50 Гц, не более 5 минут на зону. Курс лечения составляет от 5 до 10 процедур и проводится либо ежедневно, либо через день.

Кроме хирургического и медикаментозного лечения больным РРП проводят реабилитационные мероприятия; психологическая либо психотерапевтическая коррекция, а также курс речевой фонопедии.

УДК 616-002.6-006.52-055.2:301.151

ПСИХОЛОГО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВОСПРИЯТИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

М. Р. Сафина

Городская гинекологическая больница, г. Минск

При анкетировании 120 пациенток в возрасте от 19 до 72 лет, в том числе 39 пациенток, относящихся к целевой группе для вакцинирования, установлено, что у 7,5 % семейный анамнез отягощен наличием рака шейки матки, влагалища, наружных половых органов, 25 % имели указания в анамнезе на перенесенные хламидиоз, уреаплазмоз, 10,8 % — аногенитальные кондиломы.

Анализ анкетирования установил уровень охвата скринингом на патологию шейки матки — 38 % пациенток всех возрастных групп. Информированность о существовании вакцины от ВПЧ и ее эффективности в отношении профилактики рака недостаточна и составила 39 % среди респондентов, при этом большинство женщин не связывали ВПЧ с риском для собственного здоровья.

После персонального информирования пациенток о папилломавирусной инфекции и рисках, связанных с ней, 61,7 % приняли решение о вакцинации. Иммунизация вакциной «Гардасил» является безопасной процедурой, проведена 49 пациенткам без осложнений.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, анкетирование, скрининг, вакцинация.

PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL ASPECTS OF THE HPV PERCEPTION IN FEMALE POPULATION

M. R. Safina

Establishment of public health City Gynecologic Hospital, Minsk

The questionnaire of 120 patients, aged from 19 to 72, including 39 patients from the special group for vaccination, revealed, that, of these, 7,5 % had family anamnesis, accompanied by the presence of cervical cancer, cancer of vagina and external organs; 25 % had indications in the anamnesis to transmitted chlamydiosis, ureaplasmosis; 10,8 % had anogenital condylomas.

The analysis of the questionnaire ascertained the level of the screening scope of cervical pathology — 38 % of the patients in all the age groups. The awareness level of the existence of the vaccine for HPV and its effectiveness to the connection of preventive measures against cancer was not sufficient and made 39 % of all the respondents, at the same time, most of the women did not attribute HPV to a health risk.

After personal informing of the patients about HPV infection and risks, associated with it, 61,7 % of the patients made up their mind to be vaccinated. The immunization with vaccine Gardasil is a safe procedure and has been made to 49 patients without any complications.

Key words: HPV infection, questionnaire, screening, vaccination.

Результат

Всем пациентам, получавшим комплексную терапию, проводились контрольные осмотры через 2 и 6 месяцев. Раннего рецидива заболевания мы не наблюдали ни у одного больного.

Выводы

1. Папилломатоз гортани требует комплексного подхода к лечению.

2. Назначение консервативной терапии в послеоперационном периоде позволяет удлинить межрецидивный период и сократить вероятность возникновения продолженного роста папиллом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Богомильский, М. Р. Рецидивирующий респираторный папилломатоз / М. Р. Богомильский, В. Р. Чистякова // Детская оториноларингология. — 2005. — № 1. — С. 344–361.
2. Иванченко, Г. Ф. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении папилломатоза гортани / Г. Ф. Иванченко, Ф. С. Каримова // Вестн. оториноларингологии. — 2000. — № 1. — С. 44–49.
3. Папилломавирусная инфекция — клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей / В. А. Молочков [и др.]. — М.: Мир-рада Вива, 2005. — 32 с.
4. Современные подходы к комбинированному лечению рецидивирующего респираторного папилломатоза / М. С. Плужников [и др.] // Вестн. оториноларингологии. — 2008. — № 4. — С. 29–37.
5. Рецидивирующий респираторный папилломатоз: современное состояние проблемы / Ю. Л. Солдатский [и др.] // Вестн. оториноларингологии. — 2009. — № 4. — С. 66–71.

Введение

Папилломавирусная (ВПЧ) инфекция является самой частой инфекцией половых путей [1]. Доказано онкогенное влияние у генотипов 16, 18 и др., в совокупности 14 ВПЧ-типов, являющихся этиологическими факторами рака шейки матки, влагалища, наружных половых органов, анального рака [1, 2]. В связи с появлением методов первичной профилактики рака указанных локализаций (вакцинация против ВПЧ) актуальной является оценка комплаентности данного метода самими женщинами и восприятия рисков, связанных с папилломавирусной инфекцией.

Целью исследования явилось изучение информированности женщин о ВПЧ-инфекции, ее влиянии на здоровье с учетом гинекологических проблем респондентов и семейного анамнеза.

Материалы исследования

Проведено анкетирование 120 пациенток, находившихся на лечении в УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска. Опрос проводился по 18 пунктам, включающим знания по ВПЧ-инфекции и вызываемым ею заболеваниям; по обследованию на ВПЧ и наличие ассоциированных с ним заболеваний; информацию о семейном анамнезе и объеме обследования пациентки по ИППП и патологии шейки матки. С целью определения потенциального контингента по вак-

цинированию в анкету включены вопросы по ВПЧ-вакцинации, в том числе о желании пройти курс иммунизации.

Характеристика больных: женщины в возрасте от 19 до 72 лет. По возрастному составу были пациентки моложе 25 лет — 15,8 %, от 25–29 лет — 32,5 %, от 30–34 лет — 13,3 %, от 35–39 лет — 5,8 %, старше 40 лет — 25,8 %, не указали возраст — 6,7 %. Целевую группу для вакцинации составили пациентки в возрасте 19–26 лет, которых среди опрошенных было 39 (32,5 %) человек. У 9 анкетированных, или 7,5 % семейный анамнез отягощен наличием рака шейки матки, влагалища, наружных половых органов. 85 женщин, или 70,8 % были обследованы на ИППП и 30 из них, или 25 % от опрошенных имели указания в анамнезе на перенесенные хламидиоз, уреаплазмоз. 13 пациенток, или 10,8 % ранее лечились по поводу аногенитальных кондилом.

Результаты

49 % женщин знали о том, что ВПЧ вызывает рак шейки матки, влагалища, наружных половых органов; 43,3 % информированы, что ВПЧ является причиной генитальных кондилом; 36 % — что ВПЧ является наиболее частой ИППП. Однако обследование на ВПЧ ранее проходили только 21,7 % опрошенных, на Рармазок — 38 %, кольпоскопия проведена у 36,6 %.

Таблица 1 — Скрининг патологии шейки матки у женщин группы риска

Группа риска, n — число опрошенных	Наличие скринингового исследования на атипичные клетки, + (да)/-(нет)	Исследование на ВПЧ, + (да)/-(нет)	Знание о наличии вакцины, + (да)/-(нет)
Семейный анамнез по раку, n = 9	1+/8-	2+/7-	4+/5-
Позитивные на ИППП, n = 30	12+/18-	8+/22-	11+/19-
Кондиломы в анамнезе, n = 13	4+/9-	6+/7-	7+/6-
Всего, n = 52	17+/35-	16+/36-	22+/30-

Среди пациентов группы риска по развитию рака, ассоциированного с ВПЧ, при проведении скрининговых методов исследования выявлены следующие данные: из 13 пациенток с ранее установленным диагнозом аногенитальных кондилом 6 человек (46,2 %) получали комбинированное лечение (различные деструктивные методы лечения и противовирусные локальные или системные препараты), 3 — не получали лечения, 4 — нет данных. Из них 46,2 % были обследованы на ВПЧ, 30,8 % — на атипичные клетки; остальным эти методы обследования не проводились. Знают о наличии вакцины от ВПЧ 7 пациенток, или 53,9 % с этим фактором риска.

Из 9 пациенток с семейным риском по развитию рака указанных локализаций 11,1 % были обследованы на атипичные клетки, 22,2 % — на ВПЧ (отрицательные данные); остальным

эти методы обследования не проводились. Знают о наличии вакцины от ВПЧ 4 пациентки, или 44,4 % с этим фактором риска.

Из 30 пациенток с наличием указаний на ИППП в прошлом 40 % обследованы на атипичные клетки, 26,7 % — на ВПЧ (отрицательные данные); остальным эти методы обследования не проводились. Знают о наличии вакцины от ВПЧ 11 пациенток или, 36,7 % с этим фактором риска.

Таким образом, суммируя данные по группе риска по развитию рака локализаций, ассоциированных с ВПЧ, следует отметить низкий охват скрининговыми методами обследования: 32,7 % были обследованы на атипичные клетки, 30,8 % — на ВПЧ; остальным эти методы обследования не проводились. Знают о наличии вакцины от ВПЧ 22 пациентки, или 42,3 % женщины группы риска.

Среди респондентов 39 % были информированы о существовании вакцины от ВПЧ и ее эффективности как средства профилактики рака. О наиболее благоприятном возрасте для вакцинации знали 23,3 % опрошенных.

В группе пациентов до 26 лет знания о ВПЧ были выше, чем в группе респондентов в целом (соответственно, 55 и 50 % положительных ответов о ВПЧ как причине рака и генитальных кондилом). Однако среди них было больше лиц, относящихся к группе риска (35,9 % — с перенесенными ИППП, 10,3 % — с отягощенным по раку указанными локализациями семейным анамнезом). При этом скрининговые методы обследования проходили: 15,4 % пациенток — на ВПЧ (против 21,7 % среди всех опрошенных) и 30,8 % — на атипичные клетки (против 38 % среди всех опрошенных); 15,4 % — кольпоскопию (против 36,6 % среди всех опрошенных).

Знания о наличии вакцины против ВПЧ и благоприятном возрасте для вакцинации продемонстрировали соответственно 38,5 и 17,9 % (против 39 и 23,3 % среди всех опрошенных). Большинство респонденток в возрасте до 26 лет не связывали ВПЧ с существованием риска для собственного здоровья. 61,7 % пациенток, которые впервые получили информацию о папилломавирусной инфекции в УЗ ГГБ, приняли решение о вакцинации.

Вакцинация против ВПЧ организована в Городской гинекологической больнице на договорной основе с июня 2009 г. За указанный период 49 пациентам произведена иммунизация квадριвалентной вакциной «Гардасил». Осложнений не было.

Выводы

1. При анкетировании выявлен низкий уровень охвата скринингом на патологию шейки матки — 38 % пациентов всех возрастных групп, 32,7 % пациентов группы риска.

2. Анамнестические данные о наличии генитальных кондилом установлены у 10,8 % больных, уровень охвата скринингом на патологию шейки матки составил 33,3% пациентов, на ВПЧ — 46,2 % пациентов этой группы.

3. Анамнестические данные о перенесенной ИППП указали 25 % опрошенных; уровень охвата скринингом на патологию шейки матки составил 40 % пациентов, ВПЧ — 26,7 % пациентов этой группы.

4. Информированность о существовании вакцины от ВПЧ и ее эффективности как средства профилактики рака недостаточна: такой информацией обладали лишь 39 % респондентов.

