

ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения

В.Н. Прилепская✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

✉VPrilepskaya@mail.ru

Аннотация

В данной статье представлены сведения о современных принципах диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний. За последние 10 лет уровень заболеваемости и смертности от рака шейки матки значительно возрос. Обследование и наблюдение пациенток с персистенцией вируса папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенных типов является важным звеном в профилактике рака. В статье представлены методы диагностики, лечения заболеваний шейки матки, а также возможности фармакотерапии при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки.

Для цитирования: Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения. Гинекология. 2019; 21 (3): 6–8. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190595

Lecture

HPV-associated cervical diseases: screening, methods of examination, principles of treatment

Vera N. Prilepskaya✉

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

✉VPrilepskaya@mail.ru

Abstract

This article presents information about modern principles of diagnosis and treatment of HPV-associated diseases. Behind cervical cancer morbidity and mortality rates over the past 10 years increase significantly. Examination and observation of patients with human papillomavirus persistence of highly oncogenic types is important a link in cancer prevention. The article presents diagnostic methods, treatment of cervical diseases, as well as the possibility of pharmacotherapy in HPV-associated diseases.

Key words: human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer.

For citation: Prilepskaya V.N. HPV-associated cervical diseases: screening, methods of examination, principles of treatment. Gynecology. 2019; 21 (3): 6–8. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190595

Введение

Всемирная организация здравоохранения признала онкологическую опасность высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) и его ведущую роль в этиологии рака шейки матки (РШМ). Как известно, вирусный геном трансформирует клетки эпителия шейки матки и приводит к развитию дисплазий шейки матки различной степени тяжести (цервикальная интраэпителиальная неоплазия – CIN I–III) и РШМ. При инвазивном РШМ в 95% случаев выявляется ВПЧ.

Риск заражения ВПЧ существует в любом возрасте, однако наиболее частое инфицирование характерно для молодых женщин и особенно для подростков (20%). Частота инфицирования у женщин 45–55 лет составляет 5%. В 80–90% случаев папилломовирусная инфекция (ПВИ) спонтанно регрессирует, однако в 10–20% случаев ВПЧ длительно персистирует и повышается риск развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний [1].

К ВПЧ-ассоциированным заболеваниям относятся предраковые и злокачественные образования шейки матки, вульвы, влагалища и ануса, ротовой полости и гортани, рецидивирующий респираторный папилломатоз, аногенитальные кондиломы [2–6].

Случаи ВПЧ-ассоциированных раков возросли. Так, рак вульвы и влагалища составляет 5% всех гинекологических раков (40 тыс. случаев в год), анальный рак – 100 тыс. случаев ежегодно (40 тыс. у мужчин и 60 тыс. – у женщин). В настоящее время доказано, что анальные неоплазии (анальная интраэпителиальная неоплазия – AIN), как и цервикальные (CIN) строго ассоциированы с ВПЧ-инфекцией. Так у 23,3% пациенток с морфологически верифицированными CIN выявлены AIN различной степени тяжести [7]. Отмечается рост ВПЧ-обусловленной экстрагенитальной патологии, в частности, рецидивирующего респираторного папилломатоза (ВПЧ 6, 11-го типа), плоскоклеточного рака легких (6, 11, 16, 18-го типа), рака гортани (16, 18-го типа), очаговой гиперплазии эпителия (13, 32-го типа), папиллом конъюнктивы (6, 11-го типа), оральных бородавок (2, 4-го типа), оральных кондилом (6, 11-го типа), красного папилломатоза полости рта (6, 11-го типа). Следует отметить, что 15–20% всех случаев рака ротовой полости и глотки вызвано ВПЧ. Для всех перечисленных поражений, обусловленных ВПЧ-инфекцией, единый скрининг разработан только для шейки матки [8].

Скрининг – это система первичного обследования групп клинически бессимптомных лиц с целью выявления случаев заболевания. В отличие от шейки матки для выявления патологии вульвы, влагалища, ануса и экстрагенитальной патологии скрининг не разработан. Принципы обследования больных с патологией шейки матки направлены на диагностику изменений эпителия шейки матки, которые вызваны ВПЧ.

Скрининг – это система первичного обследования групп клинически бессимптомных лиц с целью выявления случаев заболевания. В отличие от шейки матки для выявления патологии вульвы, влагалища, ануса и экстрагенитальной патологии скрининг не разработан. Принципы обследования больных с патологией шейки матки направлены на диагностику изменений эпителия шейки матки, которые вызваны ВПЧ.

