

Значение папилломавирусной инфекции в современной гинекологии

Белорусский государственный медицинский университет

В статье отражены вопросы распространенности, клиники, диагностики, лечения и профилактики папилломавирусной инфекции.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, рак шейки матки, проявления папилломавирусной инфекции, иммунная система и папилломавирусная инфекция, лечение и профилактика папилломавирусной инфекции.

Ежегодно заболеваемость папилломавирусной инфекцией во всем мире и Республике Беларусь увеличивается. Проблема диагностики и, особенно, эффективности лечения этой инфекции привлекает внимание врачей различных специальностей: гинекологов, онкологов, патоморфологов, дерматологов, иммунологов, вирусологов. Объясняется это высокой контагиозностью штаммов вируса папилломы человека и наблюдающейся тенденцией роста частоты данного заболевания, а также способностью некоторых типов вируса папилломы человека инициировать предопухолевые и злокачественные процессы в органах-мишенях. Особенностью папилломавирусной инфекции является наличие помимо клинических форм с характерными морфологическими проявлениями, субклинических и латентных форм, когда при обнаружении ДНК вируса папилломы человека отсутствуют клинические и гистологические изменения [21].

Согласно эпидемиологическим данным, к 50 годам жизни папилломавирусом инфицируется 80% женщин [3]. Активной папилломавирусной инфекцией страдает примерно 10%, при этом у 4% женщин инфекция сопровождается наличием цитологических отклонений в цервикальных мазках. Тревожным является тот факт, что наибольшая частота встречаемости папилломавирусной инфекции отмечается в возрастной группе до 25 лет, а это молодые женщины, большинство из которых еще не осуществили свою репродуктивную функцию. В более старших возрастных группах инфицируемость существенно снижается. Следует отметить, что инфицирование папилломавирусом происходит, как правило, при первом половом контакте. Кондиломы наиболее часто встречаются у больных в возрасте от 16 до 25 лет [3]. В группу риска по папилломавирусной инфекции включены женщины, которым ранее проводилось лечение влагалищной части шейки матки, женщины с ранним началом половой жизни и с частой сменой половых партнеров, пациентки с перенесенными инфекциями передающимися половым путем в анамнезе, а также женщины с заболеваниями, сопровождающимися нарушением иммунитета. Представив себе эту группу пациенток, становится очевидно насколько важна и актуальна данная проблема [12].

Проблема диагностики и лечения заболеваний, обусловленных вирусом папилломы человека, продолжает привлекать внимание врачей различных специальностей в виду значительного роста заболеваемости во всем мире, значительной контагиозности и доказанной высокой онкогенности определенных типов папилломавируса. По данным литературы папилломавирусы онкогенных типов (в основном 16 и 18) выявляются при злокачественных заболеваниях шейки матки у большинства больных. Ежегодно в мире регистрируется около 500000 новых случаев рака шейки матки, который является причиной смерти 250000 женщин в год [41]. В странах Евросоюза заболеваемость раком шейки матки в среднем составляет 7–8 случаев на 100000 населения. В Республике Беларусь заболеваемость раком шейки матки в 1990 году составляла 14,7 случаев, в 2005 году – 17,4 случаев на 100000 населения. При этом изменилась возрастная структура заболевших раком шейки матки. Произошло смещение в сторону пациенток репродуктивного возраста, что

связано с широким распространением этиологического фактора, а также с изменением стереотипов сексуального поведения [26, 44].

Причиной развития кондилом в большинстве случаев являются 6-й и 11-й типы папилломавируса. Их выявление и типирование методом ПЦР (полимеразной цепной реакции), даже при субклиническом течении, могут служить патогномоничным признаком папилломавирусной инфекции аногенитальной области и вульвы. Клинические проявления данного заболевания весьма переменчивы. Они определяются спонтанной регрессией и наличием рецидивов в зависимости от многих факторов, в том числе и дня менструального цикла [18]. Все это значительно затрудняет диагностику [9, 18, 26]. В настоящее время существуют следующие методы диагностики вируса папилломы человека и вызванных им заболеваний:

1. Самодиагностика-обнаружение генитальных кондилом пациентами во время личной гигиены.

