

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

*Адильгереева М.И.*

*ассистент кафедры*

*кожных и венерических болезней,*

*детских кожных и венерических болезней, СПИД.*

*Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт г. Ташкент.*

### ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

*Adilgereyeva M.I.*

*assistant of the department*

*skin and venereal diseases,*

*children's skin and venereal diseases, AIDS.*

*Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent.*

### PAPILLOMAVIRAL INFECTION AS A MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM

**Анотация.** В статье отмечены аспекты папилломавирусной инфекции как одна из часто встречаемых проблем в медицине в целом, которые опирались на данные литературных источников, и имеют особую ценность в дерматологии.

**Summary.** The article notes the aspects of human papillomavirus infection as one of the most common problems in medicine in general, which relied on the data of literary sources, and are of particular value in dermatology.

*Ключевые слова: вирус, анализ, проблема, кожа, аспекты.*

*Key words: virus, analysis, problem, skin, aspects.*

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) в настоящее время является серьезной медико-социальной проблемой и предметом разносторонних исследований среди врачей различных специальностей в связи с резким ростом заболеваемости во многих странах мира.

В эпидемиологическом надзоре за инфекционными заболеваниями накоплен большой опыт, разработаны теоретические, методические и организационные основы, определены особенности эпидемиологической диагностики в системе надзора за конкретными инфекциями. Реализация целенаправленных мер профилактики, основанных на результатах эпидемиологического надзора, привела к значительному снижению заболеваемости и последующей ликвидации отдельных нозологических форм.

Злокачественные новообразования относятся к числу одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (МЛИР/IARC) в мире ежегодно заболевает злокачественными новообразованиями более 10 миллионов человек, 23 миллиона человек живут с диагнозом рак, установленным в последние 5 лет, и 6 миллионов умирают от этой патологии.

Отечественными авторами литературных источников отмечено, что с начала 90-х годов XX века в Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируется более 400 000 новых случаев злокачественных новообразований, и более 260 000 человек умирают от неоплазий с различной, в том числе множественной локализацией процесса. Показатель распространенности злокачественных

новообразований в России в 2003 г. превысил 1500 на 100 000 населения. На большинстве территорий РФ имеет место тенденция к росту как «грубых», так и стандартизованных показателей заболеваемости.

В литературных источниках нами обнаружен интересный факт о том, что в последние десятилетия XX века доказана ведущая роль некоторых хронических инфекций и инвазий в эти патогенезе злокачественных новообразований отдельных локализаций. В публикациях МАИР указано, что с хроническими инфекциями может быть связано от 9% (в развитых странах) до 23% (в развивающихся странах) всех случаев рака.

А также авторами отмечено, что наиболее ярким примером ассоциации вирусных инфекций и злокачественных новообразований являются хронические гепатиты В (ХГВ), С (ХГС), D (ХГД) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). По оценкам экспертов МАИР, 80% случаев рака печени связаны с хроническими гепатитами В, С, D и печеночными паразитами. Частота ежегодного возникновения ГЦК у больных с манифестными формами цирроза печени (ЦП) достигает 3-6%. Относительный риск развития ГЦК у пациентов с вирусными гепатитами В и С, по данным разных авторов, составляет от десятков до 500 и более раз. Риск формирования ГЦК значительно возрастает при инфицировании вирусом гепатита В (ВГВ) в перинатальном периоде и раннем детском возрасте, а также при сочетании нескольких факторов риска: ХГВ и ХГС, ХГС и злоупотребление алкоголем, ХГВ и употребление с пищей афлотоксина, ХГВ и описторхозная инвазия.

К числу агрессивных факторов риска формирования рака печени относится воздействие винил хлорида в производственных условиях. Важное значение имеет состояние иммунной системы и HLA-фенотип человека. Ряд исследователей отмечают роль хронической инвазии некоторыми паразитами, такими как *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* в развитии рака печени, известного как холангиокарцинома.

В этиопатогенезе ряда опухолей как доброкачественных, так и злокачественных, в настоящее время общепризнанной считается ведущая роль вирусов папилломы человека (ВПЧ/HPV).

