

**Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации**
ФГУ «УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ»
Екатеринбург, 620076, ул. Щербакова, 8

«Выбор тактики терапии манифестных форм папилломавирусной инфекции
урогенитального тракта у женщин»

Медицинская технология

Екатеринбург – 2010

Технология определяет клинические показания и последовательность назначения деструктивных методов воздействия (электрокоагуляция, аргоноплазменная абляция) и системной и/или местной иммуномодулирующей и противовирусной терапии у пациенток с манифестными проявлениями папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта и аногенитальной области в зависимости от клинических проявлений и течения папилломавирусной инфекции. Технология позволяет оптимизировать лечение пациентов: добиться полного регресса высыпаний, элиминации вируса папилломы человека высокого онкогенного риска, сократить сроки терапии, предотвратить развитие рецидивов.

Технология предназначена для врачей дерматовенерологов специализированных лечебно-профилактических учреждений.

Заявитель: Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий»

Разработчик: Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий»

Авторы: д.м.н., проф. Кунгуров Н.В., к.м.н. Кузнецова Ю.Н., д.м.н. Зильберберг Н.В., д.м.н. Евстигнеева Н.П.

Рецензенты:

Заместитель директора по науке ФГУ НИКВИ
Росздрава докт.мед.наук, профессор

Клеменова И.А.

Профессор кафедры дерматовенерологии
ФГОУ «Институт повышения квалификации
Федерального медико-биологического
агентства», докт.мед.наук, профессор

Матушевская Е.В.

Введение

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) уrogenитального тракта – относится к инфекциям, передаваемым половым путем и одинаково часто встречается среди мужчин и женщин, различных рас и социальных слоев [3]. Наиболее частым проявлением ПВИ являются аногенитальные бородавки (Раздел А.63 МКБ X) - экзофитные разрастания на внутренних и наружных половых органах, промежности, перианальной области. Заболеваемость остроконечными кондиломами в Российской Федерации в 2008 году составила 34,3 на 100 000 населения [1].

Передаваемые половым путём, уrogenитальные кондиломы высоко контагиозны, вызывают неудобства при половой жизни, чувство дискомфорта, сопровождаются воспалением, появлением зудящих, кровоточащих трещин, диспареунией. У пациентов с видимыми кондиломами одновременно могут выявляться и вирусы папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска 16 и 18 типов [3, 4], которые обычно вызывают субклинические поражения, ассоциированные с интраэпителиальной неоплазией (ИН) и раком половых органов [9]. Кондиломы чаще всего локализуются в областях, которые травмируются во время полового акта и могут быть как единичными, так и множественными (особенно у людей с иммуносупрессией и сахарным диабетом).

В соответствии с клиническими рекомендациями «Дерматовенерология» под редакцией А.А.Кубановой (2007) и Европейским руководством по лечению ИППП [7] терапия остроконечных кондилом должна включать: деструкцию клинических проявлений, предупреждение развития осложнений, уменьшение числа рецидивов, улучшение качества жизни пациентов. В настоящее время наиболее эффективным, особенно при обширных высыпаниях и рецидивирующем течении заболевания является использование комбинированных методов терапии аногенитальных бородавок – сочетанное применение различных физических, химических или медикаментозных методов, которое включает местное лечение и применение

различных системных неспецифических противовирусных и иммуномодулирующих препаратов.

Наиболее распространенным способом ведения пациентов с аногенитальными кондиломами продолжает оставаться деструкция очага (криотерапия, электрокоагуляция, лазеровапоризация и др.) [6, 9]. Между тем деструкция поражений, согласно рекомендациям ВОЗ, может быть проведена только при условии адекватной предварительной диагностики и при наличии показаний. Решение должно приниматься опытным врачом, который в состоянии оценить соотношение пользы и риска в соответствии с клинической ситуацией.

