

# Папилломавирусная инфекция и влагалищный микробиоценоз

**Е.Б. Рудакова**

ГУЗ Московский областной перинатальный центр, Балашиха

Опубликовано в журнале «Лечащий врач». – 2012, № 3, С. 38–40.

**Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция, влагалищный микробиоценоз, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак матки, вирус папилломы человека, риск инфицирования, вторичные иммунодефициты, канцерогенез, иммунитет, иммуномодулятор.

За последнее десятилетие установлено, что критическим фактором в патогенезе цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) и рака шейки матки (РШМ) является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). Особое значение имеют так называемые онкогенные типы ВПЧ (16-й, 18-й, 31-й, 33-й). Особую актуальность этой проблеме придает широкое распространение папилломавирусной инфекции. На сегодняшний день по данным различных авторов распространенность ВПЧ среди населения в возрасте 15–49 лет составляет от 5% до 20%, а среди сексуально активных женщин 16–25 лет от 10% до 40%. При этом отмечается рост заболеваемости раком шейки матки, особенно среди женщин репродуктивного возраста [6].

Вероятность инфицирования ВПЧ при половом контакте достигает 60–67%. Риск инфицирования выше у молодых женщин, особенно у подростков, т.к. эпителий шейки матки в этом возрасте более восприимчив к трансформирующему действию инфекций, что связано с его незрелостью и, по мнению ряда авторов, отсутствием специфического иммунитета [3–5].

Однако установлено, что ВПЧ является ведущим, но не единственным фактором цервикального канцерогенеза. Влагалище и шейка матки представляют собой единую анатомо-функциональную систему, поэтому патология этих локализаций редко бывает изолированной. Важными кофакторами канцерогенеза считаются влагалищный дисбиоз и цервикальное воспаление.

ВПЧ, попадая в нижние отделы генитального тракта женщины, вызывает папилломавирусную инфекцию (ПВИ), которая может протекать в различных формах: латентной (отсутствие клинических и морфологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ), субклинической (плоские кондиломы, малые формы поражения многослойного плоского эпителия) и клинической (экзофитные кондиломы, вирусные вульвовагиниты и цервициты, а также ЦИН и РШМ).

Следует отметить и то, что ПВИ часто встречается с другими заболеваниями, передающимися половым путем, и как микст-инфекция выявляется в 71% случаев. При этом с генитальным кандидозом ПВИ сочетается в 33,3% случаев, с бактериальным вагинозом (БВ) – в 66,7% случаев, генитальным герпесом и цитомегаловирусной инфекцией – в 37% случаев, хламидийной и микоплазменной инфекцией – в 46,3% случаев [1, 7]. Сочетание ПВИ с другими инфекциями оказывает заметное влияние на клинические проявления, особенности течения, прогноз и устойчивость к терапии. При ПВИ могут наблюдаться различные типы влагалищного мазка по классификации Е.Ф. Кира (1995 г.) – промежуточный, дисбиоз влагалища, вагинит (воспалительный тип мазка).

В последние годы было показано, что в инфекционном процессе ВПЧ различают две стадии: стадию репродуктивной инфекции, когда вирусная ДНК находится в свободном состоянии, и стадию интегративной инфекции, когда ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток. Первая стадия является обратимой, и у многих инфицированных наступает ремиссия. Стадия интегративной инфекции является первым шагом к опухолевому перерождению клетки и очень часто заканчивается развитием карциномы [3]. Опухолевая трансформация возникает с большей вероятностью при взаимодействии ВПЧ с другими канцерогенами или инфекционными агентами. Интеграция вируса в геном сопровождается увеличением синтеза белков Е6 и Е7, что через ряд реакций ведет к безудержной клеточной пролиферации. Сдерживает ее белок Р16 ink-4a, синтез которого резко увеличивается при интегративной форме ПВИ.

Кроме того, по данным ряда исследователей, одним из путей малигнизации клеток, инфицированных ВПЧ, является то, что вирус модифицирует клеточный метаболизм таким образом, что клетка приобретает способность превращать эстрадиол преимущественно в 16а-гидроксистерон (16а-ОН), который является прямым активатором экспрессии гена Е7, ответственного за опухолевую трансформацию клеток [3]. Вырабатываемый при этом онкобелок Е7, с одной стороны, активирует механизмы патологической пролиферации клеток, а с другой, блокирует механизмы развития иммунологической защиты, которые имеют определенные особенности при ПВИ [9]. Как и в случаях с другими хроническими заболеваниями с длительным персистированием вирусов, при ПВИ закономерно развиваются иммунодефицитные состояния, которые рассматриваются как вторичные иммунодефициты, обусловленные недостаточностью разных звеньев иммунной системы [2]. ВПЧ не инфицируют антиген-представляющие клетки, что является причиной отсутствия прямого пути активации системы иммунитета при ПВИ. Длительной персистенции ВПЧ способствует установленная в ряде исследований способность вируса «ускользнуть» от системного иммунного надзора. Хотя ВПЧ инфицирует преимущественно базальные клетки, репликация вируса и сборка вирусных частиц происходит в дифференцированных клетках поверхностного слоя эпителия, которые подвергаются последующему апоптозу, и вышеуказанный процесс не сопровождается признаками воспаления, а иммунная система его практически игнорирует [10]. Однако эффекторные клетки иммунной системы при этом продуцируют ряд цитокинов (в т.ч. интерфероны альфа, бета и гамма), которые снижают транскрипцию генов Е6 и Е7 у ВПЧ 16-го, 18-го и 33-го типов в трансформированных вирусами клетках. Дисбаланс клеточного иммунитета при ПВИ подтверждается такими данными, как сочетание спонтанной регрессии гиперпластических проявлений ПВИ с инфльтрацией окружающих их тканей лимфоцитами и макрофагами, а также результатами некоторых исследований (Bontkes et al, 1999), свидетельствующих о связи элиминации ВПЧ из организма с появлением ответов Т-хелперов на С-концевой домена вирусного белка Е2 [9].

