

А.В. Бойчук, В.О. Худоб'як

*ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України»*

ВІРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ ЯК КОФАКТОР У РОЗВИТКУ ДИСПЛАЗІЙ І РАКОВИХ ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ В ЖІНОК, ЯКІ ІНФІКОВАНІ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ (огляд)

Резюме

Патологія шийки матки є однією з найпоширеніших у структурі гінекологічних захворювань. Зміни епітелію шийки матки збільшують ризик розвитку диспластичних і ракових процесів. Крім того, це захворювання в усіх країнах світу дедалі частіше виникає в жінок молодого репродуктивного віку. Причини такого зниження вікового цензу достовірно не відомі. Серед найпоширеніших гіпотез перше місце займає ранній початок статевого життя і, відповідно, раннє зараження вірусом папіломи людини (ВПЛ), який на сьогоднішній день є єдиним доведеним чинником розвитку раку шийки матки. Також акцентують увагу на великій кількості абортів, травматизмі в пологах, неадекватному лікуванні фононих захворювань шийки матки, супутніх інфекційних агентів. Але не підлягає сумніву одне – карцинома розвивається на фоні патологічних станів шийки матки, а не на незміненому органі. Серед вірусних агентів, окрім вірусу папіломи людини, що уражають слизову оболонку шийки матки та цервікального каналу, слід відзначити вірус простого герпесу (ВПГ). Останні дослідження показують, що в розвитку дисплазій шийки матки, асоційованих із ВПЛ, значну роль відіграє коінфекція – вірус простого герпесу 2 типу, наявність якого в пацієнтки зумовлює високий ступінь ураження епітелію. Поєднання ВПЛ і ВПГ 2 типу сприяє онкогенній трансформації багатоядерного сквамозного й циліндричного епітелію, що призводить до онкопатології шийки матки.

Ключові слова

Патологія шийки матки, вірус папіломи людини, вірус простого герпесу.

Патологія шийки матки є однією з найбільш актуальних тем у сучасній медицині, оскільки вимагає пильної уваги не лише акушер-гінекологів, а й онкологів, дерматовенерологів, імунологів й інших фахівців, оскільки в етіопатогенезі прогресування захворювань шийки матки істотну роль відіграють вірусні й бактеріальні інфекції, стан місцевого й системного імунітету, гормональні фактори [1, 2]. Тривалий перебіг, часті рецидиви, неадекватне лікування можуть призвести до розвитку диспластичних процесів шийки матки. Особливу проблему викликає те, що це захворювання має тенденцію до збільшення серед жінок молодого репродуктивного віку [3]. Якщо ж говорити про рак шийки матки як про результат розвитку й прогресування фононих і передракових процесів шийки матки, то в структурі гінекологічних онкозахворювань в Україні ця патологія посідає друге місце й сьоме – серед усіх злоякісних новоутво-

рень у світі, а також характеризується високою летальністю внаслідок пізньої діагностики [4, 5].

Протягом останніх десятиліть з'явилися суттєві досягнення у вивченні етіології, патогенезу, діагностики, клініки та лікування захворювань шийки матки. Деякі з них підтверджено остаточно: про вплив вірусу папіломи людини (ВПЛ) на розвиток раку шийки матки (РШМ), про профілактику РШМ шляхом вакцинації від ВПЛ до початку статевого життя тощо [6-10].

Папіломавіруси – група ДНК-вмісних вірусів розміром 40-55 нм, що мають певні особливості. На цей час описано більше 200 типів ВПЛ. Ці віруси уражують виключно епітеліальні клітини, тобто шкіру та слизові оболонки. Реплікація вірусу відбувається в базальному шарі епідермісу. Для ВПЛ є характерним надзвичайно важкий цикл розвитку, що залежить від часу та ступеня диференціації клітин [8, 11, 12].

Перебіг папіломавірусної інфекції (ПВІ) залежить від стану імунної системи. У молодих жінок із нормальним станом імунної системи 70-80%

випадків ВПЛ-інфікування може бути транзиторним – тоді відбувається спонтанне очищення ураженої тканини від ВПЛ. Зауважують також латентний перебіг ПВІ, що характеризується відсутністю клінічних і морфологічних змін при наявності ВПЛ в організмі, що вимагає постійного контролю за станом епітелію шийки матки [11-14].

