

Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека: от понимания этиопатогенеза к профилактике и рациональной тактике ведения

А. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, И. А. Гриценко, С. Г. Шишиморова, С. Н. Максимов, И. А. Делеске

Кафедра акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть современные представления об эпидемиологии, биологических особенностях, патогенезе, клинических проявлениях, принципах терапии и профилактики папилломавирусной инфекции.

Основные положения. В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Распространенность папилломавирусной инфекции гениталий в мире возросла более чем в 10 раз, она обнаруживается у 13% населения. Рак шейки матки остается одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований, ассоциированных с ВПЧ, у женщин. Ежегодно в мире диагностируется около 570 тысяч новых случаев цервикального рака, при этом рост заболеваемости за последние 10 лет составил 7,8%, а смертности – 13,1%. В последние годы пристальное внимание ученых обращено на изучение оценки влияния ВПЧ на эндометрий и степени его участия в развитии ППЭ. С позиции новейших научных данных, общность влияния ВПЧ на любой эпителий следует рассматривать через призму плоскоклеточной метаплазии. В настоящее время остается еще много нерешенных вопросов научного и практического плана, в первую очередь касающихся региональных особенностей распространенности различных типов ВПЧ, что определяет направленность цервикального скрининга, а также клинических проявлений при коинфицировании, диктующих необходимость дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток.

Заключение. Обзор современных литературных данных свидетельствует о том, что большинство исследований, посвященных различным аспектам влияния ВПЧ на репродуктивное здоровье женщин, остается предметом дискуссий, что диктует необходимость проведения дальнейших научных исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, цервикальный скрининг.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diseases associated with human papillomavirus: from understanding of etiopathogenesis to prevention and rational management tactics

L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova, I. A. Gritsenko, S. G. Shishimorova, S. N. Maksimov, I. A. Deleske

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

The purpose: to consider modern concepts of epidemiology, biological characteristics, pathogenesis, clinical manifestations, principles of therapy and prevention of human papillomavirus infection.

Basic provisions. In the last decade, there has been a steady increase in diseases associated with the human papillomavirus (HPV). The prevalence of human papillomavirus infection of the genitals in the world has increased more than 10 times, it is found in 13% of the population. Cervical cancer remains one of the most common forms of HPV-associated malignancy in women. About 570 thousand new cases of cervical cancer are diagnosed in the world every year, while the increase in incidence over the past 10 years was 7.8%, and mortality was 13.1%. In recent years, scientists have paid close attention to the study of assessing the effect of HPV on the endometrium and the degree of its participation in the development of GGE. From the standpoint of the latest scientific data, the generality of the influence of HPV on any epithelium should be considered through the prism of squamous cell metaplasia. Currently, there are still many unsolved scientific and practical issues, primarily related to the regional characteristics of the prevalence of various types of HPV, which determines the direction of cervical screening, as well as clinical manifestations during coinfection, dictating the need for a differentiated approach to patient management tactics.

Conclusion. A review of modern literature data indicates that most studies on various aspects of the influence of HPV on the reproductive health of women remain the subject of discussion, which dictates the need for further research.

KEY WORDS: human papilloma virus, papillomavirus infection, cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, cervical screening.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Актуальность проблемы

В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) гениталий в мире возросла более чем в 10 раз и обнаруживается у 13% населения [1, 2].

Вирус папилломы человека представляет собой одну из самых распространенных групп вирусов. Число инфицированных – более 660 млн человек в мире [1, 3]. К группе риска инфицирования ВПЧ можно отнести практически

всех людей, живущих половой жизнью. В течение жизни ВПЧ инфицируется от 50 до 80% сексуально активного населения (максимум распространенности приходится на возраст 18–30 лет) [2, 4]. До 82% женщин считаются инфицированными уже через 2 года после сексуального дебюта. В возрасте старше 30–35 лет опасность персистенции ВПЧ увеличивается в 10 раз [1, 2].

К факторам риска, которые существенно увеличивают опасность инфицирования ВПЧ, относятся: ранний возраст

начала половой жизни, три или более половых партнера, сопутствующие генитальные инфекции, курение, нарушение иммунитета и др. Следствием этого является развитие ВПЧ-ассоциированных заболеваний аногенитальной области – шейки матки, вульвы, влагалища, перианальной области и ануса [1, 5].

Эпидемиология папилломавирусной инфекции

Эпидемиологические исследования проводят во многих странах мира. Выяснение региональных особенностей инфицированности населения, изучение географических вариаций встречаемости генотипов ПВИ крайне важны для определения типоспецифического риска и прогноза заболевания, организации мероприятий по их диагностике и профилактике [5].

