

**КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ",
ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ**

**ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ПАТОЛОГИЯ
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

Учебное пособие для врачей

Казань 2025

УДК 616.31–002:616.9
ББК 56.613+52.639.166
П 17

Составители:

доцент кафедры терапевтической, детской стоматологии и ортодонтии КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доцент кафедры стоматологии и имплантологии ФГАОУ ВО «КФУ» ИФМиБ, доцент, к.м.н. Силантьева Е.Н.

доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России – доцент, к.м.н. Юнусова Е.И.

Рецензенты:

доцент, профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Минздрава России, кандидат медицинских наук И. М. Хисматуллина

Доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России кандидат медицинских наук, доцент Р.Ю. Ильина

Папилломавирусная патология челюстно-лицевой области: учебное пособие для врачей /сост. Е.Н. Силантьева, Е.И. Юнусова - Казань, 2025. - 48 с.

Данное пособие включает в себя современную информацию по этиопатогенезу, клинике, диагностики и терапии вирусной патологии челюстно-лицевой области. В пособии изложены особенности современного состояния проблемы папилломавирусной инфекции с обобщением отечественного и зарубежного опыта и знаний в вопросах выбора вариантов диагностики и терапии. Детально описаны наиболее эффективные схемы лечения и возможности профилактических мер.

Пособие поможет врачу принять обоснованное клиническое решение в выборе тактики ведения пациентов с данной вирусной патологией челюстно-лицевой области.

Пособие предназначено для врачей: стоматологов, дерматовенерологов, инфекционистов, общей практики, клинических ординаторов.

Учебное пособие для врачей утверждено и рекомендовано к изданию Методическим советом КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и от «--» ---- 2024. (протокол №_____)

С учебно-методическим пособием можно ознакомиться в библиотеке КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.36.

Содержание

Список сокращений	5
Введение	6
Папилломавирусная инфекция. Этиология и патогенез	7
Классификация	13
Клиническая картина	14
Диагностика	25
Принципы и варианты лечения	30
Профилактика	39
Тестовые задания	40
Приложение	44
Список литературы	46

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВПЧ - вирус папилломы человека

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИНФ – интерферон

ИДС - иммунодефицитные состояния

ИФА - иммуноферментный анализ

МКБ – международная классификация болезней

ПВИ- папилломавирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧЛО- челюстно-лицевая область

ВЕДЕНИЕ

Во многих странах мира, включая Россию, на протяжении уже не одного десятилетия отмечается увеличение распространенности вирусной инфекции и соответственно рост патология связанной с ней. Первые места занимают заболевания, вызванные вирусом герпеса и папилломы человека. Решение проблемы ведения таких пациентов, совершенствование методов диагностики и терапии занимает умы многих специалистов в этой области и является приоритетной.

С каждым годом увеличивается количество больных с заболеваниями челюстно-лицевой области, причинами которых являются герпес- и папилломавирусы, и проявляющимися во многих случаях в виде острого и хронического герпетических стоматитов, вирусных бородавок кожи лица и полости и др. Известно, что в возрасте до 13 лет 80% населения Земного шара заражены первичной герпетической инфекцией, к 15 годам инфицированность составляет уже 90%, а у взрослых людей приближается к 100% [1-3]. В 2016 г. (по данным ВОЗ) носителями ВПГ-1 (в виде герпеса ротовой полости или области гениталий) во всем мире были 3,7 миллиарда человек в возрасте до 50 лет. Первичное заражение вирусом простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа происходит очень рано, в возрасте до 1 года [4]. У 80% детей острая герпетическая инфекция, нередко сопровождающаяся воспалением слизистой оболочки рта, гениталий, глаз, носа и/или комбинированным поражением различных областей, переходит в хроническую форму, проявляется в виде хронического рецидивирующего герпеса (ХРГ) ЧЛЮ, рецидивирующего герпетического стоматита (РГС) и/или дерматита с периодическими рецидивами. Рецидивирующий характер течения заболевания присутствует у половины инфицированных ВПГ [1-7].

По данным эпидемиологических и серологических обследований взрослых лиц в $\geq 90\%$ случаев обнаруживаются антитела к ВПГ 1-го и 2-го типа [3,7]. До недавнего времени считалось, что существует избирательное

поражение различных участков тела человека ВПГ-1 и ВПГ-2. ВПГ-1 вызывает заболевания областей, расположенных выше области пупка, за исключением области лица, а ВПГ-2 - областей, расположенных ниже области пупка, преимущественно в зоне гениталий. Однако, последние данные доказывают роль ВПГ-1 в развитии генитального герпеса, по некоторым оценкам, в половине (до 50%) случаев. Становятся не редкостью случаи лабиального герпеса, вызванного ВПГ-2. Также установлен факт более редкого рецидивирования ВПГ-1 по сравнению с ВПГ-2, при этом более 95% случаев обострений генитального герпесвирусного заболевания связано с инфицированностью ВПГ-2 [1].

Инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) по эпидемиологическим оценкам в мире составляет 10-13% населения или приблизительно 630 млн. человек. При проведении массовых скрининговых исследований ВПЧ обнаруживается у 40-50% сексуально активных мужчин и женщин, но у большинства из них, особенно в молодом возрасте, может исчезнуть без лечения, не приводя к какой-либо патологии. Однако, в 10-20% случаев после инфицирования ВПЧ формируются клинические формы папилломавирусной инфекции в виде различного рода доброкачественных, а в ряде случаев и злокачественных образований [8].

Значимость этих инфекций обусловлена не только высокой инфицированностью населения в связи с их значительной контагиозностью, но и разнообразными клиническими проявлениями, начиная от бессимптомного носительства до выраженных форм с нередкими серьезными осложнениями.

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Папилломавирусы относятся к ДНК-содержащим вирусам семейства паповирусов (Papovaviridae) состоящих, согласно современным представлениям, из 16 родов, поражающих крупный рогатый скот, птиц, а представители пяти из них патогенные для человека относятся к alpha-, beta-, gamma-, mu- и nu-papilloma вирусам [9-11].

Папилломавирусы — это одна из наиболее гетерогенных групп вирусов, критерием дифференциации которой является степень генетического родства вирусов по данным молекулярной гибридизации: она колеблется от 10 до 85%. Диаметр вирусных частиц составляет 55 нм. Вирус не имеет внешней оболочки. Капсид вируса состоит из 72 капсомеров [12]. Геном представлен двуспиральной кольцевидно скрученной ДНК, с молекулярной массой около $5,0 \times 10^6$ дальтон, включает около 8000 оснований пар [13]. В процессе репликационного цикла геном вируса экспрессирует от 8 до 10 белковых продуктов. Ранние белки, контролирующие репликацию вируса, транскрипцию и клеточную трансформацию, представлены онкопротеинами E6 и E7. Поздние белки L1 и L2 — это структурные белки вириона. Белок L1 формирует капсомеры. Белки E1 и E2 регулируют репликацию вирусной ДНК и экспрессию генов [14]. Детальный анализ молекулы ДНК ВПЧ стал возможен после разработки методики расщепления ДНК с использованием эндонуклеаз и анализа этих фрагментов с помощью гель-электрофореза. В литературе имеются сведения о том, что внедрение ВПЧ происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек (базальный слой). Результатом этого внедрения является пролиферация клеток, но без продукции вирусных частиц, поскольку пролиферирующие клетки эпителия не способны поддерживать жизненный цикл вирусов. Полная репликация ВПЧ происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского

эпителия: зернистых, шиповатых клетках кожи, поверхностных эпителиоцитах слизистой шейки матки [12].

После инфицирования ВПЧ в пермиссивных клетках осуществляется ограниченный цикл репродукции, в связи с чем число копий генома вируса увеличивается (до 100 на клетку) и нарушается нормальный процесс дифференцировки. Наиболее активно этот процесс наблюдается в шиповидном слое эпидермиса, где отмечается клональная экспансия инфицированных ВПЧ клеток базального слоя, прошедших первичную стадию дифференцировки. Клональная экспансия связана с их трансформацией и последующей иммортализацией, которые контролируются генами ВПЧ, кодирующими ранние (Е — early) белки Е6 и Е7 (Киселев В. И., Киселев О. И., 2003). Этого нет в списке литературы. Морфологически установлена деформация внутренних слоев эпидермиса и утолщение кожи, а клетки шиповидного слоя эпидермиса при переходе в гранулярный наиболее активно синтезируют вирусную ДНК [9,15].

