

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации: вып. 2 / под ред. В.И.Кулакова. – М.:ГОЭТАР – Медиа, 2006. – 560 с.
2. Вихляева В.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки - М.: МЕДпресс, 2004. – 400 с.
3. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции/ под ред. В.Н. Прилепской. 3-е изд. - М.: МЕДпресс, 2003. - 432 с.
4. Кулавский В.А. Опухоли матки.– Уфа: Информреклама, 2004.–384 с.
5. Миома матки/А.Л Тихомиров, Д.М. Лубинин -М.: МИА, 2006.–176 с.
6. Эмболизация маточных артерий в лечении лейомиомы матки/Л.В. Адамян, К.Д. Мурватов, И.С. Обельчак (др.), Учебное методическое пособие для системы послевузовского образования.- М.: МГМСУ, 2005. – 46 с.
7. Эмболизация маточных артерий в лечении больных с подслизистой миомой матки: И.А. Краснова, В.Г. Бреусенко, С.А. Капранов / Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005.- Т.4, №1. – С.46-50.
8. Эмболизация маточных артерий у больных с миомой матки/ Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, С.А. Капранов (и др.) / Акуш. и гинекол.-2004. -№ 5. – С. 21-24.

УДК 618.146-006.52-036.2(09)

© Э.Р. Кинзикеева, Д. Болис, К.А. Ливерани, 2009

### Э.Р. Кинзикеева, Д. Болис, К.А. Ливерани ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ.

#### ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА

*Вторая клиника Акушерства и гинекологии Института акушерства и гинекологии в госпитале Маджиоре Манджиагалли имени королевы Елены при Миланском государственном университете. Милан, Италия*

Целью исследования было определение наиболее оптимальных стратегий по предупреждению развития рака шейки матки, включающих как диагностику, так и вакцинацию против вируса папилломы человека (ВПЧ).

Используя базы данных: PubMed, Medline и Cochrane были проведены поиск и сортировка научных статей. Ключевые слова поиска: ВПЧ, эпидемиология ВПЧ, рак шейки матки. Статьи были проработаны в порядке убывания относительно даты публикации. В том числе были рассмотрены различные государственные программы Италии, касающиеся планирования семьи и здоровья населения. Были выбраны и проанализированы такие вопросы, как распространение папилломавирусной инфекции в зависимости от географических широт, влияние на развитие инфекции различных факторов риска, поражение ВПЧ различных органов и тканей человеческого организма, преобладание тех или иных вирусных генотипов.

Заключение: Данный анализ подтвердил основополагающую роль ВПЧ в развитии рака шейки матки (РШМ), среди которых преобладают ВПЧ 16 и 18. С учетом высокой заболеваемости и смертности необходимо участие государства в развитии программ скрининга и вакцинации, которые должны носить массовый характер. Знание эпидемиологии, природы и основных факторов риска папилломавирусной инфекции позволит разработать дальнейшую стратегию по адаптации населения к вакцинации, уменьшению заболеваемости инвазивным РШМ и предраковыми заболеваниями, вызванными ВПЧ.

**Ключевые слова:** папилломавирус, папилломавирусная инфекция, рак шейки матки, ВПЧ.

### E.R. Kinzikeeva, G. Bolis, C.A. Liverani. HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION. NATURAL HISTORY, EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS

The Institute of Obstetric and Gynecology "L.Mangiagalli" of State Milan University. Milan, Italy.

The scope of research is to definite the most optimal strategies for cervical cancer prevention based on HPV testing and anti-HPV vaccination.

PubMed, Medline and Cochrane were searched for articles which were classified and analyzed. Key search words were: HPV, Epidemiology of HPV, cervical cancer. Articles were analyzed in descending order on the date of publication.

We have considered various government programs in Italy, which concerned family planning and health. Were selected and analyzed such issues as the distribution of HPV infection, depending on the latitude, the influence of various risk factors on the development of infection, the distribution of HPV in various organs and tissues of human organism, the prevalence of certain viral genotypes. Conclusion: This analysis confirmed the fundamental role of HPV in the development of cervical cancer, which is dominated by HPV 16 and 18. Looking the high morbidity and mortality of cervical cancer disease it is necessary of the State involvement in the development of screening programs and strategies of vaccination, which must be massive. The knowledge about epidemiology, nature and major risk factors of HPV infection will be useful in the further strategies for adaptation of the population to be vaccinated, to reduce the incidence of invasive cervical cancer and precancerous lesions caused by HPV.

