

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЧЕЛОВЕКА

Jorma Paavonen, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Helsinki

Папилломавирус человека (HPV) — эпителиотропный вирус, который вызывает поражения кожи и слизистых. Папилломавирусы — это мелкие ДНК-вирусы, приблизительно 55 нм в диаметре. Вирус состоит из икосаэдральной внешней протеиновой оболочки-капсида, окружающей геном — кольцевую двухцепочечную ДНК.

Геном HPV — это приблизительно 8 000 пар оснований, разделенных на ранние (early, E) и поздние (late, L) гены. Поздние гены контролируют образование капсида. Ранние гены ответственны за репликацию, регуляцию транскрипции вирусного генома и трансформацию клеток. Ранние гены E6 и E7 кодируют основные трансформирующие белки HPV, которые индуцируют клеточную пролиферацию и иммортализацию путем связывания клеточных белков супрессии опухолей и их инактивации.

Классификация типов HPV основана на различиях в последовательности генов E6 и L1 вируса. Различные типы показывают менее 90% гомологии этих регионов. Описано более 100 типов HPV, и показано, что по крайней мере 30 типов могут инфицировать гениталии. Типы HPV разделяются на типы низкого риска и типы высокого риска в зависимости от степени связи с цервикальной карциномой. Известно по меньшей мере 15 широко распространенных типов HPV высокого риска, таких как HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, и небольшое число менее распространенных типов.

Кератиноцит является клеткой-хозяином для HPV. Инфекция HPV начинается, когда вирус получает доступ к базальным клеткам эпителия. Любая микро-травма способствует такому доступу к клеткам-мишеням. Репликация вируса начинается вместе с процессом дифференцировки эпителиальных клеток. Она включает экспрессию ранних вирусных протеинов в нижних слоях эпителия с последующим переключением на экспрессию поздних генов; реплицируется вирус в поверхностных слоях эпителия, что ведет к койлоцитозу. Слои десквамированных кератинизированных клеток (desquamated cornified cells — DCC) постоянно слущиваются с ороговевшего пласта. Каждый DCC содержит приблизительно 100 вирионов. Таким образом, DCC являются средством эффективной передачи вируса.

При острых инфекциях геном HPV существует в эпизодической форме внутри клетки-хозяина, и вирус способен завершить свой полный жизненный цикл, производя новые вирусные частицы. Наличие зрелых вирусных частиц внутри клетки вызывает перинуклеарное просветление, известное как койлоцитоз.

У небольшого количества инфицированных HPV-пациентов вирусный геном интегрирует в ДНК клетки-

хозяина, вызывая цервикальную дисплазию высокой степени, которая может прогрессировать до инвазивной карциномы. Интеграция приводит к деструкции регуляторного региона E2 и потере других генов, необходимых для образования зрелых вирионов, поэтому инфекционный вирус не продуцируется.

По данным ВОЗ, ежегодно отмечается приблизительно 340 миллионов случаев инфицирования HPV, включая почти 0,5 миллионов случаев цервикального рака, 10 миллионов случаев цервикальных дисплазий высокой степени, 30 миллионов случаев цервикальных дисплазий низкой степени и 300 миллионов случаев других HPV-инфекций. HPV-инфекции почти в четыре раза более распространены, чем генитальные хламидийные инфекции. HPV-инфекции чрезвычайно распространены в молодежных популяциях. В пилотном скрининговом исследовании студенческой клиники здоровья университета Хельсинки у одной трети первокурсников была обнаружена ДНК HPV при исследовании самостоятельно взятых вагинальных проб. Среди этих студентов почти 90% имели один или несколько типов HPV так называемого высокого риска. Среди женщин в возрасте 15–19 лет, которые недавно стали сексуально активными, кумулятивный риск инфицирования любым HPV через три года составил 44%, при этом самым обычным типом HPV становится HPV-16.

Серологическая диагностика инфекции, вызванной HPV, основана на применении вирусоподобных частиц (virus-like particles, VLP) и ELISA. Исследования показали, что средний период времени от инфицирования HPV-16 до продукции определяемых антител составляет приблизительно 8 месяцев. Антитела сохраняются по крайней мере от 5 до 10 лет. Показатель возрастной специфичности инфицирования HPV 16 типа, основанный на сероконверсии, равен 4,5% для женщин моложе 25 лет. Анализ тенденции распространения, основанный на определении антител в сыворотке крови, указывает на временные изменения, отражающие биологию популяции. Например, количество антител к HPV-16 сократилось среди молодых женщин (в возрасте 22 лет или менее) с 80-х годов, но в 90-х годах началось их резкое увеличение.

