

ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА И ЕГО РОЛЬ В ТРАНСФОРМАЦИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН

Левкова Е.А.¹, Пушкарь В.А.², Комолова А.В.

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра «Иммунология», Москва, e-mail: elenaalevkova@gmail.com;

²Российско-японский медицинский центр «Саико», Хабаровск

Рак шейки матки продолжает оставаться одной из важнейших проблем современной онкогинекологии. В статье представлен материал по возможной этиологической структуре неопластических процессов у женщин, в частности при аденомиозе и раке шейки матки. Актуальность данной проблемы обусловлена увеличением частоты предраковых заболеваний шейки матки, высокой контагиозностью вируса и тенденцией к росту частоты данного заболевания. Контаминация инфекциями семейства герпес является доминирующей в мире и достигает более 98%. Иммунитет к данному виду инфекций у человека нестерилен. Особенности филогенеза герпесвирусных инфекций обуславливают значительную частоту инфицирования людей. При соматическом благополучии, невысокой экзогенной и эндогенной нагрузках иммунная система работает в физиологическом режиме и удерживает герпесвирусы в латентной, неактивной, форме. Нарушения в работе иммунной системы всегда приводят к реактивации указанных инфекций. Нейро- и эпителиотропность герпесвирусных инфекций при обострении позволяет им распространяться по всему организму с учетом своей тропности, в том числе и в эпителий мочеполовой системы, частным примером является эпителий шейки матки у женщин. Нарушение клеточного деления инфицированной клетки приводит к процессу хронического воспаления, дисплазии с последующей трансформацией в рак шейки матки.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, патология шейки матки, матка, вирусная трансформация, дисплазия, аденомиоз, рак in situ, противовирусное лечение.

HERPES SIMPLE VIRUS AND ITS ROLE IN TRANSFORMATION AND CERVICAL CANCER IN WOMEN

Levkova E.A.¹, Pushkar V.A.², Komolova A.V.¹

¹RUDN University, Moscow, e-mail: elenaalevkova@gmail.com;

²Russian-Japanese Medical Center «Saiko», Khabarovsk

Cervical cancer continues to be one of the most important problems of modern oncogynecology. The article presents material on the possible etiological structure of neoplastic processes in women, in particular in adenomyosis and cervical cancer. The urgency of this problem is due to the increase in the frequency of precancerous diseases of the cervix, the high contagiousness of the virus and the tendency to increase the frequency of this disease. Contamination with infections of the herpes family is dominant in the world and reaches more than 98%. Immunity to this type of infection in humans is non-sterile. Features of the phylogenesis of herpes virus infections allow infecting people with a significant frequency. With somatic well-being, low exogenous and endogenous loads, the immune system works in a physiological mode and keeps herpes viruses in a latent, inactive form. Disturbances in the functioning of the immune system always lead to the reactivation of these infections. Neuro- and epitheliotropism of herpesvirus infections, during exacerbation, allows them to spread throughout the body, taking into account their tropism. including in the epithelium of the genitourinary system, a particular example is the epithelium of the cervix in women. Violation of cell division of the infected cell leads to the process of chronic inflammation, dysplasia, followed by transformation into cervical cancer.

Keywords: herpes simplex virus, pathology of the cervix, uterus, viral transformation, dysplasia, adenomyosis, cancer in situ, antiviral treatment.

Из-за повсеместного распространения инфекций семейства герпеса, в частности вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го, 2-го типа, произошло снижение внимания к этим агрессивным инфекционным агентам [1]. Игнорирование значения ВПГ 2-го типа в этиологии неопластических

процессов привело к отсутствию превентивных мероприятий по вторичной профилактике и этиологическим видам лечения на начальных этапах дисплазий у женщин [2, 3].

Начиная с 1970–1980 годов проводились исследования, доказывающие значимость ВПГ 2-го типа в развитии аденомиоза и неопластических процессов шейки матки у женщин.

При тяжелых формах дисплазий и раке шейки матки (РШМ) частота нахождения антител к Herpes simplex virus-2 (HSV-2) и величина их титра были значительно выше референсных значений. В проспективных исследованиях показано, что среди женщин, у которых имелся высокий титр антител к HSV-2, в дальнейшем в 10–23,7% случаев развилась тяжелая степень дисплазии (H-SIL), то есть в 10–12 раз чаще, чем в контрольных группах [4], что коррелирует с исследованиями 2012 года, проведенными коллективом авторов Н.В. Вознесенской и иными, и продемонстрировано доминирование вирусной этиологии в реализации диспластических процессов шейки матки, аденомиоза и кофакторной роли инфекций семейства герпеса [5, 6].