2. Пап-тест-цитологическое исследование мазка, полученного из шейки матки, которое выявляет атипические изменения в клетках и позволяет диагностировать дисплазию и рак шейки матки. При этом выявляются койлоциты- клетки неправильной формы, с четкими границами, обычно крупнее нормальных клеток, с обильной цитоплазмой, крупным ядром, характерными вирусными частицами, а также многоядерные клетки, паракератоз.

3. Гистологическое исследование биопсийного материала.

4. Кольпоскопия – осмотр шейки матки с помощью специального микроскопа.

5. ПЦР-диагностика – позволяет определить наличие генома вируса папилломы человека, а также его принадлежность к онкогенным или неонкогенным типам. Положительный результат при лабораторном исследовании на ДНК вируса не позволяет прогнозировать развитие рака шейки матки, однако формирует группу пациенток повышенного неопластического риска, которые нуждаются в активном наблюдении. С целью предотвращения психологического стресса при диагнозе папилломавирусной инфекции и в период ее лечения необходимо правильно объяснить диагностическую и прогностическую значимость тестирования. Пациентка должна знать о сексуальной передаче вируса, о его широком распространении и что у большинства женщин не развивается цервикальный рак. Следует отметить, что не существует абсолютно достоверных методов диагностики. Так у 14,7% женщин ДНК вируса обнаружить не удалось, несмотря на очевидные клиничко-морфологические признаки инфекции. Отрицательный тест ПЦР почти у каждой 7-й женщины с характерной клинической картиной свидетельствует о необходимости дальнейшего развития методов диагностики папилломавируса и целесообразности неоднократного исследования у некоторых женщин [38].

Неоднозначна эффективность барьерных средств контрацепции в целях профилактики инфицирования вирусом. Презерватив не обеспечивает защиту от вирусного инфицирования, хотя может снижать частоту папилломавирусных поражений. Объяснение данного феномена в особенностях возбудителя: папилломавирус представляет собой безоболочечный ДНК-вирус небольшого размера (550нм), что существенно увеличивает вероятность инфицирования через барьерные средства контрацепции [8, 13, 39].

Известно более 120 видов папилломавируса. Около 40 видов обладают свойством поражать эпителий репродуктивного тракта человека. Основными мишенями папилломавируса являются плоский эпителий, слизистая оболочка шейки матки, влагалища, вульвы, перианальной и анальной области. Некоторые типы способны поражать конъюнктиву, гортань, полость рта и глотку [14]. Среди всех папилломавирусов выделяют

вирусы высокого и низкого онкогенного риска [3]. Находки ДНК вирусов высокого онкогенного риска дают основание предполагать, что клетки эпителия могут подвергнуться злокачественному перерождению. Напротив, нахождение только типов низкого онкогенного риска очень редко при раке шейки матки. Папилломавирусы 6 и 11 типа вызывают 90% остроконечных кондилом гениталий, а 16 и 18 типа – более 70% случаев рака шейки матки [1, 38]. В настоящее время уже доказана роль вируса папилломы 16 типа при раке яичников [2].