4. В целевой группе для вакцинирования (женщины до 26 лет включительно) информированность была еще ниже (37,5 %), при этом большинство из опрошенных не связывали ВПЧ с существованием риска для собственного здоровья.

5. После персонального информирования пациентов, перенесших ИППП, о папилломавирусной инфекции и рисках, связанных с ее персистенцией, 61,7 % пациенток приняли решение о вакцинации.

6. Иммунизация вакциной «Гардасил» является безопасной процедурой, проведена 49 пациенткам без осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bosch, F. X. Global burden of HPV associated diseases / F. X. Bosch // 25-th international papillomavirus conference. — Malmö, 2009. — P. 78.
2. Schiffman, M. HPV Natural History of the infection from the epidemiologic clinical perspective / M. Schiffman // 25-th international papillomavirus conference. — Malmö, 2009. — P. 258–263.

УДК 618.146-006.6+616-002.6-006.52-07

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДИСПЛАЗИЯХ И РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Р. М. Смолякова, О. П. Матылевич, Е. А. Гутковская, Г. В. Костевич,
Н. М. Егорова, И. В. Стукалова

Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск

У 80 больных раком шейки матки (РШМ) и 89 пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) методом полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» проведено определение серотипов вирусов папилломы человека (HPV) с оценкой уровня вирусной нагрузки. Установлено, что у 94,7 % больных РШМ диагностированы HPV, причем в преобладающем большинстве случаев (48,7 %) выявлен один серотип. Среди пациенток, страдающих CIN II–III степени, папилломавирусы обнаружены у 80,9 %, с наличием двух генотипов — в 66,7 % случаев. Повышенное содержание папилломавирусов диагностировано у 86,4 % больных РШМ и у 70,8 % пациенток с CIN II–III. Установлена взаимосвязь между количеством выявленных серотипов вирусов папилломы, наличием инфекций, передаваемых половым путем, и умеренной дифференцировкой опухоли ($R = 0,706473$, $p < 0,005$), а также между распространенностью опухолевого процесса и количеством диагностированных генотипов папилломавирусов ($R = 0,517676$, $p < 0,05$).

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, генотип, вирусная нагрузка.

MOLECULAR-GENETIC DIAGNOSTICS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS UNDER DYSPLASIA AND CERVICAL CARCINOMA

R. M. Smolyakova, O. P. Matylevich, E. A. Gutkovskaya, G. V. Kostevich,
N. M. Yegorova, I. V. Stukalova

Republican Scientific Research Centre of Oncology and Medical Radiology
named after N. N. Alexandrov, Minsk

80 patients with cervical carcinoma and 89 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) were examined for the presence of HPV serotypes with the assessment of the level of viral load. The method of polymerase chain reaction with hybridization-fluorescence detection in the regimen of «real time» was used. It was established, that 94,7 % of the patients with cervical carcinoma were HPV-positive, in the prevalent number of cases (48,7 %) one serotype was revealed. The patients displayed HPV infection in 80,9 % of cases with CIN II–III, in 66,7 % in the presence of two genotypes. The increased contents of human papillomavirus were diagnosed in 86,4 % of the patients with cervical carcinoma and in 70,8 % of the patients with CIN II–III. The quantity of the revealed HPV serotypes, presence of genital infections and moderate differential tumor ($R = 0,706473$, $p < 0,005$) were found interrelated, there is also a correlation between the prevalence of the tumor process and the quantity of the diagnosed HPV genotypes ($R = 0,517676$, $p < 0,05$).

Key words: cervical carcinoma, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), genotype, viral load.

Введение

В настоящее время известно около 180 типов вируса папилломы человека (HPV), из которых 29 обладают онкогенным потенциалом. Онкогенный потенциал папилломавирусов существенно варьирует. По способности инициировать диспластические процессы и рак аногенитальной области папилломавирусы условно разделены на группы «высокого» (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66) и «низкого» (6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81) риска [1, 2].

Вирусы папилломы высокого риска являются основным этиологическим фактором рака шейки матки (РШМ) и цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN). Нередко отмечают одновременное присутствие РШМ и CIN различной степени тяжести (I–III). Инфекция HPV вызывает вторичные хромосомные нарушения, которые способствуют прогрессии и селекции клона опухолевых клеток. До настоящего времени остается открытым вопрос, является ли мультифокальность CIN и РШМ результатом смешанной или дополнительной инфекции HPV либо эти поражения моноклональны и образуются из единой клетки-предшественника [3].

Многочисленные молекулярно-биологические исследования показали, что канцерогенное действие HPV связано, главным образом, с нарушением механизмов контроля пролиферации и апоптотической гибели клеток. Учитывая значительное влияние, которое оказывают эти механизмы на агрессивность процесса и эффективность лечения, можно предположить, что HPV является не только этиологическим, но и важным прогностическим фактором [1, 4].

Молекулярно-генетический анализ HPV имеет важную клиническую значимость, так как определение папилломавирусов помогает выделить группы женщин с высоким риском развития РШМ. Для решения этой задачи необ-

ходимо не только выявление папилломавирусов, но и осуществление HPV-генотипирования с количественной оценкой вирусной нагрузки, позволяющих дифференцировать серотипы «высокого» онкогенного риска и определять активную тактику ведения данной категории пациенток.

Цель работы: установление генотипов папилломавирусов и их количественное определение у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и раком шейки матки.

Материалы и методы

Больные РШМ ($n = 80$) и CIN I–III степени ($n = 89$) включались в исследование с обязательным морфологическим подтверждением диагноза.

При анализе степени распространенности опухолевого процесса у пациентов рак *in situ* диагностирован у 20,5 % из них, I–II стадия — у 59 % (I группа). Возраст больных, включенных в исследование, варьировал от 24 до 64 лет, средний возраст — $44,5 \pm 3,6$ года.

Плоскоклеточный высоко- и умереннодифференцированный рак верифицирован у 69 (86 %) пациенток, высокодифференцированная аденокарцинома обнаружена в 11 (14 %) случаях.

При анализе степени тяжести CIN в анализируемой группе пациенток преобладала (79,0 %) CIN III ст., CIN II ст. — у 21 % (II группа). Средний возраст пациенток, страдающих CIN, составил $44,0 \pm 7,5$ года. У преобладающего большинства пациенток с CIN (66,7 %) диагностирован хронический эндоцервицит.

Соскобы эпителиальных клеток забирались из цервикального канала и шейки матки. Молекулярно-генетические исследования проводились методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с применением наборов реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FRT» и «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» (ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва).

Для оценки вирусной нагрузки использовалась балльная оценка, согласно которой результаты от 0 до 3 баллов соответствует низкая вирусная нагрузка, 3–5 баллов — средняя, свыше 5 — высокая.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований инфицирование HPV выявлено у 76 (94,7 %) больных РШМ, у 37 пациенток обнаружен один серотип, у 29 — два, у 2 — три типа, у 4 — четыре и у 2 — шесть типов.

Анализ инфицирования HPV у пациенток с CIN II–III ст. выявил наличие различных серотипов у 72 (80,9 %) больных. Два генотипа диагностированы у 48 пациенток, один тип — у 12, три типа — у 4, четыре типа — у 8.

Генотипы HPV распределились следующим образом: у 63 пациенток выявлен 16 тип, у 22 — 31 и 33 типы, у 19 — 56 тип, у 11 — 58, у 10 — 51, 52, 39 и 45 типы, у 9 — 35, у 8 — 18 и у 6 пациенток выявлен 59 (рисунок 1).

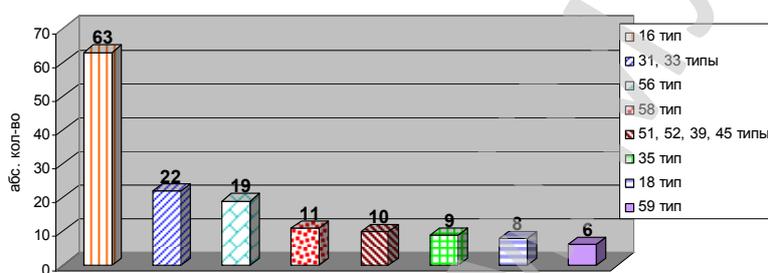


Рисунок 1 — Распределение типов HPV у больных РШМ и CIN

Анализ определения вирусной нагрузки у больных РШМ показал, что низкое содержание DNA HPV диагностировано в 13,6 % случаев, среднее — в 27,3 %, высокое — в 59,1 %.

В группе пациенток с CIN низкий уровень DNA HPV обнаружен у 29,2 %, средний — у 27,7 %, высокий — у 43,1 %.

Сопоставительный анализ ассоциации DNA HPV и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), показал, что у 35 (43,8 %) больных РШМ папилломавирусная инфекция диагностирована в сочетании с уреоплазмой, ко-инфекция ВПЧ в сочетании с уреоплазмой и хламидиями — у 9 (11,3%).

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь между количеством выявленных серотипов HPV, наличием ИППП и умеренной дифференцировкой опухоли ($R = 0,706473$, $p < 0,005$, анализ корреляции по Спирману), а также между распространенностью опухолевого процесса и количеством диагностированных генотипов HPV ($R = 0,517676$, $p < 0,05$).

Выводы

1. Установлено, что у больных раком шейки матки вирусы папилломы человека диагностированы в 94,7 %, в преобладающем большинстве случаев (48,7 %) выявлен один серотип.

2. Среди пациенток, страдающих цервикальной интраэпителиальной неоплазией, папилломавирусы обнаружены у 80,9 % с наличием двух генотипов — в 66,7 % случаев.

3. Среди больных раком шейки матки повышенное содержание папилломавирусов диагностировано у 86,4 %, у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией повышенный уровень вирусной нагрузки составил 70,8 %.

4. Установлена взаимосвязь между количеством выявленных серотипов вирусов папилломы, наличием инфекций, передаваемых половым путем, и умеренной дифференцировкой опухоли ($R = 0,706473$, $p < 0,005$), а также между распространенностью опухолевого процесса и количеством диагностированных генотипов папилломавирусов ($R = 0,517676$, $p < 0,05$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Киселев, В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. И. Киселев. — М.: Димитрейд График Групп, 2006. — 153 с.
2. Молочков, В. А. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей / В. А. Молочков, В. И. Киселев. — М.: Русский врач, 2004. — 44 с.
3. Bosch, X. Cervical carcinoma and human papilloma virus: on the road to preventing a major human cancer / X. Bosch, M. Schiffman, S. Franceschi // Int. J. Cancer. — 2008. — Vol. 93, № 17. — P. 1349–1350.
4. Einstein, M. H. Human papillomavirus and cervical neoplasia / M. H. Einstein, G. L. Goldberg // Cancer Invest. — 2006. — Vol. 20. — P. 1080–1085.

УДК 618.146-006.6:616-006.52

THE RELEVANCE OF THE HPV TYPE DISTRIBUTION IN CERVICAL CANCER

F. Xavier Bosch

Cancer Epidemiology Research Programme,
Catalan Institute of Oncology IDIBELL, Barcelona, Spain

РЕЛЕВАНТНОСТЬ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТИПОВ ВПЧ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Ф. Хавьер Босш

Исследовательская программа по изучению эпидемиологического рака,
Каталонский институт онкологии IDIBELL, г. Барселона, Испания

В Каталонском институте онкологии проведено исследование по определению доминантных генотипов вируса папилломы человека, ответственных за развитие рака шейки матки на территории 35 стран мира. Со-

здана коллекция из 10000 образцов, определение вирусного генотипа проводилось методом SPF₁₀-PCR/LiPA₂₅ технологии.