Таким образом, терапия манифестных проявлений папилломавирусной инфекции урогенитального тракта должна быть комплексной и сочетать деструктивные методы, противовирусные препараты и средства, стимулирующие неспецифическую сопротивляемость организма. В связи с этим в ФГУ УрНИИДВиИ разработана технология комплексного лечения аногенитальных бородавок, включающая назначение деструктивного воздействия (методом аргоноплазменной абляции) в различных режимах в сочетании с системной противовирусной и иммуномодулирующей терапией в зависимости от клинической формы течения заболевания.

Показания к применению медицинской технологии

Манифестные проявления папилломавирусной инфекции (остроконечными кондиломами) урогенитального тракта и аногенитальной области (МКБ X A63.0).

Противопоказания к применению медицинской технологии

- Воспалительные заболевания шейки матки и влагалища, внутренних половых органов
- Маточные кровотечения неуточненной этиологии
- Индивидуальная непереносимость компонентов препарата Панавир
- Аллергические реакции к глюкозе, маннозе, рамнозе, арабинозе, ксилозе
- Тяжелая патология печени, почек и селезенки

- Беременность и лактация
- Детский возраст
- Наличие искусственных водителей ритма
- Наличие металлических имплантантов
- Отсутствие оборудованного помещения, обеспечивающего возможность и безопасность применения электрохирургических приборов
- Отсутствие обученного персонала

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии

- Аппарат электрохирургический высокочастотный с аргоноусиленной коагуляцией ЭХВЧа-140-02-«ФОТЕК» Россия, регистрационное удостоверение № ФС 02262005/1997-05 от 21.07.2005 года)
- Октенисепт (Германия), регистрационное удостоверение № 77.99.1.2.У.272В.4.07 от 20.04.2007
- Лидокаин 10,0 % спрей для местного применения (Россия) Регистрационное удостоверение № Р№002739/01 от 26.11.2007 г.
- Лидокаин 2,0 % раствор для инъекций (Венгрия), регистрационное удостоверение № П №014235/01 от 12.05.2008 г.
- Панавир раствор 0,004% для внутривенного введения в ампулах по 5,0 мл., (Россия), регистрационное удостоверение № Р N000299/02 от 14.08.2008 г.
- Панавир суппозитории ректальные 200 мкг. (Россия), регистрационное удостоверение № ЛС-001696 от 29.07.2008 г.
- набор реагентов для обнаружения ДНК вируса папилломы человека типов 16 и 18 в биологических пробах методом полимеразной цепной реакции (ВИАПОЛ 16/18), (Россия), регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00669 от 17.08.2007 г.
- Криодеструктор КριοИней (Россия), регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04738 от 22.04.2009 г.

Описание медицинской технологии

Первым этапом тактических действий врача является оценка локализации и площади поражения ПВИ. Перед назначением лечения всем пациенткам проводится клинико-лабораторное обследование, включающее: общий осмотр и гинекологическое исследование, проведение диагностической пробы с 3 % уксусной кислотой, кольпоскопия, бактериоскопическое и бактериологическое исследование микрофлоры половых путей, обследование на сифилис и другие инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), в том числе на ВПЧ высокого онкогенного риска 16, 18-го типов, при необходимости консультирование со смежными специалистами (урологом, гинекологом), общеклинические исследования: общий анализ крови и общий анализ мочи. До начала терапии остроконечных кондилом проводится санация выявленных воспалительных заболеваний урогенитального тракта и ИППП.

После обследования и исключения противопоказаний для терапии с пациенткой проводится беседа, в которой ей подробно рассказывается о причинах возникновения заболевания, методах лечения, их преимуществах, возможных побочных эффектах и осложнениях, необходимости ограничения сексуальной жизни. Пациентке предлагается подписать информированное согласие на проведение процедуры. Необходимо обследование всех половых партнеров, с которыми у пациентки были контакты за последние 6 месяцев.