При изучении препаратов, окрашенных по Папаниколау, определен специфический комплекс признаков, характеризующих ядро и цитоплазму эпителиальных клеток (койлоцитарная атипия клеток), обусловленных цитопатическим действием вирусов папиллом. Специфической клеткой для этой инфекции является койлоцит, представляющий собой оксифилтноокрашенную клетку эпителия с четкими границами и ясно выраженной перинуклеарной зоной просветления и многочисленными вакуолями в цитоплазме. Термин «койлоцитарная дисплазия» введен Н. S. Stegner в 1981 г. Предполагается, что эти изменения являются следствием репродукции вируса, вызывающего нарушение метаболизма клеток, приводящие к их частичному некрозу с образованием баллоноподобных клеток.

Цитологическое исследование очагов, вызванных ВПЧ-инфекцией, показало, что в клеточном материале находятся большей частью безъядерные, или ортокератотические, клетки. Около 20% чешуек содержат ядра — так называемые «паракератотические клетки» [12].

Возбудители ПВИ обладают видовой и тканевой специфичностью, т.е. способностью определенных типов ВПЧ поражать свойственную для их локализации ткань. ВПЧ обнаруживаются на коже, слизистых оболочках полости рта, конъюнктивы, пищевода, бронхов, гортани, прямой кишки, в половых органах (Ludicke F. et al., 2001).

Следствием инфицирования является развитие доброкачественных или злокачественных неоплазий. Степень злокачественности зависит от свойств ранних генов. Генный полиморфизм ВПЧ и мутации некоторых генов в организме пациентов могут быть важными факторами предрасположенности к злокачественной патологии клеток шеечного эпителия. Например, мутации генов ВПЧ (варианты генов E2, E6-E7) у больных с ВПЧ-инфекцией могут определять повышенный риск предраковой патологии, очевидно, путем модуляции репликации и интеграции вируса в геном человека

Установлено, что два ранних гена, E6 и E7, являются онкогенами. Они изменяют клеточный цикл, поскольку E6 связывается с опухолевым супрессорным белком p53, а E7 с другим супрессорным белком Rb. Прочность образованной связи, степень инактивации указанных супрессорных белков определяет выраженность дальнейшей трансформации клетки. Отмечено, что чем прочнее установлена связь и выше степень инактивации, тем более вероятно перерождение папилломы в злокачественное новообразование.

Папилломавирусы — единственная группа вирусов, для которых доказано, что они индуцируют образование опухолей у человека в естественных условиях [9].

На основании способности ВПЧ индуцировать неопластические процессы их принято подразделять на разновидности низкого, среднего и высокого онкологического риска. В настоящее время к вирусам высокого онкогенного риска отнесены 15 генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), к вирусам возможно высокого онкогенного риска — 3 генотипа (26, 53, 66) и к вирусам низкого онкогенного риска — 12 генотипов ВПЧ (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 и CP 6 108) [16].

Онкопротеины - структурные белки ВПЧ — Е6 и Е7, имеющиеся в составе ВПЧ высокого онкогенного риска, обеспечивают критические условия развития неоплазм.

Международное Агентство по исследованию рака (The International Agency for Research on Cancer) утвердило ВПЧ этиологическим агентом широкого спектра онкологических заболеваний, таких как рак шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, пениса, головы и шеи, пищевода, а также аногенитальных (венерических) бородавок и рецидивирующего респираторного папилломатоза [17].

Существенной особенностью ВПЧ является их возможность переключаться с инфекции непродуктивного типа к инфекции продуктивного типа и наоборот. В первом случае вирус реплицируется синхронно с клеткой и не приносит ей вреда. Во втором случае он быстро размножается и лизирует клетку, высвобождая массу новых вирионов, способных инфицировать другие клетки (Tarkowski T. et al., 2004).

ВПЧ могут оказывать различное действие на слизистую. Так, проявлением продуктивного воздействия являются папилломы и кондиломы, а результатом трансформирующего действия могут быть внутриэпителиальные поражения (дисплазия, инвазивный рак) (Гайдуков С. Н. и др., 2004).

ВПЧ относится к высококонтагиозным мукозотропным и дерматотропным вирусам, передаваемым от человека к человеку при оральном, генитальном и анальном половых контактах, а также контактно-бытовым и вертикальным путями. Инфицирование взрослых лиц происходит половым путем (вагинальные, анальные, оральные половые контакты), детей — трансплацентарным (редко), перинатальным и половым путями. Возможность аутоинокуляции и передачи ВПЧ через бытовые предметы остается недостаточно изученной [17]. Передача ВПЧ во время родоразрешения через естественные родовые пути происходит путем аспирации вагинального содержимого, что может привести к возникновению респираторного (ларенгиального) папилломатоза у детей и кожных поражений у младенцев.

При этом инфекция в течение многих лет может персистировать в клетках слизистой оболочки рта ребенка и являться причиной рецидивирующего респираторного папилломатоза гортани. Описаны случаи респираторного папилломатоза гортани у детей, рожденных путем кесарева сечения, что свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи инфекции [1,17,18].

Для некоторых заболеваний (бородавки) возможен контактно-бытовой путь передачи инфекции, в результате возможности вирусов сохраняться определенное время в отшелушенных клетках кожи, реализуемый при наличии микроповреждений эпителия [18]. Описано инфицирование через хирургический инструментарий. Допускается инфицирование ВПЧ медперсонала во время лазерной деструкции бородавок, при вдыхании образующегося дыма [21].

Возникновение и формирование ВПЧ-ассоциированной, как и другой инфекционной патологии, тяжесть ее течения и возможный исход напрямую зависят от иммунного статуса (общего и местного) и способности организма к реагированию на наличие патогена, а также от локализации очагов поражения, вирусной нагрузки, степени и характера контакта. Инфицированию способствует наличие микротравм и воспалительных процессов на кожных покровах и слизистых оболочках.

В клетках базального слоя вирус может находиться длительное время в латентном состоянии. При наличии благоприятных факторов начинается процесс репликации вирусов папилломы человека в эпителии, что приводит к нарушению дифференцировки клеток и формированию морфологически измененных тканей.

Взаимодействие ВПЧ и иммунной системы человека отличается разнонаправленным характером. С одной стороны клеточное звено иммунитета оказывает блокирующее воздействие на персистенцию вируса и в некоторых случаях спонтанный регресс поражений [22]. С другой стороны, благодаря иммуносупрессивным свойствам вирусных белков, обуславливающих

угнетение Th1 звена клеточного иммунитета и сдвиг баланса в сторону Th2 – иммунной реакции, ВПЧ приобрел феномен ускользания от иммунологической защиты [23]. ВПЧ блокирует определенные звенья иммунитета и проявляет устойчивость к TNF- опосредованному ингибированию пролиферации, что связано со значительным снижением экспрессии TNF-рецепторов [24-26]. Доказано также, что за счет способности избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых интерфероном, белок Е7 ВПЧ нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность интерферона- $\alpha 2$. Такие многосторонние механизмы взаимодействия с иммунной системой способствуют выживаемости и длительной персистенции вируса с высоким риском развития как ВПЧ- ассоциированной патологии, так и ее осложнений, особенно при наличии триггерных факторов [27,8].

Инкубационный период может длиться от несколько месяцев до нескольких лет. Латентное течение является характерным для папилломавирусной инфекции. При полноценной иммунной сопротивляемости организма самопроизвольная элиминация ВПЧ происходит в течение 2 лет у 90% инфицированных лиц [28]. Однако в других ситуациях нередко формируется ВПЧ-ассоциированная патология. Воздействие различных экзогенных и эндогенных факторов приводит к усиленному размножению вируса, при этом процесс переходит из скрытой (латентной) в стадию продуктивной инфекции, при которой развиваются клинические проявления заболевания.