Распространенность ВПЧ в разных странах колеблется в широких пределах. Так, результаты эпидемиологических исследований показали, что в Италии ДНК ВПЧ выявляют у 45,9% обследованных женщин, в Чехии – у 44,0%, в Турции – у 26,0–35,0%, в Греции – в 22,7% случаев, в Эстонии – у 38,0%, в Корее – у 34,2%, а в Китае (районы Гонконг и Гуанчжоу) – в 10,0 и 6,2% случаев соответственно [5]. Следует отметить, что ежегодно в мире диагностируется 14 млн новых случаев рака у женщин и мужчин, при этом 5% из них ассоциированы с ВПЧ. По данным мировой статистики, 9% новых случаев рака у женщин связано с ПВИ [2].

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований женщин, ассоциированных с ВПЧ. Ежегодно в мире диагностируется около 570 тысяч новых случаев РШМ, при этом рост заболеваемости РШМ за последние 10 лет составил 7,8%, а смертности – 13,1% [3]. В Российской Федерации показатели заболеваемости и смертности от РШМ приближаются к средним мировым. Так, данные 2017 года свидетельствуют, что РШМ занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин и 10-е место в структуре смертности [6]. За последние 10 лет заболеваемость РШМ в России выросла на 25,00%, а смертность от РШМ – на 4,31%. Важно отметить, что среди молодых женщин, умерших от онкозаболеваний в возрасте 30–34 лет, почти каждая четвертая умерла от рака [3].

Как известно, терминальной стадии инвазивного РШМ предшествует развитие предраковых состояний – цервикальных интраэпителиальных неоплазий (СИН) – тканевых изменений морфологического характера с признаками интенсивного патологического размножения клеток и атипией, ассоциированных преимущественно с ПВИ [3]. Общемировая статистика в отношении СИН также внушает тревогу. Ежегодно в мире диагностируется около 30 млн новых случаев СИН I и более 10 млн случаев СИН II–III [1, 3]. Более благополучная ситуация отмечается сегодня в США, развитых странах Европы и Азии. Однако даже там имеет место отчетливая тенденция к росту диагностированных СИН и РШМ [3].

Это диктует необходимость более детального изучения биологических особенностей ПВИ, иммунопатогенеза

и стадий развития ВПЧ-инфекции, а также клинических проявлений ПВИ с целью своевременной профилактики и адекватных подходов к тактике ведения пациенток с заболеваниями, ассоциированными с ВПЧ.

Биологические особенности семейства *Papovaviridae*

Строение вируса папилломы человека

Вирусы, в отличие от бактерий, характеризуются значительно меньшими размерами, неклеточной организацией, наличием в геноме только одного типа нуклеиновой кислоты и способностью к репродукции вне клетки хозяина [2, 5].

ВПЧ принадлежат к семейству паповавирусов (*Papovaviridae*), куда относят папилломавирусы, полиомавирусы и вакуолизирующие вирусы. Вирус папилломы человека – ДНК-содержащий вирус. Представляет собой икосаэдр (двадцатигранник), диаметром около 45–55 нм, включающий 72 капсомера и не имеющий внешней оболочки. Геном ВПЧ представляет собой кольцевую ДНК, содержащую до 8 тысяч пар нуклеотидов, и состоит из восьми рамок считывания, которые кодируют до 10 различных белков. На одной кодирующей цепи содержится до 10 открытых рамок считывания, которые, в зависимости от локализации в геноме, делят на ранние и поздние. Ранняя область включает гены *E1* и *E2*, ответственные за вирусную репликацию, ген *E4*, участвующий в процессе созревания вирусных частиц, и гены *E5*, *E6* и *E7*, *E8*, обладающие непосредственным трансформирующим потенциалом. Поздние гены *L1* и *L2* кодируют белки вирусного капсида. Между концом области поздних генов и началом области ранних генов ВПЧ обнаружена регуляторная область вирусного генома, которая насчитывает около тысячи пар оснований. Ранние белки контролируют репликацию вируса, транскрипцию и клеточную трансформацию. Из числа ранних генов белки *E6* и *E7* выявляют в большинстве опухолей, ассоциированных с ВПЧ [5].

Вирусы папилломы человека – мелкие, термостабильные, медленно размножающиеся вирусы. ВПЧ относят к эпителиотропным вирусам, поскольку поражают только кожу и слизистые оболочки гениталий и других органов (гортань, ротовая полость, глаза).

Типоспецифичность вируса папилломы человека

Установлено, что папилломавирусы обладают тканевой и типоспецифичностью, то есть каждый тип ВПЧ поражает свою ткань-мишень. В настоящее время выделено более 200 генотипов ВПЧ, идентифицированных по последовательности генов, способных вызывать пролиферативные процессы различной локализации у человека, и около 60 типов вируса у животных [2, 5]. В связи со специфичностью проявлений вирус систематизировали по группам кожных и генитальных типов в соответствии с локализацией вызываемых поражений. Генитальные типы чаще инфицируют эпителий слизистых оболочек, однако в ряде случаев такой тип возбудителя обнаруживают и при кожных поражениях.