**Key words:** papillomavirus, papillomavirus infection, cercical cancer, HPV.

Карцинома (рак) шейки матки (РШМ) – вторая в мире после рака молочной железы по заболеваемости и смертности злокачественная опухоль среди женщин 15 – 44 лет. На сегодняшний день она ответственна за 510000 новых случаев РШМ в год, из которых 288000 женщин умирает от этой болезни. И на сегодня – это первое злокачественное новообразование среди женщин в странах «третьего мира» [7].

С середины 19 века была выдвинута гипотеза, что в патогенезе РШМ участвует некий инфекционный агент, но лишь в последние десятилетия с помощью современных молекулярных технологий установлено, что вирус папилломы человека является первопричиной в этиологии.

ДНК вирусных штаммов вируса папилломы человека (ВПЧ) были выделены посредством полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в 99,7% карцином шейки матки и подтверждены гистологическими методами в 100% случаев [9]. Натуральная история вируса показывает, что инфекция карциногенными типами

ВПЧ может провоцировать предраковые заболевания от низкой до высокой степени. Таким образом, вирус представляется «силой», ответственной за изменение в регуляции клеточного цикла, что является основой злокачественного перерождения.

У женщин, подверженных ВПЧ высокого риска, относительный риск развития карциномы шейки матки очень высок. Связь между фактором и заболеванием «ВПЧ – рак шейки» на сегодняшний день является наиболее высокой и намного выше каких-либо других известных корреляций «риск-злокачественное новообразование», даже таких, как «вирус гепатита С – гепатокарцинома» или «курение – рак легкого».

Вирус способен инфицировать различные органы и области нашего организма: - аногенитальную область; - кожу; - ротовую полость; - пищевод; - гортань.

Существуют три эволюционных пути инфекции: регрессия, персистенция и прогрессирование (рис. 1).



Рис. 1. Пути развития РШМ после инфекции ВПЧ

Только 50 – 60% женщин после перенесения натуральной инфекции вырабатывают иммунный ответ к ВПЧ [2].

Таким образом, папилломавирусная инфекция является транзиторной и в большей части случаев вирус удаляется иммунной системой до того, как может развиваться какой-либо патогенный эффект. На самом деле более 90% инфекций ВПЧ разрешаются сами по себе в течение 2 лет. В других случаях вирус может остаться латентным или быть реактивированным в условиях снижения иммунной защиты человека. Риск папилломавирусной инфекции ассоциирован с различными кофакторами (см. таблицу) связанными с сексуальными привычками, такими как число половых партнеров как собственных, так и своего партнера, частота сексуальных контактов, ко-инфекция с другими болезнями, передающимися половым путем, молодой возраст и низкий социально-культурный уровень [2,10]. Факторы риска, ответственные за прогрессирование инфекции в предраковые заболевания, зависят от типа ВПЧ (высокой или низкой степени риска), персистенции инфекции (течение более 12 месяцев), вирусной нагруз-

ки и в основном от иммунного ответа хозяина. Персистенция в течение многих лет в генитальном тракте папилломавирусной инфекции высокой степени риска может вызвать предраковое заболевание - цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia = CIN), которая подразделяется на три степени: CIN1, 2, 3. 60% CIN1 регрессирует и только в 10% случаев CIN2/3 прогрессирует [6].

Таблица

Ко-факторы риска по развитию РШМ		
Связанные с ВПЧ	Связанные с хозяином	Внешние факторы
- тип ВПЧ - Сочетание инфекции с различными типами ВПЧ - Высокий вирусный титр	- Иммунодефицит, вызванный ВИЧ-инфекцией или пересадкой органа. У таких пациентов наблюдается более быстрое прогрессирование инфекции. - рождаемость: риск РШМ увеличивается с числом родившихся естественным путем детей.	- Курение - оральные контрацептивы - соинфекция с другими заболеваниями передающимися половым путем (как Chlamydia Trachomatis, Herpes Simplex 2)

Персистенция – это необходимое условие развития карциномы. Время, которое проходит между развитием инфекции и появле-

нием предраковых заболеваний, около 5 лет, в то время как латентный период трансформации в РШМ измеряется десятилетиями.