Внедрение вируса происходит в базальном слое на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых, что сопровождается пролиферацией клеток. Сборка вирусов происходит только в дифференцированных клетках шиповатого и зернистого слоев эпидермиса. Одной из особенностей вируса является возможность латентной инфекции. Вирус может находиться внутриклеточно в неактивном состоянии годами, а иногда - пожизненно. Пути передачи весьма разнообразны: папилломавирусная инфекция может возникнуть после контакта с больным или вирусоносителем, не имеющим клинических проявлений. Вирус длительно сохраняет жизнеспособность на поверхности неживых объектов. Инфицирование может произойти в бассейнах, банях, спортзалах. Люди, занимающиеся разделкой мяса, рыбы и птицы, часто имеют проявления инфекции. Доказано, что заражение вирусом может произойти при вдыхании его частиц, к примеру, во время выпаривания кондилом хирургическим лазером. Воротами для вируса служат мелкие дефекты кожи и слизистых. Другой вид распространения – аутоинокуляция, происходящая при бритье, эпиляции, обкусывании ногтей, расчесах кожи. Онкогенный фрагмент генома вируса может присутствовать на сперматозоидах. Ряд авторов указывает на возможность гематогенного пути инфицирования, а также передачи вирусам младенцам от инфицированных матерей во время родов (в этом случае может возникнуть особая форма инфекции – рецидивирующий респираторный папилломатоз). Имеются сообщения о наличии вируса в амниотической жидкости беременных. Возможен трансплантационный путь передачи. Данные о распространении вируса у беременных также неоднородны. Некоторые исследователи отмечают, что у беременных женщин частота инфицирования составляет 30–65%, а инфицирование вирусами высокого онкогенного риска отмечается в 20–30% случаев. Обнаружено, что вирус папилломы человека нарушает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, поражает клетки трофобласта, приводит к спонтанным абортam. Вирус папилломы является фактором снижения фертильности (частота наступления беременности в группе вирус-положительных женщин составляет 23,5% в сравнении с 57% у вирус-негативных пациенток). Папилломавирусные новообразования больших размеров могут служить причиной obstructивных и геморрагических осложнений во время родов. Установлено, что беременность у инфицированных женщин нередко сопровождается нарушением развития нервной трубки плода, что приводит к росту частоты нарушений нервной системы у детей. Наличие у беременных женщин папилломавируса в ряде случаев сопровождается стойким повышением продукции антител к белкам вируса, что негативно сказывается на развитии эмбриона плода. В результате такие женщины имеют повышенный риск разного рода нарушений гестационного процесса. Из всего вышесказанного очевидна необходимость обследования беременных женщин на вирус папилломы человека [16, 37].

Механизм канцерогенного эффекта папилломавируса связан с действием двух протеинов, кодируемых двумя участками генома вируса – E6 и E7 (они интегрируются в ДНК клетки-хозяина и запускают синтез соответствующих онкопротеинов, которые вмешиваются в механизм роста клетки-хозяина). Синтез вирусного онкобелка E7 прямо зависит от концентрации женских половых гормонов в тканях. Установлена также

гормональная зависимость активности пролиферации трансформированных вирусом клеток [10, 36].

Состояние иммунитета организма хозяина играет ключевую роль в развитии инфекции и прогнозе заболевания. Роль иммуносупрессии в данном контексте наиболее ярко проявляется на примере иммунодефицита, обусловленного ВпЧ-инфекцией. Так, ДНК папилломавируса выявляется в 2 раза чаще у ВпЧ-инфицированных женщин по сравнению с общей популяцией. У ВпЧ-инфицированных женщин в 3 раза чаще имеет место CIN1 (цервикальная интраэпителиальная неоплазия) и в 7 раз чаще CIN2, CIN3. Аналогичные результаты получены в отношении рака шейки матки. Адекватный иммунный ответ имеет не менее важное значение при лечении папилломавирусных поражений, что также подтверждает ряд исследований. При спонтанной регрессии кондилом гистологически отмечается значительная инфильтрация эпидермиса и дермы активированными CD4+ клетками памяти. Также было установлено, что у больных с различными вариантами течения инфекции были выявлены признаки недостаточности факторов естественной защиты при встрече с вирусом высокого онкогенного риска, которые проявляются снижением концентрации лизоцима в сыворотке крови. Однако дальнейшее течение папилломавирусной инфекции определяется степенью компетентности иммунной системы. Ее активация приводит к прекращению дальнейшего развития вирусной инфекции и транзитному присутствию вируса в организме, в то время как при неполноценности иммунной системы развивается вариант персистирующего течения латентной папилломавирусной инфекции шейки матки. Вирус не приводит к лизису клеток, что обуславливает недостаточную возможность его контакта с иммунной системой организма, поэтому обнаружение иммунной системой вирусного антигена чаще всегда бывает запоздалым. Отсюда очевидна целесообразность назначения индукторов иммунитета до применения деструктивных методов лечения [3, 23, 27]. Таким образом, проведение в предоперационном периоде иммунотерапии позволяет существенно снизить частоту рецидива заболевания [8].