Цель исследования – изучение частоты встречаемости ВПГ 2-го типа у женщин с неопластическими процессами (доброкачественными и злокачественными) шейки матки с возможностью их профилактики и лечения.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились в проспективном режиме. На 02.2022 года количество женщин с неопластическими процессами (аденомиоз, дисплазии различной степени тяжести шейки матки, РШМ) составило 173 человека, из них доброкачественные изменения зафиксированы у 112 женщин – дисплазии тяжелой степени (H-SIL) и злокачественные новообразования (РШМ) у 61 женщины. От всех пациенток было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Характеристика выборки. Средний возраст женщин $35,2 \pm 4,2$ года. Паритет $2,5 \pm 0,85$, отягощенный акушерский анамнез (ОАА) был у 80%, из них 30% (n=52) женщин страдали эндометриозом шейки матки, аденомиозом; у 46,82% (n=81) выявлены дисплазии шейки тяжелой степени (H-SIL) и РШМ. На момент обращения 59,53% (n=103) женщин с доброкачественными изменениями (ДИ) имели нарушения менструального цикла, 35,8% (n=62) с дисплазией легкой степени (L-SIL), у которых по данным гистологических исследований выявлены признаки лимфоплазмозитарного цервицита, ассоциированного не с вирусом папилломы человека (ВПЧ), а с ВПГ инфекцией. Экстрагенитальные заболевания (соматический профиль) имели 31,21% женщин (n=54) с ДИ и 41,04% (n= 71) с РШМ.

Отдельно был выделен астеновегетативный синдром (АВС) (R53), который при патологии шейки матки и РШМ достигал у женщин 95,08% (n=58). У женщин с ДИ его частота составляла 83,92% (n=94).

Для оценки дисплазии и РШМ использовались критерии, предложенные в 1968 году R.M. Richar, классификация The Bethesda System (TBS), разработанная в 1988 году в городе Бетесда (США) (последние изменения в которую вносились в 2001 году), клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) 2022 года «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» [4], с применением традиционной и жидкостной цитологии, морфологической верификации биопсийного материала, с обследованием на ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), на герпесвирусную инфекцию, с использованием расширенной кольпоскопии (РКС), которая проводилась на аппарате Olimpus японского производителя.

Ультразвуковая (УЗИ) диагностика патологии шейки матки и аденомиоза осуществлялась на УЗИ-аппарате экспертного класса Aplio-500 (Toshiba), по показаниям проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости и малого таза.

Основой для анализа предраковых и опухолевых состояний шейки матки служила гистологическая классификация опухолей женского полового тракта Всемирной организации здравоохранения [7]. Диагностика и тактика ведения пациенток с эндометриозом осуществлялись согласно данным клинического исследования «ОРХИДЕЯ» и Клиническим рекомендациям МЗ РФ 2020 года.

В настоящей работе учитывались только маточные и внематочные формы аденомиоза (без особенностей приведенной классификации и степени тяжести), так как на протяжении последних лет частота эндометриоза тела матки (аденомиоза), органов малого таза, с вовлечением в процесс кишечника, ретроцервикального эндометриоза растет. Причиной эндометриоза в ряде случаев является также носительство ВПГ-2 инфекции.

Материалом для исследования служили биологические жидкости/субстраты: сыворотка крови, содержимое цервикального канала и полости матки. Исследования проводились молекулярно-биологическими методами: сиквенс-специфических праймеров – при проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) или гибридизация с мечеными олигонуклеотидными зондами – после окончания ПЦР. При этом из герпесвирусных инфекций оценивался только ВПГ 2-го типа. При комплексной программе обследования учитывались результаты иммуноферментного анализа (ИФА) с определением концентрации специфических антител (иммуноглобулинов класса G и M –IgG и IgM) и их оценки в динамике с учетом периода

полураспада IgG при серопозитивности обследуемого контингента [7]. При этом в клинических рекомендациях 2023 года («Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция») нет указаний на тестирование женщин с различными формами ДИ на ВПГ 2-го типа.

