

## Современное состояние проблемы папилломавирусной инфекции

*Г. И. Мавлютова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева, К. А. Салахутдинова, Л. А. Юсупова*

Папилломавирусная инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ) весьма актуальная и распространенная проблема в медицине. ВПЧ впервые был открыт в середине 1900-х годов. А в 2008 г. Харальд цур Хаузен обнаружил онкогенные генотипы вируса, которые являлись главным фактором риска развития рака шейки матки [16]. На сегодняшний день ВПЧ-инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем (ИППП), которой инфицирована большая часть сексуально активного населения планеты. Пик инфицирования ВПЧ приходится на молодой возраст от 15 до 30 лет [10]. На сегодняшний день существует более 180 штаммов папилломавирусов, которые заражают человека. Из них выделяют три основные группы по степени онкогенного риска: неонкогенные (ВПЧ 1-го, 2-го, 3-го, 5-го типов), низкого онкогенного риска (в основном ВПЧ 6-го, 11-го, 42-го, 43-го, 44-го типов), высокого онкогенного риска (ВПЧ 16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 35-го, 39-го, 45-го, 51-го, 52-го, 56-го, 58-го, 59-го, 68-го, 73-го, 82-го типов). Органами-мишенями для вируса папилломы человека являются прежде всего кожные покровы и слизистые оболочки аногенитальной области и верхних дыхательных путей, реже — полости рта, пищевода, прямой кишки, бронхов и конъюнктивы глаз. Инкубационный период для ВПЧ-инфекции составляет от 3 недель до 9–12 месяцев. Путь заражения: ВПЧ передается главным образом половым путем (остроконечные кондиломы). Возможно также заражение контактно-бытовым. Инфицирование может происходить также путем аутоинокуляции (самозаражение) при депиляции, бритье, сильных расчесах кожи [12]. Новорожденные дети могут быть инфицированы во время прохождения по родовым путям матери, инфицированной ВПЧ (вертикальный путь заражения). У таких детей впоследствии может развиваться рецидивирующий респираторный папилломатоз. Папилломы гортани могут привести к обструкции дыхательных путей, что без хирургического вмешательства может привести к печальным последствиям [7].

Факторами риска развития ВПЧ-инфекции являются:

- раннее начало половой жизни;
- большое количество половых партнеров;
- сопутствующие ИППП;
- сниженный иммунитет;
- наличие вредных привычек (курение, алкоголь, наркотики).

Папилломавирусы поражают широкий спектр позвоночных и относятся к роду А семейства Papovaviridae. Геном вируса представлен двуцепочной молекулой ДНК и лишен оболочки. Капсид представляет собой двадцатигранник размером около 55 нм, состоящий из 72 капсомеров. ВПЧ не содержит липидов и инактивируется растворителями жиров. В процессе репликации вирус выделяет от 8 до 10 белков, синтез которых контролируют «ранние» и «поздние» гены. «Ранние» гены E-proteins, которые отвечают за регуляторные функции и размножение вируса, ответственны за злокачественное перерождение клеток, «поздние» L-proteins синтезируют белки, которые выполняют структурную функцию, формируют капсид вириона.

В настоящее время только для одного из них установлена ферментативная функция. Ранний белок E1 обладает функциями хеликазы и АТФазы. Хеликаза — фермент, который расплетает ДНК и является мишенью для химиотерапевтических препаратов. Несмотря на простую организацию генома ВПЧ представляет собой особую опасность, которая выражена в его онкогенных свойствах. ВПЧ способен существовать как в свободной эписомальной, так и в интегрированной форме. При включении вирусной ДНК в ядерный материал клетки хозяина говорят об интеграции в клетку хозяина. Установлено, что именно интегрированная форма ВПЧ способна к злокачественной трансформации, так как вирусная ДНК осуществляет контроль над клеточным генетическим материалом, что необходимо для производства ВПЧ-кодированных белков.

Неинтегрированная инфекция является продуктивной инфекцией, так как в этом случае производятся неповрежденные вирусные частицы. В случае интеграции ДНК ВПЧ вирусные частицы не производятся, и это называется непродуктивной ВПЧ-инфекцией. Продуктивная инфекция приводит к образованию остроконечных кондилом, которые имеют очень низкую вероятность развития в предрак или рак, а непродуктивные плоские кондиломы, которые обычно не видны невооруженным глазом, являются намного более опасным поражением [10]. Вирус инфицирует только клетки базального слоя эпителия. При дифференцировке базальных клеток происходит репликация ДНК и экспрессия ранних белков и вируса. Зрелая вирусная частица образуется в ядре только на последней стадии дифференцировки эпителиальной клетки. В процессе генерации вируса геном ВПЧ образует от 8 до 10 белковых продуктов (L1, L2 кодируют структурные белки вириона, E1-E7 ранние вирусные гены, которые контролируют функции, необходимые для репродукции) [16].