Папилломавирусы – одна из наиболее гетерогенных групп, критерием дифференциации которой считают степень генетического родства вирусов: по данным молекулярной ги-

бридизации, она колеблется от 10 до 85%. Папилломавирусы человека представляют собой пять эволюционных групп с различной эпителиальной тропностью и ассоциацией с разными заболеваниями. Их принято делить на филогенетические группы: α , β , γ , и две более редкие – μ и ν . Внутри групп вирусы имеют определенную схожесть по жизненному циклу развития и механизмам действия [5].

Около 40 различных типов ВПЧ ассоциированы с аногенитальными поражениями. По способности ВПЧ индуцировать неопластические процессы их принято разделять на типы ВПЧ [1]:

- с высоким онкогенным потенциалом (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), которые вызывают неопластические процессы и являются причиной возникновения РШМ;
- с низким онкогенным потенциалом (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81), которые вызывают доброкачественные изменения, а также аногенитальные бородавки.

Пути передачи вируса папилломы человека

Путь передачи ПВИ гениталий преимущественно половой. Возможны и другие способы заражения. Так, не исключен бытовой путь передачи через руки. У инфицированных матерей может родиться инфицированный ребенок (вертикальная передача вируса). Возможно распространение вируса из первичного очага на теле человека в другие места с возникновением новых кондилом (аутоинокуляция) [5].

Неоднократно были описаны случаи инфицирования врачей, выполнявших лазерную вапоризацию тканей у больных с ПВИ, с последующим развитием у них папилломатоза гортани и конъюнктивы.

Патогенез и основные этапы течения папилломавирусной инфекции

Известно, что, проникая в клетку, ВПЧ использует клеточные системы для получения собственных белков. В первую очередь синтезируются белки, необходимые для поддержания и репликации вирусной ДНК. К кодирующим их генам относят ранние гены – $E1-E8$. В процессе озлокачествления наиболее важную роль играют гены $E6$ и $E7$, которые интегрируются в геном клетки-хозяина и вызывают пролиферацию. В последующем активируются поздние белки L1 и L2, кодирующие структурные белки вирусного капсида [3, 5].

Экспрессия онкопротеинов $E6$ и $E7$ ВПЧ быстро инактивирует некоторые супрессоры опухолевого роста, однако для развития инвазивного рака у лиц, страдающих иммунодефицитом, необходима многолетняя персистенция вируса [2, 5].

Этапы жизненного цикла ВПЧ

1. Внедрение вируса.
2. Репликация ДНК в клетках базального слоя.
3. Трансформация и малигнизация клеток эпителия, которые контролируются генами ВПЧ, кодирующими ранние белки $E6$ и $E7$.
4. Выделение вирусных клеток из поверхностных слоев эпителия – экспрессия поздних белков L1 и L2.

Стадии развития папилломавирусной инфекции

Выделяют две стадии развития ПВИ [3]:

- продуктивную, при которой ДНК вируса находится в инфицированной клетке в свободной эписомальной форме;
- интегративную или трансформирующую, при которой ДНК вируса встраивается в геном инфицированной клетки, утрачивая свою индивидуальность

При продуктивной инфекции после деления инфицированной клетки на две дочерние одна остается в базальном слое и поддерживает состояние вирус-инфицированности, а другая мигрирует к поверхности эпителия, входит в процесс дифференцировки и способствует репродукции вирусных частиц, в результате чего происходит повторное самоинфицирование или инфицирование полового партнера. Продуктивная инфекция является обратимой и при нормальном иммунитете заканчивается элиминацией вируса из организма. При неблагоприятных условиях продуктивная инфекция вызывает развитие доброкачественных образований и цервикальных интраэпителиальных неоплазий слабой и средней степени.

В отличие от продуктивной инфекции, интеграция ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска в геном клетки хозяина приводит к глобальным изменениям клеточного метаболизма и является первым шагом к ее опухолевому перерождению. Клетка с интегрированной вирусной ДНК начинает активно синтезировать вирусные онкобелки $E6$ и $E7$. Запускается конверсия эстрогенов в агрессивный метаболит 16 α -гидроксистерон (16 α -ОНЕ1), что обеспечивает быстрое деление инфицированных клеток эпителия. В таких клетках все структуры и функции ориентированы на усиленную продукцию онкобелков ВПЧ и проявление их туморогенной активности. Такие клетки выходят из под иммунного контроля и со временем могут перейти в злокачественное состояние [7].

