Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

**Кафедра акушерства и гинекологии.**

Выполнила студентка 6 курса

Лечебного факультета

49 группы Процык Л.В.

#### Москва, 2000

Вирусы папилломы человека.

История вопроса. Папилломавирусные инфекции были описаны еще врачами Др.Греции под названием «кондиломы». Называли их также половыми бородавками. В конце 60 гг. 19 века Melnick (1952г.), А.Д.Тимофеевским (1961г.) с помощью электронно-микроскопической техники было обнаружено постоянное присутствие вирусоподобных телец в папиллломах. Barrett (1954) установил факт передачи генитальных кондилом при гетеросексуальных половых сношениях, Dunn и Ogilvie (1968г.) выделили вирусные частицы из генитальных бородавок. Koss, Durfee (1956г.) ввели в клиническую практику термин "койлоцитотическая атипия", для которой характерны крупные клетки с относительно небольшим гиперхромным ядром, окруженным прозрачной четкой зоной светлой цитоплазмы. Авторы впервые отметили связь между койлоцитотической атипией (баллоникрованием клеток), дисплазией и раком шейки матки.

Свойства впч.

Вирусы папиллом относятся к семейству паповавирусов (Papovaviridae), группе Papillomavirus (HPV)и представляют собой группу вирусов, поражающих крупный рогатый скот, птиц и человека, которые способны инфицировать базальные клетки кожи и плоского эпителия. Бородавки встречаются у животных многих видов, однако эпидемиологическое значение этого феномена неизвестно.

Диаметр вирусных частиц 55 нм. Вирус не имеет внешней оболочки. Капсид вируса состоит из 72 капсомеров. Генетический материал вируса представлен кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК длиной около 8000 пар оснований, что соответствует массе около 5 млн. Д. Одна из нитей ДНК содержит 9 открытых рамок считывания, которые потенциально кодируют до 10 протеинов, и регуляторный участок генома. Другая нить ДНК некодирующая.

ВПЧ не размножается в культуре клеток, не может быть получен в виде массы вирусных частиц – вирионов.

ВПЧ располагается не только в ядре, но и в цитоплазме клеток.

Обнаруживается с помощью электронной микроскопии в тканях (см. приложение), а также молекулярно – гибридизационными методами.

В эпителиальных тканях образуются базофильные включения (тельца Липшютца), видимые в световом микроскопе. Эти включения являются агрегатами вирусных частиц.

Существует иного типов ПВЧ, 30 из них аногенитальные.

Инкубационный период колеблется от 1 до 12 (20) мес. (в среднем 3 мес.).

Вирусная ДНК способна персистировать в клетке в эписомальной или интегрированной формах (отсутствует продукция вирусных частиц). В тканях эпителиальных дисплазий шейки матки обнаруживаются эписомальные формы ДНК ВПЧ. В большинстве случаев РШМ и в клеточных линиях, полученных из РШМ и содержащих ВПЧ, вирусные последовательности определяются в интегрированной форме. Предполагают, что интеграция представляет собой активационный механизм прогрессии неоплазии от дисплазии тяжелой степени к раку; она первоначально носит поликлональный характер. Сайт преимущественной интеграции вирусной ДНК не определен, нередко он располагается вблизи клеточных онкогенов.

Распространенность.

Кондиломы половых органов, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются одним из самых распространенных в мире заболеваний, передающихся половым путем. Половой путь передачи доказан. Б.А. Теохаров (1968 г.) выявил у 69% половых партнеров остроконечные кондиломы.