Кроме того, большая часть женщин с персистирующей папилломавирусной инфекцией не обнаружат цервикальных аномалий и только 5-10%, женщин позитивных по ВПЧ высокой степени онкогенного риска, получают аномальные результаты Пап-теста.

Проявления, связанные с папилломавирусной инфекцией, могут быть в виде следующих форм:

- клинически видимые формы, такие как кондиломы;
- субклинические формы, такие как плоские кондиломы и дисплазии, нуждающиеся в последующем кольпоскопическом исследовании;
- латентные формы, в которых вирус обнаруживается только при помощи молекулярных биотехнологий.

ВПЧ передается половым путем, но это не означает, что необходим полный половой контакт, достаточно простого генитального соприкосновения. Типичные проявления инфекции ВПЧ могут затрагивать женскую и мужскую генитальные области, а также зону промежности и анальную область.

Использование презерватива или других барьерных методов контрацепции, которые являются практически несомненными методами защиты против генитальных инфекций, не может быть рассмотрено стопроцентно протективным, потому что презерватив не покрывает все потенциально инфицированные участки. Была выдвинута гипотеза о передаче инфекции через предметы обихода, но

такие случаи не были подтверждены практически и литературными данными.

### Материал и методы

Перед тем как коснуться непосредственно вакцин, мы решили поподробнее ознакомиться с инфекцией, вызванной вирусом папилломы человека. В первой части нашей работы мы провели анализ известных литературных данных, лекций, статей с целью определения следующих вопросов: 1) какие вирусные генотипы, встречающиеся чаще всего; 2) формы инфекции и ее процентное распределение среди женщин; 3) возраст наибольшего пика развития папилломавирусной инфекции; 4) возможность проявления папилломавирусной инфекции у мужчин и детей, а также участие вируса папилломы человека при различных новообразованиях; 5) факторы риска развития папилломавирусной инфекции.

### Результаты и обсуждение

1. Было выделено более 100 типов ВПЧ, из которых более 40 способны инфицировать мочеполовой тракт и особенно шейку матки. Из этих 40 по крайней мере 15 заняты в карциногенезе РШМ. Инфекция ВПЧ ассоциирована с 90% анальных новообразований, 40% образований вульвы и полового члена, 12% глотки и 3% ротовой полости. В одном из метаанализов из 10000 биопсий карциномы шейки матки (данные взяты из 85 проведенных исследований различных континентов), среди уже идентифицированных типов ВПЧ, наиболее часто встречались (в порядке убывания) ВПЧ 16, 18, 45, 31, 33 и 58. Около 2/3 из которых были ассоциированы с ВПЧ 16 и 18 [1] (рис. 2).

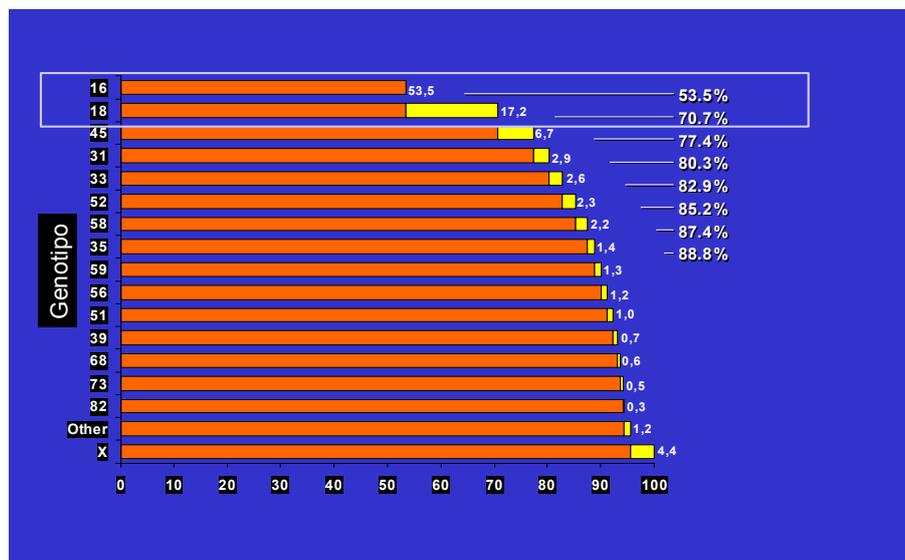


Рис. 2. Типы ВПЧ, ассоциированные с РШМ.