К злокачественным новообразованиям, ассоциированным с HPV-инфекцией, относят рак шейки матки, вульвы, ануса, полового члена, ротовой полости, гортани, кожи. Решающее значение для развития данного направления имела разработка и совершенствование методов генодиагностики папилломавирусной инфекции. Важнейшую роль в формировании представлений о механизмах канцерогенеза имели фундаментальные исследования, показавшие наличие у онкогенных ВПЧ собственных трансформирующих генов E6 и E7, а также способность ВПЧ к длительной персистенции и интеграции в геном клеток эпителия, обуславливающей нестабильность клеточного генома. Результаты исследования МАИР в 22 странах мира показали, что ДНК ВПЧ обнаруживается у 99% больных раком шейки матки.

Использование эпидемиологического метода при изучении факторов риска формирования болезней системы кровообращения, злокачественных новообразований, профессиональных заболеваний способствовало совершенствованию эпидемиологической диагностики и развитию подходов к профилактике указанных видов патологии. В настоящее время результаты этих исследований могут составить основу для разработки целенаправленных региональных и общегосударственных противораковых программ.

А также отечественными авторами было отмечено, что в России фундаментальные исследования механизмов вирусного канцерогенеза осуществляются с начала 30-х годов XX века. Разработаны методические и организационные основы системы эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С, которая успешно функционирует от районного до федерального уровней. Однако в эту систему до настоящего времени не в полной мере включен компонент, характеризующий частоту формирования и другие закономерности гепатоцеллюлярного рака.

В эпидемиологических исследованиях определены признаки папиллома-вирусной инфекции (ПВИ), обусловленной ВПЧ высокого канцерогенного риска, свойственные другим инфекциям, передаваемым половым путем

(ИГТГШ). Обобщение результатов исследования свидетельствует о высокой распространенности HPV-инфекции среди населения. Вместе с тем, указанная инфекция не включена в перечень инфекционных заболеваний, подлежащих обязательному государственному учету и регистрации, не разработана система эпидемиологического надзора и профилактики этой патологии.

Государственный статистический учет злокачественных новообразований организован в России в 50-х годах XX века. С 90-х годов прошлого века получила развитие система популяционных раковых регистров (ПРР) как новая форма организационно-методического и информационного обеспечения учета больных со злокачественными опухолями и оценки эффективности противораковой борьбы. В то же время, отсутствует система государственного эпидемиологического надзора за злокачественными новообразованиями, ассоциированными с хроническими инфекциями.

Можно отметить основываясь на литературные данные, что актуальность данной проблемы определяются значительной контагиозностью, высоким онкогенным потенциалом некоторых типов возбудителя и способностью их инициировать злокачественные процессы.

Доказано, что беременность является фактором риска ПВИ и способствует активной репликации и персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ), так как доказана повышенная чувствительность эпителия шейки матки к вирусу папилломы человека. Изменение иммунитета при беременности, направленное на ее сохранение, также способствуют возможности развития ПВИ. При этом латентная форма ПВИ может перейти в субклинические формы. Клинические особенности ПВИ зависят от типа вируса (низкоонкогенные и высокоонкогенные). У больных с высокоонкогенными типами проявления ПВИ локализируются преимущественно на шейке матки в виде плоской кандиломы или развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии. При низкоонкогенных типах изменения на шейке матке наблюдаются реже и определяются в области вульвы и влагалища в виде остроконечных кондилом. Во время беременности видимые кондиломы часто рецидивируют, прогрессивно растут и могут достигать гигантских размеров. По данным многочисленных исследований частота передачи ВПЧ от матери плоду составляет - от 4 до 87%, что зависит от чувствительности использованных методов диагностики.

Описано, что ВПЧ способен поражать клетки трофобласты, приводя к спонтанным абортам.

ВПЧ выявляется в амниотической жидкости у беременных, что определяет рост папилломатоза гортани и бронхов у детей, и свидетельствует об инфицировании во время беременности. В этиологии респираторного рецидивирующего

папилломатоза наиболее часто участвуют 6 и 11-й типы ВПЧ, которые известны как возбудители генитального кондиломатоза.

В отечественной и зарубежной литературе нет единого мнения о влиянии ВПЧ на течение и исход беременности.

Дальнейший анализ показал, что в настоящее время известно, что возникновение и прогрессирование воспалительных заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки зависит от состояния местного иммунитета, проявляющихся в локальных клеточных и гуморальных реакциях эпителия и стромы шейки матки. Цервикальная слизь обеспечивает фертильный и защитный аспекты функционирования шейки матки.

Полагают, что диссеминация папилломавирусной инфекции в организме женщины происходит на фоне изменений в иммунной системе, причем локальные проявления регистрируются раньше, что обуславливает необходимость иммунокоррекции.