Имеются даные о том, что число людей, инфицированных ВПЧ, за последнее десятилетие в мире увеличилось более чем в 10 раз . Максимальная заболеваемость, обусловленная впч, наблюдается в возрасте от 18 до 28 лет (следует учитывать дополнительно трансформации ракового характера в старших возрастных группах). Для распространения ПВ – инфекции значение имеют либерализация половых связей и высокая контагиозность (для любого типа ВПЧ). Но основную опасность представляют не косметические дефекты, а способность ВПЧ инициировать злокачественные процессы нижних отделов половых путей женщины. Первые исследования, посвященные эпидемиологии РШМ, появились еще в веке. Rigoni-Stern в 1842 г. опубликовал данные, основанные на изучении регистра смертей в г.Вероне с 1760 по 1830 г. Он заметил, что РШМ значительно чаще был причиной смерти замужних женщин и вдов и не встречался у девственниц и монахинь. Это обстоятельство позволило ученому высказать гипотезу об инфекционном происхождении РШМ.

Доказано, что при раке шейки матки более чем в 90% случаев выявляют наиболее онкогенные типы ВПЧ (типы 16 и 18). 46 - 67% больных передают ВПЧ сексуальному партнеру, у гомосексуалистов передача инфекции отмечается в 5 - 10 раз чаще, чем у гетеросексуалов.

При массовом исследовании впч обнаруживался у 40-50% молодых женщин, но в большинстве случает вирус спонтанно исчезает, лишь у 5-15% вызывает хроническую инфекцию шейки матки, реже – вульвы и влагалища. Наиболее типичные проявления папилломавирусной инфекции (ПВИ) - остроконечные кондиломы (ОК) аногенитальной области, частота которых, по данным Минздрава РФ, в 1994 г. составила 20,3 на 100 000 населения, что по сравнению с аналогичными данными 1993 г. увеличилось на 25%.

Механизм заражения.

Попадая в организм , ВПЧ не всегда приводит к развитию заболевания. Это происходит лишь при наличии предрасполагающих факторов, к которым относятся высокая сексуальная активность (раннее начало половой жизни, большое количество партнеров, частые половые контакты); наличие партнеров, имевших контакты с женщиной, болеющей раком шейки матки или аногенитальными кондиломами; другие заболевания, передаваемые половым путем; молодой возраст; курение; алкоголь; беременность; эндометриоз; авитаминоз и др. Полагают, что развитие вирусной инфекции происходит на фоне изменений в иммунной системе организма, что обусловливает необходимость иммунокоррекции при ВПЧ-инфекции.

Заражение вирусом происходит при прямом контакте. Попав на кожу или слизистые, впч вызывает разрасрастания клеток эпителия нижнего глубокого слоя в виде бородавок, иногда обширных кондилом. Разрастания заразны, легко передаются от человека человеку, обычно не вызывают метастазов (т.е. переноса в отдаленные органы и ткани), часто они самопроизвольно исчезают, как это наблюдается при юношеских бородавках. Сам вирус в глубоких слоях не размножается, его интенсивное размножение происходит в поверхностных слоях – в чешуйчатых клетках (не имеющих склонности к делению).

# Клинические признаки и диагностика.

# Бородавки - хроническое доброкачественно протекающее заболевание. Различают бородавки обычные (резко отграниченные плотные эпидермальные узелковые образования с шероховатой поверхностью), плоские (гладкие, уплощенные, слегка возвышающиеся над уровнем кожи, эпидермальные папулы либо узелковые или нитевидные выросты на слизистой оболочке рта), подошвенные (обычные, но покрытые толстым слоем ороговевших клеток), остроконечные кондиломы (бледно-красные, мягкие, дольчатые разрастания сосочков и покровного эпителия, развивающиеся в аногенитальной области).

У женщин инфицируется и покрывается генитальными бородавками область преддверия влагалища, стенки влагалища, шейка матки, наружное отверстие уретры. У мужчин – головка полового члена, крайняя плоть, мошонка, анальная область. В родах папилломатоз передается новорожденному ребенку, вызывая у него папилломатоз гортани.

Разные типы пвч вызывают отличающиеся друг от друга заболевания (см. приложение). Риск злокачественного перерождения связан с несколькими типами впч: 16(50-70%) , 18(10-20% ), 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Вирусами низкого риска онкогенного заболевания являются 5 типов впч – 6, 11, 42-44. Отмечено, что 16 тип наиболее часто встречается в ткани высоко дифференцированного плоскоклеточного рака шейки матки, а 18 тип – в ткани с плоскоклеточными опухолями низкой степени дифференцировки и железистого рака-аденокарциномы. Онкогенные вирусы всегда персистируют, неонкогенные - редко. Число копий на клетку при поражении онкогенным впч 111,5, а при поражении неонкогенным впч – 3,8.

