

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

А.Г. Арутюнян

*Университетский центр планирования семьи и сексуального здоровья
375025, Ереван, ул. Абовяна, 54*

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, шейка матки, фоновые заболевания, кондиломы

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) гениталий, возбудителем которой является вирус папилломы человека (ВПЧ), занимает особое место среди заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП), [2,16], что обусловлено частотой заболеваемости, которая за последнее десятилетие выросла более чем в 10 раз [13].

Диагностирование ПВИ, особенно ее латентной формы, чрезвычайно затруднено [4]. У более 15% женщин обнаруживается ПВИ шейки матки, хотя клиническая симптоматика заболевания отсутствует [26].

По единодушному мнению современных авторов вероятность развития заболеваний шейки матки резко увеличивается при наличии ПВИ [32, 36]. Возрастает также риск злокачественного перерождения фоновых заболеваний шейки матки [27, 31, 33]. ПВИ рассматривается как этиологический фактор в развитии рака шейки матки, в то время как во всем мире рак шейки матки занимает второе место среди злокачественных новообразований у женщин [22, 26].

По мнению С.И. Роговской и соавт. [14] факторами риска развития ПВИ гениталий являются:

- “свободное” сексуальное поведение (раннее начало половой жизни, наличие нескольких партнеров, частые половые контакты);
- контакты полового партнера с женщиной, болеющей раком шейки матки, кондиломами;
- сопутствующие заболевания, передаваемые половым путем;
- курение, алкоголь;
- беременность;
- эндометриоз;
- внутренние факторы (авитаминоз, сниженный иммунный статус).

На основании того, что рядом авторов отмечен высокий процент совпадения наличия ПВИ и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) [18, 29, 30, 40], рекомендуется

при обнаружении данной инфекции проведение обследования состояния шейки матки с использованием мазков по Папаниколау и кольпоскопии [17].

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что диагностические методы, направленные на выявление ПВИ, могли бы увеличить эффективность первичной и вторичной профилактики рака шейки матки [24].

Диагностика ПВИ, оставаясь актуальной задачей современной гинекологии, основывается на комбинированном применении таких методов, как цитологический, кольпоскопический и ВПЧ-тестирование путем ДНК-гибридизации в растворе.

С внедрением в клиническую практику метода Hybrid Capture, разработанного фирмой "Digene" (США), стало возможным определение более чем 70 различных типов ВПЧ. Метод, основанный на ДНК-гибридизации в растворе с последующей сорбцией на полистироловой планшете, достаточно прост, обладает высокой специфичностью и не требует длительного времени для постановки (несколько часов). Для клиники перспективным является выявление только канцерогенных серотипов ВПЧ - 16, 18, 31, 35.

Благодаря тому, что вирус папилломы быка (который можно сохранить в культуре ткани) имеет общие антигенные свойства с ВПЧ, стало возможным использование широкого спектра антител для подтверждения наличия вирусных протеинов в мазках и биоптатах шейки матки [23].

Критерием наличия ПВИ при цитологическом исследовании шеечных мазков является наличие в них койлоцитов (клетки с обширной зоной просветления вокруг ядра) и дискератоцитов (клетки с увеличенным темным пикнотическим ядром из поверхностных ороговевающих слоев многослойного плоского эпителия) [10, 28].

Следует отметить, что ПВИ подразделяется на клиническую, субклиническую и латентную формы [4].

Клиническая форма ПВИ отличается наличием характерных симптомов и видима "невооруженным глазом". Проявлением клинической формы являются генитальные бородавки – остроконечные, плоские или эндофитные кондиломы [13].

Остроконечные кондиломы имеют характерную кольпоскопическую картину. Поражение представляет собой белесые эпителиальные образования неправильной формы с пальцеобразными выростами. Наиболее важным диагностическим критерием служит наличие правильной капиллярной сети в выростах, которая выявляется после обработки места поражения 3% раствором уксусной кислоты [4, 9].

Субклиническая форма ПВИ не сопровождается симптомами, но может быть диагностирована методом кольпоскопии или микроскопическим исследованием ткани. При субклинической форме ПВИ шейки матки атипичная зона трансформации характеризуется кольпоскопически такими признаками, как ацето-белые поражения, мозаика, пунктация или лейкоплакия [10, 11]. Исходя из этого, кольпоскопия рассматривается как наиболее чувствительный клинический метод определения субклинической формы ПВИ [28].

