

Т. Ю. Пестрикова, Ю. О. Панфилова

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ: МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

*Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35,
тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: rec@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

В представленном обзоре рассмотрены эпидемиологические особенности разных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) и их взаимосвязь с раком шейки матки. Представлены наиболее важные факторы, определяющие прогрессирование плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий. В статье проанализированы данные литературы по первичной и вторичной профилактике рака шейки матки. Освещены мероприятия необходимые для широкого применения вакцинопрофилактики и повышение эффективности скрининга.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, вакцинопрофилактика, скрининг.

T. Yu. Pestrikova, Yu. O. Panfilova

PAPILLOMA VIRUS INFECTION AND CERVICAL CANCER: PREVENTION METHODS

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The literature review covers epidemiological peculiarities of different types of human papilloma virus (HPV) and their interconnection with cervical cancer. The authors analyze the main factors determining progression of flat epithelial cell intraepithelial neoplasms. The article presents literature data on the primary and secondary prophylaxis of cervical cancer. It also describes the measures aimed at a wide vaccine prevention and screening methods improvement.

Key words: human papilloma virus, cervical cancer, vaccine prevention, screening.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является важнейшим фактором в развитии предрака и рака шейки матки. Ежегодно в мире регистрируются 470 тыс. новых случаев рака шейки матки, что составляет 14,2% от всех злокачественных новообразований у женщин, половина из которых заканчивается смертельным исходом. ПВИ в настоящее время одна из наиболее изучаемых и распространенных инфекций в мире. Ежегодно диагностируется около 2,5–3 млн. ее случаев [11, 22, 28].

Распространенность вируса папилломы человека (ВПЧ) в разных странах колеблется в широких пределах. Следует отметить, что чаще всего ПВИ встречается в менее развитых регионах, что составляет 80,6% случаев, от общего количества ВПЧ инфицированных. Наиболее часто ПВИ встречается в Южной Африке (24%), Восточной Европе (21%), Латинской Америке (16%) и Индии (15,5%). ПВИ чаще выявляют у женщин до 25 лет, в период перименопаузы и менопаузы. В Китае распространение ПВИ является относительно независимым от возраста [5, 17, 26].

Приблизительно 30–60% населения в течение жизни переносят ВПЧ-инфекцию [8]. Различные типы ВПЧ выявляются в 99,7% биоптатов, взятых у больных раком шейки матки (РШМ), как при плоскоклеточном раке, так и при аденокарциноме (по данным международных исследований) [12].

Выделяют пять самых распространенных типов ВПЧ: 16, 18, 52, 31, 58. По разным данным от 67 до 93% случаев РШМ вызвано ВПЧ 16 и 18 типов. По данным литературы из всех ВПЧ инфицированных беременных, у 96% женщин выявляется 16 и/или 18 типы

ВПЧ, в 4% случаев все остальные высокоонкогенные типы ВПЧ. На фоне ВПЧ во время беременности в 1% случаев выявляется цервикальная интраэпителиальная неоплазия и в 5% аномальные цитологические мазки. Во время беременности РШМ диагностируется чаще, чем другие злокачественные заболевания [3, 5].

В настоящее время известно более 150 типов вируса, способных вызвать пролиферативные процессы различной локализации у человека. Папилломавирусы представляют собой пять эволюционных групп с различной эпителиальной тропностью и ассоциацией с разными заболеваниями. Их принято делить на филогенетические группы: А, В, У и две более редкие т, в. Все генитальные серотипы отнесены к группе А [1, 20].

Около 40 различных типов ВПЧ, ассоциированы с аногенитальными поражениями. Типы ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 признаны для человека канцерогенными. Типы ВПЧ 26, 30, 34, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82, 69, 85 и 97 вероятно канцерогенные. Типы ВПЧ 6 и 11 – не канцерогенны [14, 16].

Инфекция, вызванная ВПЧ низкого онкогенного риска, обычно протекает доброкачественно, с быстрым, в течение 12–18 месяцев, выздоровлением. После инфицирования ВПЧ высокого онкориска CINII–III развивается уже через 3 года у 27% женщин. В период от года до трех лет, происходит репликация вирусной ДНК, и синтез связанных с ней капсидных белков изменяется клеточный цикл, что приводит к клеточной атипии [13, 24, 30].