В последние годы в лечении ПВИ используют интерфероны и их индукторы. Интерфероны обладают противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием. Широкое применение интерфероны нашли в акушерской и педиатрической практике для лечения урогенитальной инфекции и профилактики внутриутробного инфицирования. Однако четких рекомендаций по применению иммунокорректирующей терапии у беременных с ПВИ не представлено, поэтому определение необходимости приема иммунокорректирующей терапии у беременных с ПВИ, а также создание четких рекомендаций по применению их весьма актуальны.

Доказано, что беременность является фактором риска ПВИ и способствует активной репликации и персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ), так как доказана повышенная чувствительность эпителия шейки матки к вирусу папилломы человека. Изменение иммунитета при беременности, направленное на ее сохранение, также способствуют возможности развития ПВИ.

ВПЧ выявляется в амниотической жидкости у беременных, что определяет рост папилломатоза гортани и бронхов у детей, и свидетельствует об инфицировании во время беременности. В этиологии респираторного рецедивирующего папилломатоза наиболее часто участвуют 6 и 11-й типы ВПЧ, которые известны как возбудители генитального кондиломатоза.

В отечественной и зарубежной литературе нет единого мнения о влиянии ВПЧ на течение и исход беременности.

В настоящее время известно, что возникновение и прогрессирование воспалительных заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки зависит от состояния местного иммунитета, проявляющихся в локальных клеточных и гуморальных реакциях эпителия и стромы шейки матки. Цервикальная слизь

обеспечивает фертильный и защитный аспекты функционирования шейки матки.

Полагают, что диссеминация папилломавирусной инфекции в организме женщины происходит на фоне изменений в иммунной системе, причем локальные проявления регистрируются раньше, что обуславливает необходимость иммунокоррекции.

В последние годы в лечении ПВИ используют интерфероны и их индукторы. Интерфероны обладают противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием. Широкое применение интерфероны нашли в акушерской и педиатрической практике для лечения урогенитальной инфекции и профилактики внутриутробного инфицирования. Однако четких рекомендаций по применению иммунокорректирующей терапии у беременных с ПВИ не представлено, поэтому определение необходимости приема иммунокорректирующей терапии у беременных с ПВИ, а также создание четких рекомендаций по применению их весьма актуальны.

Специалистами этой области отмечено, что проблема диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) в последние годы привлекает особое внимание в связи с резким ростом заболеваемости, значительной контагиозностью и высоким онкогенным потенциалом данного возбудителя. ВПЧ считается иницирующим фактором в генезе рака шейки матки (РШМ), занимающего 2-ое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин, и рассматривается в качестве причины дистрофических и злокачественных заболеваний вульвы и влагалища. Показано, что ВПЧ может передаваться от матери к плоду, вызывая папилломатоз гортани, и способен поражать клетки трофобласта, что может приводить к спонтанным абортам.

По данным МЗ РФ частота наиболее известной клинической формы папилломавирусной инфекции (ПВИ) - остроконечных кондилом - составляет 26 на 100 000 населения (2001 г.). Данные зарубежных и отечественных исследователей свидетельствуют о более широком распространении ПВИ. Так, по данным Головановой В.А. с соавт. в общей популяции частота данной инфекции составляет 30.3%, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения частоты различных форм ПВИ у разных популяций женщин.

Возбудителем ПВИ является ДНК-содержащий вирус, который поражает эпителий кожи и слизистых оболочек нижних отделов гениталий. В настоящее время изучена структура вируса, доказана роль его онкопротектинов E6 и E7 в ингибировании функций онкопротекторов p53 и ретинобластомы в клетках эпителия, охарактеризованы другие свойства вируса, приводящие к индукции пролиферативных процессов. Вместе с тем многие вопросы клиники,

диагностики и тактики ведения женщин, инфицированных ВПЧ, остаются дискуссионными.

Исследования последних лет показывают, что клинические проявления данной инфекции вариабельны и не всегда понятны практическому врачу. Течение ПВИ характеризуется возможностью спонтанной регрессии или рецидивирования. Применяемая в литературе терминология нередко не отражает сути процесса, что обуславливает необходимость пересмотра диагностических параметров, классификационных критериев и тактики ведения пациенток.

Разноречива информация о патогномичных морфологических критериях ПВИ, в связи с чем продолжается их изучение при различных клинических формах инфекции.