Были выявлены доминантные HPV генотипы, ассоциированные с плоскоклеточным раком шейки матки: HPV 16, 18, 45, 33 and 31 и с аденокарциномой шейки матки: HPV 16, 18 и 45 типа.

Комбинированная атрибутивная фракция генотипов HPV 16, 18, 45, 31 и 33 составила 83,2 % в развитии плоскоклеточного рака и 95,3% в развитии цервикальной аденокарциномы.

Ключевые слова: HPV-обусловленные раки, доминантные типы вируса папилломы человека.

Cervical cancer is a major global concern, with the vast majority of the disease burden carried by the developing world, and is predicted to increase dramatically over the next decade without significant intervention. HPV 16/18 vaccines have the potential to significantly reduce the worldwide burden of cervical cancer, although several challenges to successful vaccine implementation remain in the developing world.¹ Cross-protective efficacy against non-vaccine HPV types may increase the impact HPV 16/18 vaccines have on cervical cancer mortality.

The latest data from the Catalan Institute of Oncology (ICO) study on the relative contribution of different HPV types to cervical cancer will be presented and the contribution of single and multiple HPV infections and their interpretation will also be discussed. The ICO study included over 10,000 cases of cervical cancer in over 35 countries and used a centralized laboratory protocol and SPF₁₀-PCR/LiPA₂₅ technology, which is considered the reference testing method for paraffin preserved tissue specimens. The most common HPV types associ-

ated with cervical cancer and squamous cell carcinoma worldwide are HPV 16, 18, 45, 33 and 31. HPV 16, 18 and 45 are the HPV types associated with adenocarcinoma. When multiple infections were taken into account in a hierarchical mode (i.e. all cases including HPV 16 were considered as caused by HPV 16 and equally for other types in descending order of frequency) the combined attributable fraction of HPV 16, 18, 45, 31 and 33 was of 83.2 % of squamous cell carcinomas and 95.3 % of cervical adenocarcinomas. Data on the relative contribution of HPV types to cervical cancer will allow us to predict and compare the impact of HPV 16/18 vaccines with and without cross-protective efficacy against non-vaccine HPV types, including types 31, 33 and 45. The ICO study provides important data for the development of second-generation HPV vaccines and for the development of management protocols, which include HPV testing, for cervical cancer screening programmes.¹

REFERENCES

1. Bosch, F. X. [et al.] // Br J Cancer. — 2008. — Vol. 98. — P. 15–21.

УДК 616-006.52-006.6

GLOBAL BURDEN OF HPV ASSOCIATED CANCER

F. Xavier Bosch

Cancer Epidemiology Research Program
IDIBELL, Institut Català d'Oncologia,
L'Hospitalet del Llobregat, Barcelona, Spain

МЕЖДУНАРОДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА

Ф. Хавьер Босш

Исследовательская программа по изучению эпидемиологического рака,
Каталонский институт онкологии IDIBELL, г. Барселона, Испания

В статье рассмотрена роль вируса папилломы человека в развитии злокачественных опухолей различных локализаций: рака шейки матки, вульвы, влагалища у женщин; пениса у мужчин; анального отдела прямой кишки, полости рта и гортани у мужчин и женщин. Вирус папилломы человека является вторым по значимости канцерогенным фактором для человека, вызывая 5 % злокачественных опухолей: 10 % случаев рака, обусловленного этим фактором, у мужчин и 15 % случаев у женщин в развивающихся странах.

Ту часть злокачественных новообразований, которые связаны с HPV 16 и 18 типов возможно предупредить посредством профилактических вакцин, это составляет порядка 550 000 новых случаев в год.

Ключевые слова: HPV-обусловленные раки, доминантные типы вируса папилломы человека

Cervical cancer

Cancer of the cervix uteri has been historically the number one cancer in women. In spite of the opportunities offered by screening programs still is the second most common cancer among women worldwide, with an estimated 493,000 new cases and

274,000 deaths in 2002. Cervical cancer clusters in developing countries, where 80 % of the cases occur and account for at least 15 % of all female cancers. In some of these populations the cumulative risk of developing cervical cancer is estimated in the range of 1.5 to 3 %, while in developed countries it accounts

for 3.6 % of all new cancers in women with a cumulative risk of 0.8 % up to 65 years of age.

In general, the lowest rates (less than 15 per 100,000) are found in Europe, except in many of the Eastern European countries, North America, and Japan. The incidence is particularly high in Latin America (age-standardized incidence rates; ASR 33.5 per 100,000) and the Caribbean (ASR 33.5), sub-Saharan Africa (ASR 31.0), and South-Central (ASR 26.5) and Southeast Asia (ASR 18.3). Moreover, within the developed countries, cervical cancer also clusters in the lower socioeconomic strata, signaling the lack of appropriate screening as one of the major determinants of the occurrence of the invasive stages of the disease. Predictions based on the passive growth of the population and the increase in life expectancy indicates that the expected number in 2020 will increase by 40 % corresponding to 56 % in developing countries and 11 % in the developed parts of the world.

Mortality rates are substantially lower than incidence. Worldwide, the ratio of mortality to incidence is 55%. The 5-year survival rates vary between regions with good prognosis in developed countries (73 % in US registries and 63% in European registries). Because cervical cancer affects relatively young women, it is an important cause of years of life lost. One recent estimate concluded that cervical cancer is the biggest single cause of years of life lost (YLL) from cancer in the developing world. In Latin America, the Caribbean and Eastern Europe, cervical cancer makes a greater contribution to YLL than diseases such as tuberculosis or Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). It also makes the largest contribution to YLL from cancer in the populous regions of sub-Saharan Africa and South-Central Asia.

Other cancers linked to HPV: Vulva, vagina, penis, anal, oral cavity and oro-pharynx / larynx

Cancers of the vulva and vagina are rare tumors that jointly account for 6–9 % of cancers of the genital tract. Although the majority are squamous cell keratinizing carcinomas (80+%), two distinct histological subtypes are recognized. The morphologically warty or basaloid type, which is associated with HPV infection, is diagnosed at relatively younger ages, are often concurrent with precursor lesions of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3) and tends to follow the epidemiological pattern of a sexually transmitted origin (related to larger number of partners and a record of previous cervical lesions). In contrast the keratinizing squamous cell vulvar cancers are diagnosed at older ages, and often relate to chronic degenerative epithelial conditions such as lichen sclerosus.

Cancers of the vagina is consistently rarer than vulvar cancer. The majority of cases are preceded by vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN 2/3) and HPV, mostly HPV 16, has been implicated in over 90 % of the cases.

Cancer of the penis is a rare cancer, accounting for less than 0.5 % of cancers in men. The incidence in Jewish populations is particularly low. The importance of circumcision in determining the risk of penile cancer has been evident for many years. Case-control studies estimated that the risk of penile cancer is reduced about threefold among circumcised men. Circumcision also protects against other sexually transmitted infections, like HIV, and recently it has been shown that husband's circumcision also protects women from HPV infections and cervical cancer.

Cancers of the anus are those arising in the anal canal, largely in a zone of transition epithelium similar to the one encountered in the cervix. In most populations, anal cancer is twice as common in females as in males and the incidence is particularly high amongst homosexual males. HPV DNA, notable HPV 16 is found in 85–95 % of the cases and other risk factors include co-infections with HIV, cigarette smoking, frequency of anal intercourse, and the number of lifetime sexual partners.

Current research is actively investigating the role of HPV infections, notably of HPV 16, in cancers of the oro-pharynx (averaged estimates of 35 %) and of the oral cavity (averaged estimates of 20 %)

Burden of HPV and relative importance of HPV 16 and 18

HPV infections are the commonest of the sexually transmitted infections. Among women with normal cytology within the age ranges typical included in screening programs, the average HPV DNA prevalence has been estimated at 10 % with significant geographical variation. Among women with normal cytology and cervical HPV infections, one can often find multiple HPV types, a great variability in the HPV type distribution including a significant presence of low risk types. HPV 16 is the dominant type in most studies. In contrast as cervical lesions develop the global HPV DNA prevalence increases to 75–85 % in LSIL and to 85–100 % in HSIL and invasive carcinomas. In cervical cancer cases, the number of types is restricted to 12–15 types, the vast majority of cases harbour only one type and a clear type distribution pattern is found. On worldwide estimates, HPV 16 is consistently the most common type, accounting for some 50% of all cases followed by HPV 18 and 45. Some variability in the ranking thereafter has been described.

For the subgroup of cervical adenocarcinomas, HPV 16 and 18 are found in similar proportions followed by HPV 45. The three HPV types combined account for close to 75 % of the squamous cell carcinomas and close to 90 % of the adenocarcinomas.

In summary HPV is now considered the second most important human carcinogen accounting for 5 % of human cancer 10 % of cancer in women and 15 % of cancer in women in developing countries. The fraction linked to HPV 16 and 18 that are potentially preventable with current HPV vaccines account for close to 550,000 new cases per year worldwide.

УДК 616-002.181:615.281.8

**ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПИРТОВОГО РАСТВОРА РЕЗОРЦИНА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОКОНЕЧНЫХ КОНДИЛОМ****Н. Д. Хилькевич****Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск**

Представлены результаты лечения остроконечных кондилом у 34 мужчин с помощью наружных аппликаций на очаги поражения 33 % спиртового раствора резорцина. Отмечена высокая эффективность предложенного метода лечения, хорошая переносимость и возможность самостоятельного использования больными в домашних условиях.

Ключевые слова: остроконечные кондиломы, лечение.

**EXPERIENCE OF THE APPLICATION OF SPIRITUOUS SOLUTION
OF RESORCYNE FOR THE TREATMENT OF POINTED CONDYLOMAS****N. D. Hilkevich****Belarusian State Medical University, Minsk**

The results of the treatment of pointed condylomas in 34 men by means of exterior applications of 33 % spirituous solution of resorcyne on the lesion focus have been presented. The suggested method of treatment was marked by high effectiveness as well as good tolerance and possibility of application by the patients themselves at home.

Key words: pointed condylomas, treatment.

В последние годы во всем мире отмечается неуклонный рост случаев заболеваний, связанных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), среди которых большой удельный вес приходится на остроконечные кондиломы [2].

Остроконечные кондиломы — разновидность бородавок, передающихся половым путем, которые развиваются чаще всего на коже и слизистых половых органов, перианальной области, реже — на слизистой оболочке рта и какой-либо другой локализации. Возбудитель заболевания — дерматотропный ДНК-содержащий вирус, размножающийся в ядрах эпителиальных клеток. Повреждение генетического аппарата клеток в определенных условиях приводит к их бесконтрольному размножению и разрастанию участков кожи или слизистых с формированием папилломатозных образований, которые, собственно, и являются клиническим проявлением заболевания.