Высокая распространенность ВПЧ-ассоциированной патологии полости рта в виде доброкачественных и злокачественных образований с регистрацией широкого спектра генотипов вируса отмечается во многих исследованиях [29-32]. Клинически инфекции с генотипами низкого риска проявляются в виде доброкачественных образований таких как, плоскоклеточная папиллома, остроконечная кондилома, обыкновенная бородавка или мультифокальная эпителиальная гиперплазия [33]. Распространенность ВПЧ при потенциально злокачественных заболеваниях (ПЗЗ) полости рта составляет 22,5%. Наиболее

распространенным генотипом, выделенным из субклинической инфекции, является ВПЧ-16 [29, 31, 32]. Высокодифференцированный рак слизистой дна полости рта и языка чаще встречается у ВПЧ-положительных больных (52,77%), чем у ВПЧ-отрицательных (32,81%) [30]. При этом важно понимать, что инфицирование папилломавирусом слизистой ротовой полости, это не только риск развития ВПЧ-ассоциированной патологии полости рта, ее осложнений, но и ожидаемо высокий риск формирования респираторного папилломатоза, что требует особой настороженности в плане ведения таких пациентов [8].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации ВПЧ-ассоциированной патологии не существует.

По основным клиническим проявлениям [15]:

I. Кондиломы

1. Экзофитная форма - остроконечная кондилома
2. Эндофитная форма - плоские, инвертирующие, (инвертированные, интраэпителиальные), атипические
3. Гигантская кондилома Бушке – Левенштейна

II. Бородавки (кожные папилломы)

- простые (вульгарные) бородавки
- подногтевые бородавки
- подошвенные бородавки
- мозаичные бородавки
- юношеские бородавки
- плоские бородавки
- ародигитальные бородавки (филиформный апиломатоз)

III. Папилломатоз гортани — ювенильный папилломатоз гортани (веррукозный ларингит)

По расположению:

I. Кожные (HPV cutaneous)

II. Слизистые (HPV mucosal)

— низкого онкогенного риска

— высокого онкогенного риска

По течению:

1. Манифестная (клиническая) форма
2. Субклиническая форма
3. Латентная форма

Выделяют интраэпителиальные неоплазии различных степеней тяжести.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обладая высокой специфичностью, различные типы ВПЧ вызывают различные поражения кожи и слизистых (таб.1) [9,15,18].

Все проявления ВПЧ-инфекции разделяются на:

- **клиническую** (видимые невооруженным глазом). Клиническая (продуктивная) форма характеризуется появлением бородавок или папиллом. Лабораторными методами выявляется ДНК вируса. При гистологическом исследовании определяются явления гиперкератоза [34];

- **субклиническую** (невидимые невооруженным глазом, выявляются только при цитологическом, кольпоскопическом и гистологическом исследовании в результате обнаружение характерных маркеров и картины атипической зоны трансформации, определении ДНК вируса); Субклинические формы протекают бессимптомно.

- **латентную** (отсутствуют клинические, морфологические и гистологические изменения при обнаружении ДНК ВПЧ) формы. Латентное течение папилломавирусной инфекции определяется как персистенция ВПЧ в базальном слое эпителия. При этом вирус находится в эписомальной форме и не приводит к патологическим изменениям в клетках [18].

Как отмечалось выше, при различной локализации патологического процесса определяются разные типы вируса (таб. 1).

Таблица 1. Типы ВПЧ, обнаруженные при различных поражениях кожи и слизистых оболочек

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	ВПЧ ТИПЫ
КОЖНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ	
Подошвенные бородавки	1,2,4
Обычные бородавки	1-4,7,10,26,27,29,41,48,57,60,63,65,75,78
Плоские бородавки	3,5,10,28,49
Бородавки Бюдчера	7
Бородавчатая эпидермодисплазия	5,8-10,12,14,15,17,19-25,36,39,40,47
Верруциформная эпидермодисплазия Левандовского-Лютца	3,5,8,9,12,14,15,17,19в,25,36в,38,46,47,49,50
Небородавчатые кожные поражения	37,38
Фокальная гиперплазия эпителия (Болезнь Хека)	13,32
Болезнь Боуэна	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68
Карцинома	5,8,14,17,20,47
ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТЫХ ГЕНИТАЛИЙ	
Condylomata accuminata	6,11,30,31,33,35,39,40,42-45, 51,52,54,55,58,59,61,64,68,79
Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна	6,11
Некондилломатозные поражения	43,51,52,55-59,64,67,69,70
Карцинома	16,18,31,33,35,39,45,51,52,54,56,66,68
ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК НЕ ГЕНИТАЛИЙ	
Папиллома Гортани	6,11,30
Карцинома миндалин	16,33
Карцинома шеи, языка	2,6,11,16,18,30
Простая бородавка полости рта (бородавка обыкновенная или вульгарная)	1, 2, 4, 6, 7, 11, 16, 57
Остроконечная кондилома полости рта	2, 6, 11. 16, 18

Очаговая эпителиальная гиперплазия слизистой оболочки рта (Болезнь Хека)	1,6,11,13, 32
--	---------------

Официальная статистика регистрирует в мире ежегодно 10 млн случаев рака, причем 30% злокачественных опухолей являются вирусозависимыми, т. е. новообразования имеют повышенный или высокий риск развития онкопатологии в присутствии в организме вирусных инфекций [9,15].

Клинические проявления *ВПЧ-инфекции челюстно-лицевой области* разнообразны. Наиболее типичными и распространенными элементами являются бородавки в виде вульгарных, плоских или остроконечных кондиломы. Встречаются как одиночные, так и множественные образования.

Простая бородавка. Код по МКБ-10 - B07.XO

Этот вид бородавок может быть в виде:

Вульгарные бородавки: папилломатозные папулы (узелки) диаметром 0,2-0,8 см, с гиперкератозом на поверхности, безболезненные при пальпации. (рисунок 1).

Нитевидные бородавки – вариант вульгарных бородавок при локализации на коже лица в периоральной и периорбитальной областях, преддверии носа, характеризуются тонкими роговыми выростами

Плоские бородавки: безболезненные мелкие множественные папулы диаметром 2-4 мм, гиперпигментированные или цвета неизменной кожи, плоской формы (рисунки 2, 3).

В полости рта бородавки могут локализоваться на слизистой оболочке губ, неба, десны, передней части языка. Как правило, это единичные, размером 2-4 мм, четко ограниченные, плотные, безболезненные, возвышающиеся узелки телесного, бурого или серого цвета, шероховатого, иногда бугристого вида, с мелкозернистой поверхностью. Они могут существовать от нескольких месяцев до нескольких лет.

Рисунок 1. Вульгарная бородавка красной каймы губ



Рисунок 2. Плоские бородавки на красной кайме губ



Рисунок 3. Плоские бородавки и остроконечны кондиломы на слизистой оболочке спинки языка



Остроконечные кондиломы. Код по МКБ-10 - B07.X1 чаще встречаются на слизистой губ или полости рта и представлены в форме мелких безболезненных опухолевидных, дольчатых мягких выростов в виде тонких сосочков, петушиного гребня с типичным «пестрым» и/или петлеобразным рисунком, образований с неровной поверхностью, напоминающих цветную капусту. Цвет кондилом может быть физиологическим, слегка гиперемизированным, красноватым, серовато-белым. Локализуются они на красной кайме губ, в области углов рта (чаще на границе губ и кожи). Отличаются быстрым ростом (от 1 до 3 см). (рисунки 4 - 12).

Рисунок 4. Остроконечные кондиломы на слизистой оболочке языка



Рисунок 5. Остроконечная кондилома по форме «цветной капусты» на мягком небе



Рисунок 6. Мелкие остроконечные кондиломы на спинке языка



Рисунок 7. Остроконечные кондиломы на слизистой оболочке маргинальной десны и десневого сосочка.



Рисунок 8 . Остроконечные кондиломы на красной кайме губ



Рисунок 9. Остроконечные кондиломы на коже приротовой области, красной кайме и слизистой оболочке губ у ребенка



Рисунок 10. Остроконечные кондиломы на слизистой оболочке языка



Рисунок 11. Остроконечные кондиломы на слизистой оболочке твердого
неба



Рисунок 12. Плоские бородавки и остроконечные кондиломы на слизистой оболочке щеки



Очаговая эпителиальная гиперплазия слизистой оболочки рта (Болезнь Хека). Код по МКБ-10 - B07.X2 – редко встречаемая патология.

Клиническая картина характеризуется наличием множественных безболезненных округлых, мягких папул и узлов бледно-розовой или белесоватой окраски, возвышающихся над поверхностью слизистой, с гладкой или папиллярной поверхностью, размерами от 0,3 до 1 см. Папулы могут сливаться, наплывать друг на друга, образуя неровные бляшки, напоминающие булыжную мостовую. Чаще они локализуются на губной и щечной поверхности слизистой, реже на боковой поверхности языка, иногда на нёбе или на десне [40] (рисунки 13-15).