При статистическом анализе результатов исследования использовались стандартные методы вычисления средних величин, отклонений, а также оценки достоверности различий по Фишеру–Стьюденту, описанные в специальных руководствах. Различия средних величин принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. В клиническом профиле пациенток обращает на себя внимание молодой, трудоспособный возраст, укладывающийся в диапазон 31–39,4 года, с преобладанием нарушений менструального цикла у женщин с ДИ и значительной частотой в 2 группах астеновегетативного синдрома, достигающего в группе РШМ 100% (n=61). Именно ABC на донозологическом уровне позволяет заподозрить синдром хронической усталости, который вызывают нейротропные инфекции, первую очередь – инфекции семейства герпеса, к которым относится и ВПГ 2-го типа.

ИФА как скрининговый, сплошной метод обследования продемонстрировал 100%-ную контаминацию женщин как с ДИ, так и с предраком и РШМ. При этом, несмотря на значительную мутационную активность (третье место после вирусов иммунодефицита (ВИЧ), гриппа и гепатита С), IgM определялись только у 11,47% (n=7) женщин с предраком и РШМ и у 3,57% женщин с ДИ (n=4). По изменению концентрации специфических IgG (полуколичественное определение) были сформированы группы сравнения. Стоит отметить, что определение специфических антител может осуществляться и количественными методами (учет коэффициента позитивности или в условных единицах), что не меняет сути: значительное превышение нормативных значений – существенные отличия от референсных значений (табл. 1).

Таблица 1

Изменения титра специфических антител IgG в зависимости от степени дисплазии

Дисплазия (степени тяжести)	Уровень IgG (ИФА)
I	1:1600
II	1:3200
III	1:6400
Рак in situ	1:12800

ПЦР-исследования цервикального канала были положительными у 91,8% (n=56) женщин с РШМ и у 77,67% (n=87) женщин с ДИ. При исследовании содержимого полости матки (ПЦР) положительный результат был зафиксирован у 75,40% (n=46) женщин с дисплазией и РШМ и у 86,60% (n=97) женщин с ДИ. Данный факт не является диссонансным. Еще Л.А. Зильберт (1968) в своих опытах доказал, что выявление инфекционного агента (вирусов) возможно только на ранней стадии перерождения, в зрелых опухолях выявить его практически невозможно (цикл работ 1946, 1956, 1958). Со временем изменились методы выявления инфекций (появились более точные), но не изменилось соотношение (рис. 1). При предраковых заболеваниях частота выявления инфекционных агентов выше (ДИ), чем при наличии опухолевого процесса (РШМ).

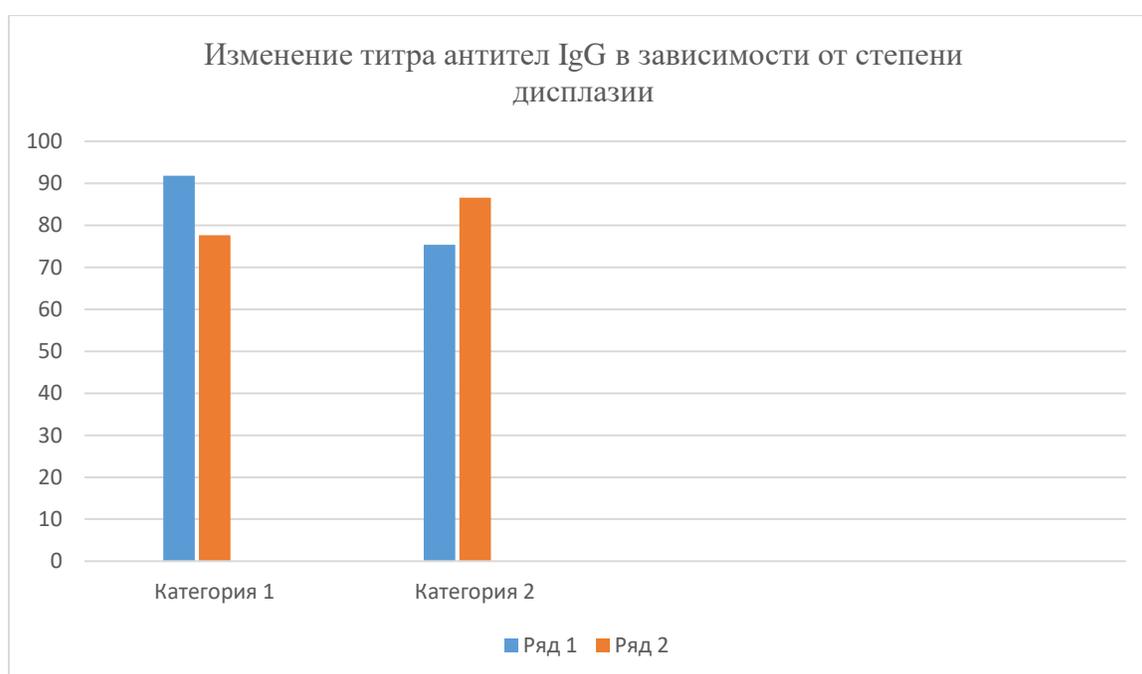


Рис. 1. Изменение титра специфических антител IgG в зависимости от степени дисплазии

Примечание:

Категория 1 – рак шейки матки; категория 2 – полость матки.