Необходимо помнить, что наличие в организме ВПЧ не является фатальным фактором заболевания. Вероятность развития остроконечных кондилом находится в четкой зависимости от состояния иммунитета: риск возникновения клинических проявлений во многом зависит от наличия той или иной формы иммунологической недостаточности. В этом плане представляет интерес ряд работ, указывающих на несколько лучшие результаты при использовании в комплексном лечении остроконечных кондилом различных иммуномодулирующих препаратов, однако достоверность полученных результатов все же нельзя считать доказанной из-за отсутствия рандомизации исследований [1, 3–7].

Этиотропной терапии при папилломавирусной инфекции до настоящего времени не существует. Считается, что вирус сохраняется в организме человека до конца жизни. Современные методы лечения остроконечных кондилом сводятся, главным образом, к их удалению, хотя в последнее время рассматривается возможность проведения эффективной вакцинации. Доказано, в частности, что вакцинация против штаммов вируса высокой онкогенности — 16, 18 и других типов достоверно предупреждает возникновение у женщин рака шейки матки [4, 9]. Надежды на целесообразность использования аутовакцин себя не оправдали [8]. Обоснованность использования различных методов удаления кондилом состоит не столько в улучшении эстетического вида зон поражения, сколько в том, что каждая кондилома в какой-то мере является резервуаром возбудителя, который постепенно накапливается в окружающих тканях. Рецидивы заболевания после удаления кондилом относительно нечастые.

Есть много способов, с помощью которых можно удалить остроконечные кондиломы. Наиболее популярны среди них криодеструкция, электрокоагуляция, использование прижигающих химических веществ, лазерное удаление и, наконец, хирургические методы. Каждый из этих методов обладает рядом достоинств и недостатков [1, 3, 4, 6, 8]. При выборе того или другого метода удаления кондилом принимаются во внимание такие моменты, как локализация кондилом, распространенность процесса, степень сложности манипуляций, наличие в учреждении того или иного оборудования, стоимостное выражение метода, вероятность обра-

зования рубцов после проведения манипуляций и т. д. В ряде случаев немаловажное значение для больного имеет также возможность самостоятельного безопасного проведения той или иной процедуры без участия врача, поскольку повторные визиты в медицинское учреждение в какой-то степени могут быть обременительными для пациента. В частности, широко используемый за рубежом 0,05 % спиртовой раствор подофилотоксина рекомендован для самостоятельного применения при данном заболевании.

В данное исследование вошли 34 мужчины, которые использовали для самостоятельного удаления остроконечных кондилом 33% спиртовой раствор резорцина (из расчета 10 г резорцина на 20 мл 96 % этанола). Кондиломы у них чаще всего локализовались в препуциальной области: на внутреннем листке крайней плоти, на венечной борозде, уздечке — 29 человек, у 5 процесс обнаруживался только в области головки полового члена (сочетанное поражение головки и крайней плоти отмечалось у 9 больных). У 3 мужчин, наряду с наличием кондилом в препуциальной зоне, имелись проявления в области устья уретры. В большинстве случаев патологический процесс был множественным. Размеры кондилом варьировали от мелких, точечных, с минимальной шероховатостью поверхности до малиноподобных образований с выраженными вегетациями. В число наблюдаемых входили лишь больные с кондиломами, размеры которых не превышали 0,5–0,7 см в диаметре. Из исследования исключались больные с эндоуртериальным расположением кондилом, которым рекомендовалось другое лечение.

Для проведения процедуры больному выдавалось 2–5 мл реагента и давались разъяснения по безопасному его использованию. Лечение остроконечных кондилом проводилось курсами от 5 до 10 дней, что зависело от размеров образований, их формы и локализации. С целью профилактики дерматитов и ожогов кожу вокруг кондилом защищали цинковой пастой или вазелином, а ряду больных с узкой и длинной крайней плотью кожу оттягивали к основанию полового члена и фиксировали ее полосками лейкопластыря, оставляя головку открытой. На поверхность кондилом с помощью тонкой палочки (спички) с накрученной ватой осторожно наносили 33 % спиртовой раствор резорцина. После первых аппликаций препарата и установления хорошей переносимости больные проводили последующие манипуляции самостоятельно, при этом следили, чтобы раствор не попадал на здоровые участки кожи. Нанесение раствора резорцина проводилось утром, в вечернее время перед отходом ко сну больные полностью смывали реагент с поверхности кожи.

Наблюдение за больными показало, что после нанесения раствора резорцина большинство пациентов ощущали кратковременное жжение и незначительные болезненные ощущения, но это в большей степени зависело от размеров кондилом и их локализации. При малых размерах образований обычно неприятные симптомы не отмечались. Уже на второй день после начала аппликаций кондиломы сморщивались, белели. Небольшие образования, как правило, на 3–5 день отпадали самостоятельно, при более крупных регрессирование происходило в последующие дни, некоторым больным проводилось легкое выскабливание остатков с помощью скальпеля или острой ложечки и обработка оставшихся эрозий йодом. Эрозии, возникающие на месте кондилом, обычно в течение нескольких дней эпителизовались. У 6 больных в местах изъязвлений сформировались в последующем поверхностные рубчики. Переносимость лечения у всех больных была хорошей. Каких-либо локальных аллергических реакций не отмечено. Наблюдение за больными в течение от 3 месяцев до 1 года выявило лишь один рецидив, который потребовал проведения повторного курса лечения.

Результаты работы указывают на высокую эффективность использования 33 % спиртового раствора резорцина в лечении остроконечных кондилом генитальной области. Метод относительно безопасен, может рекомендоваться при кондиломах небольших размеров и проводится в большинстве случаев больными самостоятельно.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Губрова, Б. А. Лечение наружных остроконечных кондилом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.11 / Б. А. Губрова. — М., 2004. — 24 с.
2. Иванова, М. А. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем в Российской Федерации: 2002–2004 годы / М. А. Иванова // Клин. дерматология и венерология. — 2005. — № 4. — С. 9–12.
3. Коколина, В. Ф. Эффективность комбинированного лазерного воздействия и противовирусной терапии в комплексном лечении аногенитальных кондилом у девочек / В. Ф. Коколина, Е. И. Харьбина, А. В. Картелишев // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2005. — № 4. — С. 49–51.
4. Котрехова, Л. П. Современные методы лечения остроконечных кондилом / Л. П. Котрехова, К. И. Разнотовский // Лечащий врач. — 2007. — № 9. — С. 28–30.
5. Опыт применения генферона и йодатирина в лечении рецидивирующих остроконечных кондилом / Н. В. Шперлинг [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 1. — С. 56–57.
6. Орлова, О. О. Комплексное лечение генитальных кондилом / О. О. Орлова, Е. А. Михнина // Фарматека. — 2004. — № 1. — С. 64–66.
7. Применение активатора противовирусного иммунитета в комплексной терапии рецидивирующих остроконечных кондилом / Ю. Н. Перламутров [и др.] // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. — 2003. — № 3. — С. 138–141.
8. Репродуктивное здоровье: в 2 т. / под ред. Л. Г. Кейта, Г. С. Бергера, Д. А. Эдельмана; пер с англ. — М.: Медицина, 1988. — Т. 2. Редкие инфекции. — С. 169–224.
9. Роговская, С. И. Вакцины против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака / С. И. Роговская // Гинекология. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 15–20.

УДК 616.311-097:616.22-006.52-007.271]-053.2

**ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО ОТВЕТА СЛИЗИСТОЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ
У ДЕТЕЙ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПАПИЛЛОМАТОЗОМ ГОРТАНИ,
ОСЛОЖНЕННЫМ РУБЦОВЫМ СТЕНОЗОМ**

Э. А. Цветков, О. К. Горкина

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Проведена оценка состояния иммунного ответа слизистой ротовой полости у детей, больных ПГ до и после эндоскопического удаления папиллом. Обследуемые пациенты были объединены в 2 группы: первая группа состояла из 10 человек в возрасте от 3 до 15 лет с РПГ осложненным рубцовым стенозом, вторая (контрольная) группа состояла из 10 человек соответствующего возраста без ЛОР патологии. Практическое значение полученных данных состоит в том, что в ходе регенерации на репаративные процессы оказывает влияние состояние иммунной системы, что может быть использовано для предварительной оценки эффективности лечения, обоснования применения лечебных процедур и разработки индивидуальных схем лечения в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: иммунный ответ, папилломатоз гортани, рубцовый стеноз, гуморальная иммунная защита, мукозальная иммунная система.

**DESCRIPTION OF THE IMMUNE RESPONSE OF MUCOUS MEMBRANE
OF MOUTH CAVITY IN CHILDREN WITH DISSEMINATED PAPILLOMATOSIS OF LARYNX,
COMPLICATED WITH CICATRICAL STENOSIS**

E. A. Tsvetkov, O. K. Gorkina

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

The assessment of the immune response state of mucous membrane of mouth cavity in children, suffering from papillomatosis of larynx before and after endoscopic ablation of papillomas has been carried out. The examined patients were united in two groups: the first group consisted of 10 people aged from 3 to 15 with papillomatosis of larynx, complicated with cicatrival stenosis, the second (control) group consisted of 10 people of the same age without ENT pathology. The practical significance of the acquired data is that during regeneration the state of immune system influences reparative processes, which may be used without preliminary assessment of the treatment effectiveness, substantiation of the application of medical procedures and development of individual treatment schemes during the postoperative period.

Key words: immune response, papillomatosis of larynx, cicatrival stenosis, humoral immune safeguard, mucosal immune system.

Введение

Папилломатоз и рубцовый стеноз гортани объединяет присутствующее в обоих случаях нарушение иммунологического статуса [5] [2] и склонность к рецидивам [3] [1] [9]. При этом ряд исследователей [4] [8] [7] рассматривают аллергию как один из важнейших этиопатогенетических факторов, способствующих развитию воспалительного процесса инфекционного и неинфекционного генеза, приводящего к формированию рубцовой ткани. В связи с этим существует предположение об аутоиммунной природе рубцовых стенозов гортани, в частности, о принадлежности к группе коллагенозов [6] [10] [11]. Установлена прямая корреляция между степенью иммунодефицита и частотой рецидивирования [1]. В связи с этим представляется необходимым при лечении детей с папилломатозом гортани и приобретенными рубцовыми стенозами учитывать состояние иммунной системы. В то же время, работы, посвященные этой проблеме у детей единичны, не носят обобщающего характера и в ряде случаев данные, полученные исследователями противоречивы.

Цель работы

Оценка состояния иммунного ответа слизистой ротовой полости у детей, больных папилломатозом гортани до и после эндоларингеаль-

ного удаления папиллом. Группа обследуемых детей состояла из 10 человек с распространенным папилломатозом гортани осложненным рубцовым стенозом. Первое обследование было произведено до операции, второе — через 21 день после нее. Контролем служила группа из 10 детей соответствующего возраста без ЛОР патологии.

Материалом исследования служила слюна. Предметом исследования были следующие иммунологические показатели: содержание антигена гортани, содержание антител к антигену гортани и концентрация иммуноглобулинов основных классов, включая секреторный IgA. Выявление антигена гортани и антител к нему служило показателем тканевого повреждения (свободный антиген гортани) и аутоиммунной реакции на него (антитела к антигену гортани). Кроме того, были изучены концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM и мажорного иммуноглобулина секретов — секреторного IgA. Таким образом, избранные иммунологические показатели позволяли достаточно полно оценить состояние гуморальной иммунной защиты ротовой полости у обследуемых больных (таблица 1).

