



ФГБУ «НЦАГиП
им. акад.
В.И. Кулакова»
Минздрава России

Современный взгляд на возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин

К.м.н. Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА

Автором подробно рассматривается проблема диагностики и лечения одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем, – папилломавирусной инфекции. Описаны факторы риска инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ), пути заражения и клиническая картина заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. Отмечено, что ведущую роль в комплексной терапии папилломавирусной инфекции играют противовирусные и иммуномодулирующие средства. Адекватная иммунотерапия способствует элиминации возбудителей, снижая частоту рецидивов и повышая эффективность терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

В последние десятилетия наблюдается рост вирусных инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Одной из таких инфекций является папилломавирусная инфекция, которая относится к наиболее распространенным ИППП как в развивающихся, так и в развитых странах [1]. Папилломавирусная инфекция не ограничивается традиционными для ИППП группами риска

(лица, часто меняющие половых партнеров; наркоманы), а широко распространена во всех слоях общества. К группе риска инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) можно отнести практически всех людей, живущих половой жизнью. В связи с резким ростом инфицированности населения вирусом папилломы человека, значительной его контагиозностью и способностью вы-

зывать злокачественные новообразования, диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, приобретают все большую актуальность для врачей различных специальностей [2].

Папилломавирусы представляют собой разнообразную группу ДНК-содержащих вирусов размером 40–55 нм, имеющих ряд особенностей. В настоящее время описано около 200 типов ВПЧ. ВПЧ поражает исключительно эпителиальные клетки, то есть инфицирует кожу и слизистые оболочки; репликация вируса происходит в базальном слое эпидермиса. Для ВПЧ характерен необычный и сложный цикл развития, который зависит от времени и степени дифференцировки клеток. Папилломавирусы являются антропонозными возбудителями, то есть передача их возможна только от человека к человеку. Инкубационный период при заражении ВПЧ составляет от 3 месяцев до нескольких лет.



Факторами риска инфицирования вирусом папилломы человека являются раннее начало половой жизни, наличие более 3 половых партнеров или наличие одного полового партнера, у которого множество половых партнеров, наличие ИППП, нарушение иммунитета, курение, неблагоприятные условия окружающей среды и др. Как показали исследования последних лет, большинство женщин на протяжении жизни инфицируются вирусом папилломы человека. Наиболее подвержены инфицированию молодые женщины и подростки (рис.) [3]. Так, например, более 80% женщин заражаются ВПЧ уже через 2 года после начала половой жизни; даже при наличии одного полового партнера 20% женщин являются зараженными вирусом [4]. Основным путем заражения ВПЧ является половой (включая орально-генитальные контакты и анальный секс). Есть вероятность сохранения в течение определенного времени вирусов в отшелушивающихся клетках кожи – поэтому для некоторых заболеваний, вызываемых вирусом (бородавки), вероятен контактно-бытовой путь заражения при условии микроповреждений кожи. Доказана возможность передачи папилломавирусной инфекции от матери плоду с поражением гортани (ларингеальный папилломатоз) и появлением аногенитальных бородавок у новорожденного, а также способность поражать клетки трофобласта, что может являться причиной прерывания беременности [5, 6]. Папилломавирусная инфекция часто сочетается с другими ИППП, что оказывает существенное влияние на клинические проявления, особенности течения и прогноз и, что немаловажно, устойчивость к проводимой терапии. Нередко вирусные инфекции протекают без ярко выраженных симптомов, что также затрудняет своевременную диагностику и лечение и способствует развитию достаточно серьезных осложнений [7, 8]. Течение