Выбор метода деструкции, режима местного воздействия и назначения системной противовирусной и иммуномодулирующей терапии зависит от клинических проявлений папилломавирусной инфекции (единичные или множественные высыпания, плоские папулы или элементы на ножке), локализации высыпаний (половые губы, область промежности, преддверие, перианальная область, стенки влагалища, слизистая шейки матки), площади поражения, а также наличия или отсутствия ВПЧ высокого онкогенного риска. При впервые выявленном заболевании (рис.1) и единичных мелких высыпаниях назначается один из деструктивных методов терапии: криодеструкция, фармдеструкция или электрокоагуляция. В настоящее

появилась необходимость в аппаратуре, которая позволяет осуществлять эффективную биопсию, эксцизию, и аблацию. Этим требованиям отвечает аппарат «Фотек EA141», совмещающий методы широкополостной радиоволнового иссечения (ШРИ) и аргоноплазменной аблации (АПА).

Достоинствами метода ШРИ являются: возможность взятия качественного материала для гистологического исследования, коагуляция мелких сосудов одновременно с рассечением, бескровность метода, быстрота проведения, минимальные отек, инфильтрация и болезненность, быстрое заживление при отсутствии грубого рубцевания, в том числе и за счет стерилизующего эффекта радиоволны; возможность проводить лечение не только различных патологических образований вульвы, влагалища и перианальной области (папилломы, кондиломы), но и шейки матки [5].

Аргоноплазменная аблация - это метод монополярной высокочастотной коагуляции, при котором энергия электромагнитного поля высокой частоты передается на ткань бесконтактным способом с помощью ионизированного газа аргона. Ее достоинствами является отсутствие непосредственного контакта электрода с тканью, что исключает налипание ткани на электрод и его микробную контаминацию, возможность контролировать глубину коагуляции. При использовании аргоноплазменной аблации для лечения патологических процессов на шейке матки заживление зоны воздействия происходит в короткие сроки, при заживлении не образуются грубых рубцов, что позволяет применять этот метод у нерожавших женщин. Аргоноплазменная аблация позволяет проводить быстрый и надежный гемостаз при капиллярных кровотечениях различного характера и генеза. Режимы для аргоноплазменной аблации: «фульгур» - форсированная глубокая аргоноплазменная аблация. Глубина термической деструкции ткани, при работе в этом режиме, быстро достигает 3 мм и в дальнейшем не зависит от времени воздействия и «спрей» - мягкая плавная аргоноплазменная аблация. Глубина термической деструкции ткани, при работе в этом режиме, составляет в среднем от 0,5 мм при увеличении времени воздействия, глубина аблации плавно возрастает до 3 мм.