В таблице 2 приведены титры содержания антигена пародонта и антител к нему, а также концентрации иммуноглобулинов в слюне больных до операции. Как показывают эти дан-

ные, у больных папилломатозом гортани до операции был значительно повышен уровень антигена гортани в слюне по сравнению с контрольной группой: $1,555 \pm 0,376$ против $0,6 \pm 0,163$ ($p < 0,05$), что указывает на наличие тка-

невого повреждения (деструктивного процесса), приводящего к выходу тканевого антигена в слюну. Уровень аутоантител к антигену гортани находился в пределах нормы, т.е. не был повышен по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$).

Таблица 1 — Индивидуальные данные обследования больных папилломатозом гортани до операции

Больные	АГ	АТ	IgG, г/л	IgM, г/л	sIgA, г/л	IgG, мкг/мг белка	IgM, мкг/мг белка	sIgA, мкг/мг белка	Общий белок слюны, мг/мл
А	1	0	17	7	170	5,67	2,33	56,67	3
Б	4	2	30	13	400	5,95	2,58	79,37	5,04
В	2	0	18	28	360	2,39	3,72	47,87	7,52
Г	2	0	7,5	9	600	1,21	1,46	97,09	6,18
Д	1	16	50	13	600	11,90	3,10	142,86	4,2
Е	0	8	25	18	600	4,46	3,21	107,14	5,6
Ж	2	0	17	2	40	6,97	0,82	16,39	2,44
З	1	0	41	3	120	11,52	0,84	33,71	3,56
И	0	0	0	0	0	0	0	0	5,6
К	1	16	37	10	200	22,84	6,17	123,46	1,62

Таблица 2 — Иммунологические показатели слюны больных папилломатозом гортани до операции

Группа	Показатель	АГ	АТ	IgG, г/л	IgM, г/л	sIgA, г/л	IgG, мкг/мг белка	IgM, мкг/мг белка	sIgA, мкг/мг белка gA	Общий белок слюны, мг/мл
Больные до операции (n = 10)	M	1,555	4,666	26,944	11,444	343,3333	7,471	2,423	62,522	4,476
	$\pm m$	0,376	2,309	4,563	2,662	73,936	2,371	0,564	23,991	0,5813
	t	2,327	0,1892	2,980	1,694	2,775	1,75	1,173	1,347	0,7110
	p	<0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Контроль (n = 10)	M	0,600	5,200	12,600	6,590	120,600	3,271	1,687	29,149	4,010
	$\pm m$	0,163	1,583	1,536	1,059	31,635	0,457	0,274	6,161	0,318

Содержание всех классов иммуноглобулинов в слюне больных папилломатозом гортани было повышено до оперативного вмешательства. Повышение заметно при рассмотрении как прямых концентраций (в виде г/л), так и их нормализованных значений. Однако достоверно повышенными оказались лишь концентрации IgG и sIgA, выраженные в виде г/л (без пересчета на белок) (таблица 2). В остальных случаях, из-за высокого разброса данных повышение можно трактовать лишь как тенденцию (таблица 3).

После операции снижались показатели деструктивного процесса в гортани. Это проявлялось в снижении уровня свободного антигена гортани с $1,555 \pm 0,376$ до $0,9 \pm 0,233$ и уровня аутоантител к антигену гортани с $4,666 \pm 2,309$ до $1,4 \pm 0,426$ (в обоих случаях снижение не достигло степени статистической достоверности). Несколько снижались по сравнению с дооперационным уровнем и концентрации иммуноглобулинов (также не достоверно).

Таблица 3 — Индивидуальные данные обследования больных папилломатозом гортани после операции

Больные	АГ	АТ	IgG, г/л	IgM, г/л	sIgA, г/л	IgG, мкг/мг белка	IgM, мкг/мг белка	sIgA, мкг/мг белка	Общий белок слюны, мг/мл
А	1	0	50	15	400	6,67	2,00	53,33	7,5
Б	1	0	18	10	300	4,31	2,39	71,77	4,18
В	2	2	41	28	600	6,51	4,44	95,24	6,3
Г	1	2	50	18	160	8,47	3,05	27,12	5,9
Д	1	0	20	18	360	5,18	4,66	93,6	3,86
Е	2	2	3,7	5,5	220	0,88	1,3	52,13	4,22
Ж	0	4	1,4	0,6	160	0,17	0,07	19,37	8,26
З	1	2	18	4,5	360	3,95	0,99	78,95	4,56
И	0	2	7,5	6,5	94	3,54	3,07	44,34	2,12
К	0	0	4	8	180	1,55	3,1	69,77	2,58

Сравнение результатов обследования больных после операции с данными контрольной группы показывает, что содержание аутоанти-

тел падало у больных достоверно и даже ниже уровня контроля (до $1,4 \pm 0,426$ по сравнению с $5,2 \pm 1,583$) — $p < 0,05$ (таблица 4).

Таблица 4 — Иммунологические показатели слюны больных папилломатозом гортани на 21-й день после операции

Группа	Показатель	АГ	АТ	IgG, г/л	IgM, г/л	sIgA, г/л	IgG, мкг/мг белка	IgM, мкг/мг белка	sIgA, мкг/мг белка	Общий белок слюны, мг/мл	
Больные после операции (n = 10)	M	0,9	1,4	21,36	11,41	283,4	4,123	2,563	60,528	4,948	
	$\pm m$	0,233	0,426	6,013	2,608	47,944	0,852	0,513	8,179	0,634	
	t_1	0,651	1,39	0,88	0,012	0,682	1,329	0,166	0,079	0,508	
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	t_2	0,792	2,331	1,391	1,717	2,837	0,882	1,505	3,0643	1,69	
	p_2	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	
Больные до операции (n = 10)	M	1,555	4,666	26,944	11,444	343,3333	7,471	2,423	62,522	4,476	
	$\pm m$	0,376	2,309	4,563	2,662	73,936	2,371	0,564	23,991	0,5813	
Контроль (n = 10)	M	0,600	5,200	12,600	6,590	120,600	3,271	1,687	29,149	4,010	
	$\pm m$	0,163	1,583	1,536	1,059	31,635	0,457	0,274	6,161	0,318	

В послеоперационном периоде изменялся характер распределения больных с высокими и низкими титрами антигена в слюне (снижалось число больных с повышенными титрами и возрастала доля больных с низкими титрами), с высокими и низкими уровнями IgG (также в пользу снижения высоких уровней). Различия в частотах распределения числа больных с высокими и низкими показателями не достигают степени достоверности ни по одному из показателей. Скорее всего, это связано с тем, что срок второго обследования (21-й день после операции) слишком мал для того, чтобы иммунологические сдвиги завершились полной нормализацией иммунологического статуса больных, несмотря на то, что клиническое улучшение к этому сроку было уже явным бы. Вместе с тем, на сроке 21-й день после операции имеет место заметная тенденция иммунологических показателей к изменению в сторону их улучшения.

Таким образом, приведенные данные показывают, что папилломатоз гортани вызывает изменения в состоянии «местного» иммунитета ротовой полости. За счет деструктивного процесса, идущего в слизистой оболочке, в слюну выходит антиген гортани. Антиген обнаружен нами у большинства больных. Это, в свою очередь, вызывает выработку аутоантител, связывающих антиген, причем аутоантитела также выявляются в слюне. В слюне повышается содержание иммуноглобулинов всех классов — IgG, IgM, sIgA. Обращает на себя внимание то, что достоверно увеличивается содержание секреторного иммуноглобулина sIgA. Локальное происхождение секреторного иммуноглобулина А указывает на местную реакцию элементов мукозальной иммунной системы на патологический процесс в гортани.

В послеоперационном периоде наблюдалось снижение повышенных иммунологических показателей. Почти все показатели объективно снижались по сравнению с повышенным дооперационным уровнем. Второе обследование производилось через 21 день после операции. Результаты показали, что местные иммунологические сдвиги происходят медленнее и отстают от клинической картины. К 21-му дню после операции состояние «местного» иммунитета демонстрировало лишь тенденцию к улучшению. Практическое значение полученных данных состоит в том, что в ходе регенерации на репаративные процессы оказывает влияние состояние иммунной системы, особенности функционирования которой у детей с папилломатозом гортани до настоящего времени мало изучены. Более детальное изучение иммунологических показателей может быть использовано для предварительной оценки эффективности лечения, обоснования применяемых лечебных процедур и разработки индивидуальных схем лечения в послеоперационном периоде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Плужников, М. С. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующего респираторного папилломатоза / М. С. Плужников; под ред. М. С. Плужникова [и др.] // Российская оториноларингология. — 2006. — № 3 (22). — С. 22.
2. Солдатский, Ю. Л. Исходы ювенильного респираторного папилломатоза / Ю. Л. Солдатский, Е. К. Онуфриева, Н. В. Щепин // Российская оториноларингология. — 2004. — № 4 (11). — С. 70–73.
3. Противорецидивная медикаментозная терапия рецидивирующего респираторного папилломатоза пособие для врачей / Ю. Л. Солдатский [и др.]. — М., 2005. — 27 с.
4. Тарасов, Д. И. Особенности послеоперационного заживления у больных со стенозами полых органов шеи (клинико-морфологическое исследование) / Д. И. Тарасов, В. Н. Фоломеев, Н. А. Антонова // Вестник оториноларингологии. — 1989. — № 2. — С. 70–77.
5. Интерферонотерапия и иммунотерапия детей с респираторным папилломатозом / Э. А. Цветков [и др.] // Вестник оториноларингологии. — 2002. — № 2. — С. 34–36.

6. Показатели иммунологической реактивности у детей с хроническими стенозами гортани / Э. А. Цветков [и др.] // Вестник оториноларингологии. — 1990. — № 6. — С. 33–36.

7. Corey, J. P. Allergy for laryngologist / J. P. Corey, A. Gun-gor, M. Karnell // Otolaryngol. Clin. North Am. — 1998. — Vol. 31, № 1. — P. 189–205.

8. Hocevar-Boltezar, I. The role of allergy in the etiopathogenesis of laryngeal mucosal lesions / I. Hocevar-Boltezar, Z. Radsel, M. Zargi // Acta Otolaryngol (Stockh). — 1997. — № 527. — P. 134–137.

9. Predictors of remission in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis / S. Ruparelia [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. — 2003. — № 129. — P. 1275–1278

10. Stolovitzky, J. P. Autoimmune hypothesis of acquired sub-glottic stenosis in prenatally infected infants / J. P. Stolovitzky, N. W. Todd // Laryngoscope. — 1990. — Vol. 100, № 3. — P. 227–230.

11. Woo, P. Rheumatoid nodules of the larynx / P. Woo, J. Mendelsohn, D. Humphrey // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1995. — Vol. 113, № 1. — P. 147–150.