Відомо, що внаслідок інфікування й персистенції ВПЛ відбувається інтеграція геному вірусу в геном базальних клітин багат шарового плаского епітелію екзоцервіксу. Це призводить до підвищення їх проліферативної активності й онкогенної мутації [15-17]. Зміни епітелію шийки матки внаслідок ураження ВПЛ відображено на рис. 1-2.

Але, незважаючи на це, дані про ПВІ належать до тієї галузі медичних знань, де ще є багато діагностичних і терапевтичних проблем. Одним із перспективних напрямків подальшого вивчення впливу ВПЛ на етіологію й патогенез передракових і ракових процесів шийки матки є пошук причин і кофакторів, які дозволяють вбудовуватись ДНК вірусу в геном клітин епітелію.

Вважається, що лише потрапляння вірусу папіломи людини до організму недостатньо для розвитку захворювання. Величезну роль у цьому процесі відіграють різноманітні фактори ризику, зокрема ранній початок статевого життя, ризикована сексуальна поведінка, паління, імунodefіцит і різноманітні генітальні інфекції. Серед останніх особливу

увагу привертає вірус простого герпесу (ВПГ), ДНК якого виявляється у 30-40% раку шийки матки [12, 15, 18, 19, 20]. А за даними Жуківської Н.П., у 82% пацієнток із патологією шийки матки виявляють асоціацію інфекцій, що передаються статевим шляхом у комбінації з вірусом герпесу. Найчастіше зустрічаються такі мікст-інфекції: ПВІ, ВПГ, гарднерелли, а також ПВІ, трихомонади й гарднерелли [21].

Герпетична інфекція є агресивною щодо епітелію вагіни та шийки матки й зустрічається найчастіше серед тих, що уражують статеві органи. Широке розповсюдження вірусу простого герпесу, його позитивна персистенція в організмі людини, широка варіабельність клінічних проявів, часте рецидивування й висока частота безсимптомного носійства робить вивчення герпетичної інфекції важливим завданням сучасної науки [22]. ВПГ є одним із найпоширеніших у світі, що зумовлено високою сприйнятністю людини до ВПГ 1 і 2 типів. Контакт із цією інфекцією відбувається в більшості людей. Він підтверджується виявленням антитіл до ВПГ 1 і 2 типів у 80-90% дорослого населення. Це зумовлено різноманітністю шляхів передачі і здатністю вірусу до довічного персистування в клітинах нервової системи [23].

Усесвітня організація охорони здоров'я в 1999 році оголосила про пандемію герпетичної інфекції у світі [24, 25].

Дослідження останніх років дозволяють чітко окреслити вплив ВПГ на перебіг папіломавірусної інфекції. А саме:

- ВПГ стимулює реплікацію ВПЛ;
- ВПГ призводить до інтеграції ВПЛ-геному в геном клітини господаря, що є однією з умов пухлинної трансформації;
- герпетичні ураження є одними з тих кофакторів, які полегшують шлях доступу ВПЛ до базального шару клітин.

Також встановлено, що для іморталізації клітин, інфікованих ВПЛ 16 та ВПЛ 18 типів, необхідний лише певний фрагмент ДНК ВПГ завдовжки 2480 нуклеотидних пар (BC24), який кодує неідентифікований білок розміром 412 амінокислот [15].

Поєднання ВПГ і ВПЛ посилює вірусне навантаження, що швидше призводить до неопластичної трансформації епітелію [24-27].

