

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКУ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (Обзор литературы) Булавенко О.В.

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Более 90 % населения Земли являются носителями вируса *papilloma*. Однако проявляется папилломавирус человека вовсе не у всех его носителей. Человек может всю жизнь не подозревать о том, что является носителем вируса ВПЧ, но передавать его половым партнерам или «по наследству» своим детям [6].

Нобелевская премия 2008 года в области медицины (вирусологии) присуждена немецкому специалисту Харальду Цур Хаузену за открытие роли папилломавируса в развитии рака шейки матки.

По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируют около 600 тыс. случаев рака шейки матки, и несмотря на проводимое лечение, 45-50 % больных от него умирают 95 % всех видов плоскоклеточного рака шейки матки содержат ДНК ВПЧ. Максимум заражения ПВИ наблюдается в 18-25-летнем возрасте и снижается после 30 лет, когда существенно возрастает частота дисплазий и рака шейки матки, пик которого приходится на 45 лет [2, 4].

Каждый день в Украине от рака шейки матки умирают 7 женщин. Каждую неделю в Украине от рака шейки матки умирает 50 женщин. В Украине заболеваемость раком шейки матки регистрируется 4680 новых случаев в год, а смертность составляет 2650 случаев в год.

Папилломавирус человека (HPV – *Human Papillomavirus*) это вирус из рода папилломавирусов, семейства паповавирусов. Геном вируса представлен двуспиральной, кольцевидно скрученной ДНК. В процессе репликационного цикла он экспрессирует от 8 до 10 белковых продуктов. За онкогенные свойства вируса ответственны онкобелки E-6 и E-7. Известно около 180 видов ВПЧ. Из них более 40 – могут вызвать поражение аногенитального тракта [7].

Папилломавирусы являются антропонозными возбудителями – то есть передача их возможна только от человека к человеку.

Отмечаются следующие пути инфицирования: половой путь заражения (включая орально-генитальные контакты и анальный секс); контактно-бытовой путь заражения (бородавки) при условии микроповреждений кожи; вертикальный путь (аспирация вагинального содержимого, длительное персистирование инфекции в клетках слизистой оболочки рта ребенка, что является причиной рецидивирующего респираторного папилломатоза гортани (РРП); трансплацентарный путь; медперсонал может инфицироваться ВПЧ во время лазерной деструкции генитальных бородавок, вдыхая образующийся дым [9].

Факторами риска может быть контакт с половым партнером – носителем папилломавирусной инфекции. Наличие других заболеваний, передаваемых половым путем (гонорея, сифилис, генитальный герпес, хламидиоз, уреаплазма, микоплазмоз, трихомониаз и др.). Нарушение нормальной микрофлоры влагалища и кишечника. Снижение иммунитета (в результате хронического стресса, переохлаждения, переутомления, авитаминоза, злоупотребление алкоголем и т.д.). Раннее начало сексуальных отношений, беспорядочная половая жизнь, небрежность при использовании барьерной контрацепции (презервативов) с новым партнером. Гормональные нарушения и беременность.

Идентифицированы следующие типы папилломавирусов.

Неонкогенные папилломавирусы (HPV 1, 2, 3, 5):

- вульгарные бородавки (Common warts) – вызываются папилломавирусом 2 типа (HPV 2). Путь заражения контактно-бытовой, преимущественно в детском и подростковом возрасте. Представляют собой эпидермально-дермальные папулы (узелки) серовато-бурого цвета с характерной «бородавчатой» поверхностью (сосочковые разрастания с ороговением). Локализация: тыльная поверхность кистей и пальцев рук;

- плоские бородавки (Plane warts) вызываются папилломавирусом 3 и 5 типа (HPV 3, 5), представляют собой узелки до 3 мм в диаметре с плоской поверхностью. Локализация: тыл кистей и лицо. Часто появляются в подростковом возрасте, поэтому получили название «юношеские». В большинстве случаев происходит самоизлечение;

- подошвенные бородавки (Plantare warts) вызываются папилломавирусом 1 типа (HPV 1). Возникают на местах давления обувью. Представляют собой утолщение рогового слоя величиной 5-10 мм, неправильной формы, при надавливании болезненны.