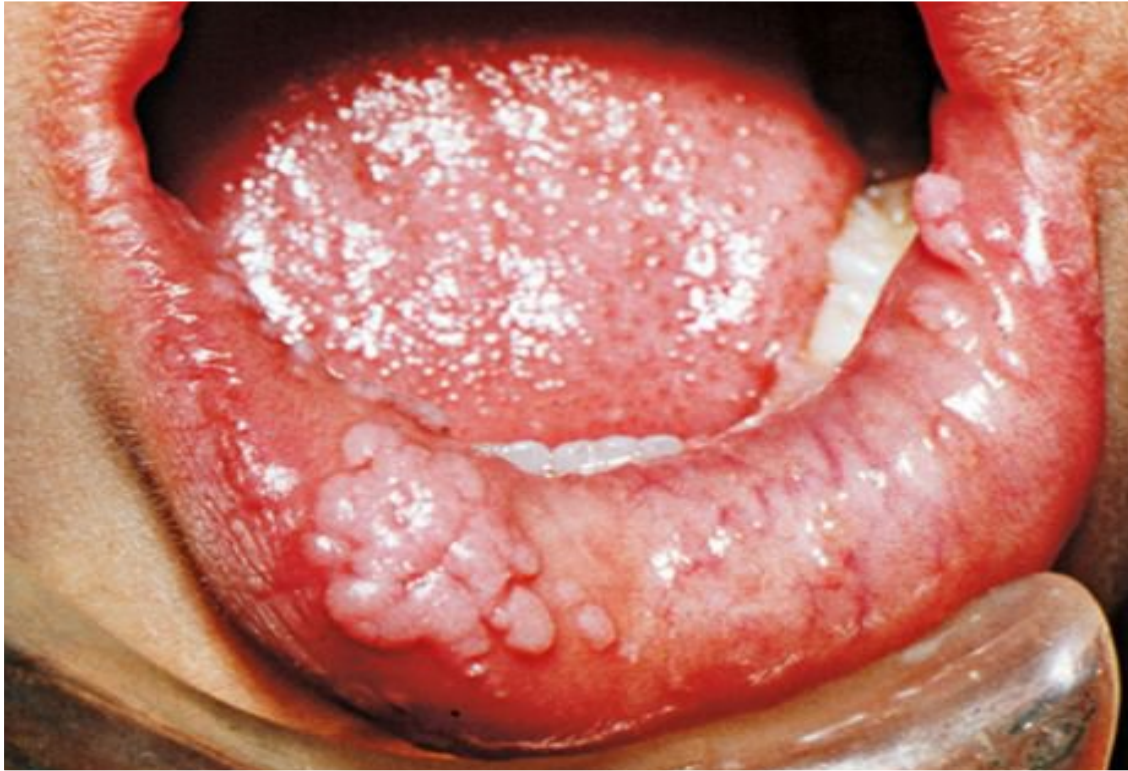
Рисунок 13. Очаговая эпителиальная гиперплазия (болезнь Хека). Множественные безболезненные мягкие возвышающиеся образования на слизистой оболочке рта [40].



Рисунок 14. Множественные возвышающиеся образования на слизистой оболочке губ и щек (болезнь Хека).



Рисунок 15. Множественные образования, возвышающиеся на слизистой оболочке нижней губы и углов рта (болезнь Хека).



ДИАГНОСТИКА

В диагностике ВПЧ-ассоциированной патологии челюстно-лицевой области возможны сложности, что связано с нередким отсутствием субъективной симптоматики, с субклиническим течением заболевания и рядом других факторов.

Критерии установления диагноза/состояния [35]:

- 1) Данные жалоб (на наличие одиночных или множественных новообразований на коже или слизистой оболочке) и анамнеза (с выявлением факторов риска и факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения)
- 2) Данные физикального обследования и в ряде случаев дерматоскопического исследования
3. Результаты исследования молекулярно-биологическими методами
4. Результаты прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного материала при необходимости дифференциальной диагностики с другими заболеваниями кожи и слизистых оболочек и/или новообразованиями

кожи.

Лабораторные диагностические исследования

Для верификации диагноза могут использоваться *лабораторные исследования*:

исследование молекулярно-биологическими методами, позволяющими идентифицировать генотип ВПЧ, определять степень вирусной нагрузки и прогнозировать течение заболевания [17, 36];

цитологическое и морфологическое исследования, позволяющие исключить онкологическую патологию [17, 37].

Цитологическим маркером ВПЧ-инфекции является обнаружение койлоцитов. Койлоциты — клетки плоского эпителия поверхностного или промежуточного слоев, имеющие выраженную зону просветления вокруг ядра, так называемое «перинуклеарное гало». Его происхождение связано с частичным некрозом цитоплазмы околоядерной зоны в результате цитопатического действия. По периферии некротических участков концентрируются цитоплазматические фибриллы, что приводит к резкому ограничению перинуклеарной зоны. Начальные проявления поражения ВПЧ характеризуются наличием единичных вакуолей в перинуклеарной зоне. Некоторые авторы отмечают наличие так называемых «штампованных вакуолей» в койлоцитах, «баллонизацию цитоплазмы». Для ВПЧ-инфекции характерно обнаружение эпителиальных клеток с различной степенью ороговения и двухъядерных и многоядерных клеток. Кроме койлоцитарной атипии проявлением ВПЧ-инфекции является акантоз, пролиферация базальных клеток, метаплазия, гипер-, пара-, дискератоз поверхностных слоев эпителия, наличие митозов. Однако нетипичная картина мазков из цервикального канала возможна у женщин с ВПЧ-инфекцией, получающих гормональную заместительную терапию в климактерическом периоде.

Невероятно трудно, а иногда и невозможно проводить цитологический анализ на фоне сопутствующей инфекционной патологии. Таким образом,

цитологическое исследование является недорогим и сравнительно простым методом диагностики, но недостаточно точным и специфичным [9,16].

Рекомендовано проведение патолого-анатомического исследования биопсийного материала при необходимости дифференциальной диагностики с другими заболеваниями кожи и/или слизистых оболочек [17].

Гистологический метод имеет решающее значение [9]. Он позволяет выявить койлоцитарную реакцию, оценить степень и характер поражения различных слоев эпителия, уточнить форму заболевания. Как правило, при поражениях, связанных только с ВПЧ, отмечается выраженный акантоз с менее характерным дискариозом, чем при дисплазии с сопутствующей инфекцией, когда выраженность койлоцитарной атипии при нарастании диспластических процессов уменьшается. В случае озлокачествления появляются следующие признаки: плеоморфизм, анаплазия клеточных элементов, появление незрелых эпителиоцитов с классическими признаками малигнизации (базофилией, увеличением ядра, содержанием атипичного хроматина). Обнаружены специфические морфологические изменения при бовеноидном папулезе: в этом случае отмечается гиперпаракератоз, гранулез, вакуолизация кератиноцитов в сочетании с акантозом, воспалительными инфильтратами в дерме. В эпидермисе наблюдаются признаки атипии, патологические митозы и кератиноциты с гиперхромными ядрами. В эпителиальных клетках и меланофагах сосочков дермы находится пигмент меланин.

Морфологическая диагностика становится более специфичной и информативной при использовании иммунохимического метода исследования, при котором возможно обнаружение антигенов ВПЧ в тканях.

Широко используются молекулярные методы диагностики ВПЧ. С помощью чувствительного метода ПЦР возможно выявление и типирование ВПЧ. В качестве материала для исследования используются: отделяемое или смывы со слизистых ротовой полости, ануса, гениталий и даже из эпидермиса.

Реакция транскрибционной амплификации NASBA-Real-time имеет преимущества для практики, так как позволяет определять клинически

значимую концентрацию вируса в ткани, что помогает врачу выбрать нужную тактику в данной ситуации.

Система двойной генной ловушки — используются РНК-пробы, комплементарные к полной геномной последовательности канцерогенных типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) и типов ВПЧ низкого риска (6, 11, 42, 43, 44).

