

Нагаева Д.А.

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ ИНДУЦИРОВАННЫМ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

### Актуальность.

Рак шейки матки является самым распространенным видом рака из всех, которые поражают женщин, вызывая наибольшее количество смертельных исходов. В мировом масштабе рак шейки матки (РШМ) занимает второе место по степени распространенности среди злокачественных новообразований у женщин, и третье место, после рака молочной железы среди основных причин смертности женщин от онкозаболеваний.

Каждый день в мире около **1400** женщин узнают о том, что они больны раком шейки матки, и **750** женщин умирает от этого заболевания. (Moscicki AB et al. *J Pediatr* 1998; 132: 277–84, Giuliano AR et al. *J Infect Dis* 2002). Ежегодно в мире диагностируется около **500,000** новых случаев РШМ и почти **270,000** женщин умирает от него, 85% этих женщин живут в развивающихся странах. Во всем мире каждые две минуты от рака шейки матки умирает одна женщина. (WHO. National Cancer Control Programmes Policies and Managerial Guidelines Geneva 2002).

### Этиологическим фактором возникновения рака шейки матки является вирус папилломы человека.

Вирусы – это маленькие, примитивные микроорганизмы. Они содержат небольшое количество генетического материала, часто заключенного в белковую оболочку, которая может быть окружена внешней защитной оболочкой. Поскольку вирусы содержат небольшое количество генетического материала, состоящего всего лишь из нескольких генов, то для выживания и репликации они используют организм хозяина.

Каждая женщина, ведущая половую жизнь, подвергается риску заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ), который является достаточно распространенной инфекцией, передающейся половым путем. Вследствие нормального иммунного ответа организма большинство ВПЧ инфекций (от 50% до 70%) разрешаются самостоятельно через определенный промежуток времени, который может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет. Однако если инфекция вызвана онкогенными типами (30 типов из 200), ВПЧ становится персистирующей, то может развиться РШМ. Считается, что на каждый миллион инфицированных женщин только, примерно, у 10% или 100,000 возникают предраковые изменения шейки матки, из них у 8% (8000) возникает начальное раковое поражение поверхностных слоев эпителия, и у 1600 из этих женщин возникает рак шейки матки.

Около 70.7% случаев рака шейки матки в мире причиной является ВПЧ 16 и 18 типа.

**ВПЧ - инфекция** является необходимым, но вовсе не достаточным фактором возникновения рака шейки матки, определенную роль играют и другие факторы - как раннее начало половой жизни, беспорядочная половая связь, количество беременностей, курение которая повышает относительный риск возникновения рака шейки матки, длительное применение пероральных противозачаточных препаратов, инфекции передающиеся половым путем, коферменты вируса папилломы человека – хламидиоз, гарднереллы, вирус простого герпеса, ЦМВ которые повышают риск развития рака шейки матки у женщин инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ).

### HPV - эпителиотропный вирус.

Места локализации:

- кожа
- слизистая оболочка ротовой полости
- конъюнктив
- пищевод
- бронхи
- прямая кишка
- репродуктивные органы.

### Факторы, развития вируса папилломы человека:

- поведенческие
- социально-экономические
- медицинские
- гигиенические

### Инфицированность HPV в возрастном аспекте встречается у

- подростков - 40%
- до 30 лет - 25%
- до 40 лет - 10%
- в постменопаузе 5%.

**Клинические формы цервикальной HPV-инфекции** кольпоскопически диагностируются в 100% случаях.

1. Клинически выраженная форма характеризуется остроконечной кондиломой вульвы, влагалище, шейки матки.

2. Субклиническая форма характеризуется,

- атипичной зоной трансформации;
- мозаика;
- пунктуация;
- йоднегативные зоны.

3. Латентная форма диагностируется полимеразно-цепной реакцией (ПЦР) встречается в 37,4% случаев.

**Прогрессирование дисплазии до тяжелой степени при вирусе папилломы человека** чаще наблюдается среди женщин в возрасте от 25-29 лет,

которая зависит от типа вируса, от риска прогрессирования и чаще рецидивирование наблюдается у лиц от 19-25 лет.

Ассоциация вируса папилломы человека с патологией шейки матки это- зона трансформации которая является мишенью для воздействия вируса папилломы.

Различают:

- Дисплазия CIN I степени (HPV возникает в 25%)
- Дисплазия CIN II степени (HPV в 80%)
- Дисплазия CIN III степени (HPV в 88%)

**Исходы дисплазии CIN (цервиконтраэпителиальной неоплазии) ассоциированной HPV (вирусом папилломы человека).**

Дисплазия CIN I степени:

- регрессия 57%
- персистенция 32%
- прогрессия в CIN III 11%
- Малигнизация 1% случаев.

Дисплазия CIN III степени.

- регрессия 32%
- малигнизация 16-40% случаев.

Представлялось целесообразным определить насколько часто признаки папилломы вируса человека (ПВЧ) обнаруживаются у женщин с гинекологическими заболеваниями.