Субклиническая форма ПВИ может быть дифференцирована от интраэпителиальной неоплазии благодаря следующим характерным для ПВИ критериям: поражения часто имеют блестящий белый цвет, сморщенную поверхность, маленькие межкапиллярные расстояния, четкую границу между очагом поражения и прилежащими тканями, атипические сосуды [9, 28]. Однако даже для опытного кольпоскописта дифференциальная диагностика субклинической формы ПВИ и ЦИН I может быть затруднительной. Принято считать, что одним из признаков плоских кондилом является неравномерное поглощение эпителием водного раствора Люголя, что отличает его от атипического эпителия, не содержащего гликоген [13]. Субклиническая форма ПВИ сопровождается такими морфологическими особенностями, как акантоз, гиперплазия клеток базального и парабазального слоев многослойного плоского эпителия, пара- или гиперкератоз, клеточные элементы с койлоцитотической атипией [10]. Эти особенности отличаются разнообразием, что и затрудняет диагностирование субклинической формы ПВИ. Об этом свидетельствуют данные об отсутствии единого мнения относительно результатов исследований биоптата [9].

Латентная форма не может быть диагностирована кольпоскопически, цитологически и гистологически [10, 11]. Однако ВПЧ в биоптатах шейки матки при латентной форме инфекции можно определить по наличию ДНК-вируса [19]. Для этой цели чаще всего применяются методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) и Hybrid Capture (на основе ДНК-гибридизации в растворе). Их использование позволяет определить серотип вируса, что имеет важное значение для прогнозирования дальнейшего развития заболевания [25, 41].

При возникновении морфологических признаков малигнизации установлено, что изменения, характерные для ПВИ, уменьшаются (например, койлоцитоз, продукция капсидного антигена), в то время как патология ДНК (анэуплоидия) и количество патологических митозов нарастает [28].

Предлагается также использовать ВПЧ-тестирование в комбинации с цитологическим тестом при первичном скрининге с целью раннего выявления поражений типа SIL высокой степени тяжести и рака [21].

Хотя SIL высокой степени тяжести чаще прогрессируют в рак, чем SIL низкой степени, они могут спонтанно регрессировать, даже если были вызваны высокоонкогенными серотипами ВПЧ (16, 18 и др.) [39].

При заболеваниях шейки матки, сочетающихся с ПВИ, у более 70% женщин моложе 30 лет поражения регрессируют спонтанно, тогда как у женщин среднего возраста в связи с персистенцией вируса, это явление наблюдается значительно реже [20].

Учитывая отмеченные особенности, концепция первичного скрининга должна заключаться в следующем:

- использование только цитологической диагностики у женщин моложе 30 лет;
- ВПЧ-тестирование и цитологическое исследование шеечных мазков у женщин старше 30 лет [5].

Было отмечено, что кольпоскопический диагноз эндоцервикоза в стадии завершённой эпидермизации не может расцениваться как выздоровление. Для фоновых и предраковых заболеваний шейки матки характерна лимфоцитарная инфильтрация подэпителиальных тканей, которая может служить индикатором вирусного поражения как шейки матки, так и вышележащих отделов полового аппарата. Учитывая вирусный генез ЦИН авторы [3] считают, что вирусная инвазия может явиться одним из этиологических факторов эндоцервикоза.

Adam и соавт. [17], отмечая высокую корреляцию инфицирования ПВИ с ЦИН, считают, что обнаружение неопределённых атипичных клеток является показанием для обязательного проведения обследования на наличие ПВИ.

Minge и соавт. также отмечали высокую корреляцию между наличием неопределённых атипичных клеток и ПВИ. Частота обнаружения у данного контингента больных интраэпителиальных повреждений высокой степени при проведении кольпоскопии и без нее составила соответственно 78 и 59%, на основании чего рекомендуется взятие мазков по Папаниколау при проведении кольпоскопии [37].

При проведении вторичного скрининга, помимо цитологического исследования, особую роль играет кольпоскопия. Данный факт обусловлен возможностью кольпоскопического определения различных стадий субклинической ПВИ, в том числе поражений SIL низкой степени тяжести. При этом применение ВПЧ-тестирования позволяет идентифицировать женщин с SIL низкой степени тяжести, у которых существует риск развития поражений более высокой степени [20, 35].

Серотип ВПЧ 16, считающийся важным фактором развития заболеваний шейки матки, содержит структуры, чувствительные к прогестерону и глюкокортикоидам. Прогестерон усиливает способность вирусной ДНК вызывать трансформацию клеток. Повреждения, вызванные ВПЧ, усугубляются во время беременности. Риск возникновения рака шейки матки возрастает на фоне приема оральных контрацептивов и во время беременности, когда содержание прогестерона достигает высокого уровня. Эстрогены, воздействуя на рецепторы прогестерона, увеличивают экспрессию ВПЧ. Отсутствие побочного негативного воздействия и даже протективный эффект заместительной терапии эстрогенами в постменопаузе, вероятно, связаны с угасанием секреции прогестерона в этом периоде [15, 38].

