

Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: есть ли взаимосвязь?

В.Н.Прилепская, Н.М.Назарова

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва

Резюме

Анализ результатов ряда исследований показал взаимосвязь между инфицированностью вирусом папилломы человека (ВПЧ) и бактериальным вагинозом, более частой персистенцией ВПЧ и его рецидивированием вплоть до возникновения ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Предрасположенность к тропности ВПЧ и локальный иммунитет для элиминации инфекции могут быть изменены под воздействием ряда неблагоприятных факторов. Одним из них является бактериальный вагиноз, который нарушает сбалансированную экосистему влагалища и ее защитные механизмы против других инфекций и болезней.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, бактериальный вагиноз.

Human papilloma virus and bacterial vaginosis: is there a connection?

V.N.Prilepskaya, N.M.Nazarova

Summary

Analysis of the results of several studies has shown a correlation between human papillomavirus (HPV) infection and bacterial vaginosis (BV), and a more frequent persistence of HPV and its recurrence until the occurrence of HPV-associated diseases. Susceptibility to HPV tropism and local immunity's ability to eliminate the infection can be changed under the influence of a number of adverse factors. One of these factors is bacterial vaginosis (BV), which gives a balanced ecosystem of the vagina and its defense mechanisms against other infections and diseases.

Key words: human papilloma virus, bacterial vaginosis.

Сведения об авторах

Прилепская Вера Николаевна – д-р. мед. наук, проф., зам. дир. по науч. работе, рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НИЦАП им. акад. В.И.Кулакова

Назарова Нисо Мирзоевна – д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НИЦАП им. акад. В.И.Кулакова

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), является наиболее распространенной инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП), среди женщин репродуктивного возраста. Высокоонкогенные типы ВПЧ и их персистенция играют большую роль в развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки [1–3]. Согласно данным литературы [4–6] распространенность ВПЧ в группе пациенток от 14 до 59 лет составляет 26,8%, при этом частота выявления ВПЧ у женщин разного возраста различается и в 14–19 лет составляет 24,5%, 20–24 года – 33,8%, 25–29 лет – 27,4%, 30–39 лет – 27,5%, 40–49 лет – 25,2%, 50–59 лет – 19,6%. В половине случаев ВПЧ элиминируется самостоятельно в течение 6–18 мес, в 80–90% случаев – в течение 2–5 лет. Персистенция ВПЧ высокоонкогенного риска наблюдалась у 20% женщин в возрасте 14–25 лет и у 50% женщин старше 55 лет [6, 7].

Предрасположенность к тропности ВПЧ и локальный иммунитет для элиминации инфекции могут быть изменены под воздействием ряда неблагоприятных факторов. В первую очередь это ИППП и бактериальный вагиноз (БВ), которые нарушают сбалансированную экосистему влагалища и его врожденные защитные механизмы против других инфекций и болезней. Согласно данным С. King и соавт. [7] у женщин с БВ скорость элиминации ВПЧ была значительно ниже по сравнению с контрольной группой.

Проведенный метаанализ, в первую очередь перекрестных исследований, также показал увеличение риска персистенции ВПЧ у пациенток с БВ [2].

Оценена связь между часто встречающимися вагинальными инфекциями (БВ, вагинальный кандидоз, трихомониаз) с элиминацией и персистенцией ВПЧ-инфекции у 1136 женщин. Многофакторный анализ результатов исследования показал, что БВ задерживает естественную элиминацию ВПЧ (АНР=0,84, доверительный интервал – ДИ 95% 0,72, 0,97) и способствует его персистенции (отношение шансов с поправкой 1,14, ДИ 95% 1,04, 1,26) в 24% случаев. В то же время вагинальный кандидоз и трихомониаз не были связаны со скоростью элиминации ВПЧ, независимо от сроков заболевания [7].

Результаты большого проспективного исследования показали, что наличие БВ является одним из факторов риска развития ВПЧ-инфекции и задержки его элиминации, что подчеркивает важность профилактики и успешного лечения БВ [2, 7].