Онкогенные папилломавирусы низкого онкогенного риска (в основном HPV 6, 11, 42, 43, 44):

- остроконечные кондиломы (*Condylomata acuminata*) вызываются папилломавирусом (HPV 6, 11) типа. Путь передачи – половой. Представляют собой образования тестостовой консистенции, имеющие дольчатое строение, по форме напоминающие «петушиный гребень» или «цветную капушту» и расположены на узком основании («ножке»). Локализация у мужчин – крайняя плоть, венечная борозда головки полового члена, у женщин – преддверие

влагалища, малые и большие половые губы, область заднего прохода;

- кератотические бородавки имеют роговой вид, часто напоминают цветную капусту или себорейный кератоз; обычно располагаются на сухой коже (ствол полового члена, мошонка, половые губы);

- папулезные бородавки имеют куполообразную форму диаметром 1-4 мм, гладкую поверхность (менее роговую, чем кератотические), цвет сырого мяса, располагаются на полностью ороговевшем эпителии;

- гигантская кондилома Бушке-Левенштейна гигантские кондиломы, развивающиеся у больных со сниженным клеточным иммунитетом или при беременности;

- эндоуретральные кондиломы локализуются в уретре, часто сочетаются с обычными кондиломами. В основном встречаются у мужчин;

- кондиломы шейки матки;

- ларингеальный папилломатоз. Заражение происходит в родах, при орально-генитальных контактах. Заболевают дети в возрасте 5 лет и младенцы. Основные симптомы – осиплость голоса и затруднение глотания.

Онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68) – неоплазии.

Попав в организм, вирусы папиллом инфицируют базальный слой эпителия (зона перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий). В зараженной клетке вирус существует в двух формах: эписомальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной формой и интрасомальной – интегрированной (встраиваясь в геном клетки) – которую определяют как злокачественную форму паразитирования вируса [7].

Выделяют следующие этапы инфекционного процесса: первичная ИППП, персистенция генома вируса в эписомальной форме с продукцией вирусных частиц, поликлональная интеграция вирусной ДНК в клеточный геном, индукция мутаций в клеточной ДНК, вызывающая нестабильность генома, селекция клона клеток с мутантной ДНК, содержащей интегрированную вирусную ДНК, активное размножение данного клона клеток и рост опухоли [10].

Различают следующие формы ВПИ:

- клиническая к которой относятся генитальные бородавки (остроконечные, плоские или эндофитные кондиломы);

- субклиническая, при которой отмечают различные морфологические изменения плоского эпителия без наружных разрастаний. Изменения эпителия обнаруживаются при кольпоскопическом и микроскопическом исследованиях ткани;

- латентная – течение которой характеризуется бессимптомным ВПЧ-носительством. Диагностировать носительство возможно с помощью молекулярно-биологических методов, без

каких-либо клинических проявлений.

Требует особого внимания персистенция папилломавируса в организме (или латентное течение). В таком случае вирус существует в эписомальной форме, не вызывая патологических изменений в клетках. Клинических проявлений нет, определить его существование возможно только методом ПЦР.

Папилломавирус существую в эписомальной форме приводит к усиленному размножению клеток базального слоя, что ведет к появлению разрастаний, которые клинически определяются как бородавки или папилломы на коже лица, конечностей, половых органов. Вирус определяется методом ПЦР, ИФА, при гистологическом исследовании выражены явления гиперкератоза.

При дисплазии (неоплазии) – вирус существует в интегрированной форме, при этом происходят изменения в структуре клетки, получившие название койлоцитоз, который возникает в поверхностных слоях эпителия. Поражения локализуются в так называемой переходной зоне трансформации шейки матки. Выявляется при гистологическом (цитологическом) обследовании и при кольпоскопии.