При ВПЧ высокого онкориска регрессия происходит в зависимости от стадии поражения CIN: при CIN

I – в 57%, CIN II – в 43%, CIN III – в 32% случаев. Прогрессирование процесса при CIN I наблюдается в 11% случаев, при CIN II – в 22% случаев, у 5% женщин развивается инвазивный рак. При CIN III малигнизация происходит более чем, в 12% случаев [6, 29].

Тип ВПЧ и персистенция инфекции являются наиболее важными факторами, определяющими прогрессирование плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий [3]. Также к факторам риска инфицирования ВПЧ и развитием РШМ относят раннее начало половой жизни, курение, большое число половых партнеров, воспалительные заболевания шейки матки, частые роды и аборт, анальный секс, отягощенная наследственность. Роль гормональной контрацепции как фактора риска для развития предрака и рака шейки матки спорна [4, 16, 18].

Развитие РШМ обусловлено наличием хронической инфекции в течение многих лет, при носительстве одного и того же типов вируса риск РШМ повышается. По данным некоторых исследований, существует достоверная связь между бактериальным вагинозом и предраковыми поражениями шейки матки. Распространенность CIN или SIL у женщин с бактериальным вагинозом значительно выше и составляет от 0,48 до 4,6%. У женщин страдающих бактериальным вагинозом на фоне персистирования ВПЧ-инфекции, риск развития предраковых трансформаций цервикального эпителия увеличивается в 1,5 раза [4, 10, 15].

Несмотря на современные методы диагностики и лечения РШМ занимает первое место среди онкогинекологических заболеваний у женщин в возрасте до 30 лет (27,9%). Это свидетельствует о большой частоте инфицирования женщин ВПЧ в относительно раннем возрасте, когда эпителий шейки матки особенно восприимчив к инфекции [4, 23].

ВПЧ-позитивные женщины репродуктивного возраста относятся к группе риска по наличию плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки. Им показано комплексное обследование, включающее кольпоскопический, молекулярно биологический, цитологический и гистологический (при наличии показаний) и иммунологический методы исследования [9].

Основными формами профилактики рака шейки матки являются вакцинация (первичная профилактика) и скрининг (вторичная профилактика). Практически во всех странах центральной и Восточной Европы и центральной Азии в настоящее время зарегистрирована вакцина для профилактики ВПЧ. Исключение составляют следующие страны: Черногория, Таджикистан и Туркменистан. В настоящее время вакцина от ВПЧ включена в национальный календарь прививок в Болгарии, Чешской республике, Сербии, Македонии, Латвии, Румынии и Словении. Вакцинация в этих странах охватывает более 55% населения и проводится девочкам с 12 лет. На Украине вакцинация от ВПЧ находится в процессе внедрения в школьную программу иммунизации. В Российской Федерации вакцинация включена в некоторые региональные программы, в результате вакцинировано более 20 000 девочек. К проблемам, касающимся вакцинации от ВПЧ, относят: недостаточное информирование населения о ВПЧ-инфекции, отрицательное отношение к вак-

цине, как к фактору, провоцирующему сексуальную активность подростков, а также высокую стоимость вакцины [9, 14, 19, 27].

Доказана эффективность цитологического скрининга в профилактике РШМ в развитых странах (снижение заболеваемости и смертности). В РФ существует цитологический скрининг. Достоинством этого метода является безболезненность и безопасность получения материала. Диагностическая эффективность цитологического метода обследования колеблется от 46 до 98% [14, 21].

Впервые в нашей стране цитологический метод начал использоваться при массовых профилактических гинекологических осмотрах с 1964 года в системе лечебно-профилактических учреждений Октябрьской железной дороги. Заболеваемость инвазивным РШМ при проведении скрининга в период с 1965 по 1984 гг. снизилась на 74,3% [2].

В Европе, наиболее успешные результаты по выявлению РШМ, показала Финская модель скрининга, проведенная на фоне образовательной программы. При 100% охвате скринингом женщин Финляндии и Швеции в возрасте от 30 до 59 лет смертность от данного заболевания снизилась на 80% [1].