Всеобщее распространение заболеваний, ассоциируемых с HPV-инфекцией, огромно. Практически все цервикальные карциномы вызываются типами HPV высокого риска. Цервикальная карцинома остаётся вторым по распространенности раком среди женщин во всём мире. Одна только доля поражения HPV-16 в популяции составляет приблизительно 44%, и другие HPV типы высокого риска (HPV-18, 31, 33, 45) увеличивают эту долю приблизительно до 80%. Кроме того, большая часть анальных карцином (85%), вульвы, вагинальных и карцином полового члена (50%), орофарин-

геальных карцином (20%) и карцином глотки и верхних отделов пищеварительного тракта (10%) ассоциируются с типами HPV высокого риска. Раки головы и шеи составляют примерно 8% от всех раков у мужчин и 3% всех раков у женщин. Существует очевидность роли HPV-16 как значительного фактора риска для карцином головы и шеи, особенно карцином ротоглотки, языка и гортани. Подобно цервиксу, миндалины могут подвергаться метапластическим процессам. Из-за углублений крипт миндалина имеют обширную поверхность эпителия, что облегчает доступ вируса к базальным клеткам.

Остроконечные кондиломы, или генитальные бородавки — вершина айсберга HPV-инфекций. Так называемые плоские или субклинические формы более распространены, их намного труднее диагностировать и лечить. В клинической практике цервикальная HPV-инфекция обычно раскрывается Пар-мазком (Пар-smear test), основанным на специфических цитологических изменениях. Цитологическая, кольпоскопическая и гистопатологическая терминология, используемая при описании заболевания, вызванного HPV, относительно сложна и может казаться туманной. При плоских HPV-поражениях могут быть различные степени цитологической атипии в диапазоне от ASCUS (atypical squamous cells of unknown significance — атипические клетки плоского эпителия неопределенного значения) до атипии — SIL (squamous intraepithelial lesion — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения) и выраженной атипии, являющейся карциномой. Изменения в клетке, производимые HPV-инфекцией, ранее именовались койлоцитозом (койлоцит — пустая клетка, возникающая в результате патогенного воздействия HPV и являющаяся морфологическим маркером этой патологии), койлоцитарной атипией или кондиломатозной атипией. В 1988 году на семинаре Национального института рака США для сообщений о цервикальных цитологических диагнозах была предложена классификация Bethesda System (TBS). В 1991 году TBS была пересмотрена по результатам ее практического использования. Терминология Bethesda System (TBS) 2001 года отражает важные сдвиги в биологическом понимании цервикальной неоплазии и технологии цервикального скрининга. Кольпоскопическая картина HPV-инфекции состоит из выявления атипической зоны трансформации (atypical transformation zone — AZT), видимой после пробы с 5%-ной уксусной кислотой. AZT может оцениваться по степени белизны от уксуса и по изменению сосудистого рисунка. Отчетливая плотная белизна от воздействия уксусной кислотой с шероховатым узором пятна или мозаицизм — свидетельства более серьезных повреждений. Кольпоскопия рутинно применяется для получения прямой биопсии с измененных по виду участков, пораженных HPV-инфекцией. Спектр гистопатологических изменений в цервикальном эпителии, обусловленных HPV, классифицируют от легкой койлоцитарной атипии до цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) I–III степени и инвазивной карциномы.

Большинство HPV-инфекций транзиторны. Из всех поражений, вызванных HPV, 80–90% спонтанно регрессируют в течение двух лет. Таким образом, только у малой части женщин, инфицированных HPV типами высокого риска, будет развиваться персистирующая инфекция, которая может прогрессировать до цервикальной неоплазии. Факторы риска персистирования или прогрессии заболевания включают персистенцию HPV высокого риска, высокую вирусную нагрузку, снижение иммунитета, воспаления, вызванные специфическими возбудителями, такими как *Chlamydia trachomatis*. Проспективное популяционное исследование показало, что положительный анализ на ДНК HPV может предсказать риск развития цервикального рака у женщин с нормальными Пар-мазками. Выявилось удивительное соответствие между типом HPV, найденным в исходном Пар-мазке и типом, который обнаружен в образце биопсии цервикальной карциномы. Похоже, что риск прогрессирования к высокой степени CIN после инфицирования HPV подавляется также генетическими факторами и зависит от иммунного ответа хозяина. Например, наличие специфических аллелей II класса HLA может приводить к неспособности хозяина распознать HPV-инфекцию.