В соответствии с онкогенным потенциалом развития РШМ выделены три главных типа ВПЧ:

- низкого онкогенного риска: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 70, 71, 72, 81 присутствующие в дисплазиях шейки матки низкой степени и в бородавчатых кондиломах.

- среднего онкогенного риска: 31, 33, 35, 51, 52, редко встречаемые в кондиломах, присутствующие в дисплазиях высокой и низкой степени и редко (почти случайно) при инвазивном раке.

- высокого онкогенного риска: 16, 18, 45, 56, редко встречаемые в поражениях низкой степени при дисплазиях высокой степени и при инвазивном раке [5].

Наиболее часто встречаемые вирусные генотипы в плоскоклеточных раках - ВПЧ 16 (более 60%) и 18 (10 – 15%); в аденокарциномах – ВПЧ 16 (40%) и 18 (30%).

2. В США по результатам оценки сексуально активных женщин в возрасте 15 – 49 лет выяснилось, что среди исследуемых 1% женщин страдает кондиломами (клинической формой инфекции), 4% имеют субклиническую форму, 10% – латентную инфекцию, 60% - перенесенную инфекцию с присутствием соответствующих специфических антител, которые удалили вирус из организма, и 25% женщин ни разу в жизни не подвергались инфекции ВПЧ [5] (рис. 3).

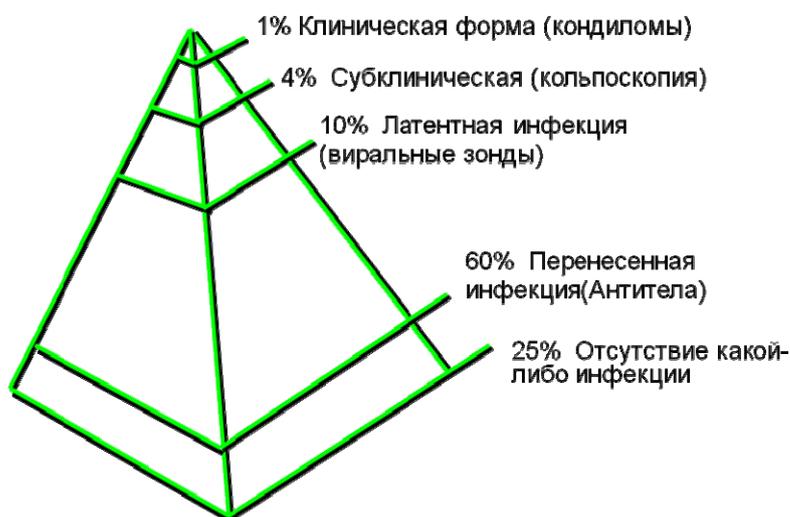


Рис. 3. Процентное соотношение форм папилломавирусной инфекции и соответствующие методы диагностики.

Этот анализ показал, что инфекция ВПЧ в организме женщины в большинстве случаев протекает субклинически или бессимптомно.

3. В США, где более 50% старшекласниц приобретают инфекцию ВПЧ в первые 4 года своего первого полового контакта, ежегодно инфицируются 6000000 человек, более 50% лиц женского пола в возрасте от 15 до 25 лет. И исследования показывают, что более 80% сексуально активных женщин приобретают ВПЧ в течение 50 лет жизни [6].

4. У женщин, генитальные проявления ВПЧ, кроме как на уровне шейки матки встречаются также в зоне малых и больших половых губ, анальной и перианальной областях, а также внутри влагалища (рис. 4). У мужчин же генитальные проявления в основ-

ном встречаются в области полового члена и лобковой области, но также могут затрагивать мочеиспускательный канал и мочевого пузыря. Карцинома полового члена, ассоциированная с инфекцией ВПЧ, в Европе и США считается достаточно редким заболеванием (10 – 20% всех злокачественных новообразований у мужчин), тем временем как в Африке, Азии и Южной Америке 80% плоскоклеточных раков полового члена ассоциированы с ВПЧ, из которых 84% с ВПЧ 16 и 10% с ВПЧ 18.