Вероятность трансформации поражений, индуцированных высокоонкогенными типами ВПЧ в CIN и РШМ, а также отсутствие в практике врача надежных прогностических маркеров обуславливают необходимость дальнейших исследований роли и качества диагностических тестов в скрининговых программах и клинической практике. Включение ВПЧ-теста в широкомасштабный скрининг в качестве дополнения к Пап-тесту или его замещение, позволит выявить различные типы ВПЧ и ограничить группы риска по развитию РШМ. Но внедрение данного метода в скрининговую программу является предметом дискуссии во многих странах [7, 11].

В некоторых странах внедряется самотестирование на определение типа ВПЧ. Чувствительность самотестирования на 10–19% ниже, чем клиническое обследование. Определение типа ВПЧ клиническим методом или методом самотестирования, более эффективно, хотя менее специфично, чем цитологический скрининг. Самотестирование как первичный скрининг, может быть использовано в тех странах, где нет действующих скрининговых программ [5].

Ряд мировых организаций, которые занимаются проблемами цервикальной неоплазии, в их числе WHO, Американское общество по кольпоскопии и патологии шейки матки, Европейское общество по инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии, рекомендуют проводить тест на ДНК ВПЧ в следующих случаях:

- как первичный скрининговый метод в сочетании с цитологическим исследованием для женщин старше 30 лет;
- для уточнения сомнительных результатов цитологического исследования;
- на первом этапе скрининга для стран, где плохо организованы программы цервикального скрининга;
- для контроля после лечения по поводу SIL высокой степени и микроинвазивного РШМ [11, 25].

Таким образом, проведенные многочисленные исследования в разных странах, подтверждают, что ВПЧ является наиболее значимым фактором риска в возникновении РШМ. ПВИ имеет не только медицинское, но и социальное значение, у инфицированных

женщин, снижая их качество жизни. Для профилактических мероприятий необходимо широко внедрять вакцинопрофилактику, повышая информированность населения в отношении РШМ.