Наиболее информативным, высокочувствительным (98,1%) и специфичным (85-90%) методом в настоящее время является выявление ДНК в окрашенных препаратах *in situ* с цитологическим контролем. Перспективной является мультипраймерная модификация ЦПР, позволяющая выявить из одной пробы несколько типов ВПЧ.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет обнаружить ДНК вируса на ранних этапах заболевания, а также при малом содержании её в исследуемом биологическом материале, что является особенностью этого метода. Принцип ПЦР основан на многократном увеличении числа копий специфичного для данного возбудителя участка ДНК. Он характеризуется высокими показателями диагностической чувствительности и специфичности, быстротой получения конечного результата и доступностью.

Для диагностики может использоваться разнообразный биологический материал, взятый у детей, взрослых лиц, людей с патологией иммунной системы, беременных женщин.

Метод является важным в диагностике острой формы инфекции, реактивации персистентной инфекции, носительстве вируса, а также при контроле эффективности проводимой противовирусной терапии.

По данным исследований, *количественное* содержание вируса в материале коррелирует со степенью неоплазии: чем выше вирусная нагрузка, тем выраженнее цитологические изменения в эпителии. При обследовании необходимо учитывать генотип вируса, наличие и степень цитологических и гистологических изменений в тканях, увеличение или снижение вирусной

нагрузки через несколько месяцев (6 месяцев и более) после предыдущего обследования.

В исследовании проводится определение ДНК ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска с идентификацией генотипа вируса.

Исследование методом ПЦР проводят для

- диагностики ВПЧ
- оценки риска развития новообразований, ассоциированных с ВПЧ
- контроля за эффективностью лечения предраковых заболеваний, ассоциированных с ВПЧ.
- мониторинга папиллома-вирусной инфекции и прогнозирования ее течения.

Результаты при обследовании могут быть:

- Количество ДНК ВПЧ не определяется при отсутствии вируса в исследуемом образце или его минимальном количестве – риск развития патологического процесса, связанного с ВПЧ, минимальный.
- Клинически малозначимая концентрация вируса (менее 10^3 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток) – минимальный риск развития дисплазии, транзиторное течение вирусного процесса.
- Клинически значимая концентрация вируса (более 10^3 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток) – хроническая инфекция с высоким риском развития дисплазии.
- Более 10^5 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток при установленном факте персистентного течения инфекции (ВПЧ выявляется более 1 года) – усиленная вирусная нагрузка, ассоциированная с повышенным риском тяжелой дисплазии.
- Снижение вирусной нагрузки в 10 раз за 6 месяцев – транзиторная инфекция.
- Рост вирусной нагрузки через 6 и более месяцев после лечения указывает на возможность рецидива.

Результат анализа должен интерпретироваться с учетом заключений цитологического и гистологического исследований.

Возможно одновременное заражение несколькими генотипами ВПЧ.

- **Рекомендовано** проведение серологического исследования на сифилис, вирусные гепатиты В и С, ВИЧ пациентам (определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови; определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови; определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) / ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2), которым планируется деструкция бородавок [17].

- Показана консультация врача-аллерголога-иммунолога при суммарной площади поражения кожи более 2 см² и/или рецидивирующем течении (диссеминации) после деструкции бородавок [17].

ПРИНЦИПЫ И ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ

При папилломавирусной инфекции, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния (ИДС), обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы. Известны особенности иммунного ответа организма человека в случае инфицирования вирусами папилломы. Вирусами папилломы не инфицируются антиген-презентирующие клетки (АПК), избегая тем самым прямого пути активации иммунитета. Ранние вирусные белки ВПЧ локализуются в основном в ядре инфицированных клеток, и у больных с ВПЧ-индуцированной дисплазией регистрируется очень слабый иммунный ответ на эти белки. В то же время ранние белки ВПЧ синтезируются активно и индуцируют процессы малигнизации инфицированных клеток.

Поздние гены ВПЧ содержат кодоны, которые очень редко используются млекопитающими. За счет этого синтез капсидных белков ВПЧ протекает медленно и в малых количествах, тормозя развитие противовирусного иммунитета. Таким образом, в процессе эволюции сложился механизм, при котором вирусная инфекция на молекулярном уровне защищается от системного воздействия иммунитета хозяина [9]. Дисбаланс иммунной системы обосновывает использование в комплексной терапии ПВИ иммунокорректирующих препаратов.

Поэтому, несмотря на различные существующие методы, лечение пациентов с ВПЧ-ассоциированной патологией продолжает оставаться довольно сложной задачей.

Для лечения вирусных бородавок применяют деструктивные методы терапии (химические, хирургическое лечение), но ни один из них полностью не устраняет риск рецидива, поскольку удаление разрастаний не означает элиминацию ВПЧ, вызвавшего развитие этих новообразований [17].

Консервативное лечение

- Для лечения детей и беременных используют физические методы деструкции, не вызывающие токсических и местных нежелательных реакций [17].

Методы являются приоритетными, однако, их эффективность составляет 50-80%, а вероятность развития рецидива после регенерации тканей остается весьма высокой.

При выборе метода терапии необходимо учитывать локализацию и площадь очагов поражения. Высокий риск рецидива отмечается при распространенных бородавках (площадью более 2 см²), при длительном существовании бородавок и прогрессирующем течении заболевания – появление новых и рост существующих элементов.

Проводят **послойную электрокоагуляцию** вирусных бородавок [17]. Для этого применяются электрохирургические аппараты, зарегистрированные

на территории Российской Федерации и разрешенные для медицинского применения.

Манипуляцию выполняют под местной инфильтрационной анестезией. Деструкции подлежат гиперкератотические наслоения и строма бородавки, включая эпидермальную часть и реактивно-измененные глубокие слои дермы. Тканевой детрит / струп удаляют марлевым тампоном, увлажненный водным раствором хлоргексидина или 0,9% раствором натрия хлорида. Участки латеральной гиперкогуляции тканей иссекают ножницами. Пациенту рекомендуется обрабатывать раневую поверхность растворами анилиновых красителей (бриллиантового зеленого, фукорцина), перманганата калия или средствами способствующие эпителизации ран 2-4 раза в сутки, избегать травмирования раны и контакта с водой, а также самостоятельного удаления струпа / корки до окончания процесса заживления.

Для лазерной деструкции вирусных бородавок. Используют полупроводниковый (диодный) лазер, углекислотный и эрбиевый лазеры зарегистрированные на территории Российской Федерации и разрешенные для медицинского применения.

Бородавки также удаляют послойно. Лазерную деструкцию проводят в импульсном режиме генерации квантового излучения (для профилактики глубокого коагуляционного некроза) под местной инфильтрационной анестезией. [17, 8]. аналогично, описанной выше. Показания и послеоперационный режим те же.

• Рекомендовано проведение высокочастотной радиоволновой деструкции вирусных бородавок с помощью аппаратов высокочастотной радиоволновой хирургии, зарегистрированных на территории Российской Федерации и разрешенных для медицинского применения [17].

• Не рекомендовано применение лазерных аппаратов реализующие принцип селективного фототермолиза (Nd:YAG-лазер, импульсный лазер на красителе) [17].

Импульсный лазер на красителе избирательно разрушает расширенные капилляры сосочков дермы. В рандомизированных клинических исследованиях из 37 пациентов не установлено заметных различий при лечении импульсным лазером на красителе и плацебо через 14 недель лечения.

- Выполняется **криодеструкция** вирусных бородавок [17]. Достоинством метода является возможность лечения обширных поражений, однако есть побочные эффекты – боль во время обработки, образования эрозий и язв.

Замораживание патологического образования производится с помощью жидкого азота аппаратной и ручной (метод «камыш» - ватный тампон на деревянном основании) криодеструкцией. Предварительно необходимо удалять поверхностные гиперкератотические наслоения. Охлажденный криозонд помещают перпендикулярно поверхности кожи и плотно прижимают к ней. Экспозиция составляет 1-5 мин, до появления криободка 1-2мм. При деструкции плоских и вульгарных бородавок применяется одноцикловой метод. Повторное криовоздействие проводят через 7-14 дней, общая длительность лечения не должна превышать 4 месяца [17].

- **При противопоказаниях к проведению и /или отказу от прямой деструкции** вирусных бородавок у взрослых пациентов (старше 18 лет) **проводят:**

- **фотодинамическую терапию** аминолевулиновой кислотой с последующей фототоактивацией [17]. Аминолевулиновая кислота (5-аминолевулиновая кислота, метиламинолевулинат) представляет собой фотосенсибилизатор, который вызывает фотоокисление аномальных клеток после активации соответствующим спектром излучения. Аминолевулиновая кислота наносится на бородавку с экспозицией 3-5 часов, после чего облучается источником света.

