

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Г.И. Вергейчик

*Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель
246000, Республика Беларусь, г. Гомель ул. Ланге, 5 г, e-mail: giv2001@tut.by*

Проанализированы результаты обследования 102 пациенток с ВПЧ-обусловленными поражениями аногенитальной зоны различной степени тяжести. При папилломах наружных половых органов и на шейке матки ДНК ВПЧ верифицирована в 90,7 %, CIN 1–3 – в 18,03 % случаев. При лечении пациенток с папилломатозом аногенитальной зоны, несмотря на высокий клинический эффект, всего в 30,77 % подтверждается элиминация ВПЧ из эпителия, что предупреждает прогрессирование заболевания. В 69,23 % случаев даже при полном клиническом эффекте после лечения продолжается персистенция вирусов в эпителии вульвы или перианальной зоны, это является причиной последующих рецидивов. При генитальной ВПЧ-инфекции необходимо проводить комплексное обследование с применением молекулярно-генетических методов как при первичной диагностике, так и в процессе постлечебного мониторинга, что позволит снизить частоту вирусассоциированного рака.

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

PAPILLOMAVIRUS INFECTION OF EXTERNAL GENITALS: NEW APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

G.I. Vergeichik

Gomel State Medical University, Gomel

5, Lange Street, 246000-Gomel, the Republic of Belarus, e-mail: giv2001@tut.by

Results of examination of 102 patients with anogenital HPV infections were analyzed. For patients with warts on the external genitals and cervix, HPV DNA was indentified in 90,7 % cases and CIN 1–3 in 19,03 % cases. Despite high response rates to treatment for anogenital papillomatosis, elimination of HPV infection was observed only in 30,77 % of primarily HPV-positive patients. In 69,23 % of cases with even complete clinical response after treatment, persistence of HPV infection in vulva or perianal area was continued resulting in subsequent recurrences. Patients with genital HPV infection should be thoroughly examined using molecular and genetic techniques both in primary diagnosis and in the process of post-treatment monitoring that will allow the frequency of virus-associated cancer to be reduced.

Key words: human papillomavirus, genital warts, vulvar and vaginal cancers.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является этиологическим фактором не только предрака и рака шейки матки, но и патологии влагалища, вульвы и анального отдела прямой кишки [1]. Вирусная этиология установлена в 65–90 % случаев рака влагалища и более чем в 80 % случаев рака анального отдела. Заболеваемость интраэпителиальными неоплазиями вульвы (VIN) резко возросла в последнее десятилетие, особенно среди молодых женщин. Рак вульвы, ассоциированный с ВПЧ-инфекцией, встречается гораздо чаще у женщин моложе 56 лет (около 75 % случаев), чем у пациенток 56 лет и старше (40 % случаев) [5]. Сочетание вульварной интраэпителиальной неоплазии и цервикальной интраэпителиальной неоплазии наблюдается в 35–60 % случаев [2, 3]. Риск прогрессии интраэпителиальной неоплазии в инвазивную форму рака у женщин репродуктивного возраста составляет 6–7 %. Сочетание VIN 3

и инвазивного плоскоклеточного рака наблюдается у 2–18 % больных [3].

Несмотря на то, что рак влагалища и вульвы достаточно редкая патология, в последнее десятилетие отмечается резкий рост заболеваемости предраковыми состояниями – VIN и VAIN (вагинальной интраэпителиальной неоплазией) данных локализаций, что в дальнейшем может привести к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями [4]. Особенности развития, многофокусность поражения и отсутствие клинических проявлений предопухолевых заболеваний вульвы заставляют исследователей совершенствовать имеющиеся методы диагностики заболевания.