Как известно, слизистые оболочки генитального тракта создают механический и функциональный барьер для вторжения патогенных микроорганизмов путем выделения гликокаликса, который увлажняет слизистую и препятствует адгезии бактерий на эпителиальных клетках. Тем не менее при присоединении бактерий и вирусов к эпителию происходит элиминация пораженных клеток [8, 12]. Одновременно слизистые оболочки являются иммунологическим фильтром, в котором можно выделить клеточное (макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты) и гуморальное звено [иммуноглобулины – Ig, эйкозаноиды (простагландины и лейкотриены) лактоферрин, лизоцим, пропердин, комплемент, цитокины и др.].

Слизистая оболочка нижних отделов женских половых путей заселена синантропными бактериями, которые являются важным защитным фактором. Нормальная влагалищная флора состоит в основном из *Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, также могут присутствовать и облигатно-анаэробные виды микроорганизмов, но в существенно более низких концентрациях. Гликоген из отслоившихся эпителиальных клеток сначала метаболизируется до глюкозы, которая затем используется флорой влагалища для выработки молочной кислоты, поддерживающей pH среды влагалища на низком (3,8–4,5) уровне [10, 13]. Кроме того, некоторые *Lactobacillus* spp. (например, *L. crispatus*) вырабатывают H₂O₂ в концентрации, смертельной для патогенных микроорганизмов. Комменсалы могут конкурировать с нерезидентными бактериями за доступность питательных веществ, а некоторые бактерии производят широкий спектр антимикробных пептидов (бактериоцинов), лизоцим и аминокислоты. Все эти факторы подавляют рост чужеродных бактерий и оказывают совместно селективное антимикробное действие, способствующее сохранению нормальной микрофлоры влагалища [8, 9, 13, 14].

Другим важным компонентом локального иммунитета системы женских половых органов является цервикалоагинальная жидкость, которая состоит из выделений сальных, потовых, бартолиновых желез и желез Сkene, трансудата плазмы, отслоившихся эпителиальных клеток, бактериальных продуктов, шеечной слизи, жидкости эндометрия и маточных труб [16]. Цервикалоагинальная жидкость состоит в основном из воды и содержит много различных веществ: холестерин, липиды, муцин, углеводы, аминокислоты, белки, неорганические ионы и др. Она увлажняет слизистую оболочку нижних отделов женских половых органов, создает физический барьер для микробной инвазии. Адаптационные механизмы локального иммунитета нижнего отдела половых путей в настоящее время известны. Так, дендритные клетки (клетки Лангерганса), которые расположены в слизистых оболочках половых путей, способны представлять антигены Т-лимфоцитам и таким образом могут вызывать реакции адаптивного иммунного ответа [10, 15]. Кроме того, плазматические клетки, локализованные в соединительной ткани слизистой оболочки, выделяют IgG и секреторные IgA в цервикалоагинальную жидкость. Эти Ig способствуют активации других клеток иммунной системы, препятствуя адгезии бактерий, вирусов и опсонизации патогенов [9].

Согласно данным ряда исследований роль БВ в патогенезе ВПЧ-инфекции связана с нарушением выделения IgA [17, 19].

В литературе встречаются данные о наличии взаимосвязи БВ с риском неопластических процессов шейки матки. Так, БВ связан с высоким уровнем облигатных анаэробов и их побочных продуктов (нитрозамины), которые могут привести к ухудшению состава цервикальной слизи, изменению выделения IgA, повреждению эпителия, персистенции ВПЧ высокоонкогенного риска и развитию неопластических процессов шейки матки [19].

По результатам исследований, проводимых в ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова», установлено, что воспалительные заболевания нижних отделов половых путей сопровождаются изменением транскрипционного профиля целого ряда иммунных маркеров [23]. У пациенток с БВ выявлены достоверное повышение уровня экспрессии мРНК генов интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ингибирующего фактора лейкемии (LIF) и снижение уровня ИЛ-12 α , ИЛ-18 по сравнению с контрольной группой. Неспецифические вагиниты сопровождаются достоверным увеличением уровня экспрессии мРНК генов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли, интерферона γ , LIF, CD45 и снижением уровня ИЛ-12 α , ИЛ-18 по сравнению со здоровыми женщинами. Профили экспрессии мРНК генов цитокинов при БВ и неспецифических вагинитах были похожи, с более выраженным повышением уровня провоспалительных маркеров при вагинитах (ИЛ-1 β , ИЛ-8, фактор некроза опухоли). Это может свидетельствовать о сходных механизмах формирования локального иммунитета на условно-патогенную флору.