УДК 616.146-006.6

ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫЙ И ВИРУС-НЕГАТИВНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

О. Н. Чуруксаева, Л. А. Коломиец, И. Г. Видяева,
Л. Н. Уразова, Е. Г. Никитина

НИИ онкологии Сибирского отделения
Российской Академии медицинских наук, г. Томск, Россия

У 78 больных раком шейки матки (РШМ), находившихся на лечении в НИИ онкологии, проведено исследование на наличие папилломавирусной инфекции онкотропных типов. Среди обследованных пациенток у 90 % обнаружена генитальная папилломавирусная инфекция. Выявлено, что у больных вирус-ассоциированным РШМ преобладают ранние стадии заболевания, при местно-распространенном раке шейки матки (МРРШМ) отмечается высокая вирусная нагрузка, имеет место более благоприятное течение заболевания по сравнению с вирус-негативным раком шейки матки.

Ключевые слова: шейки матки, папилломавирусная инфекция.

VIRUS-ASSOCIATED AND VIRUS-NEGATIVE CERVICAL CARCINOMA: CLINICAL FEATURES

O. N. Churksaeva, L.A. Kolomiets, I.G. Vidyaeva,
L. N. Urazova, E. G. Nikitina

Scientific Research Centre of Oncology of the Siberian Department
of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia

To determine the presence of HPV oncotropic types, 78 patients with cervical carcinoma, attending the Scientific Research Centre of Oncology, have been examined. Among the examined patients, 90% were diagnosed as positive for genital HPV infection. The study reveals, that the patients with virus-associated cervical carcinoma have more commonly early stages of the disease, in locally invasive cervical carcinoma high virus load becomes more pronounced, and a more favorable course of the disease in comparison with virus-negative cervical carcinoma takes place.

Key words: cervical carcinoma, HPV infection.

Введение

Рак шейки матки (РШМ), продолжая занимать лидирующие позиции среди злокачественных опухолей репродуктивных органов у женщин, остается одной из сложнейших проблем онкогинекологии. В России РШМ находится на 5 месте в структуре злокачественных новообразований женского населения, в возрасте 15–39 лет занимает I ранговое место (18,6 %) и II место (8,9 %) в возрасте 40–54 лет [1].

В результате многочисленных эпидемиологических, клинических и молекулярно-биологических исследований установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусами папиллом человека (ВПЧ) [5, 10, 11]. Различные типы ВПЧ были выявлены в 80–90 % биоптатов РШМ как при плоскоэпителиальных карциномах, так и при аденокарциномах (Waggoner S., 2003). В настоящее время известно более 120 типов ВПЧ, которые подразделяются на высокоонкогенные и низкоонкогенные типы. В группу высокого онкологического риска входят вирусы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типов.

В то же время существуют раки шейки матки, где вирусы папилломы не выявляются. Мнения ученых по этому поводу разноречивы. Ряд авторов считают, что это связано с артефактами исследования [3]. Другие же указывают на то, что такие вирус-негативные раки обладают иным механизмом развития, чем вирус-ассоциированные и характеризуются более агрессивным течением заболевания [2, 6].

Цель исследования: выявить особенности течения вирус-ассоциированного и вирус-негативного рака шейки матки.

Материал и методы

В исследование вошли 78 больных РШМ I–IV стадий в возрасте от 23 до 80 лет, получивших лечение в НИИ онкологии. Диагноз у всех пациенток был подтвержден морфологически. У 70 (90 %) больных была выявлена папилломавирусная инфекция (HPV) онкотропных типов. У остальных 8 (10 %) человек при исследовании цервикальных соскобов HPV-инфекция не обнаружена. Средний возраст вирус-ассоциированных пациенток составил 42,5 лет, что на 5 лет меньше, чем у вирус-негативных больных (47,6 лет).

Распространение опухоли оценивалось на основании общепринятого клинического обследования, включающего УЗИ органов малого таза и брюшной полости, спиральную компьютерную томографию, по показаниям — ректороманоскопию и цистоскопию. Стадийность устанавливалась в соответствии с классификацией FIGO.

Определение ДНК папилломавирусной инфекции проводили путем исследования цервикальных соскобов до начала лечения. Генотипирование проводилось на 12 онкотропных типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) с определением вирусной нагрузки методом ПЦР-диагностики в режиме «реального времени» с

применением диагностических наборов «Roter Geen 6000» фирмы «CorbetResearch» (Австралия).

Результаты и обсуждение

Клинико-морфологическая характеристика больных вирус-ассоциированным и вирус-негативным раком шейки матки приведена в таблице 1.

Выявлено, что у всех больных преобладал плоскоклеточный рак шейки матки, однако железистый РШМ встречался достоверно реже среди больных с вирусной инфекцией. У 8 больных вирус-негативным раком ни в одном случае не встретилась опухоль высокой степени дифференцировки, в то же время низкодифференцированный РШМ достоверно реже был диагностирован у вирус-ассоциированных пациенток (17 против 37, 5 %).

Таблица 1 — Сравнительная клинико-морфологическая характеристика больных раком шейки матки

Показатели	Исследуемые группы	
	вирус-ассоциированные, % (n = 70)	вирус-негативные, % (n = 8)
Гистотип опухоли:		
Плоскоклеточный рак	98,6	87,5
Аденокарцинома	1,4*	12,5
Стадии:		
Ia–Ib	32,8	—
Ib–IIa	8,6	—
IIb–IIIb	55,8	87,5
IV	2,8*	12,5
Дифференцировка опухоли:		
Высокодифференцированный	23	0
Умереннодифференцированный	60	62,5
Низкодифференцированный	17*	37,5

* Достоверность различий показателей у больных вирус-ассоциированным РШМ по сравнению с вирус-негативным РШМ ($p < 0,05$).

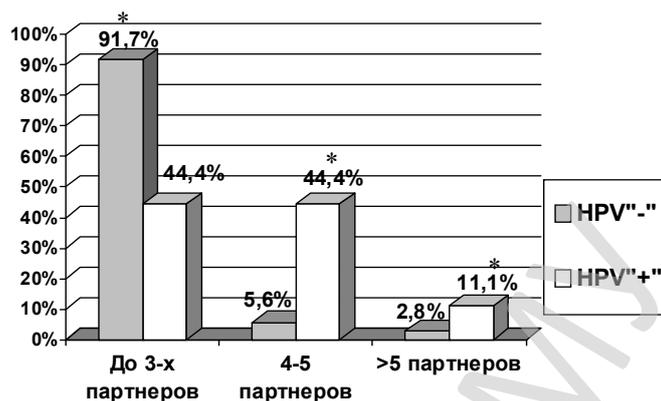
Среди больных вирус-ассоциированным РШМ ранние стадии опухоли встречались у 32,8 %, тогда как у вирус-негативных больных ранние стадии выявлены не были. Высокий удельный вес ранних стадий опухолевого процесса у вирус-положительных больных раком шейки матки, возможно, связан с более агрессивными свойствами HPV 16 и 18 типов, что способствовало более раннему проявлению патологических изменений эпителия шейки матки. Местно-распространенный РШМ (МРРШМ) встречался у 55,8 % больных I группы и 87,5 % больных вирус-негативным раком шейки матки. Несмотря на то, что эти показатели были не достоверны, тем не менее отмечается тенденция преобладания более запущенных стадий при вирус-негативном РШМ. Больные с IV стадией РШМ достоверно чаще встречались среди вирус-негативных больных.

Проведенный сравнительный анализ показал, что в развитии вирус-негативного рака шейки матки большую роль играет травматический фактор: большее число аборт, родов, преобладание числа послеродовых разрывов шейки матки по сравнению с вирус-ассоциированными больными, тогда как у последних факторами для инфицирования папилломавирусом и последующей злокачественной трансформации эпителия шейки матки послужили большое количество и частая смена половых партнеров, наличие урогенитальных инфекций, таких как хламидиоз и герпес, низкий процент больных, использующих барьерные контрацептивы, предохраняющие от проникновения инфекционных агентов в половую систему женщины, отсутствие своевременного лечения предшествующей патологии шейки матки (таблица 2, рисунок 1).

Таблица 2 — Репродуктивная функция у больных вирус-положительным и вирус-негативным раком шейки матки

Репродуктивная функция	HPV-негативные больные	HPV-положительные больные
Среднее число родов	2,08 ± 0,2**	1,44 ± 0,2
Среднее число абортов	3,47 ± 0,8	1,78 ± 0,5*
Среднее число выкидышей	0,08 ± 0,05	0,11 ± 0,03

* Достоверность различий в группе больных HPV-положительных по сравнению с HPV-негативными больными раком шейки матки ($p < 0,05$); ** достоверность различий вирус-негативных больных раком шейки матки по сравнению с вирус-негативными больными дисплазиями ($p < 0,05$).



* Достоверность различий в группе HPV-положительных по сравнению с HPV-негативными больными раком шейки матки ($p < 0,05$).

Рисунок 1 — Сексуальный анализ у больных вирус-положительным и вирус-негативным раком шейки матки

Среди обследуемых больных наиболее часто встречался 16 тип HPV-инфекции — в 71 %, 18 тип диагностирован в 27 % случаев, остальные типы (31, 33, 51, 56, 59) отмечались у 40 % больных. Смешанная инфекция обнаружена у 27 человек, что составило 39 %. Полученные данные не противоречат многочисленным публикациям, свидетельствующим, что наиболее частыми типами ВПЧ при РШМ являются 16 и 18, которые определяются в 70, 7%, а в сочетании с 31 и 45 типами выявляются в 80–82 % случаях РШМ [7, 8, 9].

Из 40 человек, у которых определялась вирусная нагрузка, повышенная ($Ig > 5$) диагностирована у 30 человек (75 %). Среди них 63,4 % — это больные с МРРШМ. Малоэпидемическая вирусная нагрузка ($Ig < 3$) выявлена только у 6 человек, причем у 5 из них выявлены ранние стадии РШМ и только у одной — ШВ стадия.

В литературе встречаются данные, свидетельствующие, что более благоприятным прогнозом обладают опухоли с высокой вирусной нагрузкой, менее обнадеживающий прогноз имеют опухоли с низкой вирусной нагрузкой, наихудший прогноз у вирус-негативных опухолей шейки матки [4]. В любом случае, полученные результаты требуют дальнейшего изучения.

Установлено, что среди больных вирус-ассоциированным РШМ рецидивы (местные и регионарные) развивались спустя 12 месяцев после завершения лечения, в то время как среди больных вирус-негативным РШМ прогрессирование заболевания наблюдалось через 6 месяцев после лечения.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что для вирус-ассоциированного РШМ характерны молодой возраст и ранние стадии процесса, преобладание 16 типа HPV-инфекции (71 %), наличие смешанной HPV-инфекции у каждой третьей пациентки, высокая вирусная нагрузка при МРРШМ, более благоприятное течение заболевания, в то время как вирус-негативный РШМ встречается в более старшем возрасте и имеет агрессивное течение.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Давыдов, М. И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестн. РАМН. — 2007. — Т. 18, № 2. — С. 52–89.
2. ВПЧ-отрицательный рак шейки матки и его прогноз / В. И. Киселева [и др.] // Российский онкологический журнал. — 2008. — № 3. — С. 23–26.
3. Bohmer, G. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 189. — P. 118–120.
4. Datta, N. [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2006. — Vol. 103, № 1. — P. 100–105.
5. IARC WHU Press Release 151 IARC confirms efficacy of cervix cancer screening for women 25–65 in reducing mortality, 03 May 2004.
6. Harima, Y. [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2002. — Vol. 52. — P. 1345–1351.
7. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine / L. Koutsky [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — № 347. — P. 1645–1651.
8. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma / M. Moberg [et al.] // Br. J. Cancer. — 2005. — № 92. — P. 891–894.
9. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Munoz [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 6, № 348. — P. 518–527.
10. Parkin D. M. The burden of HPV-related cancers / D. M. Parkin, F. Bray // Vaccine. — 2006. — Vol. 24, № 3. — P. 11–25.
11. Zur Hausen, H. // Ed. H. zur Hausen // Human pathogenic papillomaviruses, topics in microbiology and immunology. — 1994. — Vol. 186. — P. 131–157.