Анализируя работы последних лет которые направлены на изучение механизмов развития состояний, предшествующих раку, и способствующих этому факторов, знание которых поможет сосредоточить внимание на группах женщин высокого риска, сформулировать алгоритм их обследования и снизить его стоимость.

Обсуждается информативность методов диагностики ПВИ, среди которых ведущими считаются кольпоскопический, цитологический и определение ДНК ВПЧ методами молекулярной биологии. Вопрос систематики кольпоскопических картин, характеризующих эпителий ШМ, влагалища и вульвы при ПВИ в связи с большим разнообразием ее проявлений остается нерешенным. Данные о прогностической ценности тех или иных картин цитологических мазков неоднозначны. В связи с различным онкогенным потенциалом серотипов ВПЧ указывается на необходимость идентификации ДНК вируса в тканях нижнего отдела гениталий, что может оптимизировать тактику ведения пациенток и дать возможность прогнозировать течение ПВИ, однако практическая необходимость его рутинного использования признается не всеми авторами. Остается неясной роль тех или иных типов ВПЧ в определении характера клинических проявлений инфекции.

Имеются данные о том, что диссеминация вирусной инфекции в организме происходит на фоне изменения иммунной системы, что обуславливает необходимость иммунокоррекции при ПВИ. Однако единое мнение о ее целесообразности, обоснованное данными комплексного изучения иммунной системы, отсутствует.

Важное значение в противостоянии организма повреждающим агентам придается апоптозу, уровень которого мог бы служить фактором прогноза развития инфекции. Вместе с тем имеются лишь отдельные сообщения об изучении апоптоза в тканях шейки матки при ВПЧ-ассоциированных процессах.

Дискуссионным остается вопрос о тактике ведения пациенток с разными формами ПВИ,

которая варьирует от пассивного наблюдения до агрессивного деструктивного лечения. Эффективность терапии остается низкой, частота рецидивирования - высокой, отдаленные результаты в большинстве исследований не прослеживаются.

Таким образом, в конце литературного анализа можно сказать о ценности изучения этой проблемы в целом в медицине.

### Литература

1. Максимов С.Я. Вирус папилломы человека при раке тела матки и яичников / С.Я. Максимов // Новые информационные технологии в онкологической статистике. Под ред. В.М.Мерабишвили. СПб., 2001. - С.188-190.
2. М.Александрова Ю.Н. Изучение встречаемости папилломавирусной инфекции в Санкт-Петербурге: Автореф. дис. канд. биол. наук. СПб., 2001. — 20 с.
3. Аксенов А.Н., Башакин Н.Ф., Малиновская В.В., Мешкова Е.Н., Сускова В.С. Нарушения баланса цитокинов у новорожденных при урогенитальной инфекции ц матери и способы их коррекции. // Матер. X. Росс. нац. конгресса «Человек и лекарство»», М., 2003. - С.481.
4. Александрова Ю.Н., Лыщев А.А., Сафронникова Н.Р. и др. ПВИ у здоровых женщин С-Петербурга. // Вопросы онкологии. - 2000. - Т.6. - №2.-С. 175-179.
5. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. Папилломавирусная инфекция в акушерстве и герпетическая инфекция в акушерстве и гинекологии. Учебно-методическое пособие. - Москва, 2007. - 46с.
6. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки // Гинекология.- 2001,-т.3., N 3.-С.77-81.
7. Broker T.R. The biology of the HPV life cycle / In: «Abstracts the International papillomavirus society symposium». - April 13-14, 2007, Warsaw. - P.M.
8. Bosch F.X. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference / F.X. Bosch, T. Rohan, A. Schneider et al. // J. Clin. Pathol. 2001. - Vol.54. - P. 163-175.
9. Dubin G. HPV vaccine Adolescent Study Investigators Network. Enhanced Immunogenicity of a Candidate Human Papillomavirus (HPV) 16/18 LI Virus Like Particle (VLP) Vaccine with Novel AS04 adjuvant in Pre-teens / Adolescents. // Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). - Washington. - December 16-19, 2005.
10. Feng J.Y., Peng Z.H., Tang X.P., Geng S.M., Liu Y.P. Immunohistochemical and ultrastructural features of Langerhans cells in condylova acuminatum. // J. Cutan. Pathol. - 2008. - Vol. 35(1). - P. 15-20.