

И.А. АПОЛИХИНА,  
Е.Д. ДЕНИСОВА

ММА им. И.М. Сеченова,

НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова  
Росмедтехнологий, Москва

Г.Н. ВОРОЖЦОВ,

С.Г. КУЗЬМИН

МНКЦ «Интермедбиофизхим»

# Лечебные и профилактические аспекты папилломавирусной инфекции гениталий

*Ежегодно от рака шейки матки в России умирает более 6100 женщин, в мире – каждые 2 минуты. Так, к 2050 году ежегодно будет появляться 1 млн женщин с раком шейки матки. В России ежегодный прирост заболевания среди женщин репродуктивного возраста составляет 2-5%. Запущенные стадии рака шейки матки у молодых увеличились на 35-40%.*

**З**аболеваниями, ассоциированными с вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются рак шейки матки, вульвы, влагалища, перианальной области, полового члена, прямой кишки, возвратный рецидивирующий папилломатоз гортани, генитальные кондиломы. К факторам риска папилломавирусной инфекции (ПВИ) относят, прежде всего, раннее начало половой жизни, частую смену половых партнеров, сопутствующие инфекции, передающиеся половым путем, курение, злоупотребление алкоголем, использование оральных контрацептивов более 5 лет, иммуносупрессия, наличие хронических воспалительных процессов, нарушений менструального цикла, а также беременность.

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, по оценке распространенности ПВИ ДНК ВПЧ определяется:

- у здоровых женщин – 3-10%;
- при различных клинических формах остроконечных кондилом – 50-80%;
- при доброкачественных поражениях шейки матки – 12-35%;

- при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (ЦИН) – от 19% до 90%;

- при внутриэпителиальных карциномах – 58-89%, причем на ранних стадиях дисплазии ВПЧ обнаруживается чаще, чем на поздних.

При проведении массовых скрининговых исследований ВПЧ обнаруживается у 40-50% сексуально активных мужчин и женщин, но у большинства из них спонтанно исчезает без лечения. Вирус часто сопровождает воспалительные заболевания шейки матки, режы вульвы и влагалища (8).

По данным некоторых исследователей (5), вероятность заражения ВПЧ при половом контакте составляет до 60-67%, а частота инфицирования вирусом прямо пропорциональна числу половых партнеров: при наличии одного партнера ВПЧ выявляется у 17-21% женщин, при наличии 5 и более партнеров – у 69-83%.

Клинические и субклинические формы ПВИ обнаруживают у 40-60% мужчин, являющихся половыми партнерами инфицированных женщин. Поражения у них вызываются теми же типами ВПЧ, что и у женщин, а характерные высыпания на коже и слизистых оболочках половых органов мужчин возникают примерно в 75% случаев.

Несмотря на то, что ВПЧ обнаружен в амниотической жидкости, риск перинатальной передачи вируса оценивается как низкий и составляет 2,8%.

Что же касается разнообразия типов ВПЧ, то среди здоровых жен-

щин наиболее часто встречается ВПЧ 16 типа, в 1,5-2 раза реже является ВПЧ 18 типа. Суммарно на долю этих двух типов приходится 45% общего числа выявляемых типов ВПЧ. Среди прочих типов ВПЧ в Европе и США отмечают 31, 33, 35 типы, в совокупности составляющих около 8% общей инфицированности вирусом, а также 6 и 11 типы (8%).

ВПЧ относят к высококонтагиозным вирусам с инкубационным периодом от 3-4 недель до 8 месяцев (в среднем 3 месяца) (1).

Основной мишенью для инфекции ВПЧ – представителя группы мукозотропных вирусов, является эпителий аногенитальной области. ВПЧ обнаруживают на коже, слизистой оболочке полости рта, на конъюнктиве, в пищеводе, бронхах, мочевом пузыре. ВПЧ является причиной разрастания клеток эпителия в виде бородавок, режы в виде обширных образований (кондилом).

Эпителиальные разрастания на фоне ВПЧ очень контагиозны, легко передаются от человека человеку при оральном, генитальном и анальном контактах. Эти разрастания часто самопроизвольно исчезают. Вирус размножается только в клетках базального слоя, в клетках других слоев он лишь персистирует. Пораженные клетки вследствие смещения к поверхности перестают делиться и становятся плацдармом для репликации вируса. Следовательно, методы лечения, направленные только на удаление поверхностного слоя без санации клеток

базального слоя, неэффективны и часто сопровождаются рецидивом заболевания.

В 10-30% случаев происходит спонтанная регрессия возбудителя в течение 3 мес., что зависит от иммунореактивности клеток организма хозяина (4). Однако даже после исчезновения вируса могут сохраняться субклинические проявления инфекции, которые иногда переходят в клиническую фазу у пациенток с нарушениями в иммунной системе, в частности при инфицировании ВИЧ.