Известно, что важнейшую роль в цервикальном канцерогенезе играют эпигенетические нарушения, которые приводят к инактивации опухоль-супрессорных генов и, как следствие, к повышению риска малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток шейки матки [3, 7]. Экспериментально установлено, что уровень аномальных эпигенетических модификаций, в частности уровень промоторного ДНК-метилирования противоопухолевых генов, неуклонно растет по мере прогрессии CIN и характерен для интентративной стадии ВПЧ-инфекции. При этом качественный скачок роста эпигенетических аномалий отмечается при переходе патологического неопластического процесса от стадии LSIL к стадии HSIL и индуцируется под действием вирусных онкобелков, активно продуцирующихся в клетке с интегрированной вирусной ДНК. Доказано, что вирусные онкобелки $E6$ и $E7$ способны прямо или опосредованно активировать ферменты эпигенетических модификаций – ДНК-метилтрансферазу и гистондеацетилазу и, таким образом, индуцировать неконтролируемую клеточную пролиферацию и ослабление иммунитета [3, 7].

Иммунная система играет ключевую роль в уничтожении вируса. Макрофаги, естественные киллеры

и Т-лимфоциты важны как защита первой линии при уничтожении ВПЧ-инфекции. Защита второй линии представлена цитотоксичными Т-лимфоцитами, которые индуцируют адаптивный иммунный ответ против Е6 и Е7 [2, 8]. Однако ВПЧ способен обманывать иммунную систему, уходя из под ее надзора благодаря ряду особенностей: ограничение репликационного цикла эпителием, отсутствие виремии и цитолиза, локальная иммуносупрессия за счет вирусных белков [3]. Известна также способность ВПЧ тормозить миграцию и активацию клеток Ланггеранса, подавлять синтез интерферонов (ИФН), препятствовать HLA-1-опосредованной презентации антигена. Многие цитокины играют важную роль в апоптозе, а также в противовирусном ответе. Интерлейкин (ИЛ)-1 β является ключевым регулятором запрограммированной гибели клеток и критическим продуктом активации инфлам-массом. Комплекс инфлам-массом является критическим компонентом врожденного иммунного ответа, поскольку он ответственен за индукцию клеточного пироптоза. Рекрутирование иммунных клеток к месту проникновения инфекции, а также управление противовирусным ответом [8, 9]. В большинстве случаев ВПЧ элиминируется из организма в течение нескольких недель или месяцев посредством специфических Т-клеточных механизмов иммунитета.

Клинические проявления папилломавирусной инфекции гениталий

Инкубационный период ПВИ точно определить сложно в связи с возможностью бессимптомного вирусоносительства. Длительность его, по данным разных авторов, колеблется от 1 до 8 месяцев.

Клиническая классификация ВПЧ – ассоциированных поражений нижнего отдела гениталий [5].

1. Клинические формы (видимые невооруженным глазом):
 - экзофитные кондиломы (типичные остроконечные, опухолевидные, папуловидные и др.).
2. Субклинические формы (невидимые невооруженным глазом, бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии, и [или] цитологическом, гистологическом исследовании):
 - плоские кондиломы (типичная структура со множеством койлоцитов);
 - малые формы (различные изменения многослойного плоского и метапластического эпителия с единичными койлоцитами);
 - инвертированные кондиломы с локализацией в криптах;
 - кондиломатозный цервицит и вагинит.
3. Латентные формы (обнаружение ДНК ВПЧ молекулярными методами без морфологических признаков).
4. CIN и РШМ:
 - CIN I – легкая дисплазия с койлоцитозом, дискератозом или без них;
 - CIN II – умеренная дисплазия с койлоцитозом, дискератозом или без них;
 - CIN III – выраженная дисплазия или карцинома *in situ* с койлоцитозом, дискератозом или без таковых;

- микроинвазивная плоскоклеточная и железистая карцинома.
5. Интраэпителиальная неоплазия другой локализации (VIN, VaIN, AIN).

Доказано, что длительная персистенция ВПЧ в тканях органов нижнего отдела генитального тракта провоцирует развитие предраковых и раковых процессов. Наличие высокоонкогенных типов ВПЧ и их персистенция в течение 2 лет и более резко повышают риск развития CIN и РШМ [1, 2]. При анализе исходов, ассоциированных с ВПЧ, было показано, что при CIN I регрессия наблюдается в 57% случаев, персистенция – в 32%, прогрессия – в 11%, а развитие инвазивного рака – только в 1% случаев [1]. Известно, что чем выше степень дисплазии, тем меньше шансов на ее регрессию [1, 2]. На стадии CIN II регрессия наблюдается в 43%, персистенция – в 35%, прогрессия в CIN III и инвазивный РШМ – в 22%, развитие неинвазивного рака – в 5% случаев. На стадии CIN III шансы на регрессию уменьшаются до 33%, малигнизация происходит в 12% наблюдений [10].