Основные типы ВПЧ, выявляемые при поражении вульвы, влагалища, шейки матки и промежности, – 6, 11, 16 и 18, более 90 % случаев генитальных бородавок связаны с ВПЧ 6, 11 типов, наиболее часто в случае предрака и рака вульвы

выявляют ВПЧ 16, 18, 31, 33 типов, из которых вирус 16 типа является доминирующим [4, 6, 8]. В возрасте 15–49 лет около 40 % мужчин и женщин инфицированы папилломавирусами, в 65 % случаев генитальные папилломы развиваются у лиц моложе 25 лет [7].

К наиболее часто встречающимся проявлениям ВПЧ-инфекции в области наружных половых органов относят генитальные бородавки. Существуют различные морфологические формы генитальных бородавок, к которым относятся классические бородавки, бородавки с кератинизацией, плоские бородавки. Кондиломы локализуются преимущественно в местах мацерации (малые половые губы, влагалище, шейка матки, уретра, анус, кожа промежности). Генитальные кондиломы развиваются на фоне иммунодефицита, вызванного сопутствующей соматической или генитальной патологией, беременностью, применением больших доз или длительных курсов иммуносупрессивных препаратов [2].

Основные задачи лечебных мероприятий – устранение клинических и субклинических форм папилломавирусной инфекции вплоть до элиминации ВПЧ из эпителия, что является методом вторичной профилактики тяжелых интраэпителиальных неоплазий и злокачественных опухолей в дальнейшем.

Цель исследования – определение особенностей диагностики и лечения пациенток, страдающих различными ВПЧ-обусловленными заболеваниями аногенитальной зоны с учётом зоны поражения и молекулярно-генетических характеристик папилломавирусов.

Материал и методы

В исследование включены 14 пациенток с диагнозом рак вульвы или влагалища, 5 – с лейкоплакией вульвы, 2 – с VIN и VaIN умеренной степени тяжести, 20 – с вирусным папиллитом вульвы, 61 – с кондиломатозом вульвы и влагалища, из них у 11 (18,03 %) выявлена CIN 1–3. Две пациентки с папилломатозом вульвы были инфицированы вирусом иммунодефицита человека, у 20 пациенток папилломатоз наружных половых органов впервые манифестировал на фоне беременности. Таким образом, были обследованы 102 пациентки с различными формами ВПЧ-ассоциированной патологии влагалища, вульвы, анальной зоны. Средний возраст женщин составил $32,4 \pm 12,6$ года.

Отбор образцов из эпителия вульвы и шейки матки параллельно проведён у 67 женщин для определения сочетанного поражения органов репродуктивной системы и выявления 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, которые относятся к группе низкого онкогенного риска (ВПЧ-НР), был использован набор «АмплиСенс ВПЧ-6/11-EPH». Для определения генотипов высокого онкогенного риска (ВПЧ-НР) – тест-система «АмплиСенс-50-F ВПЧ ВКР-генотип» на 12 вирусов высокого онкогенного риска. Использовали классическую ПЦР с электрофоретическим учётом результатов.

Результаты и обсуждение

При обследовании пациенток с различной патологией вульвы, влагалища и перианальной зоны у 94 (92,15 %) выявлена ДНК папилломавирусов высокого и/или низкого онкогенного риска, 8 (7,84 %) женщин – ВПЧ-негативны. У 65 пациенток были одновременно обследованы шейка матки и вульва на вирусы папилломы человека высокого и низкого онкогенного риска. У 59 (90,77 %) женщин с различными проявлениями ВПЧ-инфекции в области аногенитальной зоны диагностированы папилломавирусы и на шейке матки. В 21 (31,34 %) случае установлены абсолютно идентичные генотипы на вульве и шейке матки у пациенток с папилломатозом, вирусным папиллитом и лейкоплакией вульвы. В 6 (9,23 %) случаях выявлены абсолютно различные генотипы ВПЧ на шейке матки и вульве. В 25 (38,46 %) наблюдениях определены различия на 1–3 генотипа. У 3 (4,61 %) женщин с папилломатозом вульвы вирусы не генотипировались ни на шейке матки, ни на вульве.