УДК 617.51+617.53]-002.6-006.52

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВЫ И ШЕИ

О. Ю. Шилова, Л. Н. Уразова, М. Р. Мухамедов, О. В. Черемисина,
В. И. Евтушенко, Е. Л. Чойнзонов

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск, Россия

Комплексная оценка вклада вирусной составляющей в общую картину развития злокачественного процесса области головы и шеи показала статистически значимые, сопоставимые с таковыми в группе больных

раком гортани различия ($p \leq 0,05$) в уровне инфицированности ВПЧ, по сравнению с данным показателем в контрольной группе, для групп больных хроническими заболеваниями миндалин и раком гортани. Спектр вирусов папилломы человека, инфицирующих эпителий гортани, находился во взаимосвязи со стадией злокачественного процесса: на III стадии развития рака гортани зарегистрирован более широкий диапазон, чем у больных со II стадией заболевания. Анализ общей и безрецидивной выживаемости у ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных больных РГ показал повышение сроков безрецидивной выживаемости у ВПЧ-положительных больных и отсутствие рецидивирования у больных-носителей ВПЧ 16, 18, 31, 33 типов.

Ключевые слова: вирус папилломы человека (ВПЧ), опухоли головы и шеи, рак гортани, тонзиллит, гиперпластический ларингит

HUMAN PAPILLOMAVIRUS AS A RISK FACTOR OF THE DEVELOPMENT OF MALIGNANT PATHOLOGY UNDER PRETUMOR DISEASES OF HEAD AND NECK

O. Y. Shilova, L. N. Urazova, M. R. Muhamedov, O. V. Cheremisina,
V. I. Yevtushenko, E. L. Choynzonov

Scientific Research Institute of Oncology of the Siberian Department
of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia

The complex assessment of the contribution of the virus constituent to the general picture of the malignant conversion of head and neck regions has revealed statistic significant figures which can be commensurable with those in the high risk group of patients suffering from cancer of larynx, differences ($p \leq 0,05$) in the infection rate of HPV in comparison with the given index in the control group for the groups of patients with chronic diseases of tonsils and cancer of larynx. Various HPV types infecting epithelium of larynx were correlated with the stage of the malignant process: at stage III of the development of cancer of larynx a wider range was displayed in comparison with that in the patients with the disease stage II. The analysis of general and non-recurrent survival rate in HPV-positive and HPV-negative patients displayed increase of the terms of non-recurrent survival rate in the HPV-positive patients and absence of recurrence in the patients, positive for the HPV types HPV-16, 18, 31, 33.

Key words: human papillomavirus (HPV), tumors of head and neck, cancer of larynx, tonsillitis, hyperplastic laryngitis.

Введение

Предопухольные и воспалительные заболевания гортани и миндалин (папилломатоз, гиперпластический ларингит, декомпенсированная форма тонзиллита, на долю которых приходится 10–40 %, 65–70 % и 4–10 % соответственно) представляют серьезную угрозу для здоровья человека, поскольку с высокой вероятностью подвергаются злокачественной трансформации в сроки от 6 мес. до 15 лет [1, 2, 3]. Эти области головы и шеи являются основными по частоте поражения, а рак гортани по частоте выявления вышел на 5 место в России, составив 20% в общей структуре онкологической заболеваемости среди злокачественных опухолей представленной локализации. В последние годы в связи с частым выявлением в эпителии гортани и миндалин больных вирусом папилломы человека, а также отмеченным повышением риска развития рака у лиц, инфицированных ВПЧ, внимание исследователей все чаще акцентируется на гипотезе вирусного канцерогенеза. К сожалению, в большинстве литературных источников лишь констатируется факт инфицирования, без дальнейшего сопоставления полученных результатов с клинико-морфологическими особенностями заболевания и проведения детального статистического анализа. Кроме того, информация о частоте ассоциации инфицирования ВПЧ с уровнем общей и безрецидивной выживаемости в группах вирус-положительных и отрицательных больных РГ достаточно противоречива. В связи с вышеиз-

ложенным, нам представилось актуальным проведение комплексной оценки вклада вирусной составляющей в общую картину развития злокачественного процесса в области головы и шеи.

Материалы и методы

Из лиц, участвующих в исследовании, сформировано четыре группы: I — больные раком гортани (РГ, $n = 103$), II — пациенты с предопухольными заболеваниями гортани (ПЗГ, $n = 23$), проходившие лечение в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии СО РАМН; III — больные хроническими заболеваниями миндалин (ХЗМ, $n = 42$), IV — контрольная группа (КГ, $n = 56$), представленная лицами без морфологических изменений ткани миндалин и гортани. Больные всех четырех групп были сопоставимы по возрасту и полу. Определение ДНК вирусов папилломы человека 6 типов (6, 11, 31, 33, 16 и 18) проводили в опухолевой ткани и биоптатах больных методом ПЦР с последующей идентификацией продуктов реакции в агарозном геле. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0».

Результаты и обсуждение

Частота обнаружения ВПЧ в изученных группах больных составила 21,0 % — в I ($p \leq 0,05$), 9,0 % — во II, 74,8 % ($p \leq 0,05$) — в III и 5,0 % — IV (контрольной) группах соответственно. Полученные нами данные по частоте детекции ВПЧ у больных папилломатозом гортани и миндалин не противоречат литературным, соглас-

но которым в ткани больных папилломатозом гортани вирус может либо отсутствовать, либо определяться в небольшом проценте случаев, а частота вирус-позитивных находок при хронической патологии миндалин составляет до 70 % [1, 3].

Преобладающими типами ВПЧ, выявляемыми в группах больных с патологией гортани, были 6 и 11. В группе больных РГ ВПЧ 16 и 18 типов обнаружены лишь в единичных случаях, в то время как у больных хроническими заболеваниями миндалин идентифицированы только эти типы вируса. В контрольной группе были выявлены 4 типа вируса папилломы: 6, 11, 31, 33.

Для выявления риска развития злокачественной патологии группа больных РГ была подразделена на две подгруппы: ВПЧ-позитивных и ВПЧ-негативных. При сопоставлении частоты инфицирования в сформированных подгруппах с таковой в контрольной группе риск развития рака для вирус-позитивных больных составил $OR = 3,81$ (С195 % 1,01–16,8).

При сопоставлении частоты детекции и спектра инфицированности ВПЧ с таким клинически значимым параметром, как стадия заболевания было отмечено, что при равном уровне инфицированности больных со II и III стадией опухолевого процесса спектр выявленных у больных с III стадией типов ВПЧ был шире (ВПЧ 6, 11, 33, 16 и 18 типов) по сравнению с таковым у больных со II стадией (ВПЧ 6, 11 и 31 типов). При оценке уровня общей и безрецидивной выживаемости у вирус-позитивных и вирус-негативных больных РГ были получены следующие результаты: повышение сроков безрецидивной выживаемости у ВПЧ-позитивных больных, отсутствие рецидивирования у больных-носителей ВПЧ 16, 18, 31, 33 типов. В последние годы в литературе все чаще обсуждается подобный феномен, однако аргументированного объяснения ему пока не находят. В числе прочих высказывается предположение о возможности стимуляции Т-клеточного звена иммунитета, повышение которого влияет на сроки безрецидивной выживаемости ВПЧ-позитивных больных [4, 5, 6]. Возможно, подобное предположение справедливо и в отношении ВПЧ-позитивных больных карциномой миндалин. Корреляционный анализ, проведенный для выявления связи между

вирусом папилломы человека и клинико-морфологическими параметрами в группах больных предопухолевыми заболеваниями гортани, миндалин и РГ, положительных результатов не показал. С целью выявления факторов риска развития рака гортани нами был проведен первый этап регрессионного анализа с включением вирус-генетических и клинико-морфологических параметров заболевания. В результате было показано, что такие факторы, как инфицирование эпителия гортани вирусом папилломы 6 типа и возраст пациента являются одними из определяющих в процессе инициации злокачественного процесса слизистой оболочки гортани.

Выводы

Показаны статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) в уровне инфицированности ВПЧ, по сравнению с данным показателем в контрольной группе, для групп больных хроническими заболеваниями миндалин и раком гортани. Спектр вирусов папилломы человека, инфицирующих эпителий гортани, находился во взаимосвязи со стадией злокачественного процесса: на III стадии развития рака гортани зарегистрирован более широкий диапазон по сравнению с таковым у больных со II стадией заболевания. Анализ общей и безрецидивной выживаемости у ВПЧ-позитивных и ВПЧ-негативных больных РГ показал повышение сроков безрецидивной выживаемости у ВПЧ-позитивных больных и отсутствие рецидивирования у больных-носителей ВПЧ 16, 18, 31, 33 типов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. High incident of malignant transformation of laryngeal papilloma in Taiwan / Li-A. Lee [et al.] // *Laryngoscope*. — 2007. — Vol. 118. — P. 50–55.
2. Hobbs, C. G. Human papillomavirus infection in the etiology of laryngeal carcinoma / C. G. Hobbs, M. A. Birchall // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck surg.* — 2004. — Vol. 12. — P. 88–92.
3. Dahistrand, H. M. Presence and influence of human papillomaviruses (HPV) in tonsillar cancer / H. M. Dahistrand, T. Dalanis // *Adv Can Res.* — 2005. — Vol. 93. — P. 59–89.
4. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis / P. M. Weinberger [et al.] // *J Clin Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 736–747.
5. Human papillomavirus infection and epidermal growth factor receptor expression in primary laryngeal squamous cell carcinoma / G. Almadori [et al.] // *Clin Cancer Res.* — 2001. — Vol. 7. — P. 3988–3993.
6. Some etio-pathogenetic factors in laryngeal carcinogenesis / J. Sugar, I. Vereczkey, J. Toth // *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* — 1996. — Vol. 15. — P. 195–199.

УДК 616.22-002.-036.12-006.52-07-08

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПАПИЛЛОМАТОЗОМ ГОРТАНИ И РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОГО ЛАРИНГИТА

И. Д. Шляга, В. П. Ситников, Д. Д. Редько, Г. И. Вергейчик,
Е. С. Ядченко, О. А. Сердюкова, Н. Н. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены вопросы диагностики и лечения пациентов с рецидивирующим папилломатозом гортани, с единичными папилломами на фоне хронического гиперпластического ларингита (ХГЛ) и различными формами ХГЛ с современных позиций.