Положительный тест на ДНК HPV у молодых женщин редко соответствует заболеванию, которое прогрессировало бы до цервикального рака, если бы осталось нераспознанным. Таким образом, экстенсивное использование ДНК-теста на HPV почти наверняка ведет к опасениям и излишнему лечению в значительной степени иллюзорного и не прогрессирующего заболевания.

Наличие HPV практически при всех цервикальных карциномах означает, что HPV играет важнейшую роль в этиологии рака шейки матки. Объединяя данные недавних исследований, можно сказать, что частота встречаемости HPV в цервикальных карциномах составляет 99,7% во всех странах, при этом HPV-16 и -18 — самые распространённые типы HPV. Эти данные ошеломляют, указывая на то, что HPV является причиной инвазивного цервикального рака во всем мире.

Лучшим способом борьбы с цервикальным раком является, в первую очередь, развитие профилактики. Различные программы скрининга населения по цервикальному раку базировались на цитологии. В Финляндии общенациональная программа скрининга с использованием Пармазков с 5-летним интервалом стартовала в 1963 году, охватив женщин в возрасте от 30 до 60 лет. Показатель участия составил примерно 70%. К началу 90-х годов распространение болезни среди женщин указанного возраста и смертность от рака шейки матки сократились на 80%. Однако с начала 90-х годов начался поражающий рост (примерно на 60%) распространенности цервикального рака среди молодых женщин. Благодаря знаниям о тесной связи между HPV-инфекцией и цервикальной карциномой появляются новые способы предупреждения и выявления заболевания; наиболее известное вторичное предупреждение HPV — ДНК-скрининг и первичные меры — HPV-вакцинация.

Недавнее американское исследование, спонсированное Национальным институтом рака США, известное как ASCUS-LSIL Triage Study, предоставило информацию, полезную для определения роли тестирования на HPV при обследовании пациентов с мазками по Папаниколау, в которых выявлены ASCUS. В этом исследовании 3488 женщин с ASCUS в Рар-мазке были случайным образом распределены по трем группам:

- срочная кольпоскопия;
- HPV-тест Hybrid Capture II (HC II) HPV Test — метод на основе гибридной ловушки;
- или повторный тест по Папаниколау.

Пациенткам с обнаруженным у них HPV по HC II и пациенткам с high-grade SIL (плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени) при повторном Рар-тесте было рекомендовано проведение кольпоскопии. Все пациентки подлежали кольпоскопии в конце тестирования с повторным Рар-тестом и биопсией любой подозрительной области. HPV-тест обнаружил 92% случаев CIN III, в то время как повторный Рар-тест с high-grade SIL в качестве показания для проведения кольпоскопии — только 54%. 56% женщин, которые подлежали HPV-тестированию, были направлены на кольпоскопию, по сравнению с 12% женщин в группе, назначенной на повторный Рар-тест. Когда показания для проведения кольпоскопии, основанные на результате повторного Рар-теста, были изменены (любая атипия от ASCUS выше), чувствительность обнаружения CIN III выросла до 95%. Однако, для этого потребовалось два посещения врача, а показатель частоты направления на кольпоскопию составил 67%. Таким образом, проведение HPV-теста, естественно, обеспечило эквивалентную чувствительность и несколько лучшую специфичность обнаружения CIN III, чем повторный Рар-мазок и устранило необходимость повторного Рар-теста. Эти данные привели к рекомендации пройти HPV-тест всем женщинам с Рар-мазками, показавшими ASCUS. При положительном тесте на HPV высокого риска пациентки должны быть направлены на кольпоскопию. Те, чьи тесты отрицательны, должны пройти повторный Рар-тест через год. Пациентки, которые имеют HPV высокого риска без кольпоскопических нарушений, должны пройти повторное Рар-тестирование через 6 и 12 месяцев. Повторение HPV-теста через 12 месяцев рекомендуется для таких пациенток потому, что лица с персистирующей HPV-инфекцией имеют более высокий риск развития цервикальной неоплазии в будущем, чем люди с транзитной инфекцией. Этот тест поможет управлять течением процесса более эффективно, чем один Рар-тест, что поможет сократить ненужное тестирование женщин, чьи HPV-тесты отрицательны.