папилломавирусной инфекции во многом зависит от состояния иммунной системы. В 70–80% случаев оно может быть транзитным, и тогда наблюдается спонтанное очищение пораженной ткани от вируса папилломы человека [6]. Столь благоприятный исход возможен у молодых женщин с нормальным состоянием иммунной системы. Латентное течение ВПЧ-инфекции характеризуется отсутствием клинических и морфологических изменений при обнаружении ДНК вируса. В этом случае требуется наблюдение и постоянный контроль состояния эпителия шейки матки, влагалища и вульвы [9, 10]. Вирус папилломы человека способен довольно долго персистировать в многослойном плоском эпителии и при «благоприятных» условиях, одним из которых является снижение иммунитета, способствовать рецидиву заболевания. Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека, являются одной из важнейших проблем в акушерстве и гинекологии и представляют собой целый ряд инфекционных заболеваний кожи и слизистых оболочек. Например, ВПЧ типов 2 и 27 могут стать причиной развития простых бородавок, ВПЧ типов 6 и 11 – остроконечных кондилом и папилломатоза гортани [11]. На сегодняшний день доказано, что длительная персистенция вируса папилломы человека в тканях органов нижнего отдела генитального тракта провоцирует развитие предраковых и раковых процессов. По онкогенной опасности для человека все типы папилломавирусов условно подразделяют на три группы (табл.):

- 1) неонкогенные папилломавирусы (никогда не приводят к озлокачествлению вызванного ими процесса);
- 2) онкогенные папилломавирусы низкого риска (при определенных условиях (достаточно редко) могут приводить к озлокачествлению вызванного процесса);
- 3) онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска (под влиянием различных факторов приводят к озлокачествлению вызванного ими процесса и являются доказанным этиологическим фактором рака шейки матки).

Таким образом, целый ряд онкологических заболеваний (рак шейки матки, прямой кишки, влагалища и вульвы, полового члена, гортани, ротовой полости) связан с высокоонкогенными типами ВПЧ, в первую очередь с 16-м и 18-м типами [9, 12–14]. На сегодняшний день доказано, что папилломавирусная инфекция является ведущей причиной рака шейки матки [4, 12, 14]. Вирус папилломы человека обнаруживают у 99,7% женщин с гистологически

Папилломавирусная инфекция часто сочетается с другими инфекциями, передающимися половым путем, что оказывает существенное влияние на клинические проявления, особенности течения и прогноз и, что немаловажно, повышает устойчивость к проводимой терапии.

3) онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска (под влиянием различных факторов приводят к озлокачествлению вызванного ими процесса и являются доказанным этиологическим фактором рака шейки матки). Таким образом, целый ряд онкологических заболеваний (рак шейки матки, прямой кишки, влагалища и вульвы, полового члена, гортани, ротовой полости) связан с высокоонкогенными типами ВПЧ, в первую очередь с 16-м и 18-м типами [9, 12–14]. На сегодняшний день доказано, что папилломавирусная инфекция является ведущей причиной рака шейки матки [4, 12, 14]. Вирус папилломы человека обнаруживают у 99,7% женщин с гистологически

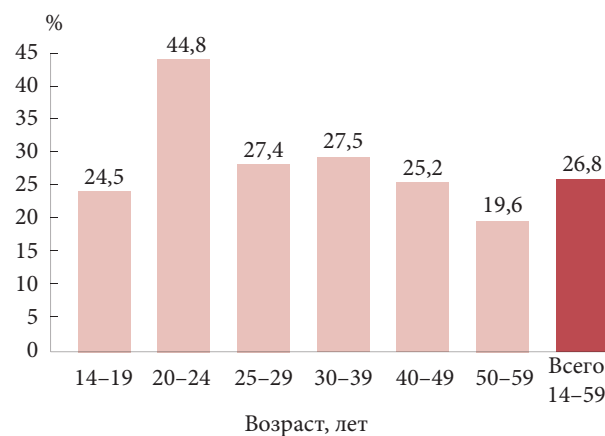


Рис. Распространенность инфицированности ВПЧ у женщин разного возраста*

* Адаптировано по [3].

подтвержденным диагнозом рака шейки матки. При этом нередко определяется инфицированность различными типами ВПЧ, в том числе у женщин с нормальной цитологией. Наличие инфицированности одним штаммом ВПЧ не снижает риска инфицированности филогенетически родственным типом вируса [3].