Клинические проявления ПВИ гениталий очень вариабельны. Возможность их спонтанной регрессии и рецидивирования затрудняет диагностику. Длительное время они были малопонятны для клиницистов. В настоящее время условно выделяют экзофитные и эндофитные формы кондилом, которые могут сочетаться между собой либо быть единичным проявлением инфекции и, как правило, бывают обусловлены различными серотипами ВПЧ.

Экзофитные формы ПВИ принято называть остроконечными или папиллярными кондиломами (6-11); они считаются наиболее специфичным проявлением ВПЧ-инфекции и известны с давних пор. Но даже в настоящее время не все врачи способны своевременно диагностировать эту инфекцию.

Остроконечные кондиломы представляют собой фиброэпителиальные образования на поверхности кожи и слизистых, с тонкой ножкой, реже - широким основанием в виде одиночного узелка или в форме множественных выростов, напоминающих цветную капусту, малину или петушиные гребни; бледно-розовые, телесного, беловатого цвета; безболезненны; размеры вариабельны; при мацерации поверхность их становиться ярко-красной и легко кровоточит при травмировании. Остроконечные кондиломы обычно бывают множественными, что послужило поводом для определением их термином «кондиломатоз». Их поверхность покрыта многослойным плоским эпителием (МПЭ), нередко с ороговением. В подлежащей соединительной ткани могут возникнуть явления воспаления, расстройства микроциркуляции и отеки, что способствует присоединению вторичной инфекции. Диагностика крупных остроконечных кондилом , как правило, затруднений не вызывает. Остроконечные кондиломы небольших размеров на вульве, влагалище и шейке матки нередко можно увидеть только с помощью кольпоскопа.

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о том, что 85% пациенток с типичными остроконечными кондиломами вульвы и промежности имеют дополнительные очаги папиллоинфекции во влагалище или шейке матки и почти у каждой четвертой из них выявляют ассоциированные с нею заболевания - цервикальные внутриэпителиальные неоплазии (ЦВН) - различной степени. Наиболее уязвимой для ВПЧ является зона трансформации (ЗТ), или место стыка многослойного и цилиндрического эпителия на шейке матки. Внутриуретральное расположение сопровождается хроническим рецидивирующим уретритом. Больные жалуются на неприятные ощущения при мочеиспускании. На сводах влагалища в основном у беременных остроконечные кондиломы достигают больших размеров, закрывая вход во влагалище, уретру, занимая область промежности, задний проход и половые органы. На шейке матки они образуют большие бляшки светло-желтого или беловатого цвета, располагающиеся на инфильтрированном основании.

Проявления ПВИ могут быть представлены также гистологическими разновидностями эндофитных кондилом (плоских, инвертирующих и атипических) на шейке матки, которые еще носят название субклинических форм, и картиной кондиломатозного вагинита и цервицита. Эндофитные формы ВПЧ-инфекции гениталий принято называть плоскими кондиломами (ПК).

Плоские кондиломы располагаются в толще эпителия и увидеть их на шейке матки невооруженным глазом бывает очень трудно.Это возможно только в случае их сочетания с ОК или при выраженном ороговении. Поэтому незаменимыми в диагностике ПВИ становятся кольпоскопический и цитоморфологический методы обследования.

В отличие от плоских кондилом, кондиломатозный вагинит и цервицит не имеют четких границ и могут быть представлены в виде мельчайших шиповидных возвышений на поверхности эпителия либо быть видимыми только кольпоскопически с помощью специального прибора при использованиии определенных сосудисто-эпителиальных тестов.

