

При забезпеченні роділь комплексним знеболюванням, тривалість пологів не подовжувалася, скоротлива активність матки не пригнічувалася. Слід вказати на те, що у жінок з комплексним знеболюванням практично не було важких пологових травм, що пояснюється адекватністю аналгезії в комплексі родопомічних заходів.

ВИСНОВКИ Застосування препарату Магне-В₆ на фоні базових методик знеболювання пологів: 1) підвищує стійкість організму плода до гіпоксії; 2) пролонгує і потенціює аналгетичний ефект; 3) знижує травматизм в пологах.

Перспективним є подальше вдосконалення методики за рахунок посилення аналгетичного і антигіпоксичного компонентів, що розширить межі впливу на больовий синдром при пологах.

ЛІТЕРАТУРА

1. МакМорланд Г.Х., Маркс Г.Ф. Руководство по акушерской аналгезии и анестезии // Москва: Медицина, 1998. – с. 194.
2. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных // Санкт-Петербург: СОТИС, 1993. – с. 376.
3. Тезисы докладов 5-го Гродненского симпозиума 20-22 сентября 1978 г., Пентозофосфатный путь превращения углеводов и его регуляция // Гродно, 1978 г., – 190 с.
4. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога // Петрозаводск: Издательство Петрозаводского университета. – 1997. – с. 396.
5. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии // Москва: Триада, 2000. – с. 384.
6. Дж. Эдвард Морган-мл., Мегид С.Михаил Клиническая анестезиология // Москва: Бином, 2003. – с. 298.

УДК 616–006.52

Хміль С.В., Федорейко Л.Р., Ботюк Я.В.

ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ ЛЮДИНИ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ ЛЮДИНИ – У статті висвітлено сучасні погляди на папіломавірусну інфекцію, особливості різних типів вірусів папіломи людини, патогенетичні механізми провокування нею пухлин, клінічні варіанти перебігу інфекційного процесу, описано сучасні методи лікування.

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЧЕЛОВЕКА – В статье отражены современные взгляды на папилломавирусную инфекцию, особенности разных типов вирус папилломы человека, патогенетические механизмы развития опухолей, клинические варианты течения инфекционного процесса, описаны современные методы лечения.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION – The modern views on a papillomavirus infection are shown in the article, features of different types of papillomaviruses, the pathogenetic mechanisms of tumours development, clinical variants of infectious process course, modern methods of treatment are described.

Ключові слова: папіломавірусна інфекція, пухлина, гострокінцеві кондиломи, генітальні бородавки.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, опухоль, остроконечные кондиломы, генитальные бородавки.

Key words: papillomavirus infection, tumour, pointed condylomas, genital warts.

В розвинутих країнах світу кожна п'ята людина помирає від раку. Здоровий організм людини є дуже специфічним об'єднанням клітин, які приречені на співпрацю. При ракових процесах окремі клітини прагнуть тільки власного процвітання на шкоду іншим і руйнують всю спільноту клітин та гинуть разом з ними. Сьогодні є багато доказів, що причиною виникнення деяких типів раку людини є віруси. ДНК- і РНК-вмісні віруси можуть сприяти неопластичній трансформації інфікованих клітин. З раковими захворюваннями у людини пов'язані такі ДНК-вмісні віруси: 1) родина гепаднавірусів (вірус гепатиту В: рак печінки); 2) родина герпес-вірусів (вірус Епштейна-Барра: лімфома Беркитта, носоглотковий рак); 3) родина паповавірусів (папіломавірус: гострокінцеві кондиломи, генітальні бородавки, рак шийки матки). ДНК-вмісні віруси проникають в клітинний геном і активізують клітинну систему реплікації ДНК, яка є матрицею для синтезу інших компонентів вірусу.