К методам исследования состояния эпителия шейки матки, вульвы, влагалища и ануса относятся: молекулярно-генетические [ВПЧ-тест (генотипирование вируса) с определением вирусной нагрузки, экспрессия вирусных онкобелков E6, E7]; цитологический (ПАП-тест, жидкостная цитология); расширенная кольпо-, вульво-, вагиноскопия; биопсия шейки матки, вульвы, влагалища с гистологическим исследованием биопсийного материала; иммуноцитохимическое и иммуногистохимическое определение онкобелков p16, ki67; оптико-электронное сканирование ткани шейки матки, вульвы, влагалища; аноскопия с высоким разрешением (при помощи кольпоскопа); определение биомаркеров (мРНК, микроРНК, метилирование).

Классическая схема выявления патологии шейки матки включает: первичный скрининг – цитология, ВПЧ-тест; углубленное изучение состояния эпителия шейки матки – кольпоскопия; высокодоказательные методы – прицельная биопсия с гистологическим исследованием биоптата.

Цитологическое исследование мазков (PAP-тест) являлось до настоящего времени основой скрининговых программ, направленных на раннее выявление ВПЧ-ассоциированного предрака и рака. Снижение смертности на 20–60% было достигнуто благодаря внедрению скрининговых государственных программ (1960–2000-е годы), базирующихся на PAP-тесте, в Европе и Северной Америке [9].

Жидкостная цитология, появившаяся в конце 1990-х годов, имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с традиционным цитологическим исследованием: низкая частота неадекватных мазков (уменьшение артефактов, связанных с фиксацией и хранением мазков); исследование всего полученного материала с возможностью до 6 одинаковых по клеточному составу образцов из одной цитологической системы; возможность иммуноцитохимического исследования маркеров p16 (INK4a) и Ki-67 в цитологическом материале. P16ink4a – протеин, участвующий в регуляции клеточного цикла. В нормальных эпителиальных клетках шейки матки P16ink4a экспрессируется в очень малом количестве и иммуногистохимическими методами не выявляется. Ki-67 – показатель пролиферативной активности опухолевой ткани, прогностический фактор при оценке течения предрака и РШМ, его гиперэкспрессия связана с неблагоприятным течением процесса, при CIN отмечается повышение экспрессии.

Возможности ВПЧ-теста в России в настоящее время включают определение 4 типов ВПЧ – 16, 18, 6, 11-й (метод полимеразной цепной реакции – ПЦР); качественное и количественное определение 21-го типа ВПЧ методом ПЦР в режиме реального времени [16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44 (55), 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 82, 6, 11-го]; определение ВПЧ высокой группы риска; количественное определение типов ВПЧ, входящих в состав Digene-теста (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 6, 11-го) [10].

Рядом авторов установлено, что прогностическая значимость ВПЧ-теста более высокая при первичном скрининге у женщин старше 30 лет в сочетании с цитологическим исследованием, при сомнительных результатах цитологического исследования (ASCUS), для мониторинга пациенток после деструктивной терапии CIN II–III, при длительной персистенции ВПЧ высокоонкогенных типов [11].

К очевидным преимуществам ВПЧ-теста относятся его высокая чувствительность, возможность оценить дальнейший риск прогрессирования процесса, использование в группе женщин, вакцинированных против ВПЧ и т.д. Метод ПЦР в режиме реального времени позволяет определить количество ДНК клинически значимых типов ВПЧ в образце, в отличие от обычной ПЦР. В ряде исследований предложено использовать вирусную нагрузку в качестве маркера, с помощью которого можно определить клинически значимую концентрацию вируса, что крайне важно при длительной его персистенции. В клинической практике определение мРНК E6 и E7 используется для более точной диагностики и прогнозирования течения неопластических процессов шейки матки. В настоящее время существует тест-системы, при помощи которых производится определение мРНК E6/E7 ВПЧ [12]. В январе 2015 г. FDA (Food and Drug Administration) рекомендовала проводить типирование ВПЧ всем женщинам с 25-летнего возраста как первый этап программы по скринингу РШМ.

Визуальный метод является альтернативой цитологии в тех случаях, когда она невыполнима. Оценка состояния эпителия влагалища и шейки матки может производиться визуально с применением проб с 3–5% уксусной кислотой и раствором Люголя. Чувствительность и специфичность его составляют 69–72%. Может использоваться хорошо обученным медперсоналом при отсутствии кольпоскопа.

Следует подчеркнуть, что специфических кольпоскопических признаков ВПЧ-поражения эпителия шейки матки нет, косвенными признаками являются ацетобелый эпителий, пунктация, мозаика, степень выраженности которых зависит от тяжести процесса.

Аноскопия с использованием кольпоскопа у пациенток с тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями позволяет визуализировать анальную зону трансформации и выявлять участки поражения (AIN). Анальные неоплазии часто сочетаются с тяжелыми CIN.