Большинство ученых в настоящее время считают, что обязательно при обнаружении остроконечных кондилом аногенитальной области женщину следует направить на кольпоскопический и цитологический скрининг шейки матки. При обнаружении соответствующих признаков ПВИ следует производить прицельную биопсию с выскабливанием слизистой цервикального канала (для диагностики типичного папиллярного строения кондилом).

Признаками ПВЧ-инфекции при расширенной кольпоскопии на шейке матки могут быть наличие ЗТ (нормальной и атипической), ацетобелых участков, шиповидных выростов эпителия, мозаики, пунктации, немых йоднегативных участков, атипических сосудов (картина схожа с интраэпителиальной карциномой). Поэтому женщины с подобными изменениями шейки матки и влагалища также входят в группу риска по ВПЧ.

С поверхности измененных тканей следует обязательно брать мазок для цитологического исследования ( по Папаниколау), более того, даже при нормальном Пап-мазке при больших аномальных образованиях на шейке матки следует производить биопсию.

Характерными признаками кондилом являются наличие койлоцитов и дискератоцитов при цитологическом исследовании и специфическая гистологическая картина в зависимости от степени тяжести процесса (наличие гиперкератоза, паракератоза, выраженного акантоза с удлиннением эпидермальных отростков, папилломатоза, вакуолизации клеток мальпигиевого слоя).

Многочисленными работами установлено, что в 99% случаев наличие днк впч сопровождается наличием в шейке матки клеточной дисплазии.

Течение заболевания длительное, нередко осложняющееся присоединением вторичной инфекциии, что сопровождается появлением обильных белей с неприятным запахом, зуда или болевых ощущений.

Лабораторная диагностика.

Применяют исключительно днк – методы.

1. Неамплификационные методы. (только в научно – исследовательских лабораториях) До-блот, саузен-блот гибридизация, гибридизация in situ на фильтре и в тканях.

2. Амплификационные методы. ПЦР (95%), лигазная цепная реакция ЛЦР.

3. Сигнальные амплификационные методы. Система гибридной ловушки. Это лучшие методы, т.к. абсолютно специфичны. Сущность: рнк-днк гибридизация в растворе с «хвостовой» иммунологической реакцией со специфическими ат к гибриду.

Дифференциальная диагностика.

1. Внутривидовая – определение серотипа ВПЧ.
2. Папулезный сифилид (при вторичном сифилисе) – анамнез, клиника, р-ция Вассермана.
3. РШМ – гистологическое исследование биоптата.

# Принципы лечения

## Полного излечения от впч- инфекции в настоящее время достичь невозможно, целью терапии является удаление кондилом, а не элиминация возбудителя. Эффективность лечения 50-94%, рецидив в 25% случаев в течение 3 месяцев после лечения.

Больных ОК и ПК следует предупреждать о том, что они являются контагиозными для половых партнеров и на период лечения им должен быть рекомендован барьерный метод контрацепции. Необходимо также обязательное обследование и при выявлении инфекции лечение всех партнеров, с которым пациентки контактировали за последние 6 мес.

Лечение кондилом проводится в соответствии с локализацией, характером процесса (наличие или отсутствие ЦВН) и учетом сопутствующих заболеваний (другие инфекции, нарушение микробиоценоза влагалища).

1. Цитотоксические препараты (подофиллин, подофиллотоксин, 5% фторурациловая мазь).
2. Деструктивные методы (криодеструкция, лазеротерапия, диатермокоагуляция, электрохирургическое лечение).
3. Иммунологические методы (а, в, y – интерфероны)
4. Комбинированные методы.
5. Коррекция микробиоценоза влагалища (лактобактерин, бифидобактерин).

Все виды локального лечения направлены на удаление кондилом и атипически измененного эпителия в зависимости от их локализации. Используются различные виды химических коагулянтов, цитостатических препаратов и физиохирургических методов (крио-, электро-, лазертерапия, хирургическое иссечение). Для лечения шейки матки предпочтительны последние.

Однако высокая частота рецидивирования диктует необходимость поиска средств терапии, воздействующих на возбудителя и на макроорганизм. Имеются данные о хороших результатах применения различных методов системной неспецифической противовирусной терапии.