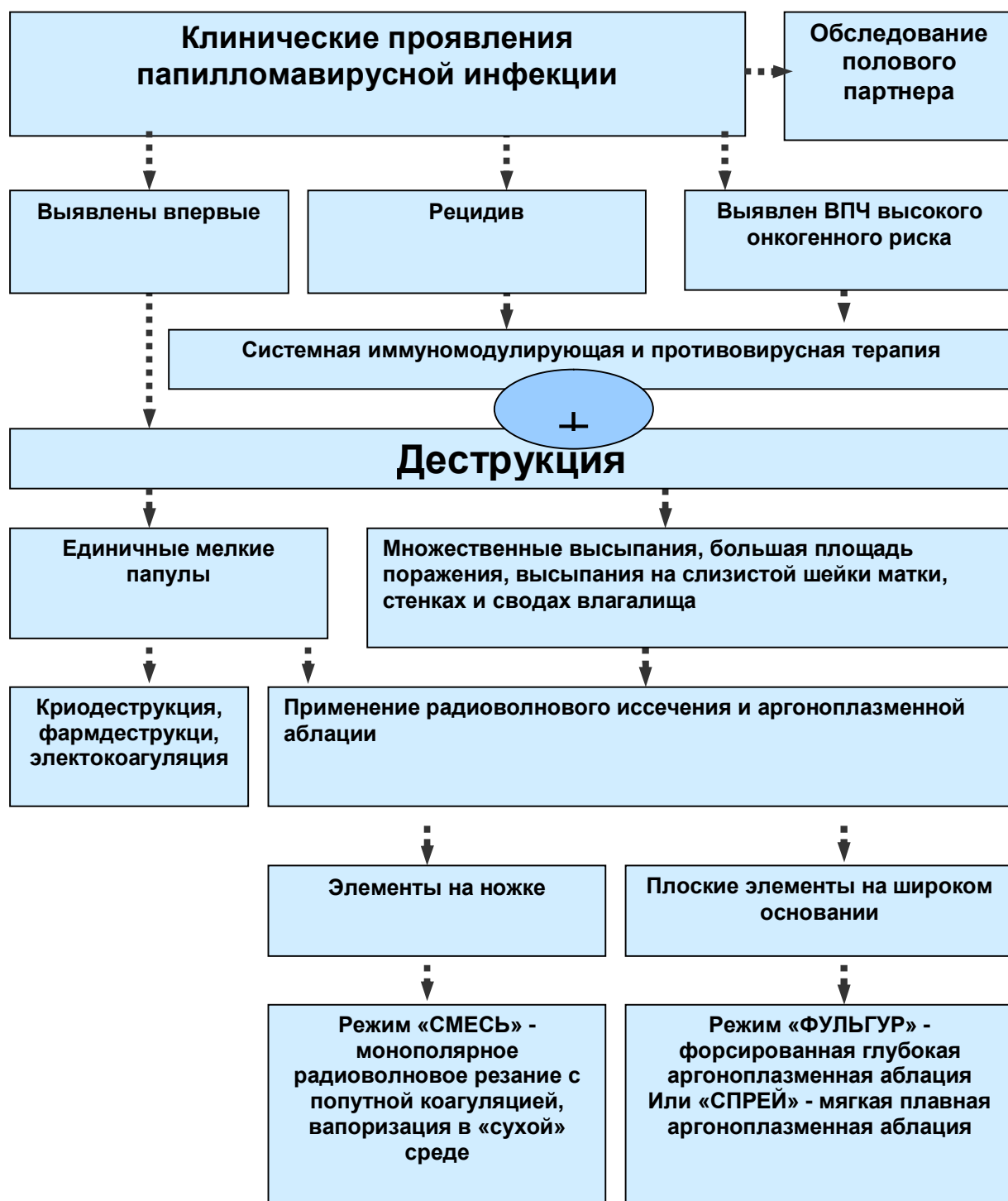


Рис. 1 Алгоритм выбора тактики терапии манифестных проявлений папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта у женщин

При множественных высыпаниях, большой площади поражения, наличии элементов на шейке матки и/или стенках и сводах влагалища используют радиоволновое иссечение и/или аргоноплазменную абляцию в различных режимах. До начала ШРХ и АПА проводится местная инфильтрационная анестезия 2,0 % раствором лидокаина или используется лидокаин 10,0 % спрей для местного применения, поверхность предварительно обрабатывается антисептиком октенисепт. При обнаружении ВПЧ высокого онкогенного риска и/или наличии рецидива заболевания пациенткам одновременно с деструктивными методами воздействия назначается противовирусная и иммуномодулирующая терапия препаратом Панавир: внутривенно по 5 мл 0,004 % раствора: три инъекции с интервалом 48 часов, две последующие с интервалом 72 часа, курс – 5 инъекций. Либо назначают суппозитории ректальные Панавир 200 мкг по 1 суппозиторию трехкратно в течение первой недели с интервалом 48 часов и двукратно в течение второй недели с интервалом 72 часа. При наличии образований на ножке осуществляют монополярное радиоволновое резание с одновременной коагуляцией и вапоризацию в «сухой» среде. При наличии плоских элементов на широком основании назначают форсированную глубокую или мягкую плавную аргоноплазменную абляцию.