Инфицирование эпителиальных клеток базального слоя эпителия происходит через микроповреждения (механические, бактериальные и др.). Для развития инфекционного процесса достаточно единичных вирусных частиц. Репликация вируса происходит только в клетках базального слоя, а в клетках других слоев эпидермиса

вирусные частицы лишь персистируют. Таким образом, клетки базального слоя являются постоянным источником инфицирования эпителиальных клеток, проходящих затем последовательные стадии дифференцировки с персистирующим и репликативно неактивным вирусом [10]. После инфицирования ВПЧ в клетках эпидермиса нарушается нормальный процесс дифференцировки, особенно это касается клеток шиповатого слоя. В них происходит клональная экспансия, трансформация и последующая малигнизация инфицированных ВПЧ клеток базального слоя, прошедших только первичную дифференцировку. Клетки шиповатого слоя эпидермиса при переходе в зернистый слой наиболее активно синтезируют вирусную ДНК, но уже только в роговом слое происходит активная сборка зрелых вирусных частиц, их выделение из клеток и почкование прямо на поверхности эпителия или эпидермиса. Контакт именно с этими участками и приводит к инфицированию. Иммунный ответ хозяина направлен на предотвращение клинической манифестной ВПЧ-инфекции [6]. Клеточный иммунитет оказывает блокирующее воздействие на персистенцию вируса и, в ряде случаев, способствует спонтанному регрессу поражений. Спонтанный регресс папилломатозных разрастаний может наступить через 6–8 мес.

Участие клеточного иммунитета в этом процессе подтверждает обнаружение большого количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов в инфильтрате регрессирующих кондилом [16].

По клиническим формам ВПЧ-инфекцию разделяют на:

- манифестную, которая наблюдается у лиц с транзиторным нарушением клеточного звена иммунитета (при беременности, ВИЧ-инфицированные);
- субклиническую у иммунокомпетентных лиц;
- латентную.

Латентная инфекция может перейти в манифестную благодаря сопутствующим факторам, таким как ИППП, курение, транзиторные иммунодефицитные состояния, гормональная контрацепция и т. д.

В большинстве случаев ВПЧ-инфекция не манифестирует и может протекать бессимптомно.

Манифестация генитальной ВПЧ-инфекции характеризуется остроконечными кондиломами. Субклиническую же форму можно выявить только при проведении пробы с 3% уксусной кислотой. Картина представится в виде мелких плоских бородавок. Также субклиническая форма устанавливается на основании гистологии.

О латентной и бессимптомной инфекции можно говорить при отсутствии клинических и гистологических признаков инфекции при выявлении ДНК ВПЧ [10]. В 90% случаев при генитальном кондиломатозе можно говорить об заражении, вызванном ВПЧ 6-го и 11-го типов. Остроконечные кондиломы с экзофитным ростом являются классической формой и представляют собой небольшие сосочковые разрастания, по цвету не отличающиеся от нормальной кожи или слизистой оболочки. Со временем разрастания становятся значительной величины, напоминая по внешнему виду цветную капусту или петушиный гребень [4].

Между сосочковыми разрастаниями скапливается экссудат, поверхность становится влажной, появляется блеск, болезненность, неприятный запах, могут возникать мацерации. Сосочки состоят из рыхлой соединительной ткани. Наблюдается отечность и выраженная воспалительная инфильтрация. В каждой активно растущей папилломе просматриваются центрально расположенные кровеносные сосуды, что отличает ее от регрессирующей сглаженной, покрытой утолщенным эпителием. Сосочки покрыты утолщенным многослойным плоским эпителием, с признаками паракератоза, акантоза и гиперплазией клеток базального слоя [3]. Остроконечные кондиломы локализуются чаще всего в местах трения и травматизации при половом контакте.

У женщин поражается уздечка половых губ, большие и малые половые губы, клитор, уретра, лобок, промежность, перианальная область, преддверие и вход во влагалище, девственная плева, влагалище, шейка матки. В уретре кондиломы располагаются кольцеобразно, главным образом в области наружного отверстия уретры. Такая локализация поражения у женщин встречается в 4–8% случаев [11]. Более глубокое поражение мочеиспускательного канала сопровождается симптомами упорно протекающего уретрита. Больные жалуются на неприятные чувства дискомфорта или жжения при мочеиспускании, боль внизу живота и в области наружных половых органов.