Учитывая широкую распространенность, высокую контагиозность, трудоемкость и сложность лечения, необходимо уделить внимание профилактике инфекции. Первичная профилактика представляет собой систему мер по выявлению факторов риска развития рака шейки матки и их устранение. Это прежде всего пропаганда здорового образа жизни, повышение образования населения, борьба с курением, алкоголизмом, использование барьерных методов контрацепции, профилактика инфекций передающихся половым путем, разработка и внедрение профилактических вакцин. Факторами риска развития предрака и рака шейки матки является раннее начало половой жизни, наличие большого числа партнеров, роды и аборты в очень молодом возрасте. Присутствуя в макроорганизме, вирусы не всегда вызывают заболевание. Установлено транзитное и постоянное носительство папилломавируса, что впоследствии приводит к дисплазии легкой, средней и тяжелой степени (CIN1, CIN2, CIN3), которая заканчивается развитием инвазивного рака шейки матки. Вторичная профилактика – цервикальный скрининг, т. е. обследование всех женщин с целью выявления и своевременного лечения предраковых изменений шейки матки. Третичная профилактика рака шейки матки представляет собой комплексное или комбинированное лечение, включающее оперативное вмешательство в сочетании с лучевой и химиотерапией. Улучшение результатов лечения злокачественных новообразований возможно при условии раннего их выявления. Одним из реальных путей в этом направлении является проведение массовых профилактических осмотров [22, 23]. Еще одним актуальным направлением профилактики папилломавирусной инфекции является

разработка и применение вакцин. На сегодняшний день существует 2 вакцины: Гардасил и Церварикс. Вакцина Гардасил показана к использованию детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте 18-26 лет для предупреждения заболевания, вызываемого вирусами 6, 11, 16, 18 типов. Гардасил вводится внутримышечно в объеме 0,5 мл трехкратно и наиболее эффективна у женщин не инфицированных папилломавирусом. Вакцина Церварикс не содержит антигенов 6 и 11 типов папилломавируса, вводится по схеме 0, 1, 6 месяцев в дельтовидную область недоминирующей руки. Эффект вакцинации сохраняется не менее 5 лет. Вакцина не оказывает лечебного эффекта при ее введении женщине инфицированной до начала прививок. Механизм протективного эффекта поствакцинационного иммунитета связан с трансудацией и эксудацией противовирусных антител на поверхности слизистых гениталий, в просвет канала шейки матки, нейтрализации вируса [11, 18, 19].

В настоящее время не существует этиотропной терапии, практически отсутствует системное лечение инфекции. Терапия манифестных форм носит комплексный характер и обязательно включает коррекцию иммунного статуса. Высокую эффективность демонстрирует препарат интерферон-альфа-2, выпускаемый под различными патентованными названиями. Перспективным методом иммунотерапии является введение белков теплового шока (индукция иммунологического ответа цитотоксических лимфоцитов к инфицированным клеткам), что приводит к уничтожению пораженных клеток и к элиминации вируса [20, 33]. Применяют также индукторы интерферона: (Циклоферон, Арбидол, Амиксин, Неовир, Ридостин). Амиксин (Тилорон) обладает иммуномодулирующим и противовирусным эффектом, стимулирует стволовые клетки костного мозга, усиливает антителообразование, уменьшает степень иммуносупрессии, восстанавливает соотношение Т-хелперы/ Т-супрессоры. Этот препарат применяется также в комплексной терапии хламидийной инфекции и герпеса. Оценка эффективности проводится на основании ПЦР-диагностики и отсутствия клинических проявлений заболевания [42, 32]. В качестве патогенетического лечения можно использовать пндинол, действие которого реализуется через механизм эстрогенов, а также подавление синтеза вирусного белка E7. Применяется в дозировке 100 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев [14]. Можно использовать Эпиген, который назначается в виде спрея, который вводится интравагинально с помощью специальной гинекологической насадки на флакон 4–5 раз в день в течение 5 дней. Механизм противовирусного действия этого препарата заключается в избирательном, дозозависимом ингибировании системы фосфокиназ вируса, что способствует подавлению фосфорилирования клеточных и кодируемых вирусом белков в инфицированных клетках. Это приводит к нарушению репродукции вируса. Эпиген также обладает интерферогенной активностью, антибактериальным и стимулирующим регенерацию эпителия эффектами [6]. Активно применяются деструктивные методы: удаление очагов папилломавирусных поражений при помощи физических, хирургических, биологических методов. Они являются эффективны в случае полной элиминации вируса вместе с пораженной тканью. К хирургическим методам относятся: криотерапия, хирургическая эксцизия, электрохирургические методы, лазерная вапоризация [5, 32]. Перспективным методом лечения ПВп является фотодинамическая терапия, основанная на применении природных и синтетических фотосенсибилизаторов. Механизм фотодинамической терапии сложный и основан на деструкции злокачественного новообразования в результате возникновения ряда фотохимических реакций при взаимодействии лазерного излучения определенной длины волны и опухолетропного фотосенсибилизатора [24, 44]. На фоне общего лечения местно можно применять Этапозидовую мазь, Подофиллин,