По результатам проведенной аноскопии с высоким разрешением у пациенток с CIN были выявлены выраженные изменения (ацетобелый эпителий с мозаикой, атипические сосуды, йод-негативный участок с четкими границами), которые являлись признаками более тяжелого поражения у 8,7% пациенток с CIN [13].

Цервикальный скрининг, популяционный и целенаправленный – это эффективная стратегия ранней диагностики предраковых заболеваний и РШМ. Эффективность скрининга достигается за счет активного привлечения женщин, не проходивших обследование. Организованного скрининга РШМ в России пока нет, однако по приказу Минздрава России от 03.02.2015 №36ан проводится диспансеризация с обязательным забором PAP-теста. В России популярен оппортунистический скрининг (14–30%), межскрининговый интервал варьирует от 1 года до 5 лет.

К скрининговым тестам относятся цитология (традиционная/жидкостная), ВПЧ-тест, визуальный метод с пробами (альтернатива для развивающихся стран), определение биомаркеров. Методика самозабора цитологических мазков – в перспективе. Основной метод скрининга РШМ в настоящее время в России – традиционная или жидкостная цитология.

В России скрининг РШМ регулируется тремя приказами Минздрава России и в соответствии с ГОСТ: Приложение №20 к «Порядку оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утверждено Приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 №572н, в котором предусмотрен контроль отделяемого из цервикального канала на ВПЧ методом ПЦР; Приказ Минздрава России от 26 октября 2017 №869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»; «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденный Приказом Минздрава России №572н от 01.11.2012 (ред. от 12.01.2016) и зарегистрированный в Минюсте России 02.04.2013 №27960.

Согласно рекомендациям международных организаций по скринингу РШМ (2012–2016 гг.) возраст начала скрининга – 21 год; возраст окончания скрининга – 65 лет и старше; методы скрининга – цитология и ВПЧ-тест (30–65 лет) – ко-тест. Вышеприведенное не рекомендуется для женщин групп высокого риска (CINII/III и РШМ в анамнезе и при иммуносупрессивных заболеваниях)*.

Скрининг следует прекратить женщинам старше 65 лет; если в анамнезе в течение последних 20 лет не было CINII/III; если 2 последних ко-теста (цитология + ВПЧ-тест) в течение последних 10 лет – отрицательные; после гистерэктомии при отсутствии в анамнезе CIN2+ [14, 15].

В процессе и после проведения вакцинации против ВПЧ принципы скрининга не изменяются. Наиболее приемлемый метод скрининга для вакцинированных женщин – ВПЧ-тест.

Новая прогрессивная стратегия цервикального скрининга: обследование на наличие ВПЧ (ввиду большей чувствительности в сравнении с цитологическим методом); цитологическое исследование проводят только ВПЧ-позитивным женщинам; с 2018 г. страны Европейского союза переходят на первичный скрининг РШМ путем обследования только на ВПЧ у молодых женщин [16].

Основная задача лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний заключается в удалении атипически измененного эпителия шейки матки с использованием различных методов деструкции врачом, хорошо владеющим методом. К деструктивным методам относятся: аблятивные (аргоноплазменная и CO₂-лазерная абляция пораженных тканей); эксцизионные – петлевая электроэксцизия (LEEP – loop electrosurgical

*ACOG, ACS – American Cancer Society, ASCCP – American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCP – American Society for Clinical Pathology, USPSTF – US Preventive Services Task Force.

excision procedure/LLETZ – large loop excision of the transformation zone). Эксцизия предпочтительнее, поскольку возможно гистологическое исследование материала. Ножевая конизация шейки матки пока также рассматривается как один из методов органосохраняющего лечения CIN [17].

Абляция – это метод, при котором пораженный участок эпителия шейки матки разрушается, и нет возможности проведения морфологического исследования. Недостаток метода – отсутствие материала для гистологического исследования и возможности подтверждения диагноза. Показания к абляции CIN II при наличии условий: зона трансформации визуализируется полностью; нет признаков атипичии желез и инвазивных поражений; поражения ограничены экзоцервиксом, полностью визуализируются; эндоцервикс не вовлечен в патологический процесс; ранее не проводилось хирургическое лечение (данные цитологического, гистологического и кольпоскопического исследований соответствуют друг другу).

Показания к эксцизии: CIN II/III, неудовлетворительная кольпоскопическая картина при неоднократно выявляемой цитологической патологии; поражения шейки матки, распространяющиеся в цервикальный канал; расхождение цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований; подозрение на микроинвазивный рак; рецидивирующая CIN. Преимущество эксцизионных методов – наличие ткани для дальнейшего гистологического исследования.

