



**К.В. Минкевич, В.Г. Яковлев,
А.Н. Кучерявенко**

Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова,
кафедра акушерства и гинекологии

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

■ В статье анализируются причины развития ВПЧ-инфекции и ее роль в патологии женских половых органов. Современные методы диагностики и лечения этой инфекции. Особое внимание уделяется выявлению этой патологии в области вульвы, слизистой влагалища и шейки матки. Текст иллюстрирован рисунками. Даются рекомендации по лечению женщин при выявлении ПВИ.

■ **Ключевые слова:**

папилломавирусная инфекция;
кондилома; вульва; влагалище;
шейка матки

Рак шейки матки (РШМ) является одной из ведущих причин смертности и занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости репродуктивной системы женщин (Новикова Е.Г., 2000). По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ежегодно диагностируется около 500 000 случаев РШМ.

Исследования последних лет доказали, что не менее 95% новообразований шейки матки (ШМ) содержат разновидности вируса папилломы человека (ВПЧ). В отличие от других микроорганизмов, вызывающих генитальные заболевания, папиллома-вирусы являются опухолеродными, приводящими к образованию как доброкачественных, так и злокачественных опухолей. К настоящему времени установлена ведущая роль вирусов папилломы человека в патогенезе рака шейки матки, в отношении которого первым среди злокачественных опухолей установлена вирусная этиология (Козаченко В.П. 2001).

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) относится к инфекциям, передаваемым половым путем. Передача ВПЧ сексуальному партнеру при половом контакте составляет 60–70%, при этом у гомосексуалистов она встречается в 5–10 раз чаще, чем у гетеросексуалов. Инкубационный период между заражением и клиническим проявлением ПВИ составляет от 3 мес до нескольких лет (Прилепская В.Н. 2004). Риск заражения ВПЧ выше при начале половой жизни, вскоре после менархе, а также при наличии большого количества половых партнеров. Максимальная частота ВПЧ-инфекции приходится на возрастную группу 15–30-летних сексуально активных женщин и она уменьшается с возрастом. Это связано с тем, что эпителий у молодых девушек более восприимчив к поражающему действию вируса. Не исключается генитально-оральный способ передачи ВПЧ, так как некоторые серотипы (6 и 11) обнаруживаются и в ротовой слизи. Имеются исследования о том, что ВПЧ передается во время родов, так как обнаружены ДНК ВПЧ у новорожденных в аспирате из носоглотки, а также в амниотической жидкости у ВПЧ-позитивных женщин.

Высок риск инфицирования медицинского персонала, выполняющего лазеродеструкцию вирусных очагов, при вдыхании образующегося при операции дыма. Существует вероятность бытовой передачи инфекции через инструменты и перчатки, связанной с обнаружением на них вирусной ДНК, хотя этот путь распространения пока не доказан.

Факторами риска развития ВПЧ-инфекции являются:

- раннее начало половой жизни (с 14 лет);
- большое количество сексуальных партнеров;

- наличие партнеров, имевших контакты с женщиной, болеющей раком шейки матки и аногенитальными кондиломами;

- раннее менархе;
- первая беременность в молодом возрасте (до 18 лет);

- более двух аборт;
- инфекционные заболевания, передаваемые половым путем (хламидиоз, гонорея, сифилис, трихомониаз, микоплазмозы, вирус простого герпеса);

- эндометриоз;
- эндогенные факторы (авитаминоз, снижение иммунного статуса);

- велика роль курения в развитии ПВИ, что связано с уменьшением популяции клеток Лангерганса в нормальном эпителии.

Характерной особенностью ВПЧ является персистенция в базальном слое эпителия шейки матки, слизистых оболочек и кожи, не вызывающая в них пролиферативных изменений, хотя длительное носительство ПВГ может вести к дисплазии разной степени выраженности с развитием инвазивного рака шейки матки.

Папилломавирусная инфекция может быть клинически выраженной, протекать субклинически или быть латентной. При клинической и субклинической инфекции имеются резко или слабо выраженные изменения эпителиальных клеток. В мазках с поверхности эпителия обнаруживаются измененные клетки — койлоциты. При латентной инфекции измененных клеток не видно, однако иммунохимическими и молекулярно-биологическими методами выявляется наличие антигенов ВПЧ или их ДНК.