Особенно быстрый рост остроконечных кондилом наблюдается у беременных, что обусловлено наличием физиологического иммунодефицита. Во время беременности кондиломы могут быть васкуляризованными и, быстро увеличиваясь, закрывать половые пути. После родов этот процесс может разрешаться самопроизвольно. В аногенитальной области образования большого размера могут служить причиной обструктивных и геморрагических осложнений во время родов. Гигантские остроконечные кондиломы могут полностью разрушать ткани. Такие кондиломы нередко изъязвляются, происходит присоединение вторичной инфекции, возникает перифокальное воспаление, сопровождающееся болями, зудом, патологическим отделяемым и неприятным запахом. Перинатальное заражение ВПЧ-инфекцией может привести к возникновению ларингеального и генитального папилломатоза у детей [7].

Папилломатоз гортани является редким, но тяжелым проявлением ВПЧ-инфекции, потенциально угрожающим

жизни. Им страдают как новорожденные, так и дети старшего возраста и взрослые. Ювенильный папилломатоз гортани — заболевание, чаще всего обусловленное вертикальной передачей ВПЧ из группы низкого онкогенного риска — 6-го или 11-го типа. Местная гиперплазия эпителия может быть обусловлена 13-м, 32-м, 16-м типами ВПЧ. Папилломатоз гортани представляет собой самую частую опухоль гортани у детей. Пик его приходится на возраст от 2 до 5 лет, а также на молодой возраст. Папилломы развиваются в верхней части дыхательного тракта, обычно в гортани и на поверхности голосовых складок и могут приводить к обструкции дыхательных путей. Чаще всего используемый в этом случае метод лечения — лазерное удаление папиллом под общей анестезией — обычно не предотвращает рецидива, развитие которого сопровождается распространением инфекции в нижние отделы дыхательных путей. Местная гиперплазия эпителия может явиться первым этапом развития плоскоклеточной карциномы [15].

У некоторых больных, особенно с нарушением клеточного звена иммунитета (иммуносупрессивная терапия, болезнь Ходжкина) или беременностью, развиваются очень крупные генитальные кондиломы Бушке–Левенштейна. Эта предраковая инвазивная и деструктурирующая опухоль обусловлена 6-м и 11-м типами ВПЧ.

ВПЧ-инфекция, вызванная высокоонкогенными типами вируса (16-й и 18-й типы, а также 31-й, 33-й, 39-й, 50-й, 59-й, 64-й, 68-й, 70-й), является этиологическим агентом предраковых состояний и рака аногенитальной области. Рак шейки матки развивается только в том случае, когда вирусу удается задержаться в организме на длительное время. У здоровых женщин для развития рака шейки матки вирусу потребуется 15–20 лет пребывания в организме. Процесс может протекать быстрее (за 5–10 лет) у женщин с нарушениями иммунной системы [10].

Диагностика папилломавирусной инфекции включает в себя несколько этапов:

- Осмотр кожи и слизистых оболочек в местах наиболее частого расположения остроконечных кондилом и бородавок. У женщин этот этап включает гинекологический осмотр шейки матки в зеркалах.
- Кольпоскопия — это метод более детального изучения шейки матки, который осуществляется с помощью аппарата (кольпоскопа), увеличивающего изображение в 30 раз. С помощью кольпоскопа врач осматривает поверхность шейки матки, а также производит некоторые диагностические тесты (например, тест с уксусной кислотой, тест с раствором люголя помогают врачу увидеть зоны поражения вирусом).
- Цитологическое исследование шейки матки (цитология, Пап-тест) — это метод исследования шейки матки, который рекомендуется периодически проходить всем женщинам. Этот метод заключается в изучении соскоба, взятого со слизистой оболочки шейки матки и цервикального канала под микроскопом. Если имеется папилломавирусная инфекция, то клетки шейки матки приобретают особенный вид, который позволяет заподозрить наличие ВПЧ. Кроме того, цитологическое исследование помогает выявить начальные стадии рака шейки матки, которые еще не заметны невооруженным глазом.
- Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — это метод исследования, который позволяет определить ДНК ВПЧ в практически любом материале пораженного участка (соскоб из канала шейки матки, из уретры, с поверхности остроконечной кондиломы и др.).
- Биопсия шейки матки — это метод исследования тканей шейки матки, который с большой точностью позволяет установить наличие изменений в эпителии слизистой оболочки и выявить рак шейки матки на начальных стадиях.
- Микроскопическое исследование мазка выполняется для определения сопутствующих ИППП. Поскольку генитальная ВПЧ-инфекция передается половым путем, она, как и другие ИППП, часто бывает многоочаговой и ассоциированной с другими генитальными инфекциями. В настоящее время считается, что инфекции, сопутствующие папилломавирусной инфекции, оказывают влияние именно на ранних стадиях развития неопластического процесса [8].