- **деструкцию** раствором селенистой кислоты в 90% 2,2-дихлорпропионовой кислоте [17].

- **деструктивную терапию** 1,5% раствором цинка хлорпропионата в 50% 2-хлорпропионовой кислоте [17].

Лечение осуществляют в амбулаторных условиях. Стандартная процедура выполняется однократно и не требует анестезии. Препарат наносят тонким деревянным шпателем или с помощью прилагаемого стеклянного капилляра на предварительно обезжиренную 70% этиловым спиртом поверхность образования. Обработку проводят несколькими нанесениями с интервалом в 1-2 мин до появления беловато-серого или сероватого окрашивания. Изменение окраски ткани происходит в течение 2-3 минут после нанесения препарата, при наличии выраженного гиперкератоза - в течение 5-7 мин. Одновременно происходит изменение консистенции новообразования на более плотную.

Доза препарата зависит от вида, размеров, плотности и степени выраженности гиперкератоза и может составлять от 0.02 мл до 0.2 мл. Максимальная суточная доза - 0.2 мл.

Вокруг новообразования после аппликации препарата наблюдается транзиторная полоска гиперемии и отека, которая бесследно исчезает через 24-48 ч после завершения процедуры. Каких-либо дополнительных лечебных мероприятий после аппликации препарата не требуется.

На следующий день после аппликации патологический очаг мумифицируется, приобретает темно-коричневый оттенок и резко уменьшается в размерах. Мумифицированные ткани отделяются только после полной эпителизации спонтанно через 2-3 недели. При крупных новообразованиях и новообразованиях с выраженным гиперкератозом в случае их неполного удаления возможно повторное нанесение препарата.

- **деструкцию раствором азотной, уксусной, щавелевой, молочной кислот и тригидрата нитрата меди** [17].

Раствор азотной, уксусной, щавелевой, молочной кислот и тригидрата нитрата меди предназначен только для наружного применения; процедура должна проводиться врачом или квалифицированным медицинским

персоналом под контролем врача. Перед процедурой область пораженного участка кожи обрабатывается этиловым спиртом или эфиром. Препарат наносится непосредственно на пораженный участок кожи. Для нанесения препарата на кожу используется специальный пластиковый аппликатор с острым и тупым концами, имеющийся в упаковке. В качестве альтернативного метода нанесения препарата используется прилагаемый стеклянный капилляр. Комбинированные поражения кожи площадью 2-3 см² также могут обрабатываться с помощью стеклянного капилляра. Необходимо наносить столько раствора, сколько его поглощает ткань пораженного участка кожи. В течение последующих 3-5 мин необходимо тщательно наблюдать за изменениями, происходящими на обрабатываемом участке: происходит обесцвечивание кожи с появлением характерного бледно-сероватого или желтоватого оттенка. Процедура должна повторяться до тех пор, пока не произойдет вышеуказанных изменений окраски кожи. При выраженном гиперкератозе его следует предварительно удалить. При наличии многочисленных очагов поражения кожи лечение должно проводиться в несколько этапов, с интервалом приблизительно в 4 недели. Во время каждой процедуры может быть обработано не более 2-3 очагов поражения суммарной площадью не более 2-3 см². В течение нескольких дней после проведения процедуры обработанный участок кожи приобретает темно-коричневый оттенок и высыхает с образованием струпа. В случае неудовлетворительной мумификации патологически измененной ткани можно провести повторную процедуру через несколько дней. Нельзя удалять струп соскабливанием или использованием механических средств. Струп должен отпасть спонтанно, иначе возможно нарушение процессов заживления тканей и образование рубцов [17].

- применение фенол+трикрезола.

Фенол+трикрезол предназначен только для наружного применения. Препарат наносят точно на обрабатываемый участок небольшой тонкой деревянной палочкой, не допуская попадания его на соседние здоровые участки

кожи и слизистые оболочки. На нитевидные бородавки **фенол+трикрезол** наносят однократно. Небольшие бородавки (размером 2-3 мм) смазывают препаратом 3-4 раза, делая перерывы для подсыхания нанесенной жидкости.

При необходимости многократного нанесения препарата во избежание ожога окружающей кожи целесообразно смазать ее цинковой пастой. Паста удаляется сухим марлевым тампоном после подсыхания последней порции раствора фенола+трикрезола. Повторную обработку при необходимости проводят через 6-8 дней после отпадения корочки. Допускается проведение 4-5 процедур.

При электрохирургической, лазерной (диодные и углекислотные лазерные аппараты) и радиоволновой деструкции вирусных бородавок выполняют инфильтрационную анестезию, с предварительным анализом аллергологического анамнеза, применяют местные анестетики: 2% раствор лидокаина, 4% артикаина/эпинефрина или 3% мепивакаина и др. [17].

Объем вводимого препарата определяется достижением необходимого уровня обезболивания и допустимой дозировкой анестетика, в соответствии с инструкцией по применению конкретного лекарственного препарата для медицинского применения.

Однако, эффективность различных методов составляет 50-80%, с высоким риском развития рецидива после регенерации тканей. Вероятно, это связано с особенностями жизненного цикла вируса, ДНК которого могут выявляться на расстоянии до 1 см от видимых границ опухоли и удаление разрастаний без санации клеток базального слоя, где происходит репликация ДНК ВПЧ, малоэффективны, а также иммунодефицитным состоянием, регистрирующимся при длительной персистенции вируса и рецидивирующим течением инфекционного процесса [38].

Способность к персистенции ВПЧ в организме человека и формирование вторичного иммунодефицита делает целесообразным включение в комплекс лечения больных препаратов, нарушающих репликацию вируса и улучшающих регенерацию. Согласно, многим исследованиям наиболее

эффективным методом лечения ВПЧ-индуцированных новообразований кожи является комбинированный, сочетающий одновременное либо поэтапное применение местного деструктивного воздействия и системного использования противовирусных и иммунопротективных средств [27, 33, 39].

В выборе алгоритма ведения пациентов с ВПЧ-ассоциированной патологией, характеризующейся хроническим, рецидивирующим течением либо распространенным процессом особенно с одновременным поражением различных анатомических зон, должны учитываться патогенетические механизмы взаимодействия вируса и иммунной системы организма, достоверно влияющие на исход заболевания, с включением комбинации метода деструкции очага поражения и назначения (системно и/или местно) препаратов с противовирусной и иммуномодулирующей активностью [8,16]:

~ **интерферон-альфа-2b** – по 1 суппозиторию 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 суток. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена; в зависимости от клинических ситуаций также могут использоваться суппозитории по 1 000 000 и 3 000 000 МЕ 1 раз в сутки.

При распространенных бородавках (площадью более 2 см²), при длительной персистенции бородавок и прогрессирующем течении заболевания **рекомендовано** внутриочаговое введение рекомбинантного интерферона альфа-2b взрослым пациентам с высоким риском рецидива вирусных бородавок [17].

Внутриочаговое (внутрикожное) введение рекомбинантного интерферона альфа-2b может применяться как самостоятельная методика лечения или в составе комплексной терапии вирусных бородавок (перед деструктивной терапией). Внутриочаговые (внутрикожные) инъекции препарата в дозе 1-3 Млн. МЕ в объеме 0,5-1,0 мл ежедневно или через день, 10-20 инъекций на курс.

инозин пранобекс - 50 мг/кг массы тела перорально в 3-4 приема в сутки в течение 14-28 дней

~ **интерферон гамма -500000 МЕ** подкожно 1 раз в сутки через день, на курс 5 инъекций

~ **картофеля побегов сумма полисахаридов** в виде внутривенных инъекций или ректальных суппозиториях трехкратно с интервалом 48 ч и двукратно с интервалом 72 ч.

Для местного медикаментозного лечения используются противовирусные средства в сочетании с препаратами цитотоксического действия.

Есть рекомендации по применению 3% оксолиновой или теброфеновой мази, обладающей вируцидной активностью. Их наносят на очаги поражения 2-3 раза в день в течение от 2 недель до 2 месяцев.

Назначают также мази с ИФН-а 2 (виферон), бромнафтохиноном, спрей с аммония глицирризинатом, крем с 5% имихимодом и др.