До виявлення ВПЛ обговорювалася роль герпетичної інфекції, оскільки в низці досліджень було показано, що до 80% жінок, хворих на рак шийки матки, мали інфікування ВПГ-2. Ще в 1989 р. N. Popescu та J. DiPaolo запропонували теорію, за якою інтеграція ВПЛ у геном ссавців може викликати генетичну нестабільність і безконтрольний поділ клітин, що робить їх ще більш вразливими для інших вірусів, сприяючи неопластичній трансформації клітин. Однак ВПГ не асоційований з усіма випадками цервікального раку. Наявність ВПГ як моноінфекції в організмі не підтверджує, але й не виключає ризик розвитку РШМ. Так, згідно

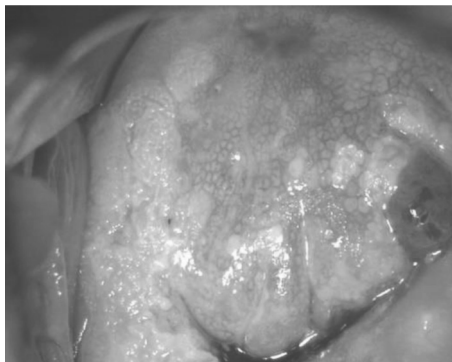


Рис. 1. Пацієнтка К., 25 років, пласкі кондиломи шийки матки, помірна дисплазія метепітелію, CIN2 (проба з оцтовою кислотою)

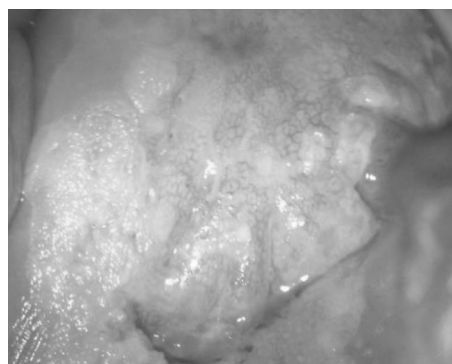


Рис. 2. Та ж пацієнтка, тест Шиллера

з даними літератури, у жінок із герпесвірусною інфекцією статевих органів спостерігається підвищений ризик розвитку РШМ у 2-4 рази порівняно з тими, що не інфіковані ВПГ [25, 27].

ВПГ може змінювати ріст клітин, що імморталізовані ВПЛ 16/18 типу. Було встановлено, що ВПГ може інфікувати епітеліальні клітини шийки матки й викликати трансактивуючу експресію генів Е6/Е7. Згідно з даними багатьох досліджень, поєднання ВПГ і ВПЛ індукує пласкоклітинну карциному [26].

Сучасним напрямком діагностики є дослідження неопластичних змін клітин епітелію цервікального каналу шийки матки жінок імуноцитохімічним методом для визначення рівня експресії білка p16INK4a, позитивна експресія якого визначається від 1 до 3 балів в епітелії та ядрах клітин вірус-позитивних жінок. Слід зауважити, що, згідно з даними літератури, найбільш виражена експресія (3 бали) спостерігається в жінок з асоціацією ВПЛ та ВПГ-2. Слабкопозитивна експресія (до 1-го балу) спостерігалась у 2-х вірус-негативних жінок із легкою дисплазією шийки матки [28].

Проблемою є те, що відсутність скарг і чіткої клінічної картини призводить до труднощів у діагностиці захворювання. Клінічні прояви генітального герпесу можуть змінюватися при імунодефіцитних станах, при поєднаних вірусних ураженнях, що змінює клінічну картину захворювання [29, 30].

Згідно з останніми даними різних авторів, вірусні ураження шийки матки при фонових і передракових захворюваннях виявляються у 52,2%. Із них ВПГ виявляється до 40%, ВПЛ – до 25%, а комбіноване ураження ВПЛ і ВПГ зустрічається у 22,8% [11, 22, 30, 31]. При цьому для злякисного переродження не потрібно постійної присутності вірусу ВПГ у клітині, оскільки він діє методом «одного удару» («hit-and-run»). Дискусії спричиняє лише фактор початку розвитку канцерогенезу. Так, дослідження одних авторів (Adam E. et al., 1998) показують, що інфікування ВПГ-2 передує ВПЛ, а інші, і вони численніші, припускають, що ВПГ-2 діє на пізніх стадіях канцерогенезу [6, 26, 32].