1-й ряд – ПЦР из цервикального канала

– рак шейки матки

– полость матки

2-й ряд – ПЦР из полости матки

– рак шейки матки

– полость матки

Необходимо отметить, что все женщины получали лечение при дисплазии и аденомиозе согласно клиническим рекомендациям по указанным нозологическим формам, хотя в клинических рекомендациях нет указания на этиологические обследования женщин (кроме

вируса папилломы человека), в том числе и на инфекции семейства герпеса, следовательно, и этиологические виды лечения (противовирусные) отсутствуют.

В наблюдение были включены пациентки, длительно получавшие противовирусную терапию, и женщины, которые по разным причинам (нежелание, мнение другого врача, цена препаратов, наличие побочных эффектов, а также отъезд с невозможностью регулярного наблюдения) такого лечения не получали.

К сожалению, именно эти причины, особенно отъезд пациенток, привели к прогрессированию патологического процесса с реализацией в тяжелые формы дисплазий (H-SIL, in situ, 1–2-й степени РШМ), тяжелых форм аденомиоза с вовлечением в процесс органов брюшной полости (рис. 2, 3).



Рис. 2. Трансформация эпителия шейки матки, у женщины 31 года с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией

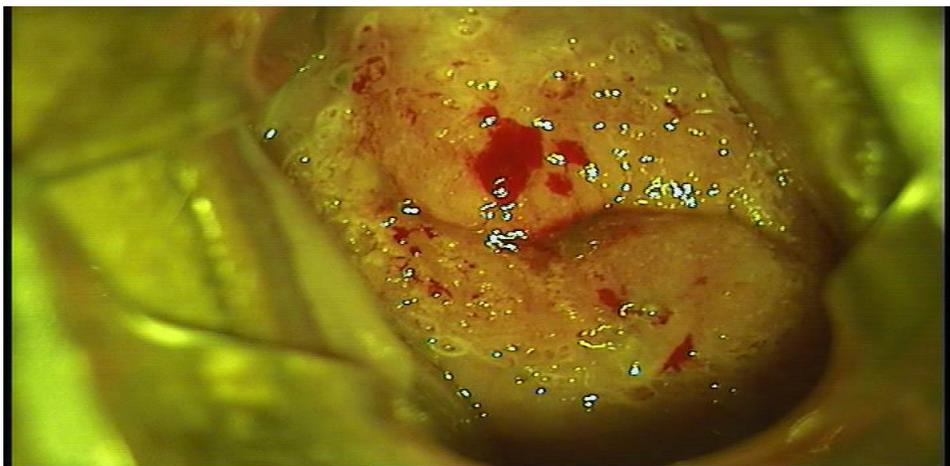


Рис. 3. Герпес и рак in situ у женщины 37 лет

По длительности противовирусного лечения (ПВЛ) были сформированы следующие группы:

I группа – женщины, которые получали ПВЛ до 3 месяцев, из них 45 с ДИ и 26 с РШМ;

II группа – женщины, которые получали ПВЛ более 6 месяцев, из которых 58 с ДИ и 31 с РШМ;

III группа – женщины, не получавшие ПВЛ: 9 с ДИ и 4 с РШМ.

В I группе пациенток (общее количество n=71) ИФА крови в 100% случаев выявлял специфические антитела к ВПГ 1-го, 2-го типов класса IgG, М определялся у 25,35% (n=18) женщин. Титр антител IgG был в диапазоне 1:6400. ПЦР на ВПГ 1-го, 2-го типы была положительной в 76,05% случаев (усредненное значение из цервикального канала и полости матки) n=54.

Через 3 месяца лечения частота серопозитивности не изменилась, IgM не определялись в подгруппах пациенток с ДИ и РШМ. Частота положительных ПЦР снизилась до 52,11% (n=37).