Частое инфицирование и спонтанный регресс ВПЧ без клинических проявлений в основном свойственны молодым женщинам. ВПЧ, попавший в организм женщины пожилого возраста, может персистировать более длительно. В связи с этим, было установлено транзитное и постоянное (латентное) носительство ПВИ.

В зависимости от проявлений ПВИ на гениталиях выделяют клиническую, субклиническую и латентную формы.

**Клиническая** форма инфекции – это генитальные бородавки в виде остроконечных (экзофитных), папиллярных или кератотических образований.

**Субклиническая** форма ПВИ проявляется в виде плоских кондилом, которые диагностируются только в ходе морфологического исследования. Они чаще локализуются на шейке матки, реже – во влагалище и в большинстве случаев незаметны при осмотре.

**Латентная** форма ПВИ не сопровождается морфологическими изменениями в инфицированной ткани, а ДНК вируса часто определяют там, где нет заметных клинических или гистологических признаков инфекции. При данной форме проведение специфического лечения не требуется.

Достаточно часто клиницистам приходится сталкиваться с так называемым вестибулярным папилломатозом (мелкими папилломовидными образованиями преддверия влагалища, которые визуализируются как небольшие выпячивания

и неровности на слизистой). Вестибулярный папилломатоз следует рассматривать как собирательное понятие, включающее в большинстве случаев плоскоклеточные микропапилломы, не имеющие признаков ПВИ, и реже – мелкие экзофитные кондиломы. Это состояние оценивается как готовность к образованию генитальных бородавок и также не требует лечебных мероприятий.

Основными методами диагностики ПВИ гениталий являются клиничко-визуальное обследование; кольпоскопическое, цитологическое и гистологическое исследование; определение ДНК ВПЧ с типированием методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) или Digene-тест.

Однако следует подчеркнуть, что кольпоскопический метод не является специфичным, так же как и ДНК-диагностика на основе ПЦР. Данные методы не позволяют полностью оценить клиническую ситуацию и строить прогноз дальнейшего развития заболевания. Для этого целесообразно применять современные технологии, такие, как жидкостная цитология, определение биомаркеров (p16<sup>INK4a</sup>, полномерная m-RNA) и т.д. в дополнение к цитологическому и/или гистологическому исследованию.

Не вызывает сомнения тот факт, что наиболее перспективным лечением ПВИ считается комплексный подход, включающий неспецифическую противовирусную терапию и местное воздействие на измененные участки генитального тракта (лазер, криодеструкция, радиоволновая хирургия, фотодинамическая терапия и т.д.).

Локальное удаление очагов ПВИ гениталий желателно проводить через 2-3 недели после начала системной или местной противовирусной терапии, поскольку клинический опыт свидетельствует о возможной регрессии процесса и снижении вирусной нагрузки.

Однако пациентки должны быть информированы и о возможности «выжидательной» тактики ведения, так как около 90% инфекций, обу-

словленных ПВИ, самопроизвольно подавляются иммунной системой молодых женщин и не выявляются уже приблизительно через 2 года с момента инфицирования (3). У подростков и беременных женщин также предпочтительна наблюдательная тактика.

При ПВИ гениталий обследованию и лечению подлежат оба половых партнера, а во время лечения необходимо использовать презервативы. Хотя с позиций доказательной медицины эффективность применения презервативов при ПВИ не установлена, однако постоянное применение презервативов по сравнению с их нерегулярным использованием снижает риск передачи возбудителя на 70% (2).

### ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Так как в настоящее время распространены заболевания вульвы, влагалища и шейки матки увеличивается среди молодых женщин, большинство из которых желают сохранить репродуктивную функцию, постоянно ведется поиск новых методов лечения, не оказывающих травматического воздействия на ткани. Одним из таких методов является фотодинамическая терапия (ФДТ).

Принцип действия ФДТ – взаимодействие фотосенсибилизатора, предварительно введенного в организм пациентки, с излучением определенной длины волны, в результате чего образуется синглетный кислород и другие цитотоксические продукты.

Время проводимой процедуры зависит от диаметра участков поражения и физических параметров воздействия (мощности лазерного воздействия на выходе и плотности энергии).

В ходе проведенных нами исследований была оценена эффективность и безопасность ФДТ при пероральном приеме препарата Аласенс (ГНЦ «НИОПИК») у пациенток с остроконечными кондиломами вульвы. Лечение проводилось с помощью диодного лазера (длина волны 635 нм) через

3,5-4 часа после приема Аласенса, продолжительность процедуры варьировалась от 5 до 60 мин при плотности энергии 30-150 Дж/см<sup>2</sup>, мощности лазерного излучения 100-200 мВт.

Период наблюдения составил от 3 месяцев до 3 лет. Полный эффект был зарегистрирован в 65,5% случаях, в 27,5% была отмечена частичная регрессия. У трех пациенток зафиксирован рецидив остроконечных кондилом через 10 месяцев.