Папіломавірусна інфекція. Поширеність папіломавірусної інфекції, за даними деяких авторів, складає від 36 % у жінок, молодших 25 років, до 2,8 % у жінок 45 років і старше. Генітальна інфекція, що викликана вірусом папіломи людини (ВПЛ) 16 типу, є вагомим фактором ризику виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН), а визначення ДНК даного вірусу має прогностичну цінність при ЦІН високого ступеня тяжкості. Описано нові генітальні віруси, схожі на потенційно онкогенний ВПЛ-38 (10). Їх виділили з

клітин ЦІН низького ступеня тяжкості і папіломи вульви. Відмінності в онкогенних властивостях ВПЛ проявляються на рівні передракових уражень, оскільки тип вірусу впливає на частоту мітозів. Проведені методом ПЛР дослідження показали, що більше 28 % випадків цервікального раку, включаючи плоскоклітинну карциному і аденокарциному шийки матки, асоціюється з присутністю ВПЛ високого ступеня тяжкості. Наявність ВПЛ низького ступеня онкогенного ризику не асоціюється з прогресуванням ЦІН. Приблизно в 50 % випадків вірус виводиться з організму жінки протягом року, і в 85 % випадків – протягом 4 років. Прогресування латентної папіломавірусної інфекції з виникненням субклінічних уражень і цервікальної неоплазії може залежати від вмісту в плазмі ретинолу, α-токоферолу, вітамінів С і Е, глутатіону. Папіломавірусна інфекція супроводжується зниженням вмісту в плазмі глутатіону та підвищенням рівня глутатіону дисульфіді. Різниця в кількісному вмісті глутатіону і глутатіону дисульфіді прямо пропорційна патологічним змінам шийки матки [15]. Урогенітальний тракт найчастіше уражають ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31 і 35. Інфікування ВПЛ 6 і 11 в дитячому і підлітковому віці не призводять до швидкого розвитку тяжких захворювань, але ранній контакт з вірусом може прискорити розвиток аногенітального раку. ВПЛ 6 і 11 можуть передаватися трансплацентарним шляхом, чи під час проходження плода по пологових шляхах [14]. Інфекції шийки матки, викликані ВПЛ 16 і 18 типів, частіше поєднуються з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією різних ступенів тяжкості. Доведено, що існують два різновиди епідермоїдної карциноми вульви. Одна з них асоційована з інфекцією, що викликана ВПЛ високого ступеня онкогенного ризику і є злоякісним утвором, який гістологічно відповідає базолоїдній чи бородавковій карциномі. Друга різновидність – це кератинізована плоскоклітинна карцинома, яка значно рідше асоціюється з папіломавірусною інфекцією [13]. До цього часу повністю не вивчені масштаби поширення і онкогенний потенціал рідкісних типів ВПЛ (59,61,62, 70,73) при розвитку передракових і ракових уражень геніталій.

Роль папіломавірусної інфекції в етіології пухлин людини. Сьогодні відомо близько 120 генотипів ВПЛ [8]. Ці віруси відносяться до сімейства паповавірусів. Паповавіруси – найдрібніші віруси з дволанцюговою ДНК. Вони містять капсидні білки трьох типів і комплекс замкнутої кільцевої ДНК з клітинними глістами. Оболонка має 72 морфологічні одиниці, які організовані так, що утворюється решітка в формі ікосаедрa. ВПЛ не має зовнішньої мембрани,