Предложены наиболее оптимальные схемы лечения рецидивирующего папилломатоза гортани.

Ключевые слова: папилломатоз, ларингит, вирус папилломы человека (ВПЧ), единичная папиллома.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH PAPILLOMATOSIS OF LARYNX AND VARIOUS FORMS OF CHRONIC HYPERPLASTIC LARYNGITIS

I. D. Shlyaga, V. P. Sitnikov, D. D. Redko, G. I. Vergeyichik,
E. S. Yadchenko, O. A. Serdyukova, N. N. Novikova

Gomel State Medical University

In the article the questions of diagnostics and treatment of patients with recurrent papillomatosis of larynx, singular papillomas and various forms of chronic hyperplastic laryngitis from the present-day view-points have been presented. The most optimal schemes of treatment for recurrent papillomatosis of larynx were suggested.

Key words: papillomatosis, laryngitis, human papillomavirus (HPV), singular papilloma.

Введение

Папилломатоз гортани на сегодняшний день представляет собой одну из серьезнейших проблем оториноларингологии. Папиллома гортани является доброкачественной опухолью и развивается из плоского или переходного эпителия. В этиопатогенезе заболевания основное значение имеет инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) (в основном, 6 и 11 типы), а рецидивирование папиллом связывают с наличием латентной инфекции в морфологически здоровой ткани рядом с папилломами, что подтверждено обнаружением ВПЧ в неизмененном эпителии [4]. Доказано, что вирус длительно может существовать латентно, не вызывая роста папиллом, а активизация процесса может быть спровоцирована угнетением иммунной системы вследствие различных причин: сопутствующие заболевания, инфекции, травмы, стрессы и пр.

По литературным данным, рецидивирующий папилломатоз и единичная папиллома среди доброкачественных опухолей составляют от 20 до 57,5 % [1]. Респираторный папилломатоз вызывается в основном (в 80–100 %) случаев папилломавирусом 11 (реже 6) типа [3]. Это — вирусы с онкогенной ДНК, стимулирующие пролиферацию эпителиальных клеток базального слоя слизистой оболочки дыхательных путей с образованием папилломатозных разрастаний. Папилломатоз гортани встречается как у взрослых, так и у детей первых лет жизни.

Клинически пациенты отмечают охриплость различной степени, вплоть до афонии, может быть кашель, одышка. Прогрессирующий рост множественных папиллом гортани зачастую приводит к развитию стеноза гортани III–IV ст.

В плане диагностики выполняется фиброларингоскопия, видеоларингоскопия, прямая микроларингоскопия, гистологическое, иммунологиче-

ское и молекулярное исследование биоптата с применением методов ПЦР или гибридизация in situ, компьютерная томография.

Лечение папилломатоза гортани преимущественно комбинированное. Различают эндоларингеальные и экстраларингеальные способы удаления папилломатозных образований.

Внутригортанные способы удаления папиллом в настоящее время предпочтительнее (прямая микроларингоскопия и эндоларингеальная микрохирургия), однако сохраняется высокая частота рецидивирования процесса.

Наряду с проведением хирургического лечения проводится консервативная терапия, в частности, длительные курсы противовирусной и иммуномодулирующей терапии.

Цель работы: изучить структуру заболеваемости, частоту встречаемости, установить особенности течения, частоту осложнений, а также провести оценку эффективности лечения пациентов с папилломатозом гортани и хроническим гиперпластическим ларингитом (ХГЛ) в условиях стационара у жителей Гомельской области.

Материалы и методы

За последние 4 года в возрасте от 17 до 81 года (2006–2009 гг.) в клинике Гомельского государственного медицинского университета проведено лечение 255 пациентов с различными формами ХГЛ, единичными папилломами, выявленных на фоне ХГЛ и рецидивирующим папилломатозом гортани. Единичная папиллома гортани на фоне ХГЛ выявлена у 33 (13 %) пациентов, распространенный папилломатоз — у 13 (5 %) пациентов, различные формы ХГЛ — у 209 (82 %) больных. Из них мужчин было 201, женщин — 54.

Установлена связь заболеваемости ХГЛ с возрастом пациентов (таблица 1).

Таблица 1 — Связь заболеваемости ХГЛ с возрастом пациентов

Возраст пациента, лет	ХГЛ	Единичная папиллома	Распространенный папилломатоз	Всего
16–20	1	2	1	4
21–30	8	1	2	11
31–40	16	4	4	32
41–50	48	8	5	61
51–60	66	10	4	80
61–70	48	3	1	52
Старше 70	13	2	—	15

Всем больным проводились стандартные методы исследования: общий анализ крови и мочи, уровень глюкозы крови, RW, ЭКГ, фиброларингоскопия, видеоларингостробоскопия и по показаниям — консультации врачей-специалистов (иммунологов, онкологов, бактериологов и пр.), компьютерная и (или) магнитно-резонансная томография, иммунологическое, микологическое и гистологическое исследования, молекулярно-генетическое исследование соскобов с применением методов ПЦР или гибридизация *in situ*. 7 пациентам из группы больных с рецидивирующим папилломатозом гортани проведен анализ показателей системы антиинфекционной резистентности: обследование включало определение фенотипа циркулирующих в крови лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56+, CD25+, HLA-DR) методом проточной цитофлюориметрии. На данный момент нами отображено 36 образцов из гортани пациентов с ХГЛ и папилломатозом. С проведением генотипирования в большинстве случаев выявлена ДНК ВПЧ 16 и 6 типов, у 3 пациентов — ДНК не определена.

Всем больным с папилломатозом гортани и ХГЛ с единичными папилломами производилось хирургическое лечение (эндоларингеальный подход — опорная прямая микроларингоскопия). 25 пациентам с папилломатозом проведен курс лечения проспидином, который составил 8–10 внутригортанных инстилляций (по 100 мл) и ингаляций 1 раз в день. 5 пациентам с рецидивирующим папилломатозом, 75 пациентам с различной формой ХГЛ и единичными

папилломами на фоне ХГЛ проводилось лечение раствором полиоксидония в виде ежедневных инстилляций в гортань по 3 мг, а также внутривенных капельных инъекций.

Результаты и обсуждение

По нашим данным, часто рецидивирующий папилломатоз гортани у пациентов различных возрастных категорий встречается в 8 (61,5 %) случаях.

При анализе показателей популяций циркулирующих в крови лимфоцитов в 6 случаях выявлено значительное снижение количества CD25+ и HLA-лимфоцитов, тенденция к снижению CD16+56+ лимфоцитов, а также рост индекса CD4/CD8, что свидетельствует о функциональных нарушениях специфического звена противовирусной защиты в сочетании с резервом иммунной защиты за счет неспецифического звена.

Часто распространенные рецидивирующие формы заболевания с частотой рецидивирования от 1 до 3 раз в год выявлены у 8 больных. Из них 7 пациентам проводились в течение последних 2 лет повторные хирургические вмешательства. В 3 случаях больные явились хроническими карионосителями. Агрессивность течения рецидивирующего папилломатоза подтверждена малигнизацией процесса (*cancer in situ*) у 3 пациентов.

Примерно одинаковая заболеваемость рецидивирующим папилломатозом выявлена у мужчин — 46 % (n = 6) и женщин — 54 % (n = 7). Среди больных с единичной папилломой на фоне ХГЛ преобладают мужчины — 70 % (n = 23).

Таблица 2 — Распределение пациентов в зависимости от формы заболевания по годам

Заболевание	Годы			
	2006	2007	2008	2009
ХГЛ	60	46	49	54
Папиллома гортани	9	6	5	8
Распространенный папилломатоз	3	2	4	4
Всего	72	54	58	66

По результатам гистологического исследования при рецидивирующем респираторном папилломатозе (РРП) в 11 биоптатах обнаружена плоскоклеточная папиллома, ассоциированная с ВПЧ, в 3 — *cancer in situ*. При исследовании пациентов с единичными папилломами выявлено: плоскоклеточная папиллома с признаками вирусной этиологии — 24, папиллома с дискератозом — 2, ангиопапиллома и фибропапиллома — 7.

При гистологическом исследовании операционного материала вирусную природу папиллом верифицировали по морфологическим признакам: койлоцитоз (изменения ядер пораженных клеток) с явлениями дискератоза, паракератоза, дисплазии I–III степени.

Выводы

1. Проблема лечения больных с рецидивирующим респираторным папилломатозом в настоящее время остается нерешенной. Особого внимания требуют больные с рецидивирующим респираторным папилломатозом, так как возникает опасность развития осложнений в виде стеноза III–IV стадии, и возможная малигнизация процесса.

2. Наиболее эффективным методом лечения пациентов с папилломатозом гортани является хирургический с назначением в послеоперационном периоде препаратов проспидина и полиоксидония в виде инстилляций и ингаляций.

3. В плане выявления этиопатогенеза и эффективной диагностики заболевания целесообразно

разно привлечение врачей смежных специальностей: вирусологов, онкологов, иммунологов, бактериологов, патоморфологов, инфекционистов, акушер-гинекологов.

4. Выявление ДНК ПВЧ (16, 6 типов) среднего и высокого риска онкогенности является прогностически неблагоприятным фактором, в связи с чем для ранней диагностики и лечения заболевания необходимо молекулярно-генетическое исследование патологического субстрата гортани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Комбинированная эндоларингеальная видеоэндоскопическая хирургия и фотодинамическая терапия больных с рецидивирующим папилломатозом гортани и трахеи / В. В. Соколов [и др.] // Вестн. оториноларингологии. — 2007. — № 6. — С. 4–8.
2. Балухова, О. В. Папилломавирусная инфекция в предопухолевых и опухолевых образованиях гортани / О. В. Балухова, Л. Н. Щербак // Вестн. РАМН. — 2004. — № 12. — С. 36–39.
3. Башмакова, М. А. Папилломавирусная инфекция / М. А. Башмакова, А. М. Савичева. — М., 2002. — 21 с.
4. Курилин, И. А. Папилломатоз гортани / И. А. Курилин, В. Н. Горбачевский. — Киев, 1972. — 80 с.
5. Местное применение проспирина в комплексном лечении рецидивирующего папилломатоза гортани / М. С. Плужников [и др.] // Российская оториноларингология. — 2004. — № 4. — С. 22–25.
6. Папилломатоз нижних дыхательных путей у детей / Ю. С. Солдатский [и др.] // Вестн. оториноларингологии. — 2005. — № 5. — С. 20–25.
7. Рекомбинантный интерферон $\alpha 2$ – реаферон – в лечении ювенильного папилломатоза (опыт клинического применения) / Т. И. Гарашенко [и др.] // Вестн. оториноларингологии. — 1993. — № 1. — С. 20–23.
8. *Bomholt, A.* Juvenile laryngeal papillomatosis. An epidemiological study from the Copenhagen region / A. Bomholt // Acta Otolaryngol. — 1988. — Vol. 105, № 3–4. — P. 367–371.
9. *Snowden, T. R.* The predictive value of serum interleukins in recurrent respiratory papillomatosis / T. R. Snowden, J. Thompson, E. Horwitz // Laryngoscope. — 2001. — Vol. 111. — P. 404–408.

Репозиторий ГОММУ