При наличии кофакторов канцерогенеза – влагалищного

дисбиоза и цервикального воспаления присоединяются дополнительные механизмы.

Так, при влагалищном дисбиозе на эпителий шейки матки воздействуют нитрозамины, выделяющиеся в процессе жизнедеятельности анаэробных бактерий, а также другие факторы агрессии, выделяющиеся грибами рода *Candida* на фоне усиленной адгезии к эпителиоцитам при сочетании БВ и вульвовагинального кандидоза, вызывающие патологические изменения в тканях. Кроме того, влагалищный дисбиоз и ВПЧ ведут к снижению выработки SIgA, что также способствует персистенции ВПЧ, увеличению площади атипичного со сниженной концентрацией гликогена эпителия шейки. Это еще больше снижает секрецию SIgA и усугубляет влагалищный дисбиоз. При хроническом цервикальном воспалении происходит миграция натуральных киллеров и фагоцитов, которые высвобождают медиаторы воспаления, ассоциированные с ЦИН и РШМ, а также происходит повышенная продукция антимикробных оксидантов, которые могут вызвать окислительные повреждения ДНК хозяина (Минкина Г.Н., Манухин И.Б., 2001).

Интересно, что при эктопии на фоне ПВИ и влагалищного дисбиоза выявлен более высокий, чем без эктопии, уровень пролиферативной активности базальных и парабазальных клеток, при этом отмечен дисбаланс иммунной системы по показателям клеточного иммунитета (CD4, CD8, CD3) интерфероновому статусу, содержания цитокинов и SIgA, что можно связать с высоким онкогенным потенциалом изменений шейки матки на фоне ПВИ и влагалищного дисбиоза (Вотрина И.Р., Рудакова Е.Б., 2004).

Изменение на шейке матки при ПВИ проходят несколько этапов: от ЦИН различной степени выраженности до РШМ. Существует представление о следующих вариантах развития изменений эпителия шейки матки при ЦИН: регресс-спонтанное без лечения исчезновение признаков неоплазии в пласте экзоцервикса, дальнейшее прогрессирование изменений, персистенция ЦИН, полное отсутствие каких-либо изменений в течение длительного времени. При ЦИН 1-й степени (ЦИН 1) вероятность этих событий составляет: регресс – от 40% до 75% случаев, прогрессирование от 5% до 10% случаев, персистенция – от 29% до 43% [4, 6].

В настоящее время не существует этиотропной терапии и практически отсутствует системное лечение пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки. Тем не менее сформулированы два принципа лечения этой группы пациенток [5, 8, 9]:

- 1) использование различных деструктивных методов (хирургические и физические методы, цитотоксические средства, химические средства);
- 2) применение иммуномодулирующих препаратов преимущественно с противовирусной активностью: Изопринозин, Гроприносин, а также Галавит®.

Безусловно, такой подход оправдан при всех субклинических и клинически выраженных формах ПВИ. Исключение составляет группа пациенток с ЦИН 1 без гиперпластических проявлений ПВИ. Алгоритм ведения таких пациенток четко не определен. В связи с высокой вероятностью регресса при ЦИН 1 в качестве тактики выбора может применяться наблюдение с цитологическим контролем через 6–12 мес или ВПЧ-тестирование через 12 мес [6].

С учетом всей вышеизложенной информации нами совместно с Лазаревой О.В., Мозговым С.И., Редькиным Ю.В., Батуровой О.Г. (Омская государственная медицинская академия) проведено исследование по изучению влияния нормализации влагалищного микробиоценоза (при бактериальном вагинозе, специфическом и неспеци-

фическом вагините и цервиците) и иммуномодулирующей терапии у 76 пациенток в возрасте от 18 до 35 лет с ЦИН 1 на фоне ПВИ (без гиперпластических разрастаний) и влагалищного дисбиоза на течение ПВИ и ЦИН при их информированном согласии [8].