що пояснює його низьку антигенність [16]. Паповавіруси широко циркулюють серед населення. Процес їх взаємодії з клітиною складний. Основними етапами вірусного онтогенезу є інтеграція вірусної ДНК з геномом клітини, детермінація, проникнення білків у мембрану клітини і втрата клітиною здатності до контактної інгібування. Такі трансформовані клітини ростуть без обмежень і втрачають здатність контактної інгібування. ВПЛ специфічно інфікує клітини епітелію. Папіломавірусна інфекція починається в базальних клітинах, де ВПЛ зв'язується з $\alpha\beta 4$ інтегріном на базальному полюсі клітини [9]. Вірусний геном втрачає зовнішній білковий капсид і входить до ядра [16]. Вірусний онкоген E6 зв'язується та інактивує ген-супресор p53, що веде до зняття блокування проліферативної активності клітин та до генної нестійкості, нестабільності послідовностей ДНК, що може викликати злоякісні зміни [6]. Ген E7 утворює комплекс з геном-супресором пухлини Rb, звільняючи активний фактор транскрипції, що стимулює гени, пов'язані з переходом фази G1 в S-фазу клітинного циклу. Експресія генів E6 і E7 сприяє проліферації епітелію, який потім диференціює. В диференційованих клітинах виявляється експресія гена E4, яка дестабілізує цитокератин ендоплазматичної сітки у верхніх шарах плоского епітелію, що полегшує звільнення віріона [17]. Через це у верхніх шарах можна виявити зрілі віріони. Критичною зміною в процесі злоякісного переродження є набуття генної нестабільності внаслідок експресії гена E6. Дана експресія залишає клітини незахищеними, що призводить до накопичення різних генетичних ушкоджень і виникнення злоякісних змін [5]. Механізми клітинного імунного захисту, що працюють у метабластичному епітелії зони трансформації, залежать від розподілу дендритних T-клітин Лангерганса [11]. У випадку інфікування шийки матки вірусом макрофаги перегруповуються шляхом збільшення кількості натуральних кілерів у стромі. Кондиломи можуть спонтанно зникати внаслідок підвищення імунологічної реактивності [12]. Вважають, що специфічні IgM утворюються рано, але не мають відношення до спонтанної регресії, а IgG утворюються пізніше і мають кореляцію з тимчасовим регресом ушкоджень [19]. Відповідно до іншої точки зору, наявність вірус-специфічних IgG корелює з кількістю статевих партнерів протягом життя. Присутність в сироватці IgG, IgG1 і IgA до ВПЛ 16 асоціюється з наявною ЦІН III і може служити прогностичним маркером ризику розвитку ЦІН в майбутньому. Ймовірно, IgG і IgG1 можна вважати маркерами всіх контактів з ВПЛ, що були протягом життя, а наявність IgA свідчить про недавню чи наявну інфекцію [3]. Тканини геніталій можуть одночасно бути інфіковані різними типами ВПЛ. Папіломавірус індукує вироблення у тварин високого титру антитіл, які нейтралізують гомологічні віріони в досліді *in vitro* і демонструють здатність захищати тварин від експериментального зараження ВПЛ. Ці результати дають змогу приступити до проведення випробовувань вакцин проти ВПЛ на людях [3].

Клініка папіломавірусної інфекції. Папіломавірусна інфекція може клінічно проявлятися у вигляді гострокінцевих кондилом, папілярних різновидностей кондилом, плоских кондилом, інтраепітеліальних кондилом. Особливо виділяють гігантську кондилому Бушке-Левенштейна. Папіломавірусна інфекція передається статевим, контактно-побутовим шляхом, при медичних дослідженнях, при проходженні плода через інфіковані статеві шляхи. Зниження імунологічної реактивності сприяє виникненню та рецидивуванню папіломавірусної інфекції.

Гострокінцеві кондиломи. Гострокінцеві кондиломи (папіломи) – це маленькі бородавчасті підвищення, розташовані найчастіше в ділянці вульви, на великих і малих губах, на вході у піхву, рідше на шийці матки, а також на промежині і навколо ануса. Основа кондилом м'яка і вільна, не спаяна з навколишніми тканинами. Гострокінцеві кондиломи складаються з сильно витягнутих у довжину

сосочків шкіри, які покриті епітелієм. Завжди присутні окремі дрібні, ізольовані папіломатозні виступи, інколи у вигляді невеликих груп. Як правило, ці утвори є множинними і розташовуються настільки близько, що вся поверхня статевої щілини виявляється покрита ними. Поверхня гострокінцевих кондилом не виражується і не мокне. Їх забарвлення може бути різноманітним – від рожево-малинового до оранжево-червоного, сіривато-білим, від попелясто-сірого до коричнево-червоного. Після оброблення 5 % оцтовою кислотою являють собою білуваті ділянки з чітко обмеженими краями.