В настоящее время идентифицировано около 100 серотипов ВПЧ, из них 30 инфицируют половые органы (рис. 1) и область заднего прохода (рис. 2). Онкогенный потенциал папилломавирусов существенно варьируется. По способности вызывать диспластические изменения и рак папилломавирусы условно разделены на группы «высокого» и «низкого» типа риска возникнове-

ния опухолевой трансформации инфицированного эпителия. ВПЧ 6, 11, 40, 42, 53, 54, 57, 66, М7 и М8 характеризуются «низким» онкогенным потенциалом. ВПЧ типов 6 и 11 являются причиной остроконечных кондилом, дисплазии легкой и средней степеней тяжести. К ВПЧ «высокого» риска относятся ВПЧ 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, М4 и М9 типов. ВПЧ 16 типа чаще встречается в высокодифференцированных плоскоклеточных опухолях, в то время как ВПЧ 18 типа ассоциирован с плоскоклеточными опухолями низкой степени дифференцировки и аденокарциномами.

Диагностика ВПЧ длительное время проводилась на основе морфологических методов исследования. В настоящее время повреждения многослойного плоского эпителия (МПЭ) шейки матки, ассоциированные с ПВИ, характеризуются кольпоскопическими признаками с цитологическим подтверждением. Однако правильная интерпретация выявленных изменений эпителия шейки матки при кольпоскопии зачастую зависит от квалификации и опыта врача, производившего эту манипуляцию.

Для более точной диагностики мы рекомендуем начинать осмотр женщины, пришедшей на кольпоскопию, с вульвоскопии. При осмотре малых половых губ вульвы можно выявить мелкие разрастания в складках слизистой (рис. 3), что может быть аргументом для обследования на ВПЧ.

На рис. 3 при вульвоскопии в складке слизистой между вульвой и правой малой половой губой выявляется мелкая единичная кондилома. Характерным микроскопическим признаком кондиломатозного разрастания является повышенный сосудистый рисунок в виде «кроны дерева». Под пальцем визуализируется еще одна мелкая кондилома на гребне нижней трети правой малой половой губы.

Обширные экзофитные кондиломы в области входа во влагалище представлены на рис. 4, 5. В первом случае (рис. 4) макроскопически видны кондиломатозные разрастания в области зад-

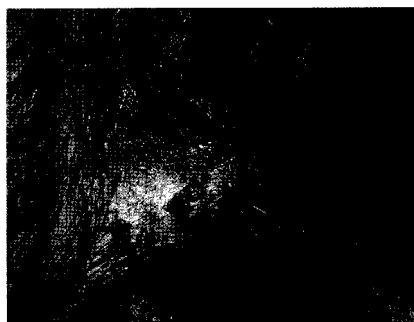


Рис. 1. Множественные кондиломы промежности



Рис. 2. Кондиломатозные разрастания перианальной области



Рис. 3. Единичные кондиломы и папилломы вульвы



Рис. 4. Кондиломатозные разрастания в виде «цветной капусты» в области задней спайки



Рис. 5. Множественные кондиломы вульвы



Рис. 6. Множественные папилломы правой стенки слизистой влагалища

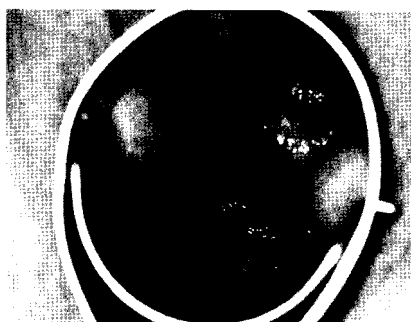


Рис. 7. Множественные папилломы левой стенки слизистой влагалища



Рис. 8. Единичная папилома слизистой влагалища



Рис. 9. Множественные кондиломы слизистой влагалища

ней спайки с переходом на слизистую малых половых губ, больше справа. Эти разрастания имеют вид выступающих бархатистых «белых полей». Во втором случае (рис. 5) — множественные кондиломы в виде «бородавок», закрывающие вход во влагалище.

Однако часто у женщин до 30 лет при вульвоскопии обнаруживаются единичные или множественные папиллоподобные разрастания в области преддверия вульвы, задней спайки, уретры. Эти мелкие папилломовидные образования в области преддверия влагалища, характеризующиеся пролиферативными изменениями эпителия, принято обозначать «вестибулярным папилломатозом» (Роговская С.И., 2004). Эти вестибулярные разрастания не всегда имеют связь с ПВИ, что подтверждается исследованиями. В этих случаях лечения не требуется, а только наблюдение.