Целью лечения является коррекция иммунного статуса, удаление кондиломатозных разрастаний, предупреждение развития осложнений и малигнизации образований, а также улучшение качества жизни пациента [13]. Сочетание с другими ИППП значительно усугубляет течение аногенитальной папилломавирусной инфекции и способствует рецидивированию остроконечных кондилом. Адекватное лечение сопутствующих ИППП следует проводить перед деструкцией кондилом и обязательно на фоне приема иммунокорректирующих препаратов. Деструкция видимых проявлений ВПЧ-инфекции должна проводиться параллельно с иммуномодулирующей и противовирусной терапией [1].

Тактика лечения ВПЧ-инфекции должна быть индивидуальной. При лечении следует учитывать: возраст пациентов, иммунный статус, сопутствующую соматическую патологию, сопутствующие урогенитальные инфекции, локализацию патологического процесса, характер патологических изменений на шейке матки, предшествующую противовирусную терапию. Медикаментозное лечение включает в себя иммуномодуляцию и противовирусную терапию. Иммуномодулирующие препараты можно разделить на препараты системного и местного действия. Применяют интерфероны и их индукторы, синтетические иммуномодуляторы, иммуноглобулины. Эффективнее всего применять иммуномодулирующую терапию с деструктивным методом лечения.

Деструктивные методы лечения подразделяются на химические (трихлоруксусная кислота 80–90%, Солкодерм, Солковагин, Колломак, Ферезол и др.) и физические (плазменная коагуляция, электрохирургические методы, лазеротерапия, радиоволновая терапия, криотерапия). Удаление тканей лучом лазера вызывает минимальное

поражение окружающих тканей. Преимущества лазерного излучения заключаются в том, что невидимый луч не затемняет поля зрения, давая возможность постоянного зрительного контроля за местом разъединения тканей в момент их иссечения; отсутствие контакта рабочих частей аппарата с тканями организма и рассечение их без механического давления делают операцию малотравматичной. Травма окружающих тканей при этом минимальна, а заживление раны протекает без выраженной воспалительной реакции. Легкость, безопасность и эффективность применения хирургического лазера свидетельствуют о возможности применения хирургического лазера не только в стационаре, но и в амбулаторной практике.

Методом выбора у подростков, беременных, а также при цервикальной внутриэпителиальной неоплазии является лазеротерапия. Помимо общей иммунокорректирующей терапии после удаления папилломатозных разрастаний необходимо местное применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов [14].

Сочетание деструктивных методов лечения с грамотной индивидуально подобранной иммуномодулирующей и противовирусной терапией позволяет добиться хорошего результата в лечении.

Учитывая возможность рецидивирования остроконечных кондилом у иммуносупрессивных лиц, следует рекомендовать динамическое наблюдение в течение 1–2 лет с контролем иммунного статуса пациенток, проведением расширенной кольпоскопии и цитологических исследований, ДНК-типирования вирусов с помощью ПЦР [9].

В качестве профилактики для девочек-подростков старше 10 лет до первого полового контакта можно проводить трехэтапную вакцинацию от ВПЧ. Доказана эффективность вакцин в предотвращении предраковых образований на шейке матки. Вакцины надежны, содержат внешнюю оболочку вируса и не могут вызвать заражение. Вакцинация производится путем внутримышечной инъекции, двумя-тремя дозами в течение полугода.

Вакцинация в раннем возрасте рекомендуется по двум основным причинам:

- Для максимальной защиты против ВПЧ важно вакцинироваться до начала половой активности. ВПЧ можно заразиться при первом же половом акте.
- Иммуитет, вырабатывающийся после вакцинации, проведенной в раннем возрасте, прочнее по сравнению с иммуитетом, выработанным после получения вакцины в более позднем возрасте [12].