Клинико-лабораторный контроль терапии проводят сразу после окончания терапии, через 3 и 6 месяцев, включая обследование на ВПЧ высокого онкогенного риска (если он ранее выявлялся).

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения

При правильном использовании медицинской технологии осложнений не наблюдается.

При формировании гипертрофических рубцов у пациенток, склонных к избыточному рубцеванию, необходимо назначение местной рассасывающей терапии.

При кровотечении во время проведения деструкции обширных высыпаний проводится повторная коагуляция и/или используется гемостатическая губка.

Эффективность использования медицинской технологии

Медицинская технология разработана на основании комплексного клинико-лабораторного обследования и терапии 144 пациенток, в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст $27,1 \pm 5,6$) с остроконечными кондиломами уrogenитального тракта и аногенитальной области. На аногенитальные бородавки в анамнезе указали 21 (14,6 %) женщин, ранее им проводилась криодеструкция. У 32 (22,2 %) пациенток были выявлены онкогенные типы (16,18) вируса папилломы человека (в том числе у 8 (22,2 %) женщин 1 группы, у 10 (26,3 %) женщин 2 группы, у 6 (19,4 %) пациенток 3 группы и у 8 (20,5 %) пациенток 4 группы), 109 (75,7 %) пациенток указывали на перенесенные в прошлом инфекции половых путей, которые были санированы до начала комбинированной терапии.

Локализация высыпаний: у 111 (77,1 %) - на половых губах, у 91 (63,2 %) – преддверии влагалища, у 82 (56,3 %) - в перианальной области, у 8 (5,6 %) – на слизистой оболочке шейки матки и у 12 (8,3 %) – на стенках влагалища. Площадь поражения от 1 до 5 см² была у 21 (14,6 %) пациентки, от 5 до 10 см² - у 113 (78,5 %) и более 10 см² - у 10 (6,9 %) пациенток. Высыпания в виде отдельных папул определялись у всех женщин, а в виде «цветной капусты» - у 119 (82,6 %). Кроме того, у 18 (12,5 %) пациенток имелись трещины и кровоточивость. Все пациентки были распределены на четыре группы в соответствии с тактикой назначения деструктивной и иммуномодулирующей и противовирусной терапии.

1 группа – 36 женщин, в возрасте от 18 до 44 лет, 16 (44,4 %) женщин с единичными высыпаниями в области наружных половых органов и 20 (55,6 %) женщин с обширными разрастаниями по типу «цветной капусты», которым было проведено комплексное лечение аногенитальных бородавок путем деструкции разрастаний факелом аргоновой плазмы и иссечения

высокочастотным электрическим током в режиме радиоволны аппаратом ФОТЕК EA141 и назначения системной противовирусной и иммуномодулирующей терапии препаратом Панавир.

2 группа – 38 женщин, в возрасте от 18 до 44 лет, 21 (55,3 %) женщина с отдельными папулезными элементами на коже наружных половых органов и 17 (44,7 %) женщин с множественными высыпаниями, которым было проведено комплексное лечение кондиломатоза вульвы и/или влагалища путем деструкции разрастаний жидким азотом и назначения системной противовирусной и иммуномодулирующей терапии препаратом Панавир.

3 группа – 31 женщина, в возрасте от 18 до 44 лет, 20 (51,3 %) женщин с единичными высыпаниями и 19 (48,7 %) женщин с множественными высыпаниями, которым было проведено лечение кондиломатоза вульвы и/или влагалища путем деструкции разрастаний факелом аргоновой плазмы и иссечения высокочастотным электрическим током в режиме радиоволны аппаратом ФОТЕК EA141.

4 группа – 39 женщин, в возрасте от 18 до 44 лет, 21 (53,8 %) женщина с отдельными остроконечными кондиломами на наружных половых органах и 18 (46,2 %) женщин с множественными высыпаниями, которым было проведено лечение кондиломатоза вульвы и/или влагалища методом криодеструкции.