Подофиллотоксин, Ферезол, Солковагин, Солкодерм, Трихлоруксусную кислоту. В качестве симптоматического лечения может применяться структурно-резонансная терапия – метод, заключающийся в коррекции функций организма посредством воздействия на него электромагнитного поля или электрического тока, частота параметров которого соответствует эндогенным биоритмам здорового человека и является резонансной. Такая терапия оказывает следующие эффекты: противовоспалительный, репаративный, анальгезирующий, седативный, противоотечный, трофичесорегенераторный [4, 15, 17, 26]. Для контроля эффективности терапии проводят расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование эпителия из ранее пораженных мест, ПЦР- диагностику, микроскопическое исследование мазков из влагалища на степень чистоты, а также учитывают субъективную оценку физического и эмоционального статуса пациента. Критериями эффективности лечения считается исчезновение клинических проявлений заболевания (отсутствие кондилом), элиминация вируса из пораженных тканей по данным ПЦР, нормализация морфо-функционального статуса эпителия мест поражения (отсутствие койлоцитов и дискератоцитов по результатам цитологического исследования), восстановление нормального видового состава микробиоценоза влагалища, прекращение или уменьшение остроты воспалительной реакции (1–2 степень чистоты мазка из влагалища), улучшение качества жизни [43, 35].

Массовая распространенность, высокая контагиозность, потенциальная онкогенность, трудоемкость диагностики и лечения папилломавирусной инфекции свидетельствуют об актуальности проблемы папилломавирусной инфекции гениталий. Профилактика и лечение фоновой патологии призвана снизить заболеваемость женщин вирус-ассоциированной патологией, в том числе онкологическими заболеваниями, которые вынуждают использовать радикальные хирургические методы лечения, приводящие к инвалидизации молодых женщин. Исследования, проводимые в этой области, позволяют надеяться на существенный прогресс в данном направлении в ближайшие годы.

Литература

1. Андреева, Е. Н., Григорян, О. Р. // Проблемы репродукции. 2006. № 5. С. 17–24.
2. Ашрафян, Л. А., Киселев, В. п. // Российский онкологический журнал. 2005. № 4. С. 52–54.
3. Бурьяк, Д. В., Михалевич, С. п. // Медицинские новости. 2008. № 2. С. 7–9.
4. Бурьяк, Д. В., Михалевич, С. п. // Медицинская панорама. 2007. № 11. С. 44–47.
5. Васильев, В. В. // Клиническая дерматология и венерология. 2005. № 3. С. 4–7.
6. Василевский, А. С., Сафронникова, Н. Р. // Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 3. С. 166–172.
7. Вишневский, А. С., Фрадков, Г. Ф. // Акушерство и гинекология. 2005. № 5. С. 50–53.
8. Воробьев, Г. п., Шельгин, Ю. А., Капуллер, Л. А. // Анналы хирургии. 2007. № 4. С. 66–69.
9. Горяева, Я. С., Фадеева, Н. п. // Кубанский научный медицинский вестник. 2006. № 10. С. 25–28.
10. Дмитриев, Г. А., Киселев, В. п., Латынова, М. Ф. // Клиническая дерматология и венерология. 2005. № 3. С. 4–7.
11. Иванян, А. Н., Мелехова, Н. Ю., Гурова, Т. Ю. // Акушерство и гинекология. 2005. № 4. С. 57–58.
12. Киселев, В. п., Ашрафян, В. А., Бударина, С. О. // Гинекология. 2004. № 4. С. 174–180.