Учитывая, что в 90,77 % случаев у пациенток с папилломатозом аногенитальной зоны ДНК ВПЧ выявлена и на шейке матки, а в 18,03 % у них диагностирована CIN 1–3, понятна целесообразность обследования шейки матки у пациенток с папилломами наружных половых органов, так как вероятность определения ВПЧ-инфекции и её проявлений на шейке матки

крайне высока, а при её длительной персистенции резко возрастает риск развития злокачественной опухоли.

В табл. 1 представлены результаты исследования частоты встречаемости ВПЧ ВР, ВПЧ НР, а также одновременное поражение ВПЧ ВР и НР вульвы при различной нозологии. Очевидно, что ВПЧ ВР значительно чаще встречаются при внутриэпителиальных неоплазиях и раке вульвы и влагалища – 68,75 % (95 % CI – 34,32–100 %) в сравнении с доброкачественными формами поражений этой локализации – 31,71 % (95 % CI – 20,7– 46,46 %) ($\chi^2=6,32$; $p=0,01$). Также необходимо обратить внимание на то, что одновременное поражение МПЭ ВПЧ ВР и НР встречается при папилломатозе в 54,1 % случаев (95 % CI – 37,24–75,97 %), в то время как при вирусном папиллите такое сочетание встречается всего в 25,0 % случаев, полученные различия статистически значимы ($\chi^2=4,02$; $p=0,04$), что указывает на то, что персистенция только ВПЧ высокого или низкого риска в многослойном плоском эпителии аногенитальной зоны протекает чаще бессимптомно, а сочетанное поражение вирусами высокого и низкого онкогенного риска вызывает клинические проявления в виде папилломатоза.

Распределение вирусов по генотипам высокого онкогенного риска при различной патологии вульвы и влагалища представлено в табл. 2. Необходимо отметить, что в эпителии вульвы значительно чаще встречаются, чем в эпителии шейки матки, следующие генотипы: ВПЧ-35 – в 13,73 % ($\chi^2=10,12$; $p=0,001$), ВПЧ-56 – в 16,67 % ($\chi^2=7,62$; $p=0,005$), ВПЧ-39 – в 9,8 % ($\chi^2=4,04$; $p=0,04$), ВПЧ-58 – в 10,78 % ($\chi^2=4,84$; $p=0,03$), ВПЧ-6 – в 21,57 % ($\chi^2=6,3$; $p=0,01$).

По поводу папилломатоза и вирусного папиллита вульвы лечение проведено 83 пациенткам,

у 30 женщин были оценены результаты лечения, 53 пациентки на данный момент не завершили назначенный курс, в связи с чем у них оценка клинических и лабораторных исходов будет проведена по окончании терапии. Предложенная схема лечения включала местное воздействие на область папиллом феризолом и 1 % этопозидовой мазью, курс лечения включал 5–7 обработок феризолом продолжительностью от 10 до 45 мин в зависимости от объема поражения, которые чередовали через день с обработкой 1 % этопозидовой мазью. Известно, что вирусы папилломы чувствительны к подофилотоксину и его производным. Этопозид, будучи полусинтетическим аналогом подофилотоксина, лишен побочных эффектов, свойственных последнему. Результаты проведенных клинических испытаний лекарственного средства этопозид в новой экстемпорально приготовленной форме (0,5–1 % мазь) признаны Министерством здравоохранения Республики Беларусь (протокол заседания Фармакологического комитета № 4, от 30.04.02). Местная деструкция в сочетании с локальной химиотерапией занимала от 10 до 14 дней. Одновременно использовали иммунотерапию (ИТ) интерферонами альфа-2b в виде свечей «Генферон» дозировкой 1 000 000 ЕД 2 раза в день через 12 ч (1 свеча вагинально + 1 свеча ректально) в течение 10 дней ежемесячно, 6 курсов. Иммунотерапия проводилась в течение 6 мес, даже в тех случаях, когда клинические проявления заболевания полностью исчезли в первый месяц лечения.