Эффективность лечения оценивали по регрессу клинических проявлений (деструкция высыпаний и сроки полной эпителизации), количеству необходимых деструктивных процедур, характеру и степени выраженности побочных явлений, влиянию на общеклинические параметры (общий анализ крови и общий анализ мочи до начала и после завершения терапии), элиминации ВПЧ 16, 18-го типов со слизистой оболочки цервикального канала, возникновению рецидивов, продолжительности межрецидивного периода.

Разнообразие разрастаний от единичных папул до конгломератов в виде «цветной капусты» обусловило применение нескольких способов воздействия у пациенток I и III групп (табл. 1). У 61 (91,0 %) пациенток применялся режим

«спрей», у 3-х пациенток (4,5 %) для остановки кровотечения после отсечения массивных разрастаний был использован режим «коагуляция» с помощью электрода-шарика диаметром 1-2 мм. Режим «смесь» с использованием петлевых электродов использовался для иссечения кондилом у 21 (56,7 %) пациенток.

Таблица 1.

Распределение пациенток в зависимости от используемых режимов при деструкции разрастаний аппаратом Фотек EA141

Режим*	I группа n=36		III группа n=31		Всего I + III группа n=67	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Спрей	33	91,7	28	90,3	61	91,0
Смесь	21	58,3	17	54,8	38	56,7
Коагуляция	2	5,6	1	3,2	3	4,5

Примечание: * - поливариантный признак

При назначении комплексного лечения остроконечных кондилом уrogenитального тракта и аногенитальной области (табл. 2), включающего деструкцию и применение системной противовирусной и иммуномодулирующей терапии у пациенток 1 и 2 групп, отторжение струпа произошло в течение 3-5 дней у 67 пациенток (90,5 %), а через 5-10 дней – у 7 (9,5 %). Полная эпителизация наступила в течение 7-14 дней у большинства женщин 1 и 2 групп (90,5 %). У пациенток 3 и 4 групп, получавших только деструктивную терапию, чаще наблюдалось присоединение вторичной бактериальной инфекции (у 6 из 70 женщин (8,6 %)), что приводило к увеличению сроков эпителизации по сравнению с пациентками, получавшими комплексную терапию (присоединение вторичной инфекции отмечено лишь у 1 из 74 (1,4 %) пациенток, получавших системную противовирусную и иммуномодулирующую терапию).

Таблица 2.

Результаты терапии пациенток исследуемых групп

№	Критерии	1 группа n=36		2 группа n=38		3 группа n=31		4 группа n=39	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	1 процедура	36	100,0	24	63,2	30	96,8	21	53,8*
2	2 процедуры	0	0,0	9	23,7**	1	3,2	8	20,5**
3	3 процедуры	0	0,0	3	7,9*	0	0	6	15,4**
4	Более 3 процедур	0	0,0	2	5,3	0	0	4	10,3#
5	Отторжение струпа за 3-5 дней	34	94,4	33	86,8	28	90,3	27	69,2
6	Отторжение струпа за 5-10 дней	2	5,6	5	13,2	3	9,7	12	30,8#
7	Полная эпителизация за 7-14 дней	35	97,2	32	84,2	28	90,3	26	66,7
8	Полная эпителизация более 14 дней	1	2,8	6	15,8**	3	9,7**	13	33,3**
9	Присоединение вторичной инфекции	0	0,0	1	2,6	2	6,5	4	10,3#

Примечание: * достоверные различия, при $p=0,02$, с первой группой

** достоверные различия, при $p=0,001$ с первой группой

достоверные различия, при $p=0,01$ с первой группой

Количество необходимых деструктивных процедур было достоверно большим в группе пациенток, получавших только лечение жидким азотом, где однократная процедура потребовалась лишь пациенткам с единичными папулезными элементами.

ВПЧ высокого онкогенного риска после лечения (исследование проводилось сразу после окончания терапии и через 3 месяца) выявлялся в большинстве случаев у пациенток 3 и 4 групп, не получавших системную противовирусную и иммуномодулирующую терапию (табл.3).

