

ВІРУС ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ ТА ОНКОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОФІЛАКТИКУ

Рекута А.С.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: вірус папіломи людини, патогенез, асоційовані захворювання, вакцинація

Вступ. Вірус папіломи людини (ВПЛ) було відкрито німецьким ученим Харальдом цур Хаузенем у 1984 році. З того часу ВПЛ став одним із найпоширеніших вірусів на планеті. Хоча він був знайдений в організмі мавп, слонів, мишей, кролів, великої рогатої худоби, але випадків передачі збудника від тварини до людини не зафіксовано (окрім, так званих “бородавок м’ясників” – бородавки долонь, що зустрічаються у осіб, які працюють з м’ясом тварин, етіологічним чинником яких є ВПЛ 7 типу). Сьогодні інфікованість населення планети (за даними різних авторів) становить від 20 до 60% (близько 30 млн. людей інфікуються щорічно – дані Всесвітньої організації охорони здоров’я).

Отже, що собою являє вірус папіломи людини? Це ДНК-вмісний вірус сімейства Papovaviridae, що здатний інфікувати клітини плаского епітелію та проявляти там реплікативну активність; крім того, він був знайдений на шкірі, слизовій оболонці рота, кон’юнктиви, стравоходу, бронхів, прямої кишки та статевих органів (Ludike F. et al., 2001). Папіломавіруси – єдина група вірусів з доведеною здатністю індукувати утворення пухлин у людини в природних умовах. Відомо понад 120 типів вірусу (з яких вивчено близько 80), але нас цікавлять лише деякі з них, так як вони представляють клінічний інтерес. В таблиці 1 відображені захворювання, викликані різними типами ВПЛ (Sytjanen S., 2003, Bosch F. X. et al., 2002 з доповненнями)

Таким чином, на підставі здатності ВПЛ індукувати неопластичні процеси всі типи вірусу можна умовно розділити на 3 групи (Козлова В.І. та співавт., 2003):

1. ВПЛ низького онкологічного ризику (3, 6, 11, 13, 32, 34, 40-44, 51, 61, 72, 73).
2. ВПЛ середнього онкологічного ризику (30, 35, 45, 52, 53, 56, 58).
3. ВПЛ високого онкологічного ризику (16, 18, 31, 33, 39, 50, 59, 64, 68, 70).

Співвідношення захворюваності серед жінок та чоловіків становить 1,5 : 1.

Ступінь злоякісності ВПЛ залежить від властивостей ранніх генів. Генний поліморфізм ВПЛ та мутації деяких генів в організмі пацієнта можуть бути факторами схильності до злоякісного переродження клітин плаского епітелію. Ранні гени E6 і E7 – це онкопротеїни. Вони змінюють клітинний цикл, оскільки E6 зв’язується з білком p53, а E7 – з білком Rb (відповідають за супресію пухлинних клітин) і таким чином унеможливають протипухлинний при-

родній захист клітини. Міцність утвореного зв’язку, ступінь інактивації супресивних білків визначають вираженість подальшої трансформації клітини [1;4;13].

Ризик розвитку злоякісних процесів при наявності ВПЛ (Peter A. Gearhart et al., 2011) :

- шийка матки – 99,7%;
- анальна ділянка – 90%;
- вульва – 40%;
- піхва – 40%;
- ротова порожнина – 3%.

ВПЛ 16 і 80 типів спричинюють близько 70% випадків раку шийки матки. ВПЛ 6 і 11 типів – 90% випадків генітальних кондилом [17].

Час з моменту потрапляння ВПЛ до розвитку раку шийки матки становить близько 20 років [17;19].

Незважаючи на високий ступінь злоякісності, у 90 % випадків відбувається самостійна елімінація вірусу у період 6 міс. – 2 років з моменту зараження [2;6].