Рак шейки матки является не только медицинской, но и социальной проблемой. Ежегодно в мире регистрируется до 500 тыс. новых случаев этого заболевания и 270 тыс. смертей, вызванных цервикальным раком [16]. На сегодняшний день рак шейки матки является одной из основных причин смерти от злокачественных опухолей у женщин в возрасте 35–40 лет [4]. В Европе рак шейки матки занимает 2-е место по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний у женщин в возрасте 15–45 лет [1]. В России заболеваемость раком шейки матки составляет 15,2 на 100 тыс. женского населения, ежегодный прирост заболевания среди молодых женщин составляет от 2 до 5%, выявляемость запущенных стадий увеличилась на 35–45%, смертность составляет от 6 до 8 тыс. ежегодно. В этой связи чрезвычайно актуальным становится поиск эффективных методов лечения ВПЧ-инфекции [1, 4].

На сегодняшний день существует широкий спектр методов диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в том числе:

- клинические;
- цитологические (ПАП-тест);
- расширенная кольпоскопия;
- подтверждение наличия ДНК ВПЧ в цервикальном эпителии

(полимеразная цепная реакция, ПЦР);

- определение вирусной нагрузки методом *Hybride Capture* (ВПЧ-Digene-тест);
- морфологическое исследование;
- определение онкобелков p16, ki67;
- сканирование шейки матки в режиме реального времени (TruScreen) и др.

Высокочувствительным методом определения ВПЧ является Digene-тест, который позволяет выявить папилломавирус, определить его тип и принадлежность к высоко- или низкоонкогенной группе, а также зафиксировать его клинически значимую концентрацию в тканях, что является важным прогностическим признаком. Digene-тест используется во всем мире, поскольку по его результатам можно разработать единые критерии тактики лечения. Кроме того, в силу высокой клинической чувствительности и специфичности данный метод рекомендуется для проведения скрининга.

Одним из современных диагностических методов является TruScreen, который представляет собой портативный диагностический сканер, позволяющий идентифицировать наличие предраковых процессов тканей шейки матки в режиме реального времени при обычном гинекологическом обследовании с помощью специального зонда, наконечник которого содержит электроды для измерения сопротивления ткани и источники света для измерения оптических свойств ткани.

На сегодняшний день существуют программы скрининга рака шейки

матки, включающие в себя цитологическое исследование по Папаниколау (ПАП-тест) и при его аномальных результатах – кольпоскопию и гистологическое исследование.

Проведение скрининга рекомендовано у женщин от 25 до 50 лет с интервалом в 3 года и каждые 5 лет у женщин в возрасте 50–65 лет. Скрининг позволяет своевременно выявлять доброкачественные поражения и предопухолевые состояния шейки матки, определять этиологические факторы и, соответственно, проводить адекватное лечение. Примером успешного внедрения скрининга на общенациональном уровне является Финляндия, где удалось снизить заболеваемость и смертность вследствие рака шейки матки на 75–85%.

В настоящее время единого стандарта лечения пациентов с ВПЧ-ассоциированной инфекцией не существует. Основное лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний представлено деструктивными методиками, такими как:

1. Применение цитотоксических препаратов (подофиллин, подофиллотоксин, 5-фторурацил и др.).
2. Химическая деструкция (трихлоруксусная кислота, Солкодерм и др.).
3. Физическая деструкция (крио-, электродеструкция, CO₂-лазерная вапоризация, радиоволновая хирургия, аргоноплазменная абляция, фотодинамическая терапия). Деструктивные методики при всей своей эффективности являются достаточно травматичными, а иногда вызывают нарушение анатомо-функциональной целост-

Таблица. Папилломавирусы разных типов и вызываемые ими заболевания

Группа	Тип	Заболевание
Неонкогенные папилломавирусы	1–4, 7, 10, 28, 41	Подошвенные бородавки, плоские бородавки, вульгарные бородавки
Онкогенные папилломавирусы низкого риска	5–8, 11, 12, 14, 15, 17, 19–25, 42–44	Аногенитальные бородавки, ларингеальный папилломатоз, бородавчатая эпидермоплазия
Онкогенные папилломавирусы высокого риска	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	Интраэпителиальная неоплазия шейки матки



ности шейки матки. Кроме того, их применение может сопровождаться рецидивами и резкой манифестацией процесса [5]. На современном этапе продолжают поиски эффективных, недорогих, малотравматичных и безопасных методов лечения.