Таблица 3.

Выявление ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток исследуемых групп после деструктивной и комплексной терапии

№	Выявление ВПЧ 16, 18 типов	1 группа n=8**		2 группа n=10**		3 группа n=6**		4 группа n=8**	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Сразу после окончания терапии	1	12,5	2	20,0	5	83,3*	6	75,0*
2	Через 3 месяца после окончания терапии	0	0,0	1	10,0	4	66,7	5	62,5

Примечание: * достоверные различия, при $p \leq 0,05$, с первой группой

** число пациенток в группах с выявленными ВПЧ 16, 18 типов до начала терапии

Таким образом, включение противовирусного и иммуномодулирующего препарата панавир в комплексную терапию ПВИ способствует элиминации ВПЧ высокого онкогенного риска со слизистой оболочки цервикального канала.

При оценке эффективности терапии самими пациентками 35 (97,2 %) женщин 1 группы отметили высокую удовлетворенность методом лечения, хорошую переносимость, отсутствие необходимости частого посещения врача, возможность проведения процедуры в амбулаторных условиях. При динамическом наблюдении в течение 12 месяцев у всех пациенток отсутствовали рецидивы заболевания. Среди пациенток 2 и 4 групп полную удовлетворенность терапией отметили 26 (68,4 %) и 22 (56,4 %) пациенток соответственно. Основным недостатком данного метода была необходимость неоднократного посещения врача для повторных процедур деструкции. Ни у одной из 144 женщин не было выявлено отрицательного влияния терапии на общеклинические показатели (общий анализ крови и общий анализ мочи).

Таким образом, назначение комплексной терапии остроконечных кондилом аногенитальной области с использованием метода аргоноплазменной абляции в сочетании с системной противовирусной и иммуномодулирующей терапией

препаратом панавир позволяет добиться не только полного регресса высыпаний, но и элиминации ВПЧ высокого онкогенного риска. Терапия может быть проведена в амбулаторных условиях с минимальным обезболиванием, комфортна для пациентов и воспроизводима в специализированном лечебном учреждении.

Список сокращений:

ШРИ – широкополостное радиоволновое иссечение

АПА – аргоноплазменная абляция

ПВИ – папилломавирусная инфекция

ВПЧ – вирус папилломы человека

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

Литература:

1. Заболеваемость, ресурсы и деятельность дерматовенерологических учреждений (2007 – 2008 гг.) (статистические материалы). Москва, 2009; 113 с.
2. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А.Кубановой. – М.: ДЭКС-Пресс, 2007. – 300 с.
3. Кубанов А.А. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек. //Вестн. дерматол.- 2005.- № 4.- С. 8 - 12.
4. Кузнецова Ю. Н.. Латентная папилломавирусная инфекция шейки матки, обусловленная ВПЧ 16-го и 18-го типов / Ю. Н. Кузнецова, Н. М. Герасимова, Л. К. Глазкова, Н. П. Евстигнеева // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2003. – № 2. – С.31–34.
5. Роговская С.И., Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., Кондриков Н.И., Лидина А.В., Межевитинова Е.А. Диагностика и лечение заболеваний шейки матки, влагалища и наружных половых органов методами широкополосной радиоволновой хирургии и аргоноплазменной абляции: пособие для врачей.- Москва. 2008.- 44 с.
6. Abbas Rasi; Razieh Soltani-Arabshahi; Alireza Khatami. Cryotherapy for Anogenital Warts: Factors Affecting Therapeutic Response. Dermatology Online Journal. 2007;13(4):1-11.
7. Centers for Disease Control and Prevention. STD Guidelines, 2006. MMWR 2006; 55: 97.
8. Donna P Ankerst; Helmut Diepolder; Sophia Horster. Topical Treatment of Anogenital Human Papillomavirus Infection in Male Patients. Future Virology. 2009;4(6):531-541.
9. World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice.- Geneva: WHO 2006.