Отже, наявність вірусу в організмі не призводить до захворювання; цьому сприяють супутні фактори, такі як надмірне ультрафіолетове опромінення, вагітність, імунодефіцитні стани або прийом імуносупресивної терапії, паління, дефіцит фолієвої кислоти. Щодо ролі паління існують дослідження, що заперечують цей зв’язок. Доведено, що поєднання ВПЛ з цитомегаловірусом або вірусом простого герпесу типу II створюють умови для потенціювання високого ризику розвитку цервікального раку (Козлова В. І., 2000; Bosch F. et al., 2002) [1]. Дослідження, проведені у Британії із залученням близько 20 тис. жінок, виявили, що ранній початок статевого життя має пріоритетніше значення у розвитку раку шийки матки, ніж кількість статевих партнерів [8].

У більшості випадків інфікуванню підлягають сексуально активні люди молодого віку (45% інфікованих ВПЛ високого ступеня онкогенності становлять люди віком 20–24 років) [4;18].

Шляхи передачі ВПЛ :

- статевий (небезпечні контакти як з хворими, так і з вірусоносіями);
- трансплацентарний [16];
- під час проходження плоду через інфіковані родові шляхи жінки – близько у 33% новонароджених від інфікованих жінок вірус виявляється у аспірованій рідині із верхніх дихальних шляхів [16].

Розглядається питання щодо можливості інфікування медичного персоналу під час проведення різних маніпуляцій.

Захворювання, викликані різними типами вірусу папіломи людини

| Асоційовані захворювання | Тип ВПЛ |
|---|--|
| <i>Ураження шкіри</i> | |
| Бородавки долонь | 1, 2, 4, 63 |
| Бородавки ступнів | 3, 10, 27, 28, 38, 41, 49 |
| Меланома | 38 |
| <i>Позагенітальні ураження слизових оболонок</i> | |
| Респіраторний папіломатоз | 6, 11 |
| Плоскоклітинний рак легенів | 6, 11, 16, 18 |
| Папіломатоз гортані | 6, 11, 30 |
| Карцинома гортані | 16, 18 |
| Папілома верхньої – щелепного синуса | 57 |
| Кон'юнктивальні папіломи | 6, 11 |
| Карцинома кон'юнктиви | 16 |
| Гіперплазія епітелію ротової порожнини (Heck disease) | 13, 32 |
| Карцинома епітелію ротової порожнини | 16, 18 |
| Лейкоплакія епітелію ротової порожнини | 16, 18 |
| Плоскоклітинний рак стравоходу | 16, 18 |
| <i>Аногенітальні захворювання</i> | |
| Гострокінцеві конділоми | 6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54 |
| Гігантклітинні конділоми (Buschke-Lewenstein tumors) | 6, 11 |
| Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN) | 30, 34, 39, 40, 53, 57, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69 |
| CIN I – низького ступеня | 6, 11, 43 |
| CIN II – середнього ступеня | 31, 33, 35, 42, 44, 45, 51, 52 |
| CIN III – високого ступеня | 16, 18, 56, 58 |
| Карцинома вульви | 6, 11, 16, 18 |
| Карцинома піхви | 16 |
| Карцинома шийки матки | 16, 18, 31 |
| Злоякісні новоутворення анальної ділянки | 16, 31, 32, 33 |
| Карцинома статевого члена (erythroplasia of Queyrat) | 16 |
| 89,7 % аденокарцинома шийки матки | 16+18+45 |
| 94,1% аденокарцинома шийки матки | 16+18+33+45+59 |

ВПЛ може існувати в організмі людини у трьох формах:

1. латентна (безсимптомна) – немає морфологічних змін тканин, але вірус виявляється при лабораторних дослідженнях (полімеразна ланцюгова реакція);
2. субклінічна – супроводжується безсимптомними морфологічними змінами тканин. Проявляється у вигляді інтраепітеліальних неоплазій;
3. клінічна – значні морфологічні зміни тканин – конділоми, злоякісні новоутворення.