Гігантська кондилома Бушке-Левенштейна. Це дуже рідкісний тип захворювання, асоційований з ВПЛ 6 і 1 типів. Кондилома характеризується агресивним ростом в нижчезташовані структури дерми. Гістологічно характеризується вогнищами високо-диференційованої плоскоклітинної карциноми чи атипичних епітеліальних клітин на фоні доброякісної кондиломи.

Генітальні бородавки. При генітальних бородавках найчастіше виявляють ВПЛ 6 і 11 типів. Інкубаційний період при експериментальному зараженні складає від 1 до 8 місяців. Деякі бородавки уражають тільки епітелій, викликаючи надмірне зроговіння чи велику кількість фігур мітозу, інші – уражають більш глибокі тканини. Розрізняють звичайні, юнацькі (плоскі), ниткоподібні, статеві і папіломи гортані. Звичайні бородавки – це чітко обмежені овальні сухі вирости сірого кольору. Юнацькі бородавки – невеликі плоскі вирости, що, як правило, зустрічаються групами. Ниткоподібні бородавки є тонкими ниткоподібними виростами. Статеві бородавки – це маленькі сірі дрібні вузлики, що з'являються навколо піхви чи на статевих губах. Під час вагітності їх розмір збільшується, а після пологів знову зменшується. Бородавки, як правило, зникають спонтанно. Є дані, що у хворого після одужання зберігається деякий імунітет. Більшість хворих мають від однієї до десяти генітальних бородавок загальною площею від 0,5 до 1,0 кв. см. Видимі генітальні бородавки найчастіше викликаються ВПЛ 8 чи 11 типів. Інші типи, що можуть виявлятися – 16, 18, 31 і 35. Залежно від розмірів і анатомічного розташування, генітальні бородавки можуть бути болючими, супроводжуватись свербежем.

Лікування. Для лікування хворих на папіломавірусну інфекцію розроблено багато методів. Козлова В.І., Пухнер А.Ф. використовують протівірусні препарати бонафтон і рідоксол. Рідоксол застосовується у вигляді аплікацій з 0,25 і 0,5 % мазі, що наноситься на уражені ділянки щоденно через кожні 3 години протягом 12-18 днів. Бонафтон призначають у вигляді 0,5-1-2 %-ної мазі, яку теж наносять на уражені ділянки 5-6 разів на день протягом 2-3 тижнів. Покращення наступало на 4-й день після початку лікування, що проявлялось зникненням суб'єктивних скарг і зменшенням розмірів кондилом. На 7-й день спостерігалось ще більш виражене покращення, а на 10-й день кондиломи зникли [3]. Ці ж автори отримали хороші результати при використанні лейкоцитарного інтерферону, який вводили за допомогою ін'єкцій в основу кондилом. Вони пояснюють це тим, що інтерферон викликає утворення антивірусного білка, який блокує реплікацію вірусу і попереджує подальший розвиток бородавок [3]. Для лікування папіломавірусних новоутворів, генітальних кондилом можна застосувати лазер на випарах міді, використовуючи лазерну установку Яхрома-М потужністю від 1,4 до 1,8 Вт. На курс лікування потрібно 5-6 процедур [2]. Для лікування гострокінцевих кондилом рекомендують новий препарат під назвою кондилін (Нідерланди). Це очищений алкалоїд – 0,5 % спиртовий розчин подофілотоксину. Препарат наносять іплікатором на уражені ділянки 2 рази на день протягом 3 днів. Після першого курсу лікування автори спостерігали повне клінічне вилікування у 47,5 % випадків, після другого – в 32,9 %, після третього – в 10,9 % і після четвертого – в 2,4 %