У всех 30 женщин, кроме клинической оценки результатов лечения, проводился лабораторный контроль элиминации ВПЧ из эпителия вульвы. Полный клинический эффект был получен у 26 (86,67 %) (95 % CI – 56,61–100 %) пациенток после окончания лечения, у 4 была частичная регрессия папиллом, 2 из них были инфицированы ВИЧ.

Таблица 1

Частота встречаемости ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска при различной патологии аногенитальной зоны

Диагноз	Рак вульвы и влагалища, VIN, VaIN	Папилломатоз наружных половых органов	Вирусный папиллит вульвы	Лейкоплакия вульвы
ВПЧ-ВР	11 (68,75 %)	16 (26,23 %)	9 (45,0 %)	1 (20,0 %)
ВПЧ-НР	2 (12,5 %)	8 (13,11 %)	5 (25,0 %)	1 (20,0 %)
ВПЧ-ВР+ ВПЧ-НР	2 (12,5 %)	33 (54,1 %)	5 (25,0 %)	1 (20,0 %)
ДНК ВПЧ не выявлена	1 (6,25 %)	4 (6,56 %)	1 (5,0 %)	2 (40,0 %)

Таблица 2

Частота встречаемости различных генотипов ВПЧ при одновременном поражении папилломавирусами различных отделов репродуктивной системы

HPV-генотип	Вульва (n=102)		Шейка матки (n=65)	
	n	95 % CI	n	95 % CI
16	39 (38,24 %)	27,19–52,27 %	27 (41,54 %)	27,37–60,44 %
18	3 (2,94 %)	0,61–8,59 %	2 (3,07 %)	0,37–11,11 %
31	13 (12,75 %)	6,79–21,79 %	9 (13,85 %)	6,33–26,28 %
33	12 (11,76 %)	6,08–20,55 %	9 (13,85 %)	6,33–26,28 %
35	14 (13,73 %)	7,5–23,03 %	3 (4,61 %)	0,95–13,48 %
39	10 (9,80 %)	4,7–18,03 %	5 (7,69 %)	2,49–17,95 %
45	10 (9,80 %)	4,7–18,03 %	6 (9,23 %)	3,38–20,09 %
51	1 (0,98 %)	0,02–5,46 %	1 (1,54 %)	0,04–8,57 %
52	7 (6,86 %)	2,75–14,14 %	6 (9,23 %)	3,38–20,09 %
56	17 (16,67 %)	9,71–26,68 %	7 (10,77 %)	4,33–22,19 %
58	11 (10,78 %)	5,38–19,3 %	5 (7,69 %)	2,49–17,95 %
59	7 (6,86 %)	2,76–14,14 %	5 (7,69 %)	2,49–17,95 %
66	5 (4,90 %)	1,59–11,44 %	3 (4,61 %)	0,95–13,48 %
6	22 (21,57 %)	13,52–32,66 %	12 (18,46 %)	9,54–32,25 %
11	21 (20,59 %)	12,74–31,47 %	20 (30,77 %)	18,79–47,52 %
6, 11	15 (14,71 %)	8,23–24,26 %	10 (15,38 %)	7,38–28,29 %
ДНК не выявлена	8 (7,84 %)	3,38–15,45 %	10 (15,38 %)	7,38–28,29 %

Элиминация ВПЧ из МПЭ аногенитальной зоны была получена у 8 (30,77 %), частичная элиминация ВПЧ – у 8 (30,77 %), у 10 (38,46 %) пациенток не было получено элиминации вирусов при полном клиническом эффекте. Таким образом, необходимо обратить внимание на то, что клинический эффект всего в 30,77 % подтверждается элиминацией ВПЧ из эпителия. В 69,23 % случаев продолжается персистенция вирусов в эпителии вульвы или перианальной зоны, что является причиной последующих рецидивов. В случае персистенции ВПЧ целесообразно продолжать ИТ, оценка результатов пролонгированной ИТ ещё не закончена, поэтому в данной публикации она не приводится.