Фармакотерапия включает: антибактериальные препараты – противовоспалительное этиотропное действие; противовирусное лечение – снижает вероятность персистенции ВПЧ-инфекции и возникновения рецидивов заболевания; иммуномодулирующее лечение – подавляет репликацию вируса, усиливает защитные механизмы иммунной системы, особенно у пациентов с ее нарушениями.

К иммуномодулирующим препаратам относятся: инозин пранобекс, Алдара (имиквимод), Аллокин-альфа, Панавир, Галавит, Виферон, Генферон, Гроприносин, Ликопид, препараты, воздействующие на онкобелки, апоптоз и др.

Принципы лечения – соблюдение инструкции; эффективность лечения подтверждается клинически.

По данным GCP-исследований, инозин пранобекс (Изопринозин, Гроприносин) – один из немногих иммуномодуляторов, который зарегистрирован в большинстве стран Европы. Входит в список рекомендованных препаратов для лечения остроконечных кондилом и бородавок (европейское руководство), российский протокол ведения больных с ПВИ; имиквимод (5% крем) – Алдара [18, 19].

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата инозин пранобекс рекомендуется применять при лечении следующих ВПЧ-ассоциированных заболеваний:

- остроконечные кондиломы: 2 таблетки 3 раза в день в комбинации с хирургическим лечением в течение 14 дней, далее 3 курса с интервалами в 1 мес;
- субклиническая форма ВПЧ (кондиломатозный цервицит и вагинит, инвертированные и плоские кондиломы): 2 таблетки 3 раза в день в течение 14–28 дней в виде монотерапии.

Заключение

Таким образом, раннее выявление (скрининг) ВПЧ-обусловленных заболеваний и рациональный подход к ведению пациентов с применением научно обоснованных методов диагностики и лечения позволяют предотвратить онкологические заболевания аногенитальной области.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, зав. научно-поликлиническим отделением ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова», заслуженный деятель науки РФ. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

Литература/References

- Bruni L et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer. Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary report 7 October 2016. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
- Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция. Теоретические и практические аспекты. ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Dovletkhanova E.R., Prilepskaya V.N. Papillomavirus infection. Theoretical and practical aspects. GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
- Hoots BE et al. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer* 2009; 124: 2375–83.
- IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomaviruses. Vol 90. Lyon, France: IARC, 2007.
- Munoz N et al. Vaccine 2006.
- Larson D et al. Journal Compilation 2010 HPV image reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [EMBO J] (Modis Y et al. *EMBO J*. 2002;21:4754–4762), copyright 2002. GW: permission from NZ DermNet; RRP: permission from Glikman D., et al. *N Engl J Med* 2005 CC. AIS: permission from Sellors J.W. and Sankaranarayanan R. A Beginner's manual. IARC Press, 2003 Vulv C: permission from BSIP.
- Назарова Н.М., Бурменская О.В., Суламанидзе Л.А. и др. Распространенность типов вируса папилломы человека аногенитальной области у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2015; 12: 89–96. [Nazarova N.M., Burmenskaia O.V., Sulamanidze L.A. et al. Rasprostranennost' tipov virusa papillomy cheloveka anogenital'noi oblasti u patsientok s VPCh-assotsirovannymi zaboolevaniyami sheiki matki. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 12: 89–96 (in Russian).]
- Centers for Disease Control and Prevention. STD trends in the United States: 2010 national data for gonorrhea, chlamydia, and syphilis. <http://www.cdc.gov/std/stats10/trends.htm>
- Отчетный доклад ВОЗ, 2014. [Otchetnyi doklad VOZ, 2014 (in Russian).]
- Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Prilepskaya V.N. Cervical Diseases and Genital Infections. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
- Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2016; 2–25.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guidelines Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012; 62 (3): 147–72.
- Суламанидзе Л.А., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. и др. Результаты ВПЧ-генотипирования эпителия шейки матки и анальной области у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. *Гинекология*. 2016; 18 (1): 45–8. [Sulamanidze L.A., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N. et al. Results of the study of HPV-typing of anogenital area in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecology*. 2016; 18 (1): 45–8 (in Russian).]
- Rodriguez AC et al. *JNCI* 2009; 101: 721.
- Chen HC et al. *JNCI* 2016.
- Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383 (9916): 524–32.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guidelines Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012; 62 (3): 147–72.
- Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М.: МЕДпресс-информ, 2008. [Katsambas A.D., Lotti T.M. European Dermatological Disease Guidelines. Moscow: MEDpress-inform, 2008 (in Russian).]
- Кисина В.И., Воробьев П.А. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: НьюДиамед, 2011. [Kisina V.I., Vorob'ev P.A. Management protocols. Sexually transmitted infections. Moscow: N'iuDiamed, 2011 (in Russian).]

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2019