Из препаратов, обладающих цитосатической активностью чаще всего применяют фитопрепараты, такие как подофиллин (podophyllin). Подофиллин - смола, полученная из растений, оказывающая цитотоксическое действие, подавляет пролиферативные процессы в тканях и тормозит развитие папиллом.

Подофиллотоксин (podophyllotoxin) — наиболее активное вещество в составе подофиллина. Обычно используют на кожу 10—25% раствор в амбулаторных условиях 1—2 раза в неделю на протяжении не более 5 недель; на слизистую оболочку - 0,5% раствор или гель подофиллотоксина, подофиллин, (колдилиин).

Препарат Кондилиин содержит подофиллотоксин, наносится строго на каждую кондилому 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 3 дней, 4 дня перерыв. Лечение продолжается до исчезновения кондилом.

В традиционной медицине используют сок и настойку чистотела большого в виде аппликаций (можно с глицерином в соотношении 1:1), можно в сочетании с приемом внутрь по 30-40 капель на $\frac{1}{4}$ стакана воды.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика вирусных бородавок предполагает соблюдение правил личной гигиены.

У больных после удаления вирусных бородавок проводят меры вторичной профилактики, которая включает деструкцию всех бородавок, расположенных в одной анатомической области, для исключения аутоинокуляции ВПЧ, асептическое ведение ран и соблюдение правил личной гигиены [17].

Тестовые задания**1. ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВПЧ:**

- 1) **контактно-бытовой, половой, перинатальный, трансплацентарный**
- 2) половой контакт, воздушно-капельный, перинатальный, трансплацентарный
- 3) перинатальный, трансплацентарный, половой
- 4) воздушно-капельный, контактно-бытовой, половой, перинатальный, трансплацентарный

2. ТИПЫ ВПЧ «ВЫСОКОГО» ОНКОГЕННОГО РИСКА

- 1) **16, 18, 31, 33;**
- 2) 43, 44;
- 3) 6, 11;
- 4) 16, 18.

3. ТИПЫ ВПЧ «НИЗКОГО» ОНКОГЕННОГО РИСКА

- 1) **6, 11, 43, 44;**
- 2) 1, 2, 3, 6
- 3) 31, 33;
- 4) 16, 18.

4. КОЙЛОЦИТЫ – ЭТО КЛЕТКИ

- 1) переходного эпителия;
- 2) многослойного кубического эпителия;
- 3) **многослойного плоского эпителия;**
- 4) простого плоского эпителия.

5. КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

- 1) **зуд, жжение, болезненность в полости рта**
- 2) творожистый налет
- 3) одиночные или множественные безболезненные образования в виде папул, папиллом на кожных покровах лица и слизистой оболочке рта

4) болезненные трещины и кровоточивость кожных покровов и слизистой оболочки рта в местах поражения;

6. У БОЛЬНЫХ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ СБОР АНАМНЕЗА ПОМОГАЕТ ОПРЕДЕЛИТЬ

1) степень поражения;

2) тенденцию к прогрессированию и клинической трансформации образований, давность возникновения образований

3) методы деструкции высыпаний в анамнезе;

4) частоту рецидивов, время последнего рецидива заболевания;

7. ВИД ВПЧ-ТЕСТА, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1) ПЦР и ПЦР в реальном времени;

2) посев мазка на питательную среду

3) тест двойного гибридного захвата (Hybrid Capture II - HC2);

4) микроскопия мазка-отпечатка ;

8. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПВИ ЧЛО ДИАГНОСТИРУЮТ ПРИ:

1) клиническом обследовании пациента, гистологическом исследовании, определении ДНК вируса

2) ультразвуковом исследовании;

3) цитологическом и гистологическом исследовании, определении ДНК вируса

4) клинико-визуальном методе

9. СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПВИ ЧЛО ДИАГНОСТИРУЮТ ПРИ

1) клиническом обследовании пациента;

2) ультразвуковом исследовании;

3) цитологическом и гистологическом исследовании, определении ДНК вируса;

4) клинико-визуальном методе.

10. ЛАТЕНТНАЯ ФОРМА ПВИ ЧЛО ДИАГНОСТИРУЮТ ПРИ

1) обнаружении ДНК ВПЧ

- 2) ультразвуковом исследовании;
- 3) цитологическом и гистологическом исследовании;
- 4) клинико-визуальном методе

11. СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПВИ ЧЛО ПРОТЕКАЮТ

1) бессимптомно

- 2) с незначительными клиническими проявлениями
- 3) с выраженными клиническими проявлениями
- 4) с частыми рецидивами

12. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПОЯВЛЕНИЯ ВПЧ ЧЛО

- 1) дисплазия;
- 2) кандидоз;
- 3) простые бородавки и остроконечные кондиломы;
- 4) папилломатоз.

13. ПРЕПАРАТ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ:

- 1) нистатин
 - 2) дибазол
 - 3) трихопол
-
- 4) ацикловир

14. ПО ПОКАЗАНИЯМ ИНТЕРФЕРОН-АЛЬФА-2В ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИМЕНЯЮТ ПО СХЕМЕ

- 1) ректально по 1 суппозиторию (500 000 МЕ) 2 раза в сутки в течение 10 дней;
 - 2) подкожно 1 раз в сутки через день, на курс 5 инъекций;
 - 3) ректально по 1 суппозиторию 3 раза в сутки в течение 10 дней;
 - 4) перорально по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 14-28 дней.
-

15. ДЛЯ МЕСТНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПВИ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ:

- 1) противовирусные средства в сочетании с препаратами цитотоксического действия;

- 2) обезболивающие средства и противомикробные препараты;
 - 3) противовоспалительные препараты;
 - 4) обезболивающие и противовирусные средства
-

ПРИЛОЖЕНИЕ

Пример бланка с результатами анализов на ВПЧ

Пол:

Возраст:

ИНЗ:

Дата взятия образца:

Дата поступления образца:

Врач:

Дата печати результата:

Расшифровка анализа на ВПЧ

Исследование	Результат	Единицы	Референсные значения	Комментарий
Контроль взятия материала	7.4	Ig	≥ 4	КВМ - это контроль взятия материала, оценивает количество эпителиальных клеток в образце.
ДНК ВПЧ 68 типа	НЕ ОБНАР			
ДНК ВПЧ 56 типа	НЕ ОБНАР			
ДНК ВПЧ 58 типа	ОБНАРУЖ			
ДНК ВПЧ 59 типа	НЕ ОБНАР			
ДНК ВПЧ 66 типа	ОБНАРУЖ			
ДНК ВПЧ 18 типа	НЕ ОБНАР			
ДНК ВПЧ 31 типа	НЕ ОБНАР			
ДНК ВПЧ 33 типа	НЕ ОБНАР			
ДНК ВПЧ 35 типа	НЕ ОБНАР			
ДНК ВПЧ 39 типа	НЕ ОБНАР			
ДНК ВПЧ 45 типа	НЕ ОБНАР			
ДНК ВПЧ 51 типа	НЕ ОБНАР			
ДНК ВПЧ 52 типа	НЕ ОБНАР			
ДНК ВПЧ 16 типа	ОБНАРУЖ			

Абсолютная вирусная нагрузка – это количество вируса, обнаруженного в образце. Если ВПЧ отсутствует или его концентрация не превышает клинически значимую, в бланке ставится «вирус отсутствует» или «не обнаружен». Такая запись не означает, что вируса нет вообще в организме. Это маловероятно, поскольку папилломавирус встречается у 80% населения. Просто его концентрация недостаточна для развития заболевания.

Если абсолютное содержание ВПЧ превышает значимое, на проставленном штамме вируса указывается его концентрация (вирусная нагрузка). Чем она выше, тем хуже результат.

Чем выше концентрация вируса в мазке, тем существеннее риск возникновения болезней, вызванных папилломавирусом – бородавок,

кондилом, папиллом, папилломатоза дыхательных путей, злокачественных опухолей.

В бланке указывается показатель KBM – контроль взятия материала, характеризующий его качество. Нормальный показатель KBM должен быть не менее 4. Его уменьшение говорит о нехватке нормального объема ДНК, необходимого для проведения исследования. При низком KBM проводится повторное взятие материала.