При важкій дисплазії шийки матки, яка поєднується з герпетичним ураженням багат шарового плаского епітелію, спостерігається активація антиапоптозних програм, що пришвидшує розвиток патологічних змін [23, 33]. Додатковими факторами, що сприяють запуску механізмів вірусного канцерогенезу, є зниження загального імунітету, часта зміна статевих партнерів, ІПСШ, травми шийки матки з утворенням зони трансформації, ранній початок статевого життя (до 18 років), паління [6, 11, 17, 34].

Канал шийки матки покритий циліндричним епітелієм, а вагінальна поверхня шийки матки – багат шаровим пласким епітелієм. Важливе клінічне значення має так звана зона трансформації, що становить межу між багат шаровим пласким і циліндричним епітелієм. Саме в цій ділянці – найбільша адгезія інфекційних агентів, і в ній найчас-

тіше розвиваються диспластичні та пухлинні процеси шийки матки [32, 35].

Небезпека розвитку інвазивного раку змушує лікарів вдаватися до надмірної кількості хірургічних втручань у пацієнок із цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями (CIN). Але саме лише хірургічне втручання не усуває причину захворювання, і протягом наступних 2-5 років виникає рецидив. Щоб уникнути рецидиву, потрібно подіяти безпосередньо на чинник. Враховуючи незаперечну роль обох вірусів (ВПГ і ВПЛ) у виникненні CIN, лікування має бути направлене не окремо на кожен вірус, а на вірусну асоціацію (ВПГ+ВПЛ). На сьогоднішній день в Україні немає розроблених протоколів ведення пацієнок з асоціацією ВПЛ і ВПГ, тому можна взяти до уваги позитивний досвід лікування. Так, згідно з дослідженнями Потапова [15], позитивний ефект отримано від лікування препаратами Валавір® (+ інтерферон) за схемою: Валавір® по 500 мг 2 рази на добу, 10 днів + інтерферон. Досягнуто таких результатів: великий відсоток елімінації збудників, високий процент повного одужання з повним відновленням епітелію шийки матки (ШМ), обмеження інфікування ВПЛ стовбурового пулу клітин (гальмування процесів поділу) [15].

Згідно з рекомендаціями Татарчук Т.Ф., Тутченко Т.Н. [6], для досягнення позитивного ефекту від хірургічного лікування (діатермокоагуляція, кріодеструкція тощо), для запобігання рецидиву захворювання необхідно проводити лікування (за 10 днів) до хірургічного втручання за схемою: Валавір® по 500 мг 2 рази на день *per os* + інтерферон 2 рази на день вагінально. Таке противірусне лікування сприяє прискоренню процесів епітелізації та регенерації, швидкому відпаданню струпів.

Якість лікарського препарату Валавір® визначається доведеною ефективністю та безпекою. Валавір® довів повну біоеквівалентність оригінальному препарату. На відміну від препаратів ацикловіру, Валавір® має:

- у 3-5 разів вищу біодоступність – 54% (у АЦ – 20%);
- найзручнішу кратність прийому – 1-2 рази/добу (у АЦ – 3-5 р/добу);
- концентрації в організмі при прийомі *per os*, які порівнюються з в/в введенням ацикловіру.

Незважаючи на існування численних гіпотез, біологічні закономірності неопластичної трансформації в жінок із CIN на тлі поєднання герпетичної та папіломавірусної інфекцій залишаються дискусійними, причинно-наслідковий зв'язок між ними перебуває в процесі вивчення.

Таким чином, консорціум ВПЛ та інших вірусів, зокрема ВПГ, ще вивчається, і тема є надзвичайно актуальною для подальших досліджень.