Наличие экзофитных кондилом и папиллоподобных разрастаний, обнаруженных при осмотре наружных половых органов и вульвоскопии, является показанием для тщательного осмотра слизистой влагалища и шейки матки с исследованием на ВПЧ.

При осмотре с помощью кольпоскопа слизистой влагалища на боковых стенках могут выявляться папиллообразные разрастания от единичных до множественных в виде шиповидных

выпячиваний (рис. 6, 7) или «сочных» образований слизистой (рис. 8) и экзофитных кондилом (рис. 9).

На слизистой шейки матки кондиломы и папиллообразные образования при кольпоскопии встречаются редко (рис. 10). На рисунке виден обширный белый, возвышающийся, плотный участок разрастания на передней губе шейки матки возле наружного зева. Чаще всего цитопатическое действие ПВИ характеризуется поражением слизистой по типу плоской кондиломы (рис. 11) и/или мелкоточечными (линейными) изменениями МПЭ (рис. 12). Последние, по-видимому, являются стадиями развития или регресса плоской кондиломы. В литературе это классифицируется как субклиническая форма ВПЧ-ассоциированных поражений (Кондриков Н.И и др., 2003). Ряд авторов предлагает выделить эти изменения в отдельную группу и обозначить их как «малые формы ПВИ» (Роговская С.И., Прилепская В.Н. 2004).

В настоящее время кольпоскопическими признаками поражения шейки матки ВПЧ, по нашему мнению, могут считаться: ацетобелый эпителий, белые выросты, мозаика и пунктуация, которые проявляются после обработки 3–5% раствором уксусной кислоты. После окраски раствором Люголя эти йоднегативные зоны будут с четкими границами и желтоватой поверхностью, не



Рис. 10. Кондилома шейки матки

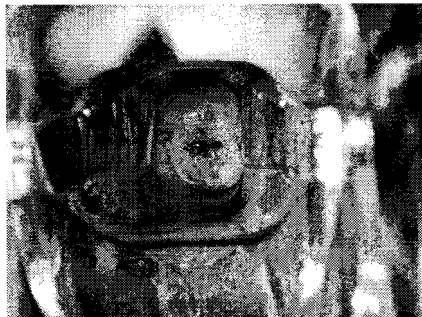


Рис. 11. Шейка матки после окраски 5% раствором уксусной кислоты — уксусно-белый эпителий (плоская кондилома)

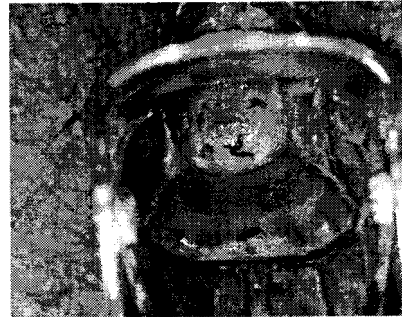


Рис. 12. Шейка матки после окраски 5% раствором уксусной кислоты — плоская кондилома (уксусно-белый эпителий)

выступающей над поверхностью МПЭ (плоская кондилома, рис. 13), возможно появление на влагалищной части ШМ как единичных, так и множественных йоднегативных участков, не связанных между собой, с теми же самыми признаками (малые формы ПВИ, рис. 14).

При наличии измененного или подозрительного на измененный эпителий шейки матки необходимо провести цитологическое исследование — мазок по Папаниколау (PAP-test). Этот метод является скрининговым для подтверждения цитопатического действия ПВИ на клетки многослойного плоского эпителия с обнаружением койлоцитов, явлений дискератоза и паракератоза, а также для выявления диспластических изменений различной степени тяжести и преинвазивной карциномы. Обычно при цитологическом исследовании койлоциты выявляются в виде клеток поверхностного и промежуточного слоя МПЭ, имеющими увеличенное гиперхромное ядро или несколько ядер с неровными краями, иногда содержащими вирусные включения. Цитоплазма вокруг ядер поврежденных клеток оптически пуста, лишь по периферии отмечается узкий эозинофильный ободок.

В зарубежной литературе для обозначения дисплазии используется термин CIN (цервикальная интраэпителиальная неоплазия) с выделени-

ем низкой (CIN I) и высокой (CIN II и CIN III) степени тяжести. Следует отметить, что к CIN I относятся комплексы МПЭ с морфологическими признаками койлоцитоза, что характерно для папилломавирусной инфекции.