Широко используются в последние годы интерфероны (ИФ) и их индукторы. ИФ являются эндогенными цитокинами, которые обладают противовирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами. Используют местное, внутриочаговое и системное введение ИФ. Наиболее перспективной считается комбинированная терапия, сочетающая местное и системное лечение. Локальное удаление очагов ПВИ целесообразно производить не ранее чем через 2 - 3 нед после начала системной противовирусной терапии, поскольку клинический опыт свидетельствует о возможности полного исчезновения кондилом или их значительного уменьшения в количестве и размерах только на фоне правильно подобранной системной терапии.

Используют:

• Подофиллин (ПД) - смола, полученная из растений, и оказывающая цитотоксическое действие. Обычно применяются 10 - 25% раствор в амбулаторных условиях 1 - 2 раза в неделю на протяжении максимум 5 нед.

• Подофиллотоксин (ПДТ) - наиболее активное вещество в составе ПД. Является действующим веществом препарата кондилин (0, 5% раствор ПДТ в 96% спирте). Применяют также 20% мазь.

• Ферезол представляет собой смесь фенола (60%) и трикрезола (40%). Обработку кондилом производят с перерывом в 1 нед.

- Солкодерм - смесь органических и неорганических кислот. Препарат наносят на патологический участок с помощью специального аппликатора (капилляра) после обработки спиртом или эфиром. Перерыв между сеансами 1 - 2 нед.

• Трихлоруксусная кислота в концентрации 80 - 90% является слабым деструктивным химическим препаратом, который вызывает образование локального коагуляционного некроза. Рекомендуется при слабовыраженном процессе и беременности.

• Местное введение ИФ производят в виде аппликаций (человеческий ИФ), свечей или внутрикондиломно - 3 раза в неделю по 5 млн МЕ в течени е 3 нед. Аппликации можно производить до и после лазертерапии.

Среди физиохирургических методов в последние годы предпочтение отдают лазертерапии, которая позволяет разрушать практически любые образования локально и щадяще под контролем кольпоскопа, ее целесообразно производить на 5 - 7-й день цикла. Метод характеризуется меньшим числом рецидивов и менее выраженным рубцеванием, однако в ряде работ доказан высокий риск заражения ВПЧ врача, производящего лазервапоризацию, через дым, возникающий при испарении тканей. Рекомендуется работать в маске и использовать вакуумную эвакуацию дыма.

Каждый из перечисленных методов локального лечения имеет достоинства и недостатки, поэтому только врач способен правильно подобрать способ лечения индивидуально для каждой больной.

### Системное лечение ПВИ

Специфических анти- ВПЧ- препаратов для системной терапии не существует. Имеются единичные данные литературы о том, что ацикловир и другие противогерпетические средства могут применяться для лечения ВПЧ-инфекции, однако большинство исследований не подтверждают их эффективность. Вакцин против ВПЧ для широкой практики нет. Обычно проводят неспецифическую противовирусную терапию (витамины В6, С, Е ), назначают десенсибилизирующие средства, транквилизаторы, ИФ и его индукторы, озонотерапию, адаптогены (настойка элеутерококка, китайского лимонника), синтетические иммуномодуляторы (декарис, пентоксил, метилурацил, ликопид ) и др. Ликопид усиливает цитотоксические свойства макрофагов (возможна моноиммунотерапия).

Лечение беременных и детей.

Во време беременности видимые кондиломы часто рецидивируют, имеют тенденцию к разрастанию и становятся рыхлыми. Лечение беременных желательно проводить на ранних сроках беременности (только физические деструктивные методы – криотерапию, СО2-лазер). Цитотоксические препараты противопоказаны. Так же лечат и детей.

ВПЧ 6 и 11 могут вызвать ларенгиальный папилломатоз у детей. Путь передачи инфекции :трансплацентарный, контактный – при прохождении по родовому каналу, постнатальный. Описаны случаи ларингеального папилломатоза у детей, рожденных с помощью кесарева сечения.