Вакцина эффективна как минимум в течение 15 лет, то есть с тех пор, как началось ее применение. Исследования указывают на наличие антител, защищающих от вируса, у женщин, вакцинированных 15 лет назад. Вакцины против ВПЧ не влияют на существующие инфекции и не лечат заболевания (такие как рак или бородавки), вызванные вирусом папилломы до получения вакцины.

Взрослые женщины должны проходить анализ на выявление рака шейки матки (Пап-тест), даже если они завершили серию вакцинаций против ВПЧ.

Женщинам, ведущим активную половую жизнь, обязательно не реже 1 раза в год посещать гинеколога, делать все рекомендуемые им тесты, позволяющие определить ВПЧ.

Следует использовать презервативы при половом контакте. Презерватив не дает 100% защиты, но может снизить риск инфицирования ВПЧ [7].

Таким образом, радикальной терапии папилломавируса не существует, отсутствуют методы, которые бы позволяли устранить вирус из организма человека полностью, а с целью предотвращения циркулирования вируса рекомендуется вакцинировать не только девочек, но и мальчиков. Персонализированный подход к ведению и лечению пациентов с ВПЧ-инфекцией позволит повысить качество жизни этих больных.

## Литература

1. Абрамовских О. С., Алехина К. А., Савочкина А. Ю., Пряхина К. Е. Микробный пейзаж репродуктивного тракта женщин с папилломавирусной инфекцией // Вестник Челябинского государственного университета. 2013. № 7. С. 46–47.
2. Вакцины против папилломавирусной инфекции человека // Документ по позиции ВОЗ. 2014. № 43. С. 465–492.
3. Волченко Н. Н., Борисова О. В. Диагностика злокачественных опухолей по серозным экссудатам. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 144 с.
4. Дмитриев Г. А., Биткина О. А. Папилломавирусная инфекция. М.: Медицинская книга, 2009. 76 с.
5. Доброхотова Ю. Э., Венедиктова М. Г., Саранцев А. Н., Морозова К. В., Суворова В. А. Современный подход к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне вируса папилломы человека с применением противовирусной терапии // Лечебное дело. 2016. № 4. С. 52–56.
6. Долгополова И. А. Папилломавирусная инфекция — клиника, диагностика, лечение // Педиатрическая фармакология. 2007. № 1. С. 56–61.
7. Качалина О. В. Выбор рациональной тактики ведения пациенток при ВПЧ-ассоциированном цервиците в репродуктивном возрасте // Медицинский альманах. 2012. № 5. С. 81–84.

8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с остроконечными кондиломами перианальной области и анального канала. М., 2013. 16 с.
9. Клинические рекомендации. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. М., 2017. 55 с.
10. Лоран О. Б., Синякова Л. А., Гундорова Л. В., Косов В. А., Косова И. В., Колбасов Д. Н. Вирусы: от бессимптомного носительства до онкологических заболеваний // Ученые записки Орловского государственного университета. 2015. № 4. С. 354–357.
11. Прилепская В. Н. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 384 с.
12. Роговская С. И. Распространенность папилломавирусной инфекции в России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 1. С. 25–33.
13. Роговская С. И., Ледина А. В., Ипастова И. Д. ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний // Status praesens. 2017. 16 с.
14. Сакаев Р. Ш., Бакиев И. М., Нигматзянов С. С., Суфияров И. Ф., Шайхинуров Р. Х. Применение лазера для оперативного лечения остроконечной кондиломы в амбулаторной практике // Медицинская наука и образование Урала. 2009. № 3. С. 170.
15. Стукань А. И., Бодня В. Н., Дулина Е. В., Леонов А. А., Александров В. И. Роль вируса папилломы человека в развитии рака ротоглотки // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 5. С. 154–157.
16. Шевелева А. С. Вирус папилломы человека как основной фактор возникновения рака шейки матки // Молодой ученый. 2016. № 30. С. 127–129.

---

**Л. А. Юсупова<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук, профессор

**Е. И. Юнусова**, кандидат медицинских наук

**З. Ш. Гараева**, кандидат медицинских наук

**Г. И. Мавлютова**, кандидат медицинских наук

**К. А. Салахутдинова**

**ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, Казань**

<sup>1</sup> Контактная информация: [yuluizadoc@hotmail.com](mailto:yuluizadoc@hotmail.com)

DOI: 10.26295/OS.2019.28.28.013

Современное состояние проблемы папилломавирусной инфекции/ Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова, К. А. Салахутдинова

Для цитирования: Лечащий врач № 7/2019; Номера страниц в выпуске: 64-67

Теги: папилломатоз, половая жизнь, кондиломы, диагностика