Срок возвращаемости пациенток на контрольный осмотр составил 6,5±1,2 месяца. В эти сроки 5,3–7,7 месяца, без ПВЛ, в 11,26% случаев появился IgM (n=8), ПЦР-положительные результаты увеличились с 52,11% (после лечения, n=37) до 77,46% (вне лечения, n=55).

В эти же сроки произошло утяжеление аденомиоза на +11,11% случаев (n=5), тяжелых форм дисплазии – на 31 (11%) случай (n=14) и РШМ в 11,53% случаев (n=3).

Во II группе тяжелых форм аденомиоза в динамике лечения не зафиксировано. У женщин с тяжелыми формами дисплазии при лечении согласно протоколу в сочетании с ПВЛ не произошла трансформация в рак in situ. При ИФА крови определялась 100%-ная позитивность в данной группе, титр специфических антител в диапазоне 1:6400 – 1:12800, до лечения частота встречаемости IgM определялась в 6,74% (n=6) случаев, ПЦР – в 71,91% (n=64) случаев.

В процессе лечения через 6 месяцев IgM не определялся, положительные значения ПЦР были у 12,35% женщин (n=11). Противовирусное лечение было рекомендовано и продолжено до 12 месяцев.

III группа женщин (не получавших ПВЛ) имела следующие характеристики. Клинически – нарастание симптомов астеновегетативного синдрома до 98%, утяжеление тяжести патологического процесса при сочетании с аденомиозом, с другими формами эндометриоза. Частота тяжелых форм дисплазий составила к срокам наблюдения 5,3–7,7 месяца 55,5% (n=5), исходы в РШМ были в 22,2% случаев (n=2). В ИФА крови титр специфических антител класса IgG был более 12800 в 84,61% (n=11) случаев, IgM определялся в 30,76% (n=4) случаев. ПЦР была положительной у трех пациенток (27,07%).

Выводы

1. Таким образом, проводимые исследования демонстрируют значительную частоту инфицирования ВПГ 2-го типа у женщин с дисплазией, достигающую 100%.
2. Обострение герпеса (появление специфических антител класса М) чаще ассоциируется с более тяжелыми формами дисплазии.
3. При РШМ все женщины были серопозитивные, со значительной частотой обострения генитального герпеса.
4. Полученные результаты (носят проспективный характер) уже на начальных этапах наглядно демонстрируют необходимость дополнительного изменения клинических рекомендаций, с расширением в этиологической составляющей, для выявления факторов реализации патологических процессов у женщин с ДИ и РШМ, помимо их ассоциации с ВПЧ ВКР 16-го, 18-го типов и ВПГ 2-го типа.
5. При выявлении инфекций семейства герпес – ВПГ 2-го типа (сочетанная диагностика ИФА крови + ПЦР) обязательно назначение противовирусного лечения на срок не менее 6 месяцев.

Список литературы

1. Левкова Е.А., Пушкарь В.А., Гребеняк О.А., Савин С.З. Иммуногенетические критерии развития инфекционно-ассоциированных форм рака шейки матки // Вестник Российского университета дружбы народов. 2018. Т. 22. № 2. С. 218-225.
2. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Котельникова А.В. Современные аспекты тактики при генитальной герпес-вирусной инфекции: обзор литературы // Gynecology. 2018. Vol. 20. № 2. С. 67-73.
3. Линде В.А., Резник М.В., Тарасенкова В.А., Садыхова Э.Э. Современные представления об аденомиозе // Вестник Ивановской медицинской академии. 2018. Т. 23, № 3. С. 36-39.
4. Vercellini P., Consonni D., Barbara G., Buggio L., Frattoruolo M.P, Somigliana E. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis // Reproductive Biomedicine. 2014. Vol. 28, № 6. P. 704-713.
5. Marinho-Dias J., Sousa H. Cytomegalovirus infection and cervical cancer: from past doubts to present questions // Revista Científica da Ordem dos Médicos. 2013. Vol. 26 (2). P. 154-160.
6. Dietmar H., Peter W., Andreas S., Omar S., Radek C., Peter O. Efficacy of the revised Enzian classification: a retrospective analysis. Does the revised Enzian classification solve the problem of

duplicate classification in rASRM and Enzian // Arch. Gynecol. Obstet. 2013. Vol. 287, № 5. P. 941-945.

7. Клинические рекомендации «Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция». Разраб.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российское общество акушеров-гинекологов. М.: Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов, 2023. 48 с.