В случае карциномы – вирус существует в интегрированной форме, при этом появляются измененные «атипичные» клетки, свидетельствующие о злокачественности процесса (инвазивная опухоль). Выявляется при кольпоскопии и гистологическом (цитологическом) исследовании.

От момента инфицирования до момента появления клинических проявлений проходит от 3 недель до 2-10 лет, но весь "скрытый период" человек является источником инфекции [5].

Клинические проявления у детей характеризуется латентным течением инфекции (клинических проявлений нет). Кожные бородавки появляются в 4-20 % детей школьного возраста и в 71 % всех кожных заболеваний этого возраста. Рецидивирующий папилломатоз гортани, встречающийся у детей проявляется нарушением дыхания.

У мужчин также может протекать инфекция в латентной форме (клинических проявлений нет), с генитальными папилломами (15-30 лет), может наблюдаться внутриклеточная злокачественная неоплазма анальной области и полового члена, анальный рак, рак полового члена и рецидивирующий папилломатоз гортани.

Для формирования необратимой неоплазии необходимы активная экспрессия генов E-6 и E-7 вируса, снижение (меньше 2:1) соотношения физиологического (2-ОНЕ1) и канцерогенного (16а-ОНЕ1, стимулирующего клеточный рост) метаболитов эстрогенов, вызывающее дополнительный синтез белка E7 и индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения [8].

В данном вопросе важный момент – это диагностика ВПЧ. Используются классические

методы: кольпоскопический, цитологический методы, гистологическое исследование биоптатов. Современные методы исследования это молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция [ПЦР], Hybrid Capture) и определение онкобелка E-7.

При цитологическом исследовании мазок берется из экзоцервикса, зоны трансформации и цервикального канала (окраска по Папэнгейму или Папаниколау). Наличие клеток с койлоцитозом (обширной зоной просветления вокруг ядра). Обнаружение клеток с дискариозом (увеличенным темным пикнотическим ядром из поверхностных ороговевающих слоев многослойного плоского эпителия) свидетельствует о возможном наличии CIN (cervical intraepithelial neoplasia) [1].

Недостатками этого метода является то, что он позволяет диагностировать только клиническую и субклиническую формы инфекции и существует возможность ложноотрицательных результатов при наличии SIL высокой степени тяжести (в мазок попадают клетки поверхностно расположенные, а койлоциты могут наблюдаться в более глубоких слоях). Осложнить данный метод может непрофессионализм взятия мазка (только 6,5-18 % клеток попадают на стекло) и бактериальное загрязнение [3]. Поэтому все чаще поднимается вопрос о жидкостной тонкослойной цитологии (ЖЦ). Эта технология, позволяющая приготавливать монослойные цитологические мазки, что исключает негативные факторы, являющиеся причиной ложноотрицательных результатов. Это хороший метод для образцов, содержащих небольшое число клеток. Образцы хранятся в течение 2 лет. С одного жидкостного образца можно провести комбинированную диагностику – цитологию и ПЦР-тестирование на ВПЧ.

Следующий современный метод – это Digene-тест, который состоит в ДНК-гибридации в растворе с последующей сорбцией на полистероловой планшете. Технология исследования основана на феномене гибридации (связывания вирусной ДНК с РНК-зондом) и последующем захвате полученного гибрида моноклональными антителами на твердой фазе. Для исследования используются: соскоб эпителиальных клеток, полученный из цервикального канала, влагалища, уретры; предметное стекло с имеющимся материалом для цитологического исследования; ткани, полученные в результате биопсии. Проведение ВПЧ Digene-Теста вместе с цитологическим исследованием является «золотым стандартом» в диагностике папилломavirusного поражения шейки матки. Поскольку ВПЧ Digene-Тест определяет концентрации вируса, при которых происходит развитие онкологического процесса, то используя различные методы лечения можно предотвратить процесс развития неоплазии. Данный тест рекомендуется для скрининговых исследований у женщин старше 30 лет и в случаях неопределенного ре-

зультата PAP-теста. Если тест положительный у женщин моложе 30 лет при отсутствии признаков ПВИ необходимо повторное исследование через 9-12 мес. Если же тест положительный у женщин старше 30 лет – это свидетельствует о персистенции вируса. При наличии клинической картины (определенные изменения при кольпоскопии и цитологическом исследовании) – возможен высокий риск развития рака шейки матки. У женщин старше 30 лет в случае отрицательного теста необходимо повторное проведение через 1-3 года.