Результаты протеомных исследований демонстрируют, что образцы цервикалоагинальной жидкости женщин с БВ имеют дефицит антимикробной активности в связи с низкими уровнями экспрессии нескольких антимикробных пептидов, таких как SLPI, дефензины, лизоцим и лактоферрин [18, 22]. Кроме того, обнаружены различия в уровнях экспрессии некоторых провоспалительных цитокинов, коррелирующих с БВ. Эти исследования предполагают, что БВ приводит к нарушению нормального врожденного и адаптивного иммунного ответа и индуцирует воспалительные изменения в нижних отделах половых путей, что может привести к повышенной восприимчивости к ИППП, ВПЧ в частности и других воспалительных заболеваний органов малого таза [17, 20, 21].

Таким образом, в тактике ведения больных с БВ огромное значение приобретает выбор эффективного метода терапии. Выбор лекарственного средства индивидуален и определяется клиническим течением заболевания, результатами клинико-лабораторных исследований, особенностями действия препарата, показаниями и противопоказаниями к его применению, возможностью приобретения препарата и др. [24].



Легкое решение
для индивидуального
здоровья!



Клиндацин®

современный стандарт терапии
бактериального вагиноза

Удобно

1 раз в день

Быстро

курс терапии от 3-х дней

Надежно

купирование клинических
симптомов и нормализация
микробиоценоза

Реклама

В настоящее время в арсенале врачей имеется широкий спектр разных препаратов для лечения БВ, обладающих антианаэробным действием. Многие клиницисты отдают предпочтение влагалищному пути введения препаратов при лечении БВ, который не уступает по эффективности пероральной терапии.

К преимуществам местной терапии относятся: отсутствие системного действия, минимальный риск побочных реакций, простота и удобство применения, отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата), возможность применения у больных с экстрагенитальной патологией, быстрое действие. К таким препаратам относится, в частности, Клиндацин (ОАО «Акрхин», Россия) [26].

В состав препарата входит активное вещество – клиндамицин фосфат в пересчете на клиндамицин – 100 мг, он выпускается в лекарственной форме: вагинальные свечи. Препарат эффективен в отношении облигатных анаэробов.

По данным разных исследований, эффективность препарата составляет 91–95% при БВ [25]. При анализе видового состава бактериальной флоры отмечено достоверное снижение грамотрицательной микробной флоры и ассоциаций разных микроорганизмов, в том числе *Atopobium vaginiae*.

Проведенное многоцентровое исследование (2505 женщин) по комбинированному применению Трихопола в дозе 250 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней и Клиндацина для внутривлагалищного введения с 1 по 3-й день показало высокую эффективность (92,6–97,4%) и хорошую переносимость предложенной схемы при лечении БВ у женщин вне беременности [26]. Доказано, что препарат Клиндацин, независимо от лекарственной формы (вагинальный крем, вагинальные свечи), обладает выраженной антимикробной активностью по отношению к анаэробной флоре, факультативно-анаэробной и аэробной микрофлоре влагалища [24, 26].

Результаты исследования в ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» показали, что БВ встречается у 19% женщин с ВПЧ-инфекцией. Частота спонтанной элиминации ВПЧ была значительно выше у здоровых женщин (контрольная группа). У пациенток с БВ в сочетании с ВПЧ-инфекцией в основном наблюдалась персистенция ВПЧ (32%), а в ряде случаев формирование ВПЧ-ассоциированной патологии (9%). Мы полагаем, что рост инфицированности ВПЧ и его персистенция связаны с наличием у пациенток БВ, особенно в случаях его длительного течения и отсутствия адекватной терапии. Одним из эффективных методов лечения БВ является применение препарата клиндамицина фосфат, обладающего широким спектром противомикробной активности. На фоне проводимой терапии было отмечено исчезновение патологических выделений и дискомфорта во влагалище, улучшение результатов бактериоскопического и бактериологического исследований у 91% пациенток.

Таким образом, результаты ряда исследований показали взаимосвязь между инфицированностью ВПЧ и БВ, более частой персистенцией ВПЧ и его рецидивированием с возникновением ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Это подчеркивает важность своевременной диагностики, лечения БВ и его профилактики не только как самостоятельного заболевания, но и как заболевания, способствующего прогрессированию папилломавирусной инфекции.