Список використаної літератури

1. Коротич С.Є. Імунні і мікробіологічні аспекти захворювань шийки матки / С.Є. Коротич // Жіночий лікар. - 2008. - №4. - с. 28.
2. Spinello M.D. et al. Prevalence of Antibodies to Chlamydia Trachomatis and Cervical Intraepithelial Neoplasia // The Cervix and the lower female genital tract. - 2002. - Vol. 9. - №4. - P. 171-175.
3. Пантьо В.А. Використання діодного лазера у лікуванні гінекологічної патології / В.А. Пантьо, І.І. Пацкань, В.І. Пантьо // Фотобіологія та фотомедицина. - 2009. - №1. - С. 8-13.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. - СПб., 2005. - 464 с.
5. Василевская Л.Н. Предраковые заболевания и начальные формы рака шейки матки / Л.Н. Василевская. - М.: Медицина, 2005. - 160 с.
6. Татарчук Т.Ф. Патология шейки матки. Какие задачи стоят перед врачом гинекологом? / Т.Ф. Татарчук, Т.Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. - 2013. - №1(9). - С. 39-48.
7. Чесановская Е. Вакцинация от рака шейки матки / Е. Чесановская // З турботою про жінку. - 2010. - №8. - С. 6-8.
8. Bosh F.X. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infection and Time-Specific Implications in Cervical Neoplasia. / F.X. Bosh, A.N. Burchelli, M. Schiffmann // Vaccine. - 2008. - Vol. 25. - P. 1-16.
9. Ciszek B. The application of human papilloma virus genotyping for the identification of neoplasm lesions in the cervix of women with abnormal cytology smears / B. Ciszek, J. Heimrath, M. Ciszek // Adv Clin Exp Med. - 2012. - №21(6). - P. 759-766.
10. Poppe W.A.J. Human Papillomavirus Vaccines - Vaccinate and Catch up! / W.A.J. Poppe // European Obstetrics and Gynaecology. - 2012. - V.7, №1. - P. 39-41.
11. Довлетханова Э.Р. Современный взгляд на возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин / Э.Р. Довлетханова // Акушерство и гинекология. - 2013. - №1. - С. 1-4.
12. Бурьяк Д.В. Папилломавирусная инфекция в гинекологии: современное состояние проблемы / Д.В. Бурьяк, С.И. Михалевич // Медицинские новости. - 2008. - №2.
13. Грибова Н.С. Особенности изменения иммунорегуляторной системы у женщин с фоновой патологией шейки матки / Н.С. Грибова, Г.И. Хрипунова, Н.Б. Захарова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2009. - Том 5, №1. - С. 49-51.
14. Хаца І.І. Сучасні аспекти діагностики, лікування і профілактики папіломавірусної інфекції у жінок / І.І. Хаца, Ю.В. Андрашко // З турботою про жінку. - 2009. - №3. - С. 10-12.
15. Потапов В.О. Етіотропна терапія поєднаної герпесвірусної та папіломавірусної інфекції у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією / В.О. Потапов, О.О. Білодід, О.В. Шпонька [та ін.] // Здоров'я України. - 2013. - №1. - С. 1-4.
16. Jimenez J.J. Human Papillomaviruses (HPV) in Gynaecological cytology: from molecular biology to clinical testing / J.J. Jimenez, H. Huang, M. Hindaahl // Cytopathology. - 2003. - №3. - P. 176-189.
17. Волошина Н.Н. Патология шейки матки, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией: актуальность и пути решения проблемы / Н.Н. Волошина // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2011. - №5. - С. 40-43.
18. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: руководство для врачей. Под ред. В.И. Кулакова, А.Ф. Пухнер. - Москва - 2003. - 234 с.
19. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И.А. Аполихина. - М.: GEOTAP-MED, 2002. - 111 с.
20. Биткина О.А. Заболевания, вызываемые вирусом папилломы человека / О.А. Биткина, Р.Д. Овсянникова. - М.: Медицинская книга, 2004. - 36 с.
21. Жукова Н.П. Влияние сексуально-трансмиссивных заболеваний на формирование патологии шейки матки / Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, И.М. Арестова, Н.С. Дейкало, Е.Д. Кожар // Охрана материнства и детства. - 2006. - С. 36-40.
22. Бейманова Е.В. Роль герпетической инфекции в формировании гинекологической патологии / Е.В. Бейманова, С.Н. Занько // Охрана материнства и детства. - 2010. - №1-15. - С. 78-83.
23. Гринкевич Т.М. Особливості лікування ендодерміцитів при генітальному герпесі / Т.М. Гринкевич // Вісник наукових досліджень. - 2003. - №4. - С. 77-78.
24. Gottlieb S.L, Douglas J.M,Jr, Schmid D.S. et al. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted disease-clinics. J. Infect. Dis. 2002. - №185. - P. 1381-1389.
25. Трубникова В.И. Сочетанная вирусная инфекция в генезе дисплазий шейки матки / В.И. Трубникова, Н.В. Вознесенская // Здоровье Казахстана. - 2013. - №8 (19).
26. Д.М. Семенов. Триггерные факторы, определяющие клиническое течение папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки / Д.М. Семенов // Охрана материнства и детства. - 2006. - №2-8. - С. 98-106.
27. Єгоров О.О. Комплексна діагностика передпухлинних захворювань шийки матки / О.О. Єгоров // Жіночий лікар. - 2010. - №5. - С. 37-43.
28. Гренкова Ю.М. Воспалительные заболевания шейки матки у женщин репродуктивного возраста / Ю.М. Гренкова, М.А. Репина // Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2011. - №3. - С. 122-129.
29. Чигвинцева Е.А. Современные проблемы эпидемиологии диагностики и лечения герпес-вирусных заболеваний / Е.А. Чигвинцева, Н.М. Герасимова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2009. - №3. - С. 89-94.
30. Брагина М. Патология шейки матки: проблемы и перспективы / М. Брагина // З турботою про жінку. - 2010. - №3. - С. 10-13.
31. Русакевич П.С. Системный и функциональный подход к диагностике и лечению вирусных изменений цервика / П.С. Русакевич, Р.В. Гришанович // Сибирский онкологический журнал. - 2011. - №3(45). - С. 22-28.
32. Свердлова С.С. Вирусные заболевания шейки матки / С.С. Свердлова, Т.В. Дианова, Н.В. Каменщикова // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - №6. - С. 136-137.
33. Лесничая О.В. Процессы клеточного обновления и их взаимосвязь с герпетическим поражением при тяжелой интраэпителиальной цервикальной неоплазии и раке шейки матки / О.В. Лесничая, Ю.В. Крылов, Д.М. Семенов, А.К. Гриб // Вестник ВГМУ. - 2010. - Т.9, №2. - С. 36-45.
34. Бугрей О.В. Анализ случаев патологии шейки матки у больных с папилломавирусной инфекцией / О.В. Бугрей, А.А. Молошок // Репродуктивное здоровье женщины. - 2007. - №3 (32). - С. 244.
35. Видяева И.Г. Детекция вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска у женщин репродуктивного возраста с патологией шейки матки / И.Г. Видяева, Л.Н. Уразова, Е.Г. Никитина, Л.Ф. Писарева, Л.А. Агаркова [и др.] // Практическая медицина. - 2009. - №4. - С. 71-73.