Влияние ВПЧ на эндометрий

В последнее десятилетие число больных с гиперпластическими процессами эндометрия неуклонно растет [6, 11]. С современных позиций ГПЭ рассматриваются как полиэтиологический патологический процесс, развитию и прогрессированию которых могут способствовать множество разнообразных причин. Патогенез пролиферативных изменений в эндометрии характеризуется сложным взаимодействием системных процессов (нейроэндокринных, метаболических и иммунных) и локальных изменений (рецепторного статуса и генетического аппарата клеток эндометрия), а также участием биологически активных веществ, факторов роста, маркеров пролиферации и апоптоза и т. д. [6, 11]. Реализация вышеперечисленных процессов наиболее вероятна в условиях хронического эндометрита (ХЭ), который создает предпосылки для формирования пролиферативных процессов и дальнейшей атипичской трансформации клеток эндометрия [12, 13]. Вместе с тем в настоящее время частота выявления бактериальных возбудителей воспаления при ХЭ снижается, а вирусных агентов, в том числе ВПЧ, – увеличивается [12, 14].

В связи с этим в последние годы пристальное внимание ученых обращено на изучение оценки влияния ВПЧ на эндометрий, и степени его участия в развитии ГПЭ [12, 14, 15]. С позиции новейших научных данных, общность влияния ВПЧ на любой эпителий следует рассматривать через призму плоскоклеточной метаплазии. С патогенетической точки зрения, метаплазия представляет собой ответную реакцию ткани на хроническое раздражение. По сути, это процесс замещения одного вида зрелых (высокодифференцированных) клеток другим типом, менее зрелым (низкодифференцированным) [12, 15]. Установлено, что после проникновения ВПЧ в эпителиальные клетки эндометрия вирусный геном запускает массивный синтез повреждающих агентов, блокирующих естественный клеточный цикл инфицированных эпители-

оцитов. Полагают, что из этих веществ наибольшим неопластическим потенциалом обладает продукт вирусного гена *E6*. В результате совместного влияния продуктов вирусных генов на эпителиоциты вектор дифференциации этих клеток меняется – образуются типичные морулы с вероятностью трансформации в неоплазию.

Вышеизложенные данные позволяют предположить, что ХЭ и ВПЧ являются потенцирующими друг друга предикторами пролиферативных изменений в эндометрии. Это открывает перспективы для дальнейших научных исследований.

Методы обследования папилломавирусной инфекции

Обследованию на ПВИ подлежат [1, 2, 5]: сексуально активные женщины с большим числом партнеров, рано начавшие половую жизнь; женщины с жалобами на зуд и бели; пациентки с выявленными факторами риска ПВИ, хроническими генитальными инфекциями, вагинитами, цервицитами; пациентки с любым образованием на шейке матки; пациентки с кондиломатозными образованиями на наружных половых органах; женщины с любым неясным патологическим процессом вульвы; все женщины с патологическими изменениями в данных цитологии.

Диагностика ПВИ

1. Клинико-визуальный метод.
Лабораторная диагностика:
 - цитологическое исследование (РАР-тест, жидкостная цитология);
2. ВПЧ-тестирование (полимеразная цепная реакция [ПЦР]; RT [real-time] – ПЦР в реальном времени; качественные ДНК-ПЦР-тесты на 14 типов ВПЧ ВКР с частичным генотипированием особо опасных типов ВПЧ [16-го, 18-го и остальных]; тест двойного гибридного захвата – ВПЧ Digene-тест; тесты на основе обнаружения РНК ВПЧ – PreTest HPV-Proofe (амплификация мРНК E6/E7 пяти типов ВПЧ высокого риска [16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 45-го]);
 - определение биомолекулярных маркеров (Ki-67, p16ink, E6/E7 мРНК);
3. Инструментальная диагностика:
 - расширенная кольпоскопия;
 - гистологическое исследование прицельно взятого биоптата или соскоба из полости матки и (или) цервикального канала.

Принципы терапии папилломавирусной инфекции

В настоящее время специфических препаратов против ВПЧ не создано, процессы разработки и внедрения терапевтических вакцин еще не завершены. Вероятность самопроизвольной элиминации вируса при ВПЧ-носительстве и возможность спонтанной регрессии как клинических, так и субклинических форм ПВИ склоняет ряд исследователей к наблюдательной тактике, что экономически целесообразно. Вместе с тем высокая вероятность перехода доброкачественных ВПЧ-индуцированных поражений в CIN и РШМ, который остается одной из главных причин

гибели женщин от онкологических заболеваний, заставляет искать пути лечения и профилактики, снижающие заболеваемость и распространение этой высококонтагиозной инфекции [2, 5, 6].

Основное лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний представлено деструктивными методами лечения [1, 16, 17]:

1. применение цитотоксических препаратов (Пододифлин, Пододифлотоксин, 5-фторурацил и др.);
2. химическая деструкция (трихлоруксусная кислота, Солкодерм, Солковагин) и др.;
3. физическая деструкция (криодеструкция, электродеструкция, СО₂-лазерная вапоризация, радиоволновая хирургия, аргонолазменная абляция, фотодинамическая терапия).