Литература

1. Dumme EF, Unger ER, Sternberg M et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *J Am Med Assoc* 2007; 297 (8): 813–9.
2. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11, article 10.

3. Moscicki AB, Hills N, Sbiboski S et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *J Am Med Assoc* 2001; 285 (23): 2995–3002.
4. Rabkola P, Mikkola TS, Ylikorkkala O, Vaisanen-Tommiska M. Association between high risk papillomavirus DNA and nitric oxide release in the human uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2009; 114 (2): 323–6.
5. Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E et al. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infect Dis* 2009; 9, article 16.
6. Kabn JA, Lan D, Kabn RS. Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (1): 87–95.
7. King CC, Jemieson DJ, Wiener J et al. Bacterial vaginosis and the natural history of human papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011; 319460 (10): 1155.
8. Quayle AJ. The innate and early immune response to pathogen challenge in the female genital tract and the pivotal role of epithelial cells. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 61–79.
9. Cole AM. Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 306: 199–230.
10. Iijima N, Thompson JM, Iwasaki A. Dendritic cells and macrophages in the genitourinary tract. *Mucosal Immunol* 2008; 1: 451–9.
11. Ochiel DO, Fabey JV, Ghosh M et al. Innate Immunity in the Female Reproductive Tract: Role of Sex Hormones in Regulating Uterine Epithelial Cell Protection Against Pathogens. *Curr Womens Health Rev* 2008; 4: 102–17.
12. Eschenbach DA, Thwin SS, Patton DL et al. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 901–7.
13. Valore EV, Park CH, Igrati SL, Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 561–8.
14. Roban LC, Sassi AB. Vaginal drug delivery systems for HIV prevention. *AAPS J* 2009; 11: 78–87.
15. Wira CR, Grant-Tschudy KS, Crane-Godreau MA. Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53: 65–76.
16. Klein LL, Jonscher KR, Heerwagen MJ et al. Shotgun proteomic analysis of vaginal fluid from women in late pregnancy. *Reprod Sci* 2008; 15: 263–73.
17. St John E, Mares D, Spear GT. Bacterial vaginosis and host immunity. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007; 4: 22–8.
18. Balu RB, Savitz DA, Ananth CV et al. Bacterial vaginosis, vaginal fluid neutrophil defensins, and preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 862–8.
19. Novak RM, Donoval BA, Grabam PJ et al. Cervicovaginal levels of lactoferrin, secretory leukocyte protease inhibitor, and RANTES and the effects of coexisting vaginosis in human immunodeficiency virus (HIV)-seronegative women with a high risk of heterosexual acquisition of HIV infection. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 1102–7.
20. Valore EV, Wiley DJ, Ganz T. Reversible deficiency of antimicrobial polypeptides in bacterial vaginosis. *Infect Immun* 2006; 74: 5693–702.
21. Wiesenfeld HC, Heine RP, Krohn MA et al. Association between elevated neutrophil defensin levels and endometritis. *J Infect Dis* 2002; 186: 792–7.
22. Xu J, Holzman CB, Arvidson CG et al. Midpregnancy vaginal fluid defensins, bacterial vaginosis, and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 524–31.
23. Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Бурменская О.В. и др. Профиль экспрессии мРНК генов цитокинов в вагинальных мазках женщин репродуктивного возраста при неспецифическом вагините и бактериальном вагинозе. *Акуш. и гинекол.* 2011; 7/2: 33–8.
24. Прилепская В.Н. Вагинальные инфекции и локальные препараты комплексного действия. В чем причина успеха? *Гинекология.* 2011; 13 (6).
25. Лаврова Л.В., Левочкина Л.Н., Копейкина Е.А., Шеманова Т.В. Бактериальный вагиноз: сравнительная оценка эффективности локальной антибактериальной терапии. *Гинекология.* 2011; 13 (3): 41–3.
26. Уварова Е.В., Анкирская А.С., Григоренко Ю.Л., Кузькова З.Х. Эффективность терапии бактериального вагиноза у женщин вне беременности (результаты многоцентрового исследования). *Акуш. и гинекол.* 2010; 1: 1–10.

*