13. Кицак, В. Я. // Вестник последипломного медицинского образования. 2007. № 2. С. 42–43.
14. Корюкина, Е. Б. // Вестник последипломного медицинского образования. 2008. № 1. С. 67–69.
15. Кубанов, А. А. // Вестник дерматологии и венерологии. 2005. № 3. С. 21–24.
16. Кубанов, А. А. // Вестник дерматологии и венерологии. 2005. № 1. С. 26–35.
17. Кукса, Е. Н., Песоцкая, М. В. // Медицинский журнал. 2008. № 2. С. 121–122.
18. Кунгуров, Н. В., Герасимова, Н. М., Кузнецова, Ю. Н. // Медицинские новости. 2006. № 11. С. 81–84.
19. Подзолкова, Н. М., Созаева, Л. Г., Кошель, Е. Н. // Проблемы репродукции. 2008. № 1. С. 24–29.
20. Прилепская, В. Н. // Акушерство и гинекология. 2007. № 3. С. 72–74.
21. Прилепская, В. Н., Сухих, Г. Т. // Акушерство и гинекология. 2007. № 3. С. 72–74.
22. Роговская, С. п. // Гинекология. 2007. Т. 6. № 1. С. 15–20.
23. Роговская, С. п. // Гинекология. 2003. Т. 5. № 5. С. 195–198.
24. Роговская, С. п., Ежова, Л. С., Прилепская, В. Н., Кондриков, Н. п. // Гинекология. 2004. Т. 6. № 2. С. 57–59.
25. Семенов, Д. М. // Медицинские новости. 2008. № 9. С. 76–78.
26. Семенов, Д. М., Дмитраченко, Т. п. // Медицинская панорама. 2005. № 8. С. 52–54.
27. Струк, В. Ф. // Одесский медицинский журнал. 2006. № 3. С. 65–67.
28. Сухих, Г. Т., Матвеева, Н. К., Аполихина, п. А. // Акушерство и гинекология. 2000. № 2. С. 35–38.
29. Трушина, О. п., Завалишина, Л. Э. // Российский онкологический журнал. 2007. № 2. С. 24–26.
30. Трушина, О. п., Новикова, Е. Г. // Российский онкологический журнал. 2005. № 1. С. 45–51.
31. Тузанкина, п. А., Кузнецова, Ю. Н., Герасимова, Н. М. // иммунология. 2005. № 4. С. 221–225.
32. Шперлинг, Н. В., Дине, Г. Б., Башлыкова, п. А. // Акушерство и гинекология. 2008. № 2. С. 41–43.
33. Anvinen Eeva, Niemi Marja // Scand. J. Infec. Diseases. 2005, 37, № 11–12. P. 873–876.
34. Arhang Rebecca, Goodman Annekathryn, Goldie Sue // Cancer J. Clin. 2004, 54, № 5. P. 248–259.
35. Bell, MC, Crowley–Nowick, R, Bradlow, HL et a. // Gynecologic Oncology 2000, 78, P. 123–129.
36. Brotherton, Julia // Austrial. Family Physician. 2007. № 6. P. 391.
37. Cotton, S.C., Masson, L.F., Seth, R. // Eur. J. Epidemiol. 2006, 21, P. 138.
38. Geyer, S.J. // Cytol. 2006. 50, № 50. P. 599–600.
39. Liang Jin, Mei Qi // Cancer Research 1999, 59, P. 122–124.
40. Louise, T., Broker Thomas, R. // Human Diseases, 2006. P. 609–625.
41. Notheti, P.K., Goldman, M.P. // G. ital. dermatol. e venerol. 2005. 140, № 6. P. 607–610.
42. Schiedeskamp Mia, R., Kokler Denise, R. // Ann. Pharmacother. 2006. 40, № 7–8. P. 1344–1352.
43. Szepietowski, J.C., Reich, A. // G. ital. Dermatol e vanerol 2005. 140, № 6. P. 603–605.
44. Takakuwa Koichi, Mitsui Takuya // J. Perinat. Med. 2006. 34, № 1. P. 77–79