Вирус может поражать и другие части тела. В 10 – 50% из 75000 случаев рака гортани, глотки, носоглотки в мире причиной является ВПЧ, 90% из которых вызваны генотипами 16 и 18 [4].

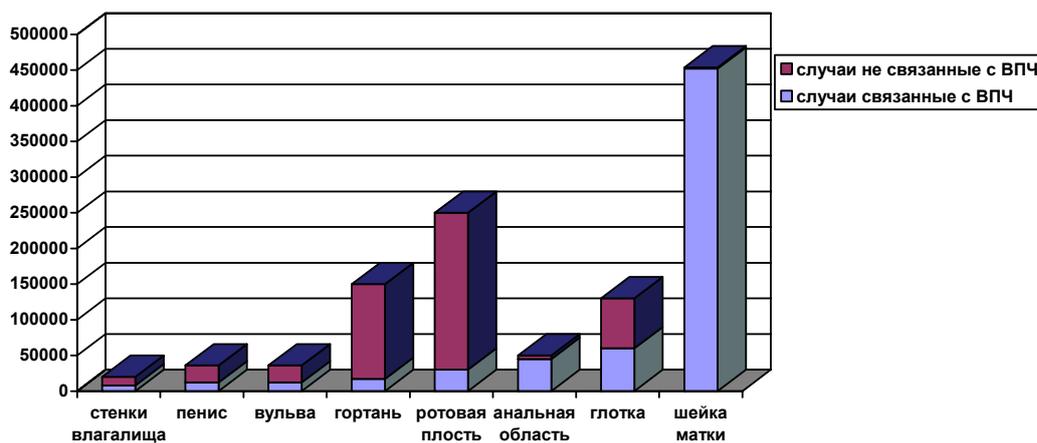


Рис. 4. Роль вируса папилломы человека в злокачественных новообразованиях различных органов.

Как уже говорилось выше, 90% генитальных кондилом вызваны генотипами ВПЧ 6 и 11, вертикальная передача на момент родов маловероятна, но может быть причиной возвратного респираторного папилломатоза, которым заболевают 200000 детей в возрасте до 18 лет и который характеризуется доброкачественными возвратными образованиями, которые могут вызвать обструкцию дыхательных путей, а в редких случаях перерождаются в рак гортани, глотки или пищевода [3].

5. В последние годы были изучены различные факторы риска, связанные с развитием инфекционной патологии ВПЧ: оральные контрацептивы (ОК), курение, наркозависимость и репродуктивные факторы, такие как возраст начала менарки и начала менопаузы. Результаты этого исследования были опубликованы в журнале «European Journal of Oncol Gynecol». По причине того, что не были приняты в расчет сексуальные привычки исследуемых, не было до конца выяснено, являются ли ОК фактором риска сами по себе или же, влияя непрямым путем (так как зачастую чувство защиты от нежелательной беременности у некоторых субъектов было связано с ложной безопасностью инфицирования генитальными инфекциями, таким образом, некоторые исследуемые увеличивали количество партнеров, используя как метод предохранения лишь ОК)? Так как курение является определяющим фактором риска в персистенции папилломавирусной инфекции, считалось, что прием наркотиков оказывает тот же эффект, что и никотин. Как показали результаты, употребление наркотических веществ само по себе не является фактором риска, а лишь предпола-

ет предрасположенность к особому типу сексуального поведения, который включает неразборчивые сексуальные связи с многочисленным количеством партнеров у лиц, принимающих наркотики. Было также выяснено, что возраст менарки (начала менструаций) ни каким образом не влияет на развитие инфекции ВПЧ. Результаты также показали, что второй пик преобладания инфекции ВПЧ приходится на женщин после менопаузы [8].

#### Заключение

Папилломавирусная инфекция – это наиболее распространенное заболевание в мире, передающееся половым путем.