Относительная нагрузка – отношение вирусной нагрузки к KBM.,
Результат расшифровки показателя

Относительная нагрузка	Расшифровка
«не выявлено»	Вирус в организме не обнаружен или его концентрация невелика
Отрицательный показатель	Количество вируса гораздо меньше числа здоровых клеток. Возбудитель находится в «спящем» состоянии или его концентрация снижается
Положительный показатель	Распространение инфекции или ее рецидив после лечения. Это плохой результат анализа на ВПЧ

Список литературы:

1. Ключникова, О. Н. Герпетическая инфекция у детей: учебное пособие / О. Н. Ключникова. - Иркутск: ИГМУ, 2019; 51.
2. Юнусова Д.Р., Силантьева Е.Н., Юнусова Е.И. Простой герпес — «непростая» междисциплинарная проблема. Клинический случай. Стоматология. 2021;100(5):66–71.
3. Николаева И.Н., Маркова Г.Б., Фролова О.А., Дарсигова З.Т. Сравнительная характеристика применения противовирусных препаратов в местной терапии хронического рецидивирующего герпеса. Российская стоматология. 2022; 2: 62-63
4. Львова И.И. Дерюшева А.В., Леготина Н.С., Сидор Е.В. Клинико-лабораторные особенности герпесвирусной инфекции 6 типа у иммунокомпрометированных детей, наблюдавшихся в детском поликлинике. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013;4:35-39.
5. Долгих Т.И., Минакова Е.Ю., Сербаев Д.А. Герпесвирусные инфекции: стратегия диагностики. Лабораторная диагностика. 2014;5:4-7.
6. Караков К.Г., Гандылян К.С., Безроднова С.М., Шацкая Н.В., Еременко А.В., Хачатурян Э.Э. Инфекционные заболевания в практике врача-стоматолога. Ереван. 2015;204.
7. Дюдюн А.Д. Общие принципы диагностики и лечения больных герпесвирусной инфекцией (клиническая лекция). Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2016;1(4):118-155.
8. Юнусова Е.И., Силантьева Е.Н., Рувинская Г.Р., Кабирова А.С., Капралова Н.Г. ВПЧ-ассоциированная патология слизистой оболочки рта и аногенитальной области. (Опыт применения комбинированной терапии). Стоматология. 2023;102(3):16-22. <https://doi.org/10.17116/stomat202310203116>
9. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р., Ермоленко Е.И., Москвин И.И. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей. Санкт-Петербург- Великий Новгород. 2007. 64 с.

10. Хлебников А.Н., Селезнева Е.В., Дорохина О.В. Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. - № 1. - С. 122-128.
11. Manykin A.A. Papillomavirus/ Medical virology under editions Lvova D.K. – 2008. – P.269-276.
12. Богатырева И.И. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. Лечащий врач. – 2001. - №4. – С.42-49.
13. Кунгуров Н.В., Кузнецова Ю.Н., Горбунов А.П., Толстая А.И. Комбинированный метод лечения ладонно-подошвенных бородавок. Журнал Фармакотерапия в дерматовенерологии. – 2011. - № 2. – С.62-69.
14. Молочков А.В., Хлебникова А.Н., Лавров Д.В., Гуреева М.А. Генитальная папилломавирусная инфекция. Учебное пособие. – 2010. – 10 с.
15. Данилова О.В., Юнусова Е.И. Тактика ведения папилломавирусных поражений гениталий. Учебное пособие для врачей. Казань. – 2012. – 30 с.
16. Юнусова Е.И., Данилова О.В., Юсупова Л.А., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта. Учебное пособие для врачей - Казань: ИД «МеДДоК», 2023.- 42 с.
17. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2024.
18. Семенов Д.М., Данько С.Н., Дмитраченко Т.И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). Учебно-методическое пособие. М-во здравоохранение Респ. Беларусь, Витибск. Гос. мед. ун-т. - Санкт-Петербург: Диалект. – 2008. – 84 с.
19. Smith YR., Haefner HK., Lieberman RW., Quint EH. Comparison of microscopic examination and human papillomavirus DNA subtyping in vulvar lesions of premenarchal girls \ J Pediatr Adolesc Gynecol 2001 May; 14(2):81-4.
20. Peng P., Weng X., Gu Z. Detection of the asymptomatic infection by human papillomavirus in pregnant women and neonates \ Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2000 Sep; 35 (9): 523-6.

21. Ван Круг., Лейси Д., Гросс Г. и др. Европейский курс по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ: рекомендации для врачей общей практики по диагностике и лечению аногенитальных бородавок // ЗППП. – 2001.

22. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Регрессия генитальных кондилом и цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени на фоне иммунотерапии (клиническое наблюдение). РМЖ. Мать и дитя. 2020. №2. С.100-104.

23. Cobos C, Figueroe JA, MranddaL et al. The role of human papilloma virus (HPV) infection in non-anogenital cancer and the promise of immunotherapy a review. Int Rev Immunol. 2014 Oct;33(5):383-401. <https://doi.org/10.3109/08830185.2014.911857>

24. Рахматуллина М.Р., Нечаева И.А., Шалва Марди. Опыт деструктивной терапии аногенитальных бородавок. Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. - №5. – С.96-101. 25. Tavares M.C., de Lima Junior S.F., Coelho A.V. et al. Ann Hum Biol 2015 Jun; 16; 1-8.

26. Prabhavathy D., Subramanian C.K., Karunagaran D. Re-expression of HPV16 E2 in SiHa (human cervical cancer) cell potentiates NF-kB activation induced by TNF- α concurrently increasing senescence and survival. Biosci Rep 2015 Feb; 25; 35 (1). <https://doi.org/10.1042/bsr20140160>

27. Юнусова Е.И., Данилова О.В., Юсупова Л.А., Мавлютова Г.И., Гараева З.Ш. Папилломавирусная инфекция и беременность. Особенности диагностики и тактики ведения // Лечащий врач. - 2018. - №. 5. - С.56-59.

28. Gilson RJ, Ross J, Maw R, Rowen D, Sonnex C, Lacey CJ. A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled study of cryotherapy versus cryotherapy and podophyllotoxin cream as treatment for external anogenital warts. Sex Transm Inf 2009;85:514-9

29. Pringle GA. The role of human papillomavirus in oral disease. The role of human papillomavirus in oral disease. Dent Clin North Am. 2014; 58(2):385-99. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.008>.

30. Папко С. В., Кокоев В. Г., Панов В. В. и другие. Плоскоклеточный рак слизистой дна полости рта и языка, ассоциированный с вирусами Эпштейна-Барр и папилломы человека // Военно-медицинский журнал. 2017; 338 (5):72-74. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29108230>.

31. Михалев Д. Е., Байдик О. Д., Мухамедов М. Р., Александров Г. О. Роль вируса папилломы человека в развитии потенциально злокачественных заболеваний и плоскоклеточных карцином слизистой оболочки полости рта // Российский стоматологический журнал. 2022, 26 (3): 267-276.

32. Serrano B., Brotons M., Bosch F.X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018, 47:14-26. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006>

33. Юнусова Е.И., Юсупова Л.А., Мавлютова Г.И., Гараева З.Ш. Плоские бородавки: особенности и возможности терапии. Лечащий врач. – 2016. - №5. – С.52-55.

34. Бебнева Т.Н. Современные представления о влиянии папилломавирусной инфекции на течение беременности. Возможности иммунокоррекции. РМЖ. – 2018. – С.2-5

35. Проекты Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных вирусными бородавками. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2024.

36. Рахматулина М.Р., Большенко Н.В. Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции в зависимости от генотипа и количественных показателей вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска. Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - №3. - С.95-105

37. Рахматулина М.Р., Кицак В.Я., Большенко Н.В. Современные методы профилактики развития онкологических заболеваний шейки матки у больных папилломавирусной инфекцией. Вестник дерматологии и венерологии. - 2013. - №6. – С.40- 49.

38. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Микаэлян А.В., Кещьян Л.В., Лазарев И.Н. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления). Российский вестник акушера-гинеколога, 2016, №2, с.30-36.

39. Юнусова Е.И., Данилова О.В., Гизатуллина Р.Д. Папилломавирусная инфекция и беременность. Опыт применения комбинированной терапии на предгравидарном этапе // Практическая медицина. - 2022. -Т.20.- №2.- С.82-86.

40. Аксамит Л.А., Лузина В.В., Петриченко А.А., Цветкова М.А., Карнаухова А.В. Очаговая эпителиальная гиперплазия слизистой оболочки рта (болезнь Хека). — Клиническая стоматология. — 2022; 25 (1): 40—42. DOI: 10.37988/1811-153X_2022_1_40