Діагностика ВПЛ:

1. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – виявлення ДНК ВПЛ у матеріалі (зішкрібок) з ендцервікса.
2. Digene-test – ДНК гібридизація. Визнаний 'золотим стандартом' у діагностиці ВПЛ. Високочутливий метод, що дозволяє виявляти фрагменти ДНК декількох різних типів ВПЛ з визначенням рівня онкогенності одночасно в одному зразку матеріалу. Додаткової чутливості методу надає використання антитіл до гібриду РНК-ДНК.
3. Виявлення анти – ВПЛ антитіл у крові.
4. Кольпоскопія – дозволяє оцінити ділянки зміненого епітелію шийки матки.
5. Пар-тест – цитологічне дослідження мазків з шийки матки за Папаніколу. Виявляють змінені епітеліальні

клітини – койлоцити. Вони являють собою збільшені в об'ємі клітини з пікнотичним ядром та зоною просвітлення навколо. Виявлення койлоцитів – патогномонічна ознака наявності папіломавірусної інфекції.

Лікування вимагають клінічні форми ВПЧ та важкі форми неоплазій (CIN). В інших випадках рекомендовано спостереження.

Вакцинація. Спроби створення вакцини почалися ще у 80-х роках минулого століття. Вперше профілактичну вакцинацію проти ВПЛ 18 і 16 типів було застосовано у 2006 році в США. З того часу постійно ведуться дослідження стосовно ефективності і безпечності її проведення. На даний час розроблено дві вакцини: церварікс (Cervarix®, GlaxoSmithKline) і гардасил (Gardasil®, Sanofi Pasteur MSD).

Гардасил – це квадрівалентна рекомбінантна вакцина проти ВПЛ, що містить у собі вірус-подібні частини ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів. Зареєстрована більше, ніж у 80 країнах світу.

Церварікс – це бівалентна рекомбінантна вакцина; складається з вірус-подібних частин ВПЛ типу 16 та 18. Зареєстрована у 35 країнах.

Вакцини не містять вірусний генетичний матеріал, а складаються з головних капсидних білків L1. Вони виготовляються генно-інженерним шляхом і не є інфекційними.

Вакцинація проводиться в три етапи за схемою 0–2 міс. – 6 міс.

Дані, проаналізовані протягом 5 років, показали, що пік титру антитіл спостерігається після третього введення вакцини (на сьомий місяць), надалі рівень знижується протягом 24 міс, стабілізується і утримується на певному рівні протягом всього періоду спостереження . Було встановлено, що рівень антитіл, досягнутий після вакцинації, оберненопропорційний віку [14]. Найвищий титр антитіл спостерігався у віковій групі 9–13 років, що дало підставу вважати вакцинацію у цьому віці найефективнішою.

Вакцинація як метод профілактики захворювання. Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, вакцинація вакцинами гардасил і церварікс рекомендована дівчаткам та молодим жінкам віком 9–25 років з метою запобігання розвитку CIN, раку шийки матки, передракових та злоякісних утворень вульви, піхви, анальної ділянки, розвитку генітальних кондилом. Суперечливим залишається питання щодо доцільності вакцинації після початку статевого життя.

Вакцинація хлопчиків та юнаків віком 9–26 років здійснюється вакциною гардасил з метою попередження розвитку генітальних кондилом, злоякісних новоутворень анальної ділянки та статевого члена, асоційованих з ВПЛ 6, 11, 16 і 18 типів.

Важливим є те, що вакцинація захищає від злоякісних новоутворень, викликаних тільки певними типами вірусу, і не захищає від інших.

Масштабні дослідження, проведені серед осіб жіночої статі віком 16–26 років, які не були інфіковані ВПЛ 6, 11, 16 і 18 типів (за даними ПЛР-діагностики) і не мали ознак морфологічних змін шийки матки (рар-тест), яким проведено курс вакцинації гардасилом, довели, що вакцинація запобігає розвитку генітальних кондилом у 99 % випадків, а раку шийки матки – у 95 %. Час спостереження – 3–5 років [3,7,9,15,17].