Деструктивные методы лечения при всей эффективности являются весьма травматичными, а иногда вызывают нарушение анатомической целостности шейки матки. Методы лечения, направленные на удаление поверхностных слоев эпителия, малоэффективны и могут сопровождаться рецидивом заболевания. Дополнительным недостатком только деструктивных методов лечения ПВИ является отсутствие воздействия на патогенетические механизмы заболевания [1, 2, 16].

Как и в случае с другими хроническими заболеваниями с длительной персистенцией вирусов, при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях закономерно развиваются иммунодефицитные состояния, что диктует необходимость применения противовирусной и иммуномодулирующей терапии [1, 2, 5, 8].

Профилактика рака, ассоциированного с вирусом папилломы человека

Профилактику РШМ, ассоциированного с ВПЧ, принято подразделять на три вида (ВОЗ, 2014) [18].

- Первичная профилактика: вакцинация против вируса папилломы человека, ориентированная на подростков в возрасте 9–13 лет до начала половой жизни.
- Вторичная профилактика: доступность скрининга с последующим лечением выявленного предрака шейки матки.
- Третичная профилактика: доступ к лечению РШМ и ведение женщин любого возраста, включая хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию и паллиативную помощь.

Вакцинопрофилактика

В Российской Федерации зарегистрированы две вакцины.

- *четырёхвалентная вакцина Гардасил*, содержащая белковые антигены ВПЧ-6, -11, -16, -18. Впервые она была зарегистрирована в США в 2006 году. В России зарегистрирована и применяется с 2009 года. К 2018 году Гардасил включен в календарь иммунизации 91 страны.
- *двухвалентная вакцина Церварикс* содержит антигены ВПЧ 16-го и 18-го типов. Впервые зарегистрирована в 2007 году в Австралии. В настоящее время зарегистрирована и применяется в 97 странах, включая Россию с 2008 года.

Девятивалентная вакцина Гардасил-9 охватывает девять белковых антигенов ВПЧ (6-й, 11-й, 16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 45-й, 52-й и 58-й типы). Она была одобрена Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) в 2014 году. В настоящее время вакцина в России не зарегистрирована.

Вакцинация против ВПЧ ВКР в России не входит в национальный календарь прививок, не оплачивается за счет средств ФОМС и может быть проведена за счет личных средств граждан или иных средств, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Схемы вакцинации (ВОЗ, 2014)

Для девочек младше 15 лет (оптимально в возрасте 9–13 лет до начала половой жизни): двукратное введение вакцины с интервалом 6 месяцев (интервал может быть увеличен до 12–15 месяцев). Если интервал между первой и второй дозой меньше 5 месяцев, то рекомендуется введение третьей дозы не позднее 6 месяцев от начала вакцинации [18]. Для девочек старше 15 лет рекомендуется трехкратное введение вакцины по схеме «0, 1–2, 6 месяцев».

Стратегии скрининга [18]

В соответствии с приказом № 124н от 13 марта 2019 года «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

В 21–29 лет – цитология, жидкостная цитология (цитологическое исследование микропрепарата шейки матки) раз в 3 года.

Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) < ASCUS – повторить цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) через 3 года.

При наличии аномалий в мазках от ASCUS и более показано ВПЧ-тестирование. При наличии ASCUS и ВПЧ-тест (–) – повторное котестирование через 3 года; ВПЧ (+) – кольпоскопия с биопсией шейки матки.

В 30–65 лет – предпочтительный вариант – ко-тестирование (цитология, жидкостная цитология и ВПЧ-тест).

Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) < ASCUS и ВПЧ (–) – повторное ко-тестирование через 5 лет.

Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) = ASCUS и ВПЧ (+) – повторное ко-тестирование через 3 года.

Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) < ASCUS и ВПЧ (+) – повторное ко-тестирование через год.

ВПЧ (+) или цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) ASCUS ≥ – кольпоскопия и биопсия шейки матки.

Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) > ASCUS или цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) = ASCUS и ВПЧ (+) – кольпоскопия и биопсия шейки матки.

HSIL и ВПЧ (±) старше 25 лет – кольпоскопия и петлевая эксцизия или конизация.

HSIL и ВПЧ (±) младше 25 лет – кольпоскопия и биопсия шейки матки. Допустимый вариант – на первом этапе ВПЧ-тестирование.

ВПЧ (–) – повторный ВПЧ-тест через 5 лет.

При ВПЧ (+) необходимо цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест).

Заключение

Таким образом, проблема ВПЧ-ассоциированных заболеваний репродуктивной системы в настоящее время далека от своего решения. К сожалению, специфических методов лечения ПВИ в мире не разработано, так же как и единого международного протокола ведения пациентов (исключение составляют ВПЧ-ассоциированные поражения шейки матки). Залог успешной диагностики и своевременного лечения – раннее выявление ВПЧ-обусловленных заболеваний и рациональный подход к ведению пациентов с применением научно обоснованных методов.