При наличии кольпоскопических признаков ВПЧ или при диспластических изменениях различной степени тяжести следует проводить биопсию шейки матки для уточнения диагноза. Гистологически в данных участках слизистой шейки матки отмечаются признаки дискератоза, паракератоза, а также пролиферации базального и parabазального слоев. При выявлении диспластической трансформации в пласте клеток МПЭ определяются признаки гиперхроматоза ядер, полиморфизма ядер и клеток, атипичные митозы, нарушение гистеоархитектоники, вертикальной анизоморфности. Как правило, при ВПЧ в строме слизистой идентифицируются морфологические изменения характерные для хронического воспалительного процесса. Микроскопически наблюдается диффузно-очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация с участками гипervasкуляризации в виде тонкостенных сосудов на фоне коллагенизации, а иногда и гиалинизации соединительной ткани.

На сегодняшний день для диагностики ВПЧ в основном используются молекулярно-



Рис. 13. Шейка матки после окраски раствором Люголя — плоская кондилома

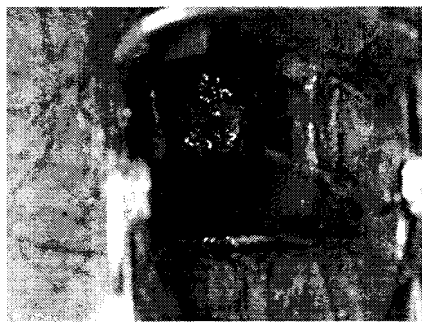


Рис. 14. Шейка матки после окраски раствором Люголя — плоская кондилома

биологические методы, основанные на обнаружении ДНК ВПЧ в исследуемом материале. Применение данных методов обусловлено, с одной стороны, их высокой чувствительностью и специфичностью, а с другой — возможностью определения типа ВПЧ, то есть проведения генотипирования. Последнее преимущество позволяет подразделить все типы ВПЧ на две основные группы ВПЧ с высоким и низким онкогенным потенциалом. Подобная градация крайне важна для определения степени риска развития рака шейки матки.

Принципиально все молекулярно-биологические методы, используемые для выявления и идентификации ДНК ВПЧ, можно подразделить на две основные категории.

Первая состоит из различных модификаций гибридизационных методов и включает в себя: Дот-блот гибридизацию, Саузерн-блот гибридизацию, гибридизация *in situ* на фильтре и в ткани и др. Для проведения подобных исследований, как правило, используется меченый специфический зонд ДНК, который строго специфично распознает уникальную последовательность ДНК ВПЧ. В ходе такой реакции происходит комплементарное связывание между зондом и ДНК ВПЧ, что позволяет получить сведения о наличии ДНК ВПЧ в исследуемом материале и определить тип ВПЧ. К преимуществам подобных методов можно отнести высокую специфичность и достоверность получаемых результатов. Однако данные методы имеют ряд существенных недостатков. В частности, они являются достаточно трудоемкими, длительными и дорогостоящими. В силу этих ограничений их не столь часто используют в качестве диагностических тестов при скрининговых исследованиях на ВПЧ.

Вторая группа методов основывается на накоплении (амплификации) специфических фрагментов ДНК ВПЧ, выделенных из исследуемого материала. Среди подобных подходов наибольшее распространение получил метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод основывается на специфическом размножении фрагментов ДНК, которое происходит при помощи специального фермента ДНК-полимеразы в присутствии избыточного количества специфических ДНК-затравок, получивших название праймеров. Подобный процесс размножения повторяется многократно, и в результате происходит геометрическое накопление специфических фрагментов ДНК. В последующем продукт ПЦР подвергается дальнейшему анализу, который включает в себя выполнение электрофореза в геле и/или проведение гибридизации. Сравнивая два метода

детекции продукта ПЦР, в приложении к диагностике ВПЧ, необходимо отметить, что электрофорез является наиболее широко используемым методом. Это обусловлено его относительной простотой, быстротой и относительно низкой стоимостью. К недостаткам подобного подхода относится возможность получения неспецифического результата и серьезные затруднения, возникающие при определении основных типов ВПЧ. По этой причине в зарубежных странах в последнее время все более широкое распространение стали получать методы, сочетающие в себе ПЦР с последующим проведением специфической гибридизации. Подобная методика практически лишена недостатков, так как дает возможность не только с максимальной специфичностью и чувствительностью выявить ВПЧ, но и провести идентификацию типа. Данная методика успешно апробирована и применяется в городской больнице № 31 в лаборатории молекулярной генетики.