Для оценки распространённости папилломавирусной инфекции обследовано 1615 женщин в возрасте от 16 до 55 лет (средний возраст которых составил 35±3,5лет) жительницы г Бишкек и Чуйской области проведенной в медицинском центре «КОЛЬПОС» за период 2003-2006гг.

Причины у женщин для обращения были различные: профилактическое обследование шейки матки, подбор контрацепции, введение ВМС, жалобы связанные с разнообразной акушерско-гинекологической патологией (неприятные выделения из влагалища, контактные кровотечения, бесплодие, нарушение менструального цикла, неадекватность ранее проводимого лечения патологии шейки матки и др.)

Поскольку, одной из задач исследования было определение информативности различных методов диагностики ВПЧ половых органов и определение факторов риска онкогенной трансформации ВПЧ, в работе был использован последовательный алгоритм:

- Оценка репродуктивного поведения.
- Оценка сексуального поведения (по специально разработанной анкете).
- Гинекологическое обследование. Особое внимание при гинекологическом исследовании обращали на состояние кожных покровов аногенитальной области – наличие или отсутствие остроконечных кондилом, а также на состояние слизистой стенки влагалища и шейки матки. При осмотре шейки матки в зеркалах обращали внимание на величину и форму, состояние наружного зева, степень распространения патологического процесса и его проявления,

характер выделений из половых путей.

- Применение теста с 3-5% уксусной кислотой
- Кольпоскопическое исследование (простая и расширенная кольпоскопия.)
- Цитологическое исследование
- Исследование на наличие ИППП (ВПЧ, ВПГ, ЦМВ, хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, трихомониаз, гонорея, гарднерелёз) методом полимеразно-цепной реакции.
- По показаниям проводилась биопсия шейки матки, влагалища, вульвы с последующим гистологическим исследованием.

Патология шейки матки выявлена у 1615 пациенток. Согласились пройти более углубленное обследование 840 пациенток, где были использованы различные методы диагностики, методологические приемы.

Было проведено обследование на ДНК - специфическое тестирование вируса папилломы человека (16-18) и (6-11) типы у 840 женщин, из них у 208 пациенток была выявлена папилломавирусная инфекция (ПВИ).

Частота ПВИ заболевания составила 24,8 %.

Распределение по клиническим группам осуществлялось в зависимости от клинических проявлений инфекции.

**Клинической** формой папилломавирусной инфекции является проявления видимые невооруженным глазом экзофитные формы кондиломы шейки матки, влагалища, вульвы и перианальной области, **субклинической** формой является морфологические изменения плоского эпителия без видимого экзофитного роста. **Латентная** форма или бессимптомное ВПЧ-носительство выявляется методом полимеразно - цепной реакции.

Клиническая форма заболевания зарегистрирована у 107 пациенток, субклиническая форма - у 92 женщины, из них осложненная дисплазия шейки матки легкой степени у 51пациентки, средней степени у 24, тяжелая степени у 17, в том числе осложнённая субклиническая форма (рак шейки матки) – у 7 женщин.

632 женщины составили контрольную группу у которых не было выявлена ВПЧ, несмотря на патологию шейки, вульвы и влагалища.

В результате проведения ПЦР диагностики у 208 пациенток с ВПЧ были выделены типы высокого (16-18) и низкого (6- 11) онкогенного типа. Характер распределения по типам ВПЧ в следующие группы:

- 16 тип ВПЧ встречался у 50 пациенток,
- 18 тип – у 30,
- 16-18 типы – у 102 пациенток.
- 6-11 типы – у 26

Чтобы оценить зависимость клинико-диагностических особенностей ПВИ от серотипа ВПЧ, мы провели анализ клинического течения инфекции с учётом локализации, сопутствующих факторов и прогноза течения заболевания.

У женщин клинической формы ВПЧ (n=107) характер распределения представлен следующим образом:

- 16 тип клинической формы выявлен у 28 пациенток;
- 18 тип – у 17;
- 16-18 типы 47 пациенток;
- 6-11 типы – у 15

У женщин субклинической формы ВПЧ (n=92) характер распределения представлен следующим образом:

- 16 тип клинической формы выявлен у 19 пациенток;
- 18 тип – у 12;
- 16-18 типы – у 53 пациенток;
- 6-11- у 8.

У женщин с латентной формой течения заболевания характер распределения представлен следующим образом:

- 16 тип клинической формы выявлен у 1 пациенток;
- 18 тип – у 1;
- 16-18 тип у 4 пациенток.
- 6-11 тип – у 3.

Таким образом, выявляемостью ПВИ, включая бессимптомное вирусно-носительство, составила 24,7% (208 пациенток из 840 обследованных). Клинические формы выявлены у 107(51,4%) женщин, субклинические формы у 92(44,2%), носительство у 9(4,3%) пациенток рак шейки матки у 7 пациенток.

У женщин с ВПЧ наиболее часто встречались высокоонкогенные типы ВПЧ составила у 182(87,5%) пациенток, из них 16тип - у 50(24%), 18 тип -у 30 (14,4%), 16-18тип – у 102(49%) пациенток.