Результати вакцинації юнаків віком 16–26 років показали 90% ефективність щодо розвитку генітальних кондилом.

Було висунуто припущення, що одночасна вакцинація і дівчаток, і хлопчиків у віці до 13 років (до початку статевого життя) знизить ризик розвитку раку шийки матки у жінок в майбутньому [5,12]. Результати декількох досліджень не дають відповіді на це питання. Однак Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) ставить під сумнів можливість зниження ризику таким методом [6].

Вакцинація як метод лікування. Припущення, що вакцинація може використовуватися як метод лікування було спростоване після серії проведених досліджень. Першим було дослідження, проведене у Коста Ріці в 1995 році, в якому взяли участь 2100 жінок з підтвердженою латентною папіломавірусною інфекцією. Основна група отримала курс лікування вакциною Cervarix®, контрольна – вакциною проти вірусу гепатиту А. Аналіз результатів спостереження за пацієнтами протягом 1 року показав, що вірогідної різниці між рівнями елімінації вірусу у основній та контрольній групі немає (48,8 % у основній групі, 49,8% – у контрольній). Отже, вакцина є неефективною у якості терапії папілома вірусної інфекції [7]. Це було підтверджено і у подальших спостереженнях.

Однак вакцина буде ефективною у разі використання її у пацієнтів, інфікованих вірусом папіломи того типу, який не міститься у вакцині [10].

Протипоказання до вакцинації:

- вагітність;
- стани, що супроводжуються імуносупресією;
- попередні алергічні реакції на введення вакцини.

Вакцинація ВІЛ – інфікованих. Існує лише 1 дослідження, до якого було залучено 120 ВІЛ – інфікованих дітей з Північної Америки віком 7–11 років (деякі з них отримували антиретровірусну терапію). Метою дослідження було попередження розвитку папілома вірус-асоційованих онкологічних захворювань даної групи дітей у майбутньому. Проведена вакцинація гардасилом повним курсом (тричі). Сероконверсія >99,5% спостерігалася після третього введення дози, але титр антитіл ВІЛ-інфікованих дітей не досягав значень титру здорових дітей. Тому ВООЗ вважає недоцільним вакцинацію ВІЛ-інфікованих у зв'язку з недостатністю доказів ефективності превентивної терапії у даної категорії пацієнтів [19].

З 2008 року вакцинація дівчаток віком 12 років офіційно введена в Австралії за кошти державного бюджету. 9 країн Європи (Данія, Німеччина, Греція, Італія, Люксембург, Нідерланди, Португалія, Іспанія, Великобританія) також пропонують безкоштовну вакцинацію, в Британії вакцина проти ВПЛ внесена до обов'язкових "шкільних" вакцинацій дівчаток віком 12 років. Республіка Білорусь готується до впровадження таких же заходів [20]. В Україні зареєстрованою є бівалентна вакцина церварікс, щеплення проводиться за бажанням пацієнта.

Питання захворювань, викликаних вірусом папіломи людини, залишається актуальним і відкритим, адже вивченими є лише 60% відомих типів вірусу. Профілактика інфекції у вигляді вакцинації в нашій країні залишається індивідуальною. Але чи є в цьому потреба – кожен вирішує для себе.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Гуменюк Е.Г. Роль вірусу папіломи человека в возникновении гинекологической и онкологической патологии [Текст] /Е.Г.Гуменюк // Методические рекомендации. – СПб., 2001. – 5 с.
2. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции [Текст] / В. А. Исаков, Д. К.Ермоленко, Ф.Р. Кутуева // Рекомендации для врачей. – СПб.: Великий Новгород, 2007 – 64 с.
3. Ault K.A. Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials [Text] / K.A. Ault // Lancet. – 2007. – Vol. 369(9576). – P. 1861-1868.
4. Schneider A. Pathogenesis of genital HPV infection [Text] / A. Schneider // Genitourin Med. – 1993. – Vol. 69 – P. 165–173.
5. Barnabas R. V. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses [Text] / R. V. Barnabas, P. Laukkanen, P. Koskela, O. Kontula, G.P. Garnett // PLoS Med. – 2006. – Vol. 3(5). – P.138.

6. Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of young males to reduce risk of female cervical cancer [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Males.pdf.

7. Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection [Text] / G.Dubin, A. Hildesheim, R. Herrero et al. // JAMA. – 2007. – Vol. 298.

8. Franceschi S. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. [Text] / S. Franceschi, M. Plummer, G. Clifford, et al. // British Journal of Cancer. – 2009. – Vol. 101. – P. 865-870.

9. GlaxoSmithKline Australia. Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18 (Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/PI_Cervarix.pdf.

10. Future II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection [Text] // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 196(10). – P. 1438-1446.

11. Insinga R. P. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation [Text] / R. P., Insinga., E.J. Dasbach, E.H. Elbasha, A. Puig, L.M. Reynales-Shigematsu // Vaccine. – 2007. – Vol. 128. – P. 26 – 39.

12. Kulasingam S. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program [Text] / S. Kulasingam, L. Connelly, E. Conway, J. S. Hocking, E. Myers, D. G. Regan, D. Roder, J. Ross, G. Wain // Sex Health. – 2007. – Vol. 4(3) – P. 165 – 175.

13. Michelle S. Longworth and Laimonis A. Laimins. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia [Text] / S. Michelle // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2004. – Vol. 68 – P. 362-372.

14. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine [Text] / S.E. Olsson, L.L. Villa, R.L. Costa., C.A. Petta et al. // Vaccine. – 2007. – Vol. 5(26). – P. 4931-4939.

15. Reisinger K. S., Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial [Text] / K. S. Reisinger, S.L. Block, E. Lazcano-Ponce et al. // Pediatr Infect Dis J. – 2007. – Vol. 26(3) – P. 9 – 201.

16. Renato L. Rombaldi Transplacental transmission of Human Papillomavirus [Text] / L. Renato, Eduardo P. Serafini et al. // Virology Journal. – 2008. – Vol. 5 – P. 106.

17. Villa L.L. Summary of Key Points from WHO Position Paper, HPV Vaccines. Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine [Text] / L.L. Villa // International Journal of Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 11, Suppl. 2 – P. 17 – 25.

18. Weekly epidemiological record [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.who.int/wer>.

19. Weinberg A. Safety and immunogenicity of a quadrivalent vaccine to prevent human papillomavirus (HPV) in HIV-infected children: IMPAACT P1047 [Text] / A. Weinberg // Poster 619a presented at the 15th Conference on Retroviral and Opportunistic Infections.

20. Vaccination. ECCA: HPV vaccination across Europe [Text]. – 2010. – P. 3-5.

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОФИЛАКТИКУ

Рекута А.С.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомолца, г.Киев, Украина

Резюме. В работе представлены данные о заболеваниях, вызванных вирусом папилломы человека, их распространённость среди населения планеты, патогенез инфекции. Уделено внимание вопросам вакцинации, проведен анализ исследований за период 1995–2008 гг.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, патогенез, ассоциированные заболевания, вакцинация.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND ONCOLOGY DISEASES: MODERN VIEW ON A PREVENTION METHODS

Alina S. Rekuta

National O.O. Bohomolets Medical University,
Kyiv, Ukraine

Summary. This work analyses diseases, caused by human papillomavirus, pathogenesis and prevalence of infection around the world. Article represents the data on the vaccination and results of the researches at the period of 1995 – 2008.

Keywords : human papillomavirus, pathogenesis, virus – associated disease, vaccination.