Также, определяется онкобелок E-7 в цервикальном материале методом иммуноферментного анализа. Измерение белка E-7 в цервикальных пробах позволяет определить стадии развития вирусной инфекции. Увеличение синтеза онкобелка E-7, означает, что интегративная фаза инфекционного процесса с очень низкой вероятностью спонтанной ремиссии. Уровень онкобелка E-7 достоверно коррелирует с агрессивностью зарождающегося опухолевого процесса и может рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак. Онкобелок E-7 является мощным иммуносупрессивным агентом, существенно снижающим эффективность интерферонотерапии, использующим индукторы интерферона и иммуномодуляторов [1].

Говоря о методах лечения ВПИ, хочется отметить то, что специфического лечения заболеваний, вызываемых ВПЧ, нет!!!

Из неспецифических вариантов лечения применяют деструктивные методы, такие как электротерапия, криотерапия, лазерная терапия, электрорадиохирургический метод, хирургический метод, химический метод.

Следующий вариант лечения – терапия интерферонами а также локальные и системные иммунные препараты. Используются и индукторы апоптоза.

Достижением последних лет было разработка специфических вакцин. В мире разработаны вакцины для предупреждения инфицирования наиболее опасными вирусами. На нашем рынке зарегистрированы 2 вакцины: Церварикс и Гардасил.

Церварикс – рекомбинантная вакцина, изготовленная из высокоочищенных вирусоподобных частиц основного белка оболочки ВПЧ 16 и 18 типов. Вакцина показана для предотвращения развития внутриэпителиальной неоплазии 2 и 3 стадии и рака шейки матки женщинам и девочкам старше 12 лет. Вводится внутримышечно в область дельтовидной мышцы. Введение в 0-й, 1-й и 6-й месяц.

Гардасил – четырехвалентная вакцина, в состав которой входят белки, похожие на белки, содержащиеся в ВПЧ 6-го, 11-го, 16-го, 18-го типов.

В препарат включены ВПЧ 6-го и 11-го типа, так как они вызывают в 90 % случаев кондиломы и ВПЧ 16-го, 18-го типов, которые вызывают до 80 % случаев рака шейки матки, до 40 % слу-

чаев рака влагалища, а у мужчин в 40 % случаев рак полового члена, ануса. Вакцинация инфицированного одним типом ВПЧ защищает от других трех типов вирусов. Предварительное обследование на инфицирование ВПЧ перед прививкой не требуется.

Рационально проводить вакцинацию до возникновения условий инфицирования (до начала сексуальной активности). Рекомендуемый для вакцинации возраст: для детей и подростков обоих полов – 9-17 лет, для молодых женщин – 18-26 лет. Показанием к вакцинации является профилактика рака шейки матки, рака вульвы, влагалища, а также наружных половых органов у мужчин, генитальных кондилом, предраковых состояний, папилломатоза гортани. Иммунизация проводится трехкратно. Основная схема: 0-2-6 месяцев. Введение внутримышечное. Можно

применять в один день с вакциной против гепатита В (рекомбинантной). Ускоренная: 0-1-3 месяца. Вакцина высокоэффективна, иммунитет вырабатывается у 95-100 % привитых [4].

Противопоказаниями к вакцинации являются временные: острое и хроническое заболевание в стадии обострения и постоянные: тяжелые аллергические реакции на компоненты вакцины (дрожжи, алюминий) или предшествующую дозу. Рекомендуется воздержаться от беременности во время курса прививок.