Около 70% шеечных карцином представляют собой ВПЧ 16 и 18(6), а значит, вакцинация против данных генотипов теоретически способна предотвратить более половины злокачественных новообразований шейки матки во всем мире. Частота заболеваемости инфекцией ВПЧ варьирует в различных географических широтах, в зависимости от различных сексуальных привычек и различного социально-культурного уровня развития того или иного общества (страны, региона). Этнически-географическое разнообразие является важным критерием в построении различных стратегий и создании программ по вакцинации и соответственной адаптации населения к необходимости вакцинации.

Важными факторами риска развития инфекции являются молодой возраст, курение, наличие многочисленных половых партнеров и иммунодепрессия (население, подверженное данным факторам риска, должно получить наибольшие преимущества от вакцинации).

*Сведения об авторах статьи*

Автор: **Кинзикева Элла Руслановна**, Врач-интерн при второй клинике Акушерства и гинекологии Института акушерства и гинекологии в госпитале Маджиоре Манджиагалли имени королевы Елены при Миланском государственном университете. Милан, Италия, выпускница БГМУ лечебного факультета дневного отделения (2007 год); защитившая дипломную работу «От вторичной до первичной профилактики в предупреждении рака шейки матки: Противпапилломавирусная вакцина» (2009). г.Милан, Сесто-Сан-Джованни, ул.Падре Равази, 3, почтовый индекс 20099, e-mail: Mia84@list.ru

Куратор: **профессор Джорджио Болле** – директор второй клиники Акушерства и гинекологии при институте акушерства и гинекологии в госпитале Маджиоре Манджиагалли имени королевы Елены при Миланском государственном университете. Милан, Италия.

Со-куратор: **д-р Карло Антонио Ливерани** – директор диагностического центра второй клиники Акушерства и гинекологии при институте акушерства и гинекологии в госпитале Маджиоре Манджиагалли имени королевы Елены при Миланском государственном университете. Милан, Италия.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br J Cancer 2003; 88: 63-73
2. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control): Guidance for the introduction of HPV Vaccines in EU Countries. Guidance Report | Stockholm, January 2008.
3. Ferenczy A., E.L. Franco. Prophylactic Human Papillomavirus Vaccines: Potential of Sea Change. Expert Rev Vaccines 2007; 6(4): 511 – 52.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E. et al. Cancer statistics, 2006. CA cancer J Clin 2006; 56: 106-130.
5. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med. 1997 May 5; 102(5A): 3-8. Review.
6. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention - Atlanta. MMWR Recommendations and Reports. March 3, 2007; Vol. 56: No. RR-2.
7. Saslow D, Castle PE, Cox JT et al. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. CA Cancer J Clin 2007; 57:7-28.
8. Syrjänen K. New concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors. Eur J Gynaecol Oncol 2008; 29(3) 205 – 221.
9. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189: 12-19
10. Winer RL, Lee SK, Hughers JP et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J epidemiol 2003; 157: 218-226.

УДК 616.314.17: 616.379-008.64

© Д.Б. Файзуллина, Г.Г. Мингазов, 2009

Д.Б. Файзуллина, Г.Г. Мингазов

**СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

*ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава» г. Уфа*

В статье представлен обзор литературы, посвященный актуальной проблеме заболеваний тканей пародонта у больных сахарным диабетом (СД). При СД чаще наблюдается хронический генерализованный пародонтит различной степени тяжести, который выявляется у 98,8% больных СД. СД представляет собой важную медико-социальную проблему. В большинстве стран мира наблюдается тенденция к росту заболеваемости СД, «омоложение» этого заболевания. Обобщены этиологические и патогенетические факторы, влияющие на развитие заболевания тканей пародонта у больных СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, пародонт, этиология, патогенез.

D.B. Faizullina, G.G. Mingazov

**STATE OF PARODONTIUM TISSUES OF DIABETES MELLITUS PATIENTS**

This article gives a review of literature devoted to the actual problem of parodontium tissues diseases of diabetes mellitus patients. Chronic generalized periodontitis of different levels are often observed with such diabetes mellitus patients, 98,8% patients have it. Diabetes mellitus disease is an important medical and social problem. We can observe a tendency of incidence rate of diabetes mellitus and rejuvenation of the disease. The author generalized etiological and pathogenetic factors that have an influence on the development of parodontium tissues diseases of diabetes mellitus patients.

**Key words:** diabetes mellitus, parodontium, etiology, pathogenesis.