Лечение бактериального вагиноза, специфического и неспецифического вагинита и цервицита проводилось в соответствии с принятыми стандартами, с учетом международных рекомендаций CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Системная терапия дополнялась местным применением комбинированного препарата Полижинакс. Выбор препарата для местного применения определялся его широким спектром действия за счет двух антибиотиков и антиминокотика, а также возможностью быстрого достижения противовоспалительного клинического эффекта без применения кортикостероидов, что является принципиальным при лечении пациенток с генитальной вирусной инфекцией, так как не имеет побочных эффектов на местный и общий иммунитет. Важным компонентом в составе Полижинакса является диметикон, который позволяет быстро и равномерно распределить лекарство в складках влагалища, обладает защитным, противозудным действием, усиливает местное действие компонентов препарата, полностью исключая системные эффекты входящих в состав лекарств. Экципиентный состав, в который входят соевый лецитин, фосфолипиды, аминокислоты, витамины А, Е, Д, также обладает трофическим, восстанавливающим и противовоспалительным действием. Важно, что Полижинакс не влияет отрицательно на лактобациллы. Препарат применялся вагинально 1 раз в сутки в течение 6 дней.

Иммуномодулирующая и противовоспалительная терапия проводилась препаратом Галавит® (аминодигидрофталадизин натрия) по следующей схеме: 5 дней по 1 ректальному суппозиторию 1 раз в день, далее по 1 ректальному суппозиторию через день. На курс – 20 суппозиторий.

Выбор препарата обусловлен тем, что Галавит® – единственный препарат, в инструкции которого зарегистрировано сочетание противовоспалительного и иммуномодулирующего действия (коды АТХ: L03, G02). Препарат доказал хорошую терапевтическую эффективность в лечении целого ряда вирусных и бактериальных инфекций и вторичных иммунодефицитных состояний в гинекологической практике [2, 9].

Противовоспалительное действие препарата реализуется за счет направленного торможения выброса активными макрофагами избыточного количества цитокинов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа). Галавит® также обладает иммуномодулирующими свойствами (нормализует функциональную активность иммунокомпетентных клеток, стимулирует выработку собственного интерферона), чем способствует формированию эффективного иммунного ответа.

Галавит® проявляет как антиоксидантные свойства, так и прооксидантные свойства, поскольку стимулирует клеточное дыхание, увеличивая продолжительность жизни и функциональную работоспособность иммунокомпетентных клеток в экстремальных условиях (воспаление, гипоксия, интоксикация и прочее). Выраженное противовоспалительное действие препарата Галавит® выгодно отличает его от других иммуномодуляторов, для которых характерно, как правило, провоспалительное действие. Кроме того, в отличие от кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, Галавит® не только не оказывает повреждающего воздействия на желудочно-кишечный тракт, но, напротив, обладает репаративными и противоязвенными свойствами.

Контрольное изучение влагалищного микробиоценоза проводилось сразу после окончания лечения, PAP-мазки (тест Папаниколау) и ВПЧ-тестирование – через 6 и 12 мес.

Результаты исследования показали, что нормализация влагалищного микробиоценоза произошла у всех женщин. Через 6 месяцев ДНК ВПЧ не определялась в шейке матки у 22 (28,9%) пациенток, а ЦИН 1 – у 16 (20,5%) пациенток. Через 12 мес ДНК ВПЧ не определялась еще у 24 пациенток, а ЦИН 1 – еще у 19 пациенток. В целом без применения деструктивных методов при наблюдении в течение года у пациенток репродуктивного возраста на фоне ПВИ и нарушенного микробиоценоза влагалища (бактериального вагиноза, специфического и неспецифического вагинита и цервицита) в общей сложности элиминация ВПЧ произошла в 58,9% случаев, а регрессия ЦИН – в 44,9% случаев.

Таким образом, результаты нашего предварительного не-сравнительного когортного исследования подтверждают литературные данные о том, что состояние микробиоценоза влагалища и его своевременная коррекция с дополнительным применением препаратов иммуномодулирующего и противовоспалительного действия положительно влияет на течение папилломавирусной инфекции (ПВИ и ЦИН 1) у женщин.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Буданов П.В., Вороной С.В., Асланов А.Г. Принципы лечения папилломавирусной инфекции // *Вопр. гинекол., акуш., перинатал.* – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 70–75.
2. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р. и соавт. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей. – 2007, СПб-Великий Новгород. – 64 с.
3. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – М.: Компания «Димитрейд График Групп». – 2004. – 180 с.
4. Кондриков Н.И. Патология матки. – М.: Практическая медицина, 2008.
5. Краснопольский В.И. и соавт. Папилломавирусная инфекция у девочек: Информационно-методическое письмо. – М., 2011. – 31 с.
6. Кулаков В.И., Паавонен Й., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. – М., 2008.
7. Прилепская В.П., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // *РМЖ.* – 2007. – Т. 16, № 3. – С. 5–9.
8. Редькин Ю.В., Батурова О.Г. Клиническая эффективность комбинации препаратов панавир и индинол в лечении женщин с папилломавирусной инфекцией // *Terra medica Nova.* – 2008. – № 2. – С. 36–41.
9. Шварц Т.Я., Прилепская В.П., Мынбаев О.А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. – М., 2011. – 83 с.
10. Ocnishi П., Kosuzume П., Inaba Н. et al. Mechanizm of host defens suppression induced by viral infection: mode of action of Inosimplex as an antiviral agent // *Infect.Immun.* – 1982. – 38 (1). – Р. 245–250.