Литература

1. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: скрининг (обзор литературы) // Доктор.Ру. – 2009. – № 6. – С. 11–17.
2. Деражне А.Б. и др. Двадцатилетний опыт профилактики РШМ среди женщин, обслуживаемых лечебно-профилактическими учреждениями Октябрьской железной дороги // Всесоюзный симпозиум. Ранняя диагностика, лечение предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки и диспансеризация женского населения. – Л., 1985. – С. 84–85.
3. Короленкова Л.И., Брюзгин В.В. Клетки рака в цервикальных мазках у беременных – что делать? // Проблемы репродукции. – 2011. – № 2. – С. 94.
4. Маклецова С.А., Рябинкина Т.С. Связь бактериального вагиноза и предраковых / раковых заболеваний шейки матки // StatusPraesens. – 2013. – № 5. – С. 44.
5. Минкина Г.Н. Цервикальный рак и гормональные контрацептивы (обзор литературы) // Доктор.Ру. – 2014. – № 1. – С. 56–59.
6. Бестаева Н.В., Назарова Н.М. и др. Папилломавирусная инфекция: новые взгляды на диагностику и лечение (обзор литературы) // Гинекология. – 2013. – № 3. – С. 4–6.
7. Профилактика рака шейки матки / под ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. – 3-е изд. доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 190 с.
8. Роговская С.И., Аكوпова Е.С., Коган Е.А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий // Русский медицинский журнал – 2011. – Т. 19, № 20. – С. 1238–1242.
9. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с.
10. Серов В.Н., Твердикова М.А., Тютюнник В.Л. Папилломавирусная инфекция гениталий: основные принципы лечения // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18., № 19. – С. 1170–1173.
11. Гончаревская З.Л. и др. Современные методы скрининга рака шейки матки и ВПЧ-тест: клинико-экономическая эффективность // Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. – 2014. – № 1. – С. 12.
12. Хрянин А.А., Решетников О.В. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику и лечение // Гинекология. – 2013. – № 5. – С. 16.
13. Цхай В.Б., Круглова Д.Ю., Савченко А.А. Эффективность цитологического скрининга и вакцинации против вируса папилломы человека в профилактике рака шейки матки // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 3. – С. 8–14.
14. Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / под ред. проф. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. – М.: Издательство журнала Status Praesens, 2014. – 832 с.
15. Bacterial Vaginosis – a microbiological and immunological enigma // AMPIS. – 2005. – Vol. 113. – № 2. – P. 81–90.
16. Cogliano V., Grosse Y. Carcinogenicity of human papillomaviruses // Lancet Oncol. – 2005. – Vol. 6. – № 4. – P. 204.
17. Cervical cancer control, priorities and new directions // Int. J. Cancer. 2004. – Vol. 108. – № 3. – P. 329–333.
18. Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of cervix uteri // Br. J. Cancer. – 1980. – Vol. 42. – № 3. – P. 359–369.
19. Xavier Bosch F. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases // Vaccine. – 2013. – № 31. – P. 4–13.
20. Chogovoradze N. Cytologic, colposcopic and histopathologic correlations of hyperkeratosis in reproductive women // Georgian Med. News. – 2011. – Vol. 11, № 200. – P. 121–124.
21. Poljak M. Human Papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination Implementation in Central and Eastern Europe // Vaccine. – 2013. – № 31. – P. 59–70.
22. Dalstein V., Bory J. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening // Basel: Karger. – 2006. – P. 103–119.
23. Konya J. Immunity to oncogenic human papillomavirus // Adv. Cancer Res. – 2001. – Vol. 82. – P. 205–238.
24. Parkin D.M., Bray F. The burden of HPV – related cancers // Vaccine. – 2006. – № 24. – P. 11.
25. Bray F., Lortet-Tieulent J. Patterns and Trends in Human Papillomavirus-Related Diseases in Central and Eastern Europe and Central Asia // Vaccine. – 2013. – № 31. – P. 32–45.
26. Prevention of Cervical Cancer in Central and Eastern Europe and Central Asia: A Challenge for the Future // Vaccine. – 2013. – № 31.
27. Poljak M., Rogovskaya S. Recommendations for Cervical Cancer Prevention in Central and Eastern Europe and Central Asia // Vaccine. – 2013. – № 31. – P. 80–82.
28. Kataja V., Syränen S. Risk factors associated with cervical human papillomavirus infections: a case-control study // Am. J. Epidemiol. – 1993. – Vol. 138. – № 9. – P. 735–745.
29. Xavier Bosch F., Lorincz A. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. – 2002. – Vol. 55. – № 4. – P. 244–265.
30. Stern P.L. Therapy of human papillomavirus – related diseases // Vaccine. – 2012. – Vol. 30. – № 5. – P. 71–82.