випадків. Таким чином, клінічне одужання наступило в 93,7 %, покращання – в 6 % хворих [1]. В літературі є дані про успішне використання імунотерапії при ВПЛ 16 і 18 типів. Хворих лікували ультрафільтратом лейкоцитів людини LenkoNorm CytoChemia і вже після 10 аплікацій в мазках не виявляли ВПЛ 16 і 18. Автори зробили висновок, що імунотерапія – це нова можливість вдалого лікування хворих з ВПЛ високого ступеня онкогенного ризику [18]. З допомогою нового імунomodлятора N-ацетилглюкозамініл-N-ацетилмурамілаланін-Д-ізоглутамін (ГМДП) можна успішно лікувати хворих з папіломавірусною інфекцією шийки матки, особливо у початкових стадіях клінічного розвитку даної інфекції [4]. Багатообіцяючі результати були отримані при одночасному застосуванні рекомбінантного інтерферону і ретиноїдів [7]. При гострокінцевих кондиломах піхви доцільно застосовувати 5 % фторурацилову мазь протягом 7-8 тижнів, але в рідкісних випадках, що не піддаються лікуванню, можна застосовувати даний препарат внутрішньовенно. Новим протівірусним препаратом, що володіє сильною імуностимулюючою дією, є лікопід. Його застосовують на фоні основного лікування, сублінгвально в дозі 2 мг 2-3 рази на день протягом 10 днів [3]. На основі даних про протівірусну активність солей літію і сульфату цинку запропоновано місцеве лікування бородавок за допомогою крему, що містить ці препарати (8 % сукцинату літію і 0,05 % сульфату цинку). На даний час застосовується новий імунomodлятор іміквімод, що стимулює продукцію α -інтерферону та інших ендогенних цитокінів. Він застосовується у вигляді 1 і 5 % крему 3 рази на тиждень [20]. Встановлено, що в 30 % випадків гігантських бородавок виникає злаякісна трансформація. Таким хворим показане хірургічне і медикаментозне лікування на ранніх стадіях. Хірургічне лікування має перевагу перед іншими методами лікування, оскільки відбувається швидке видалення бородавок. Генітальні бородавки можна зруйнувати електрохірургічним методом. Хірургічне лікування найбільш доцільне при лікуванні хворих з великою кількістю і великою площею генітальних бородавок. Застосування CO_2 -лазерного висічення і системної терапії α -інтерфероном для лікування папіломавірусної інфекції виявилось ефективним тільки для частини пацієнтів (Nieminen P. et al., 1994). Автори роблять висновок, що α -інтерферон може застосовуватись як препарат вибору в комбінації з CO_2 -лазерним висіченням і після місцевого застосування 5 % розчину 5-фторурацилу для лікування пацієнтів з плоскими і гострокінцевими кондиломами чи їх поєднанням. Під час вагітності, якщо вагітна хвора на папіломавірусну інфекцію, не рекомендується застосовувати іміквімод, подофілін і подофілокс, оскільки ураження мають тенденцію проліферувати і ставати рихлими. Тому краще їх видалити. Кесарів розтин не повинен проводитись з метою профілактики папіломавірусної інфекції новонародженого. У випадку, коли кондиломи заважають проходженню плода через пологові шляхи чи їх локалізації у піхві, що може призвести до масивної кровотечі, можна виконати кесарів розтин [3]. Таким чином, сучасна схема лікування папіломавірусної інфекції включає застосування кріотерапії, смоли подофілума, подофілокса, трихлороцтової кислоти, лазерного опромінення, електрохірургічного висічення, фто-