Надійшла до редакції 03.02.2014

HERPES SIMPLEX VIRUS AS A COFACTOR IN THE DEVELOPMENT OF DYSPLASIA AND PROCESSES OF THE CERVIX IN WOMEN INFECTED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS (REVIEW)

A.V. Boichuk, V.O. Khydobiak

Summary

The pathology of the cervix is one of the most common gynecological diseases. Changes in cervical epithelium increase the risk of dysplastic and cancerous processes. In addition, the disease all over the world are increasingly occurs in young women of reproductive age. The reasons for this is unknown. Among the most common hypotheses, the first place belongs to early sexual activity and, therefore, early HPV infection, which today is the only proven factor in the development of cervical cancer. Also the focus is on the large number of abortions, injuries during parturition, and inadequate treatment of background diseases of the cervix, associated infectious agents. But there is no doubt – carcinoma develops on the background of pathological conditions of the cervix, not on the unchanged tissue. Among the viral agents, in addition to the human papillomavirus, which affect the cervix and cervical canal, virus of simplex herpes is should be noted. Recent studies show that in the development of cervical dysplasia, such co-infection as herpes simplex virus type 2 plays a significant role. The combination of HPV and HSV type 2 promotes oncogenic transformation of squamous and columnar epithelium, leading to dysplasia and subsequently to cervical cancer pathology.

Keywords: cervical pathology, human papillomavirus, herpes simplex virus.