Список литературы / References

1. Абакарова ПР, Прилепская ВН. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. Гинекология. 2017; 5: 4–9. Abakarova PR, Prilepskaya VN. HPV-associated diseases of cervix. Complex therapy options. Gynecology. 2017; 5: 4–9. (In Russian)
2. Тихомиров АЛ, Сарсания СИ, Филатова ГА. Вирус папилломы человека: от понимания иммуногенеза к рациональной тактике ведения. Гинекология. 2018; 3: 5–11. Tikhomirov AL, Sarsaniya SI, Filatova GA. Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management. Gynecology. 2018; 3: 5–11. (In Russian)
3. Киселев ВИ, Муйжнек ЕЛ, Ашрафян АЛ, Сухих ГТ. Новая парадигма прогрессирования цервикальных неоплазий: от фундаментальных знаний – к практической гинекологии. Акушерство и гинекология. 2019; 1: 5–12. Kiselev VI, Muizhnek EL, Ashrapphan LA, Sukhikh GT. A new paradigm in cervical neoplasia progression: from fundamental knowledge to practical gynecology. Obstetrics and Gynecology. 2019; 1: 5–12. (In Russian)
4. Tang Y, Zheng L, Yang S et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women. Virol J 2017; 14: 84.
5. Роговская СИ, Липова ЕВ. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. М.: Издательство журнала Status Praesens, 2016. 832 с. Rogovskaya SI, Lipova EV. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, aesthetic correctyion: a guide for practitioners. M.: Status Praesens, 2016; 832. (In Russian)
6. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018. 250 с. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). M.: Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, 2018, 250. (In Russian)
7. Mittal S, Banks L. Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein-included cell transformation. Mutat. Res. 2017; 772: 23–35.
8. Andersen AS, Koldjaer Solling AS, Ovesen T. et al. The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. Int J Cancer 2014; 134 (12): 2755–63.
9. Hong S, Laimonis A, Laimins. Manipulation of innate immune response by human papillomaviruses. Shiyuan Virus Res 2017; 231: 34–40.
10. Lowy DR. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions. J Clin Invest 2016; 126 (1): 5–11.
11. Чернуха ГЕ, Думановская МР. Современные представления о гиперплазии эндометрия (обзор литературы). Акушерство и гинекология. 2013; 3: 26–32. Chernukha GE, Dumanovskaya MR. Current understanding of endometrial hyperplasia (literature review). Obstetrics and Gynecology. 2013; 3: 26–32. (In Russian)
12. Радзинский В., Ордянец ИМ, Добрецова ТА. Эндометрий в огне. Острое и хроническое воспаление эндометрия: от новых взглядов к новым стратегиям. Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016; 2: 126–132. Radzinskiy VE, Ordyanets IM, Dobretsova TA. Endometrium on fire. Acute and chronic inflammation of the endometrium: from new perspectives to new strategies. Status Praesens. Gynecology, obstetrics barren marriage. 2016; 2: 126–132. (In Russian)
13. Каченко АВ., Свиридова НИ. Двухэтапный метод лечения гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе. Гинекология. 2016; 1: 40–44. Tkachenko LV, Sviridova NI. Two-step method for the treatment of chronic endometritis in women with endometrial hyperplastic processes in perimenopause. Gynecology. 2016; 1, 40–44. (In Russian)

14. Дикке ГБ, Остроменский ВВ. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокино-терапии. *Акушерство и гинекология*. 2019; 9: 139–146.
Dikke GB, Ostromenskiy VV. Violation of the immune status in chronic endometritis and the experience of its correction through local cytokine therapy. *Obstetrics and gynecology*. 2019; 9: 139–146. (In Russian)
15. Леваков СА, Шешукова НА, Кедрова АГ, Федотова АС, Обухова ЕА. Молекулярно-биологические профили гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2018; 2: 76–81.
Levakov SA, Sheshukova NA, Kedrova AG, Fedotova AS, Obukhova EA. Molecular biological profiles of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia. *Tumors of the female reproductive system*. 2018; 2: 76–81. (In Russian)
16. Давыдов АИ, Шахлалова МН, Лебедев ВА. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией: патогенетическое обоснование лечения пациенток в репродуктивном периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018; 17 (3): 66–72.
Davydov AI, Shakhlamova MN, Lebedev VA. Cervical intraepithelial neoplasia associated with papillomavirus infection: pathogenetic rationale of treating

- patients during the reproductive period. *Vopr. ginecol. akush. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2018; 17 (3): 66–72. (In Russian)
17. Давыдов АИ, Шахлалова МН, Лебедев ВА. Хирургическое и послеоперационное лечение патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18 (1): 11–19.
Davydov AI, Shakhlamova MN, Lebedev VA. Surgical and post-operative treatment of cervical pathology associated with human papillomavirus. *Vopr. ginecol. akush. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019; 18 (1): 11–19. (In Russian)
18. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». Москва. 2020; 59 с.
Clinical Guidelines 'Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix'. Moscow. 2020; 59 p. (In Russian)

Статья поступила / Received 16.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 22.03.2021
Принята в печать / Accepted 25.03.2021

Сведения об авторах

Ткаченко Людмила Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой.