Literature

1. Bebneva T.N., Prilepskaya B.N. Prophylaxis of cervical cancer: screening (material review) // Doctor.Ru. – 2009. – № 6. – С. 11–17.
2. Deragne A.B. 20-year experience of cervical cancer preventive care in women undergoing treatment in medicoprophyllactic institution of Oktyabrskaya Railroad // All Soviet-Union symposium. Early diagnostics and treatment of cervical cancer and precancerous diseases of cervix, periodic health examination. Leningrad, 1985. – P. 84–85.
3. Korolenkova L.I., Bruzgin V.V. Pregnancy and abnormal cervical cells – what to do? // Reproduction problems. – 2011. – № 2. – P. 94.
4. Makletsova S.A., Ryabinkina T.S. Bacterial vaginosis and precancerous lesions of cervix // StatusPraesens. – 2013. – № 5. – P. 44.
5. Papillomavirus infection: modern approach in diagnostics and treatment (material review) / Bestaeva N.V., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Trofimov D.U. et al. // Gynecology. – 2013. – № 3. – P. 4–6.
6. Minkina G.N. Cervical cancer and hormonal contraceptives (review of literature) // Dr. Ru. – 2014. – № 1. – P. 56–59.
7. Rogovskaya S.I. Practical colposcopy. – M.: Geotart – Media, 2010. – P. 240.
8. Prophylaxis of cervical cancer / edited by member of the Russian Academy of Medical Sciences Sukhih G.T., prof. Prilepskaya V.N. – 3rd volume, M.: MEDpress-inform, 2012. – P. 190.
9. Rogovskaya S.I., Akopova E.S., Kogan E.A. HPV infection of genitals: improvement of diagnostics and treatment // Russian Medical Journal 2011. – Vol. 19-№ 20. – P. 1238–1242.
10. Serov V.N., Tverdikova M.A., Tutunnik V.L. Papillomoviral infection of genital organs: basic principles of treatment // Russian Medical Journal – 2010. – Vol. 18. – № 19. – P. 1170–1173.
11. Current screening methods of cervical cancer and human papillomavirus test: clinical and economical efficiency // Doctor.Ru. Gynecology. Endocrinology. – 2014. – № 1. – P. 12.
12. Chryanin A.A., Reshetnikov O.V. Papillomaviral infection, modern approach: epidemiology, prophylaxis and treatment // Gynecology. – 2013. – № 5. – P. 16.
13. Tshai V.B., Kruglova D. Yu., Savchenko A.A. Efficiency of cytological screening and vaccination in prevention of cervical cancer caused by HPV // Siberian Medical Review. – 2011. – № 3. – P. 8–14.
14. Cervix, vagina, vulva: physiology, pathology, colposcopy, esthetical correction /edited by prof. Rogovskaya S.I., Lipova E.V. – M. Status Praesens, 2014. – P. 832.
15. Bacterial Vaginosis – a microbiological and immunological enigma // AMPIS. – 2005. – Vol. 113. – № 2. – P. 81–90.
16. Carcinogenicity of human papillomaviruses // Lancet Oncol. – 2005. – Vol. 6. – № 4. – P. 204.
17. Cervical cancer control, priorities and new directions // Int. J. Cancer. 2004. – Vol. 108. – № 3. – P. 329–333.
18. Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of cervix uteri // Br. J. Cancer. – 1980. – Vol. 42. – № 3. – P. 359–369.
19. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases // Vaccine. – 2013. – № 31. – P. 4–13.
20. Cytologic, colposcopic and histopathologic correlations of hyperkeratosis in reproductive women // Georgian Med. News. – 2011. – Vol. 11 – № 200. – P. 121–124.
21. Human Papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination Implementation in Central and Eastern Europe // Vaccine. – 2013. – № 31. – P. 59–70.
22. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening // Basel: Karger, 2006. – P. 103–119.
23. J. Konya Immunity to oncogenic human papillomavirus. // Adv. Cancer Res. – 2001. – Vol. 82. – P. 205–238.
24. Parkin D.M., Bray F. The burden of HPV – related cancers // Vaccine. – 2006. – № 24. – P. 11.
25. Patterns and Trends in Human Papillomavirus-Related Diseases in Central and Eastern Europe and Central Asia // Vaccine. – 2013. – № 31. – P. 32–45.
26. Prevention of Cervical Cancer in Central and Eastern Europe and Central Asia: A Challenge for the Future // Vaccine. – 2013. – № 31.
27. Recommendations for cervical cancer prevention in central and Eastern Europe and Central Asia / Mario Poljak, Svetlana I. Rogovskaya, Vesna Kesic, Freddie Bray, et al // Vaccine. – 2013. – № 31. – P. 80–82.
28. Risk factors associated with cervical human papillomavirus infections: a case-control study // Am. J. Epidemiol. – 1993. – Vol. 138. – № 9. – P. 735–745.
29. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol. 55. – № 4. – P. 244–265.
30. Therapy of human papillomavirus – related diseases / P.L. Strn, S.N. van der Burg, I.N. Hampson, T.R. Broker // Vaccine. – 2012. – Vol. 30. – № 5. – P. 71–82.

Координаты для связи с авторами: Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ДВГМУ, тел. +7-914-771-93-83, e-mail: typ50@rambler.ru; Панфилова Юлия Олеговна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ДВГМУ, акушер-гинеколог КГБУЗ «Уссурийская городская больница», e-mail: pan-love@mail.ru, тел. +7-924-265-14-94.