Исследования, посвященные изучению молекулярных механизмов инфицирования, персистенции и размножения ВПЧ в эпителиальных клетках человека, обосновали применение дополнительной иммунотерапии при инфицировании половых органов ВПЧ с клинической манифестацией [12, 17, 18]. Это связано с тем, что при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, как и в случае с другими хроническими заболеваниями с длительным персистированием вирусов, закономерно развиваются иммунодефицитные состояния, которые рассматриваются как вторичные иммунодефициты, обусловленные недостаточностью разных звеньев иммунной системы [17, 19]. Современный взгляд на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний подтверждает необходимость применения противовирусной и иммуномодулирующей терапии, так как состояние иммунной системы во многом определяет характер течения ВПЧ-инфекции.

Иммуномодулирующие препараты подавляют репликацию вируса, усиливают защитные механизмы иммунной системы, особенно у пациентов с ее нарушениями. Адекватная иммунотерапия способствует элиминации возбудителей и полноценной эпителиализации шейки матки, снижая частоту рецидивов и повышая эффективность терапии папиллома-ассоциированных заболеваний. Одним из препаратов, хорошо зарекомендовавших себя в лечении не только пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, но и с другими вирусными инфекциями, является Панавир – оригинальный российский противовирусный препарат растительного происхождения, широкого спектра антивирусного действия. Этот фитопрепарат представляет собой

очищенный экстракт побегов растения *Solanum tuberosum*, в состав которого входят полисахариды с молекулярной массой 100 кДа, относящиеся к классу гексозных гликозидов, со следующим составом по моносахарам: ксилоза – 1,5%; рамноза – 6,0%; арабиноза – глюкоза – 38,5%; галактоза – 14,5%; манноза – 2,5%; уроновые кислоты – 3,5%. Панавир существует в разных формах выпуска, что делает его удобным для системной и местной терапии, а также профилактики (гель 3 и 30 г, суппозитории, раствор для в/в инъекций, спрей-гель).

На сегодняшний день существует целый ряд исследований, доказывающих положительные результаты использования Панавира при ряде вирусных инфекций, в частности папилломавирусной и герпетической инфекции [11, 20]. Уникальность механизма действия Панавира заключается в том, что препарат действует практически на всех этапах жизненного цикла вируса, начиная от этапа адгезии, подавляет пенетрацию, препятствует раскрытию вирусного капсида, влияет на транскрипцию ДНК. Синтетические нуклеозиды, входящие в состав препарата, нарушают репликацию вирусной ДНК и синтез капсидных белков, в результате чего нарушается сборка вирусных частиц. Панавир эффективен в отношении вирусов папилломы, герпеса, цитомегаловируса. Повышает неспецифическую резистентность организма к различным инфекциям, являясь индуктором синтеза интерферона-альфа и влияя на уровень интерферона-гамма. В эксперименте на модели экссудативного отека установлено противовоспалительное действие препарата. Испытания показали отсутствие мутагенного, тератогенного, канцерогенного, аллергенного и эмбриотоксического эффектов.

Рядом авторов была отмечена эффективность комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний. На первом этапе лечения больные с цервикальной интраэпителиальной неоплазией

Применение препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием в комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний способствует удлинению межрецидивного периода, прекращению выделения вирусов и уменьшению количества местных деструктивных воздействий.

и раком шейки матки по показаниям подвергались деструктивным методам лечения (электрокоагуляция, криодеструкция, лазерная вапоризация, электрокоагуляция). На втором этапе проводилось противовирусное лечение, так как известно, что персистенция вируса обуславливает рецидив заболевания [3, 7, 15]. Применение Панавира в комбинированных схемах лечения показало высокую эффективность, составляющую, по данным различных авторов, от 78,6 до 92,3% [6, 11].

Таким образом, комплексную терапию ВПЧ-ассоциированных заболеваний, включающую деструктивное лечение поражений и применение препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием, на современном этапе можно рассматривать как наиболее эффективную. Использование противовирусных препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, возможно в комплексной терапии в сочетании с деструктивными методами лечения, а также при длительной персистенции вируса и рецидивах ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Применение противовирусных средств способствует удлинению межрецидивного периода, прекращению выделения вирусов и уменьшению количества местных деструктивных воздействий. ☺

Литература
→ С. 63