Неблагоприятное прогностическое значение имеет сочетание ПВИ с хламидийной инфекцией у женщин с цервицитами [1]. При наличии ПВИ необходимо проведение лечения как инфекции, так и поражения шейки матки, причем предпочтение отдается лазеротерапии и криодеструкции. В.П. Лакатош считает предпочтительным лечение широких кондилом методом лазерной коагуляции с последующей этиопатогенетической терапией [6, 8].

В заключение следует подчеркнуть, что тактика ведения и лечения больных с ПВИ определяется ее высокой онкогенностью и способностью передаваться половым путем. Лечение должно быть комплексным с учетом сопутствующих заболеваний и проводиться одновременно с партнером [12].

Поступила 15.03.01

**ՊԱՊԻԼՈՄԱՎԻՐՈՒՍԱՅԻՆ ԻՆՖԵԿՑԻԱՆ ՈՐՊԵՍ ԱՐԳԱՆԴԻ ՎԶԻԿԻ
ՍԽՏԱՀԱՐՄՍԱՆ ՌԻՍԿԻ ԳՈՐԾՈՆ**

Ա.Գ. Հարությունյան

Սեռական օրգանների պապիլոմավիրուսային ինֆեկցիան (ՊՎԻ), որի հարույցիչը համարվում է մարդու պապիլոմային վիրուսը (ՄՊՎ), սեռական ճանապարհով տարածվող հիվանդությունների մեջ հատուկ տեղ է գրավում: Դա պայմանավորված է նրանով, որ ՊՎԻ-ն բարդ է ախտորոշել, հատկապես նրա լատենտ չև, որի դեպքում, չնայած վիրուսի առկայությանը, հյուսվածքներում չնաբանական փոփոխություններ չեն հայտնաբերվում: Կանանց ավելի քան 15 %-ի մոտ այդ ինֆեկցիան հայտնաբերվել է արգանդի վզիկում, չնայած հիվանդության կլինիկական նշանների բացակայության: Արգանդի պարանոցի ֆոնային հիվանդությունների ժամանակ խիստ բարձրանում է չարորակ կապամիոխման ռիսկը ՊՎԻ-ի առկայության դեպքում:

ՊՎԻ ախտորոշումը, հանդիսանալով ժամանակակից գինեկոլոգիայի ակտուալ խնդիրներից մեկը, հիմնվում է մի քանի մեթոդների համադրման վրա, ներառյալ ցիտոլոգիական, կոլպոսկոպիկ, մարդու ՊՎԻ-ի տեստավորումը լուծույթում ԴՆԹ-հիբրիդիզացիայի եղանակով:

ՊՎԻ-ով հիվանդների վարման տակտիկան և բուժումը պայմանավորված են նրա բարձր օնկոգենությամբ և սեռական ճանապարհով փոխանցվելու հատկությամբ: Բուժումը պետք է լինի համակցված և անցկացվի պոզիվներոզ հետ համատեղ, հաշվի առնելով ուղեկցող հիվանդությունները:

**PAPILLOMAVIRAL INFECTION AS A RISK FACTOR FOR UTERINE
CERVIX DAMAGE ONSET**

A.G. Haroutunyan

Genital papillomaviral infection (GPVI) is of a special interest among human sexually transmitted diseases (HSTD) due to the diagnostic complexity, especially its latent (without any morphologic changes in target tissues) forms, which account of about 15%.

It should be emphasized, that the probability of onset of uterine cervix diseases (UCD) increases strongly in the presence of GPVI. Moreover, in the occurrence of GPVI there is a high risk of neoplastic transformation of preexisting initially benign UCD.

GPVI diagnosis, as a relevant problem of modern gynecology, is based upon the combined application of cytological, colposcopic and PCR procedures.