E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1935-4277

Свиридова Наталия Ивановна, д.м.н., доцент, проф. кафедры.

E-mail: n.i.sviridova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3175-4847

Гриценко Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры.

E-mail: irina-gritsenko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6761-2990

Шшишиорова Светлана Геннадьевна, аспирант кафедры.

E-mail: trigerz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0729-7869

Максимов Сергей Николаевич, аспирант. E-mail: maksimovs@list.ru.

ORCID: 0000-0002-8884-6494

Делеске Инна Александровна, аспирант кафедры.

E-mail: deleske25@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2342-7069

Кафедра акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Автор для переписки: Ткаченко Людмила Владимировна.

E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru.

Для цитирования: Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Гриценко И. А., Шшишиорова С. Г., Максимов С. Н., Делеске И. А. Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека: от понимания этиопатогенеза к профилактике и рациональной тактике ведения. *Медицинский алфавит*. 2021; (8): 25–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-8-25-31>

About authors

Tkachenko Lyudmila V., DM Sci, prof., head of Dept.

E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1935-4277

Sviridova Natalia I., DM Sci, prof. at Dept. E-mail: n.i.sviridova@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-6761-2990

Gritsenko Irina A., PhD Med, associate prof. E-mail: irina-gritsenko@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-6761-2990

Shishimorova Svetlana G., postgraduate student. E-mail: trigerz@mail.ru

ORCID: 0000-0002-0729-7869

Maksimov Sergey N., postgraduate student. E-mail: maksimovs@list.ru

ORCID: 0000-0002-8884-6494

Deleske Inna A., postgraduate student. E-mail: deleske25@mail.ru

ORCID: 0000-0003-2342-7069

Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education of Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Tkachenko Lyudmila V. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru.

For citation: Tkachenko L. V., Sviridova N. I., Gritsenko I. A., Shishimorova S. G., Maksimov S. N., Deleske I. A. Diseases associated with human papillomavirus: from understanding of etiopathogenesis to prevention and rational management tactics. *Medical alphabet*. 2021; (8): 25–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-8-25-31>

Эксперты форума IUSTI: «Вакцинируя от ВПЧ 40% мальчиков, мы можем предотвратить более 600 случаев рака на 100 тысяч женщин»

43% всех видов рака гениталий у мужчин вызваны вирусом папилломы человека, прежде всего 11-го, 16-го и 18-го типов, отметили эксперты Межрегионального форума специалистов по ИППП IUSTI¹. При этом государственной программы скрининга, которая позволила бы выявить данные виды онкологии у мужчин на начальной стадии, не существует.

Вирус папилломы человека – одна из самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем. На сегодняшний день известно порядка 200 типов вирусов, из которых 14 считаются типами высокого онкогенного риска, то есть вызывающими раковые заболевания¹.

При этом количество мужчин, инфицированных вирусом папилломы человека, велико. Так, в США проводилось популяционное исследование, охватившее 2046 мужчин. У 42,2% участников исследования был обнаружен вирус папилломы человека, причем в 23,4% случаев – высокого онкологического риска². При этом вирус может быть обнаружен даже тогда, когда нет видимых новообразований, а сам человек не подозревает, что является носителем этой инфекции. Важно, что мужчины более уязвимы в отношении ВПЧ, чем женщины. Так, иммунный ответ у мужской популяции значительно меньше, чем у женщин: всего у 10,4% мужчин есть антитела в течение 24 месяцев после инфицирования ВПЧ 16-го типа, тогда как у женщин этот показатель составляет 60,0%³.

Надежная защита от вируса папилломы человека – это вакцинация. По данным исследования, использование вакцинации у мужчин предотвращает инфицирование ВПЧ высокого онкогенного риска на 90% в сравнении с группой плацебо². Важно, что вакцинирование 40% мальчиков может предотвратить 687 случаев онкологии на 100 тысяч женщин в будущем³.

«Опыт зарубежных стран, в частности Австралии, показывает, что гендерно-нейтральный подход в вакцинации против вируса папилломы человека оказывает позитивное влияние на распространение инфекции, – отмечает спикер форума, Михаил Александрович Гомберг, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Минздрава России. – А в долгосрочной перспективе он позволяет элиминировать ВПЧ-ассоциированные виды онкологии как в мужской популяции, так и среди женщин».

Ссылки

¹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC145302/>

²<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC145302/>

³<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6694085/#:~:text=Time%20to%20recurrence&text=Of%20all%20women%20with%20at,primary%20treatment%20of%20genital%20warts.>