рурацилу і α -інтерферону. Лікування кондиломою може бути більш вдалим, якщо зона ураження спочатку буде змочена 5 % розчином оцтової кислоти для більш чіткого визначення зон інфекції. Проблема рецидивів не залежить від методу лікування, який буде вибраний.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борисенко К.К., Зудин Б.И. Опыт применения препарата кондилин для лечения остроконечных кондилом //ИППП, 1996. – С. 70-71.
2. Волков В.М., Волнухин В.А. и др. Применение лазера на парах меди в лечении сосудистых и папилломавирусных новообразований кожи // Тез. Докл.VII Росс. Съезда дерматол.-венерол. – Казань, 1996. – Ч.1. – 196 с.
3. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий / Руководство для врачей, изд.6-е, обновл. и дополн. М., Триада-ХИ, 2003. – 440 с.
4. Минкина Г.Н., Пинегин Б.В. и др. Применение нового иммуномодулятора (ГМДП) при лечении больных с папилломавирусной инфекцией шейки матки. //Человек и лекарства III Росс. Нац. Конгр. Тез. Докл. М., 1996. – 166 с.
5. Doorbar J., Ely S., Sterling J. et al. Specific interaction between HPV-16 E1-E4 and cytokeratins results in collapse of the epithelial cell intermediate filament network // Nature. – 1991. – №352. – P. 824-827.
6. Evander M., Frazer I.H., Payne E. et al. Identification of the alpha-6 integrin as a candidate receptor for papillomavirus // J. Virol. – №71. – P. 2449.
7. Gardiol D., Banks L. Comparison of human papillomavirus type 18 (HPV-18) E6 – mediated degradation of p53 in vitro and in vivo reveals significant differences based on p53 structure and cell type but little difference with respect to mutants of HPV-18 E6 // J. General Virology. – 1998. – №79. – P. 1963-1970.
8. Geijerstam V., Kibur M., Wang Z. et al. Stability over time of serum antibody levels to human papillomavirus type 16 // J. Infect. Dis. – 1998. – №177. – P. 1710-1714.
9. Groos G. The place of interferons and of cytokine-inducers in the treatment of genital HPV-infections. //12th Meet. ISSNSR and 14th Reg. Meet. IUSTI. – 1997:Spain:67.
10. Longuet M. et al. Two novel genital human papillomavirus types. HPV 68 and HPV 70, related to the potentially oncogenic HPV 39. // J. Clin. Microbiol. – 1996, Mar. – 34 (3). – P. 738-744.
11. Lynch P.J. Condylomata acuminata (anogenital warts) // Clin. Obstet. Gynecol. – 1985. – №28. – P. 142-151.
12. Meyer T. et al. Association of rare human papillomavirus types with genital premalignant and malignant lesions. // J. Infect. Dis. – 1998, Jul. – 178(1). – P. 252-255.
13. Mouglin C., Humbey O., Gay C., Riethmuller D. Human papillomaviruses, cell cycle and cervical cancer // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. – 2000. – Vol.29. – №1. – P. 13-20.
14. Moscicki A.B. Genital HPV infections in children and adolescents. // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 1996, Sep. – 23(3). – P. 675-697.
15. Nakagawa S. et al. Type of human papillomavirus is related to clinical features of cervical carcinoma. // Japan. Cancer. – 1996, Nov.1. – 78(9). – P. 1935-1941.
16. Reid R., Campion M.J. The biology and significance of human papillomavirus infections in the genital tract // Yale. J. Biol. Med. – 1988. – №61. – P. 307-325.
17. Spitzbart H., Franke W. Immunotherapy of gynecological high risk human papillomavirus infections. // IVth World Congr. Infect. Immunol. Dis. Obstet. Gynecol. – 1995, Nov.5:III.
18. Tay S.K., Jenkins D., Maddox P. et al. Lymphocyte phenotypes in cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1987. – №94. – P. 16-21.
19. Tying S. et al. Tropical imiqimod for the treatment of anogenital warts. //12th Meet. ISSNSR and 14th Reg. Meet. IUSTI. – 1997:98.
20. Wistuba I.I., Montellano F.D., Milchgrub S. et al. Deletions of chromosome 3p are frequent and early events in the pathogenesis of uterine cervical carcinoma // Cancer. Res. – 1997. – Vol.57. – P. 3154.