В настоящее время в мире ведется разработка и исследование новых фотосенсибилизаторов с минимальными побочными эффектами и более быстрым выведением препаратов из организма не только для применения в гинекологии, но и в других областях медицины.

Несомненно, использование ФДТ представляет особый интерес для практикующих врачей. Это обусловлено:

- селективной деструкцией патологических участков, которая достигается как за счет избирательного накопления фотосенсибилизатора, так и за счет направленности светового воздействия;
- минимальным повреждением здоровой ткани;
- отсутствием резистентности к повторным циклам ФДТ;
- отсутствием токсичности при повторном применении фотосенсибилизатора;
- возможностью проведения многокурсового лечения;
- полноценным заживлением тканей и хорошими косметическими результатами.

Иногда при ФДТ отмечается бо-

лезненность в месте светового воздействия.

## ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Следует отметить, что существующие методы лечения ПВИ окончательно не решают проблему профилактики рака шейки матки. В настоящее время предупредить развитие заболевания возможно с помощью вакцинации. В арсенале практикующих врачей появились новые современные вакцины для профилактики инфицирования ВПЧ.

Две крупнейшие фармацевтические компании – Merck и GlaxoSmithKlein зарегистрировали вакцины против ВПЧ.

Препарат Гардасил<sup>®</sup> компании Merck представляет собой квадριвалентную рекомбинантную (не содержит жизнеспособных вирусов) вакцину против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов, которая вводится трехкратно на протяжении 6 месяцев (10). Вакцина показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения заболеваний, вызываемых ВПЧ-типами 6, 11, 16 и 18.

Опубликованы данные о 100% эффективности квадριвалентной вакцины Гардасил<sup>®</sup> на протяжении 5 лет (самого длительного срока наблюдения за профилактическими ВПЧ вакцинами на сегодня). В группе вакцинированных не было зарегистрировано ни одного случая предраковых изменений шейки матки или генитального кондиломатоза. Вакцина Гардасил<sup>®</sup> уже введена в Национальный календарь вакцинации в США девочкам в воз-

расте 11-12 лет и Австралии девочкам в возрасте 12-13 лет.

Компания GlaxoSmithKlein зарегистрировала вакцину Церварикс<sup>®</sup> против 16 и 18 типов ВПЧ (7), которая вводится 3 раза с интервалом в 1 и 6 месяцев от первого введения (0, 1, 6). Наблюдение за участницами исследования продолжалось от 2 до 4,5 лет (6). Анализ исследования показал 100% эффективность вакцины против ЦИН I, вызванной ВПЧ типами 16 и 18 (7, 9, 10).

В заключение необходимо отметить, что программа скрининга предраковых изменений шейки матки должна отвечать двум основным требованиям: быть эффективной и вместе с тем доступной. Не вызывает сомнения тот факт, что с каждым годом появляется все больше новых возможностей для улучшения качества оказания медицинской помощи пациенткам с такой тяжелой патологией, как рак шейки матки.

Однако для радикального изменения ситуации по снижению заболеваемости ПВИ в России необходимо создание единой законодательно-правовой системы скрининга рака шейки матки, обеспечение и поддержка государством должного целевого финансирования научно-исследовательских программ, осуществление «реставрации» системы диспансеризации женского населения, обеспечение населения консультативной помощью с использованием современной информационной техники, разработка и внедрение в клиническую практику высоких медицинских технологий для ранней диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. 

## Литература

1. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. М.: Гэотар-Мед, 2002.
2. Ежегодный краткий справочник. Докладная медицина 2005 / Под ред. С.И. Бащинского. М: Медиа Сфера, 2006. С. 332-336.
3. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Проблемы и перспективы цервикального скрининга // Акуш. и гин. 2006. Приложение: 51-56.
4. Роговская С.И., Ежова Л.С., Прилепская В.Н. и др. Клинико-морфологические особенности папилломавирусной инфекции гениталий у женщин // Гинекология, 2004; Т. 6, № 2: 57-59.
5. Brown D.R., Legge D., Qadadri B. Distribution of human papillomavirus types in cervicovaginal washings from women evaluated in a sexually transmitted diseases clinic. Sex Transm Dis 2002; 29: 763-768.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries: Youth Risk Behaviors Surveillance-United States, 2003, 2004.
7. Cox T.J. Reducing HPV-related clinical disease through vaccination. OBG Management. 2006; Jul. 18-22.
8. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. GLOBOCAN 2000: Version 1.0 / IARC Cancer Base N5. Lyon: IARC Press (www-dep.iarc.fr).
9. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial // Lancet. 2004, 364: 1757-1765.
10. Pagliusi S.R., Aguado M.T. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. Vaccine. 2004; 23: 569-578.