При выявлении у женщин при вульвоскопии, кольпоскопии, в цитологическом и/или гистологическом ответе признаков ВПЧ, их необходимо обследовать методом ПЦР с проведением последующей специфической гибридизации, которую можно отнести к эталону лабораторной диагностики.

Поскольку полного излечения от ПВИ в настоящее время добиться практически невозможно, необходимо проводить комплексное лечение, включающее в себя местное воздействие на клинические формы (видимые кондиломы и папиллоподобные разрастания вульвы, влагалища и ШМ) и субклинические формы (выявляемые при вульвоскопии и кольпоскопии) на фоне иммунотерапии с учетом иммунотерапии женщины.

В последние годы в качестве основных иммунотерапевтических средств используются интерфероны и их индукторы. Выявлено, что у женщин с ПВИ разных типов риска резко снижена интерфероновая реакция лейкоцитов в ответ на все индукторы. Интерфероны являются эндогенными цитокинами, обладающими иммуномодулирующим, противовирусным и антипролиферативным эффектами. Они усиливают цитотоксическую активность Т-лимфоцитов.

Активная иммунотерапия способствует подавлению активности ВПЧ, что снижает частоту рецидивов и способствует развитию регресса клинических и субклинических форм ПВИ.

Наиболее часто используют:

— Ликопид 10 мг — препарат представляет собой активный фрагмент бактериальных клеточных стенок, ответственный за иммуностиму-

лирующий эффект целых бактерий. Клетками-мишенями для действия липоида являются моноциты и макрофаги, в которых усиливаются поглощение и переваривание микробов (микробоцидная функция), противовирусный эффект, экспрессия HLA-DR-антигенов, синтез интерлейкина-1, γ -интерферона, фактора некроза опухолей, колониестимулирующих факторов и других цитокинов. Таким образом, липоид стимулирует все виды противоинфекционной защиты организма (фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет). Кроме того, он стимулирует в печени систему цитохрома P-450, обладающего способностью разрушать токсины и ксенобиотики. Препарат назначают в дозе 10 мг в сутки за 30 минут до еды в течение 10 дней. Курс лечения повторяют через месяц.

— Иммунофан; регуляция иммунного ответа осуществляется цитокинами — сложным комплексом эндогенных иммунорегуляторных молекул. Лекарство вводят внутримышечно по 1,0 мл через 2 дня, 5 — 10 инъекций.

— Галавит 100 мг; регулирует синтез цитокинов макрофагами и лимфоцитами. Разводят в 2,0 мл воды для инъекций и вводят внутримышечно 1 раз в день через день; курс — 10 инъекций.

— Иммуномакс 100–200 ЕД, пептидогликан. Порошок развести в 1,0 мл воды для инъекций, вводить внутримышечно 1 раз в день. Курс — шесть инъекций 1–2–3–8–9–10 дни лечения.

— Циклоферон стимулирует продукцию α -, β -, γ -интерферонов иммунокомпетентными клетками. Способствует коррекции иммунного статуса. Курс из 10 внутримышечных инъекций. Первые 5 инъекций — через день, следующие 5 — через 2 дня. Курс повторяют через месяц.

— Гепон — низкомолекулярный иммуномодулятор синтетического происхождения. Сухое вещество 2,0 мг развести водой и принимать внутрь 1 раз в день в течение 5 дней.

В комплекс лечения необходимо включать препараты местного действия, которые оказывают противовирусное влияние в месте поражения.

— Вагинальные свечи «полиоксидоний» — высокомолекулярный иммуномодулятор, полученный направленным химическим синтезом. По одной свече в дозе 12 мг через день N 10;

— Эпиген — аэрозоль для местного воздействия. Глицирризиновая кислота способна подавлять вирусную инфекцию на разных стадиях ее развития. Препарат распыляют на пораженную поверхность до 6 раз в сутки. Длительность лечения от 5 до 10 дней.

— Масло «озонид» — раствор озонидов ненасыщенных карбоновых кислот (природного про-

исхождения) в масле, который является индуктором интерферона. На пораженные участки наносится от 2 до 6 раз в день.

— Виферон-3 (1 млн ЕД) — рекомбинантный интерферон А. Препарат нормализует антиоксидантный статус организма, что повышает эффективность действия как эндогенного, так и экзогенного интерферона. Назначают по 2 свечи в сутки в прямую кишку в течение 10 дней, затем по 2 свечи в сутки 3 дня в неделю через день 1–3 месяца.