For adequate management of GPVI patients its high risk of oncogenity, as well as the peculiar mode of transmission should be taken into consideration. The treatment of GPVI patients has to be complex including also the patient's intercurrent pathology and simultaneous treatment of the sexual partner.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ваганова И.Г. *Вопр. онкол.*, 2000, 46, 5, с. 578.
2. Исакова Л.М., Ганина К.П., Иванова И.М., Вакуленко Г.А. *Цитол. генет.*, 1998, 32(1), с. 55.
3. Каунов Л.А., Сотникова Л.Г., Строганов В.А. и др. *Проблемы репродукции*, 2000, с. 5.
4. Краснополский В.И., Радзинский В.Е., Буянова С.Н. и др. *Патология влагалища и шейки матки*. М., 1997.
5. Кулаков В.И., Аполихина И.А., Прилепская В.Н., Гус А. И., Сухих Г.Т. *Русский мед. журн.*, 1999, 1, с. 2.
6. Лакатос В.П. *Лик. справа*, 1998, 44 (3), с. 139.
7. Лакатос В.П. *Лик. справа*, 1998, 44 (4), с. 146.
8. Михайлов И.Г., Максимов С.И., Новик В.И. и др. *Вопр. онкол.*, 2000, 46, 3, с. 340.
9. Прилепская В.Н., Назарова Н.М. *Проблемы репродукции*, 1997, 3, с. 56.
10. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Межевитинова Е.А. *Кольпоскопия. Практик. руковод.* М., 1997.
11. Прилепская В.Н. *Акуш. и гин.*, 1998, 6, с. 51.
12. Прилепская В.Н. *Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции.* М., 1999.
13. Роговская С.И. В кн.: *Заболевания шейки матки. Клинические лекции.* М., 1997, с. 46.
14. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. В кн.: *Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции.* Под ред. проф. В.Н. Прилепской. М., 1999.
15. Тануйлова О. *Русский мед. журн.*, 1998, 6, 11, с. 21.
16. Франк Г.А., Минкина Г.Н., Кулагина Л.А., Симонова Т.В., Петров А.Н. *Арх. патол.*, 1997, 59(1), с. 30.
17. Adam E., Kaufman R.H., Berkova Z. et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, Jun, 178(6), 1235.
18. Bergeron C., Jeannel D., Poveda J., Cassonnet P., Orth G. *Obstet. Gynecol.*, 2000, Jun, 95(6 Pt.1), 821.
19. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N. et al. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1995, 87:796.
20. Coutlee F., Mayrand M.H., Provencher D. *J. Cl. & Diagn. Virol.*, 1997, 8:123.
21. Cox J.T., Lorincz A.T., Shiffman M.H., et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995, 172:946.
22. Critchlow C.W., Koutsky L.A. In: *Genital warts. Human papillomavirus infection.* London, 1995, p. 53.
23. Dallner J. *Papillomavirus Rep.*, 1994, 5:35.
24. De Wolf C.J.M. In: *New Developments in Cervical Cancer Screening and prevention.* Oxford, 1997, p. 209.
25. Ferenczy A., Franco E., Arseneau J. et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996, 175:651.
26. Franco E.L., Villa L.L., Richardson H. et al. In: *New Developments in Cervical Cancer Screening and prevention.* Oxford, 1997, p. 14.
27. Grabowska H., Nordesjo L.O., Matuszkiewicz L. *Pol. J. Pathol.* 1998, 49(3):159.
28. Gross G.E. & Barrasso R. *Human Papilloma Virus Infection. A Clinical Atlas.*, 1997.
29. Hocke C., Leroy V., Morlat P., Rivel J. et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1998, Oct, 81(1):69.
30. Hopman E.H., Rozendaal L., Voorhorst F.J. et al. *BJOG*, 2000 May, 107(5):600.
31. Jay N., Berry J.M., Hogeboom C.J., Holly E.A. et al. *Dis. Colon. Rectum*, 1997, Aug;40(8):919.
32. Kaufman R.H., Adam E., Icenogle J., Reeves W.C. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997, Oct;177(4):930.
33. Kuhn L., Denny L., Pollack A., Lorincz A., Richart R.M., Wright T.C. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, May 17;92(10):818.

34. Law K.S., Chang T.C., Hsueh S. et al. J. Reprod. Med., 2001 Jan;46(1):61.
35. Lerincz A.T. New Developments in Cervical Cancer Screening and prevention. Oxford, 1997, 325.
36. Lin C.T., Tseng C.J., Chou H.H., Huang K.G. et al. Changgeng Yi Xue Za Zhi 1999, Sep;22(3):409.
37. Minge L., Fleming M., VanGeem T., Bishop J.W. J Reprod. Med., 2000 Mar;45(3):179.
38. Parazzini F., La Vecchia C., Negri E. et al. BMJ, 1997;12:85.
39. Sach K.V., Kessis T.D., Sach F. et al. Int. J. Gynecol. Pathol., 1996;15:127.
40. Slawson D.C., Bennett J.H., Simon L.J., Herman J.M. J. Fam. Pract., 1994, Apr;38(4):387.
41. Wright T.C., Sun X.W., Koulos J. Obstet. Gynecol., 1995, Feb;85(2):202.