Таким образом специфического лечения заболеваний, вызванных ВПЧ не существует. Профилактическую вакцинацию рекомендуется начинать у девочек и мальчиков до начала половой жизни. Вакцинация инфицированного одним типом ВПЧ защищает от других трех типов вирусов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Бутов Ю.С.** Роль топической интерферонотерапии в комбинированном лечении кондиломатоза аногенитальной области / Ю.С. Бутов, Н.Н. Потекаев // Эффективн. фармакотер. в дерматовенерол. – 2010. – № 3. – С. 36-42.
2. **Прилепская В.Н.** Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени препаратом Генферон / В.Н. Прилепская, С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева [и др.] // Эффективн. фармакотер. в акуш. и гинекол. – 2008. – № 2. – С. 3-9.
3. **Уджуху В.Ю.** Опыт применения Генферона при лечении поражений аногенитальной области вирусом папилломы человека / В.Ю. Уджуху, А.А. Кубылинский, А.А. Тихомиров // Инфекционные болезни. – 2005. – № 3. – С. 1-3.
4. **Шперлинг Н.В.** Особенности применения индукторов интерферона у больных остроконечным кондиломатозом / Н.В. Шперлинг, А.И. Венгеровский, А.В. Зуев [и др.] // Казанский мед. журн. – 2008. – № 8. – С. 29-31.
5. **Bassemán J.G.** The epidemiology of human papillomavirus infection / J.G. Bassemán, L.A. Koutsky // Journal of Clinical Virology. – 2005. – Vol. 32, № 1. – P. 16-24.
6. **Dasgupta J.** Structural Basis of Oligosaccharide Receptor Recognition by Human Papillomavirus / J. Dasgupta, M. Bienkowska-Haba, M.E. Ortega [et al.] // JBC Papers in press. – 2010 – P. 2617-2641.
7. **Doorbar J.** The papillomavirus life cycle / J. Doorbar // J. of Clin. Virol. – 2005. – Vol. 32. – P. 7-15.
8. **Heim K.** Antibodies to human papillomavirus 16 L1 virus-like particles as an independent prognostic marker in cervical cancer / K. Heim, A. Widschwendter, G. Pirschnner [et al.] // Am. J. Obstet. – 2002. – Vol. 186. – P. 705-711.
9. **Mariani L.** HPV vaccine: an overview of immune response, clinical protection, and new approaches for the future / L. Mariani, A. Venuti // J. Translation Medicine. – 2010. – Vol. 8. – P. 105-110.
10. **Meltzer S.** Green tea catechins for treatment of external genital warts / S. Meltzer, B.J. Monk, K.S. Tewari // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 200. – P. 1-7.

Булавенко О.В. Современный взгляд на диагностику и иммунопрофилактику ВПЧ-ассоциированных заболеваний // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 228-231.

Изложены современные взгляды на этиологию, патогенез, особенности клинического течения и диагностики вируса папилломы человека. Проанализированы данные, касающиеся иммунопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: папилломавирус человека, рак шейки матки, иммунопрофилактика.

Булавенко О.В. Сучасний погляд на діагностику та імунопрофілактику ВПЧ-асоційованих захворювань // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 228-231.

Висвітлені сучасні погляди на етіологію, патогенез, особливості клінічного перебігу та діагностики вірусу папіломи людини. Проаналізовані дані, які стосуються імунопрофілактики ВПЧ-асоційованих захворювань.

Ключові слова: папілома вірус людини, рак шийки матки, імунопрофілактика.

Bulavenko O.V. Modern view on diagnosis and prevention of immunization of HPV-associated diseases // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 228-231.

Present modern views on the etiology, pathogenesis, clinical features and diagnosis of human papillomavirus. Analysed data of immunization of HPV-associated diseases.

Key words: human papillomavirus, cervical cancer, immunization.

Надійшла 13.09.2012 р.
Рецензент: проф. В.І.Лузін