Заключение

Полученные результаты продемонстрировали, что сочетанное поражение различных отделов репродуктивной системы женщины папилломавирусами встречается в 90,7 % (95 % CI – 73,63–100 %) случаев. В 18,03 % (95 % CI – 9–32,27 %) у пациенток с папилломатозом наружных половых органов диагностирована CIN 1–3. Необходимо обратить внимание на комплексное обследование вульвы, перианальной

зоны, влагалища и шейки матки при выявлении генитальной ВПЧ-инфекции или её клинических проявлений в любой из вышеперечисленных зон, так как своевременная диагностика позволит предложить эффективные программы лечения и предотвратить развитие вирусассоциированного рака.

Проанализировав результаты проведённого исследования, можно сделать следующие выводы:

ВПЧ высокого онкогенного риска значительно чаще встречаются при внутриэпителиальных неоплазиях и раке вульвы и влагалища – 68,75 % в сравнении с доброкачественными формами поражений этой локализации – 31,71 % ($\chi^2=6,32$; $p=0,01$).

Сочетанное поражение вирусами папилломы высокого и низкого онкогенного риска вызывает клинические проявления в виде папилломатоза наружных половых органов в 54,1 % случаев, при вирусном папиллите вульвы такое сочетание наблюдается в 25,0 % случаев ($\chi^2=4,02$; $p=0,04$).

В эпителии вульвы значительно чаще, чем в эпителии шейки матки, встречаются следующие генотипы: ВПЧ-6, -35, -39, -56, -58.

При лечении пациенток с папилломатозом аногенитальной зоны, несмотря на высокий клинический эффект, всего в 30,77 % случаев происходит элиминация ВПЧ из эпителия. В 69,23 % случаев даже при полном клиническом эффекте продолжается персистенция вирусов в эпителии вульвы или перианальной зоны после лечения, что является причиной последующих рецидивов.

Целесообразно широко применять молекулярно-генетические методы как в диагностических протоколах, так и при мониторинге излеченности ВПЧ-обусловленной патологии наружных половых органов, так как это позволяет своевременно выявить длительную персистенцию папилломавирусов и предупредить прогрессию заболевания.

Работа была поддержана грантом (задание 01.17, № 20091053 от 08.06.09) Государственной научно-технической программы «Инфекционные болезни и медицинские биотехнологии», Республика Беларусь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахидзе Е.В., Аршавская И.Л. Роль вируса папилломы человека в диагностике, мониторинге и прогнозе рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3 (51). С. 34–40.
2. Петрова А.С., Агамова К.А., Ермолаева А.Г. Роль и место цитологической диагностики в клинической практике // Клиническая лабораторная диагностика. 1996. № 4. С. 4–7.
3. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В., Чулкова Е.А. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы // Практическая онкология. 2006. Т. 7, № 4. С. 197–204.
4. De Vuyt H. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis // Int. J. Cancer. 2009. Vol. 124 (7). P. 1626–1636.
5. Hampl M., Sarajuuri H., Wentzensen N. et al. Effect of Human Papillomavirus Vaccines on Vulvar, Vaginal and Anal Intraepithelial Lesions and Vulvar Cancer // Obstetr. Gynecol. 2006. Vol. 108 (106). P. 1361–1368.
6. Koutsky L. Epidemiology of Genital Papillomavirus Infection // Am. J. Med. 1997. Vol. 102 (5A). P. 3–8.
7. Sideri M., Jones R.W., Wilkinson E.J. et al. Squamous Vulvar Intraepithelial Neoplasia: 2004 Modified Terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee // J. Reprod. Med. 2005. Vol. 50 (11). P. 807–810.
8. Von Krong G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata) // Eur. Dermatol. 2001. Vol. 11 (6). P. 598–603.

Поступила 3.04.12