Таким образом, к диагностике и лечению заболеваний, обусловленных ПВЧ, следует подходить комплексно, совместно с лечением сопутствующих состояний (дефицит лактобацилл, избыток условно-патогенной микрофлоры, обсемененность дрожжеподобными грибами, инфицированность микроорганизмами, передающимися половым путем (хламидиями, микоплазмами, вирусом простого герпеса 2-го типа). Обязательными являются обследование и лечение обоих партнеров, цитологический и кольпоскопический скрининг и использование барьерных методов контрацепции как минимум в течение 6 мес после окончания терапии.

Прогноз.

Те женщины, у которых длительно персистирует впч в шейке матки, по сравнению с теми, у которых нет этого вируса, находятся под 65-кратным риском развития рака шейки матки. Риск еще выше (130-кратный) у женщин старше 30 лет, если они инфицированы типами впч высокого онкогенного риска (16, 18). Сообщается о значительно худшем прогнозе в случаях, позитивных по ВПЧ типа 18 (низко-дифференцировка, быстрое течение).

При клинически установленном раке шейки матки впч современными методами исследования обнаруживается во всех случаях. Озлокачествление плоских кондилом без атипии происходит в 5% случаев в течение 60 мес.

Рекомендуется ежегодный гистологический скрининг.

Факторы риска, увеличивающие частоту онко-заболеваний: стероидные половые гормоны, число родов более 3, длительное применение оральных контрацептивов (более 10 лет), курение. Одного только инфицирования вирусом папилломы недостаточно для индукции опухолевого роста, и указывают на роль кофакторов в ВПЧ-зависимом канцерогенезе. Таким образом, ифекция вирусом папилломы является необходимым, но не решающим фактором развития злокачественного процесса, в процессы иммортализации и трансформации вовлечены клеточные факторы, участвующие в регуляции клеточного цикла и дифференцировки клеток

Профилактика.

Раннее выявление и лечение больных и их половых партнеров.

Использованные материалы.

1. М.А. Башмакова, А.М. Савичева. ВПЧ и их роль в образовании опухолей. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд. НГМА, 1999. – 16с.: илл.
2. О.В.Сахарова, М.И.Нечушкин. Роль впч в патогенезе ршм,1999. – <http://www.rosoncoweb.ru>

3. С.И. Роговская, В.Н. Прилепская Кондиломы гениталий, обусловленные папилломавирусной инфекцией, 1999. – http: //www.neuro.net

4. В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М.: МИА, 1999.-592с., илл..

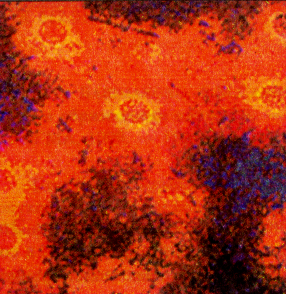
5. Н.З. Яговдик и др. Венерические болезни: справочник. Минск, «Беларуская навука», 1998г. – 341с.

6.Н.Д. Ющук, Ю.Я.Венгеров. Заразные болезни человека: Справочник. – М.: Медицина, 1997. – 256с.

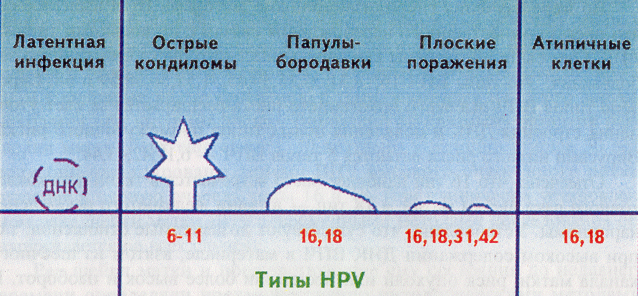
7. Ю.К. Скрипкин и др. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1997. – 464с., илл.

Приложение.

1. Вирионы папилломавируса.



2. Виды поражений, вызванных впч.



3. ПВЧ.