— Гепон; порошок развести в 5,0 мл физ. раствора и орошать слизистую влагалища и вульвы 1 раз в 3 дня. На курс 3 процедуры.

В настоящее время ученые работают над созданием специфической вакцины против вируса папилломы, что является весьма перспективным в профилактике и лечении этого часто рецидивирующего заболевания.

Локальные методы лечения должны быть направлены на удаление экзофитных форм кондилом и папиллоподобных разрастаний вульвы, влагалища и шейки матки. Для этого используют химические коагулянты, хирургические методы, такие как электро-, крио-, лазеродеструкцию.

Среди химических средств наиболее эффективным для лечения считается препарат солко-вагин или солкодерм, который действует локально при нанесении на пораженный эпителий. Показаниями для использования препарата являются единичные папилломы и кондиломы вульвы и влагалища. Он не может быть использован при множественных папилломатозных и кондиломатозных разрастаниях и изменениях на эпителии шейки матки.

В основе диатермоэлектрокоагуляции (ДК) лежит использование высокочастотного тока, вызывающего термическое расплавление тканей. При этом выделяется тепло, при поглощении которого происходит испарение межтканевой жидкости и коагуляция тканей. Основным достоинством ДК является радикальное удаление патологически измененных тканей на любом участке наружных половых органов. Из осложнений встречаются: кровотечение в момент операции, выраженные рубцовые изменения в тканях.

Криодеструкция позволяет с помощью низких температур достичь терапевтического эффекта. К преимуществам данного метода относятся: безболезненность, бескровность, возможность использования метода на шейке матки у нерожавших женщин. Существенными недостатками являются частые рецидивы. Метод также малоэффективен при обширных изменениях на половых органах.

Наиболее щадящим методом является реконструктивно-пластические операции с примене-

нием лазера. В связи со своими специфическими свойствами лазерный луч отличается рядом преимуществ от традиционно используемых для лечения заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы электро- и криовоздействия, химического и консервативного метода следующим:

1. Высокой точностью лазерного воздействия за счет использования кольпоскопа с различной разрешающей способностью.

2. Минимальной кровопотерей.

3. Небольшая глубина зоны некроза и испарение тканей в процессе лазерного воздействия способствует образованию на поверхности ткани тонкой посткоагуляционной пленки. Это позволяет избежать связанной с отторжением струпа опасности развития кровотечения в послеоперационном периоде.

4. За счет меньшей воспалительной реакции на границе зоны некроза происходит более быстрая эпителизация по сравнению с традиционными электро- и криохирургическими методами лечения.

5. За счет малой проникающей способности излучения и незначительным повреждением тканей не образуются грубые рубцы и стенозы, что является особенно ценным при лечении заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста, в том числе и нерожавших.

6. Частота рецидивов, по нашим данным, после лазеродеструкции на шейке матки и на слизистой влагалища отсутствует, на вульве и в

области промежности составляет 17%. Как правило, это связано с носительством ВПЧ низкого типа риска.

Литература

1. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки (обзор литературы) // Гинекология. — 2001. — № 3.
2. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Бебнева Т.Н. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки // Гинекология. — 2000. — № 3.
3. Роговская С.И., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Кондиломы гениталий, обусловленные папилломавирусной инфекцией // Рус. мед. журнал — Т. 6, № 5. — 1998.
4. Сахаров О.В., Нечушкин М.И. Роль вирусов папиллом человека в патогенезе рака шейки матки. — 1999.
5. Андреева Т.М., Пинегин Б.В. Ликопид — новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор // Медицинская картотека. — № 4. — 1999.
6. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция. — Н. Новгород: НГМА, 2002.

METHODS OF APPROACH TO DIAGNOSTICS AND CONSERVATIVE TREATMENT OF PAPILLOMAVIRAL INFECTION

Minkevich K.V., Yakovlev V.G., Kucheriavenko A.N.

■ **Summary:** Causes of development of HPV infection and its role in pathology of the woman's genital organs are analysed in the article. The up-to-date methods for diagnostics and treatment of this infection are given. Special attention is paid to the revealing of this pathology in the vulva, vaginal mucosa and uterine cervix. The text is illustrated with figures. Recommendations are given to treat patients when HPV infection is detected.