Следовательно, у женщин г Бишкек и Чуйской области наиболее часто при поражении органов малого таза встречается ВПЧ 16-18 тип. Поражению подвержена в основном шейка матки - 188(90,4%) женщин, реже вульва/влагалище – 37 (17,8%) пациенток, перианальная область у 17 (8,2%) пациенток. Мы проанализировали также структуру проявлений ПВИ у пациенток двух возрастных периодов до и после 35 лет, экзофитные кондиломы вульвы и влагалище были выявлены у 90 пациенток до 35 лет, и 32 пациентки старше 35 лет. Клинические формы ПВИ в виде экзофитных кондилом чаще выявлялись у пациенток более молодого возраста, но выраженная патология шейки матки встречалась у пациенток после 35 лет. По распространенности бессимптомного носительства ВПЧ разницы в возрастном аспекте не отмечено.

Таким образом, наиболее специфичными признаками ПВИ являются:

- ацетобелый эпителий,
- йоднегативная мозаика и пунктуация,
- атипическая зона трансформации.

Выявление и типирование ВПЧ является обязательным при обследовании женщин с ПВИ гениталий любой локализации.

В группе пациенток с другими доброкачественными процессами шейки матки полипы различной этиологии, цервициты, эндометриоз шейки матки, неатипическая лейкоплакия, ацетобелый эпителий (АБЭ) выявлялся чаще вне зоны трансформации и на стыке многослойного плоского эпителия, которая является наиболее прогностическим критерием

#### **Цитологическое исследование мазков у женщин с ВПЧ**

Мы приводим результаты обследования женщин основной и контрольной групп с целью оценки диагностической информативности цитологического метода при ПВИ.

У всех пациенток с помощью шпателя Эйера и щетки-эндобранш, осуществлялся забор материала, который наносили на отдельные стекла, после чего производилась биопсия по показаниям.

Клетки с койлоцитозом были обнаружены в мазках с шейки матки у 105(50,5%), дискератоцитоз у 37, дискариоз у 47 из 208 пациенток с ПВИ, подтвержденной цитологические. Основным признаком ПВИ в цитологическом мазке являлась:

- наличие клеток с койлоцитозом и дискератоцитозом.
- обнаружение клеток с дискариозом свидетельствует о возможном наличии CIN.

Каждая женщина, ведущая половую жизнь, подвергается риску заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ), который в некоторых случаях может привести к возникновению рака шейки матки. ВПЧ является достаточно распространенной инфекцией, передающейся половым путем. На сегодняшний день идентифицировано около 100 штаммов вируса, которые можно разделить на две основные группы: онкогенные вирусы (с высокой степенью риска) и типы, обладающие низкой степенью риска (Pow-Sang MR *et al.* 2002; Lee JH *et al.* 2005).

Исследования последних лет показывают, что клинические проявления данной инфекции вариabельны, и не всегда понятны практическому врачу. Течение папиллома вирусной инфекции характеризуется возможностью спонтанной регрессии или рецидивирования.

Работы, посвященные оценке роли ВПЧ, формирования патологии шейки матки у женщин Кыргызстана, в настоящее время не проводились, что обуславливает актуальность выше обозначенных проблем.

#### **Профилактика рака шейки матки**

- первичная профилактика - **вакцинация**
- вторичная профилактика – **скрининг**.

Первичной профилактикой является вакцинация здоровых женщин для предотвращения возникновения заболевания.

Применение противовирусных вакцин для профилактики РШМ которая уменьшить количество предраковых поражений, снизить обеспокоенность и сократить расходы, связанные с диагностикой и лечением предраковых и онкологических заболеваний почти 70% случаев РШМ.

**Церварикс – вакцина революция в вакцинологии.**

- ВПЧ инфекция является этиологическим фактором возникновения РШМ, вакцина обеспечить защиту от ВПЧ и имеет потенциальную возможность решить эту проблему.
- Вакцинация используется в качестве метода первичной профилактики.  
Вакцина для профилактики РШМ обеспечить стойкую и длительную защиту от рака шейки матки.

**Целевой группой являются:**

- Женское население в возрасте от 10 лет и старше.
- Клинические исследования женщин в возрасте от 10–55 лет.

- Профилактика ВПЧ (16-18 типа), ассоциированной с персистирующей инфекцией,
- цитологические изменения шейки матки, дисплазия 2 степени.

**Состав вакцины.**

- ВПЧ 16 типа - ВПЧ 18 типа, вирусоподобные частицы, экспрессированные в системе бакуловируса
- Запатентованная ГСК адьювантная система – AS04 (Al(OH)<sub>3</sub> + + MPL®)

**Схема вакцинации:**

- 0, 1, 6 месяц внутримышечное введение в дельтовидную мышцу.

**Вторичной профилактикой,** является проведение скрининга для раннего выявления патологии клеток и тест на HPV.

Эффективность цитологического скрининга характеризуется чувствительностью которая составляет 66-83%, специфичность 60-85%.

Скрининг женщин проведенная в возрасте от 25 до 64 лет с интервалом 5 лет может привести к снижению смертности от РШМ на 84%

**Третичным лечением,** является хирургическое удаление полностью сформировавшегося рака с проведением лучевой и химиотерапии, в зависимости от необходимости.