В настоящее время единственное показание для HPV-теста — это Рар-мазок, показывающий ASCUS. Однако FDA недавно утвердила HPV-тест в сочетании с Рар-тестом для первичного скрининга женщин старше 30 лет. Хотя инфицирование HPV высокого риска — необходимое условие для развития рака нижнего отдела гениталий, этого явно недостаточно, так как более

90% HPV-инфекций полностью прекращаются в пределах двух лет без установления клинически значимой патологии. Таким образом, тестирование как часть первичного скрининга у молодых пациенток может увеличить частоту обнаружения транзитной инфекции.

HPV-тестирование могло бы применяться также для мониторинга терапии цервикальной неоплазии. Однако, еще недостаточно свидетельств о сравнительной чувствительности и специфичности HPV-тестирования для подобного наблюдения.

Иммуногенность папилломавирусов включает презентацию иммунной системе конформационных эпитопов вирусного капсида, состоящего из белка L1. Пустые вирусные капсиды, так называемые «вирусоподобные частицы», могут быть синтезированы с применением микробных и клеточных систем экспрессии. Вакцинация вирусоподобными частицами L1 (virus-like particles, VLP), производимыми видоспецифичными вирусами папилломы, нейтрализует вирус и, как показано на животных, защищает от развития патологии. В ранних исследованиях HPV-16 L1 VLP-вакцины были обычно достаточно хорошо переносимы и создавали высокие уровни антител против HPV-16. В недавнем двойном слепом исследовании 2392 женщины в возрасте 16-23 лет были случайным образом разделены на две группы, получающие по три дозы 1) плацебо или 2) HPV-16 VLP-вакцину. Первой точкой была персистирующая HPV-16-инфекция. Женщины наблюдались в среднем 17,4 месяцев после завершения режима вакцинации. Распространенность персистирующей HPV-инфекции составляла 3,8 на 100 женщин указанных возрастов в группе плацебо и 0 на 100 женщин указанных возрастов в группе вакцинируемых ($p < 0,001$). Все 9 случаев HPV-16, связанных с CIN, были среди получавших плацебо. Таким образом, назначение вакцины HPV-16 уменьшило распространенность как HPV-16-инфекции, так и связанных с HPV CIN. Данные этого исследования свидетельствуют о том, что вакцинация молодых женщин, отрицательных по HPV-16, может, наконец, сократить распространенность цервикального рака. Вакцина не только предотвращает от развития заболевания, но также не допускает размещения вирусного агента в генитальном тракте, где он может инфицировать новых сексуальных партнеров. Продолжительность эффекта профилактической HPV-вакцинации нуждается в уточнении. Если текущие исследования будут успешны и выявят связь вакцинации со снижением случаев рака, то можно будет задать несколько критических вопросов об эффективности превентивной вакцинации. Например:

- будет ли результативной крупномасштабная вакцинация для снижения распространенности HPV среди обычных подростков;
- какова оптимальная комбинация профилактической вакцинации и различных скрининговых мер;
- имеется ли необходимость в активной иммунизации;
- оптимальные сроки такой активной иммунизации;

— какова рентабельность программы вакцинации национального масштаба.

Нет сомнений, что HPV-вакцинация даёт большую надежду на контролирование цервикального рака также и в развивающихся странах.

Литература

1. *Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al.* management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871–6.
2. *Goodman A, Wilbur DC.* Case 32-2003: a 37-year-old women with atypical squamous cells on a Papanicolaou smear. *N Engl J Med* 2003;349:1555–64.
3. *Koutsky L, Ault K, Wheeler C, et al.* A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2001;347:1645–51.
4. *Lehtinen M, Paavonen J.* Effectiveness of preventive human papillomavirus vaccination. *Int J STD & AIDS* 2003;787–92.
5. *Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518–27.
6. *Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE.* Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003. Technology report no 40.
7. *Solomon D, Mavey D, Kurman R, et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114–9.
8. *Stoler M.* New Bethesda terminology and evidence-based management guidelines for cervical cytology findings. *JAMA* 2002;287:2140–1.
9. The ASCUS-SIL Triage Study (ATLS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretation of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1383–92.
10. The ASCUS-SIL Triage Study (ATLS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1393–1400.
11. *Wallin K-L, Wiklund F, Angstrom T, et al.* Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1633–8.
12. *Woodman CB, Collins S, Winter H, et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831–6.

СОЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ И СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В.А. Исаков, Д.К. Ермоленко

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

Роль герпесвирусов в патологии человека. В своей практической деятельности врачи многих специальностей встречаются с заболеваниями, вызванными вирусами семейства *Herpesviridae*. В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вирусов герпеса: вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), ветряной оспы — опоясывающего герпеса (ОГ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ), вирусы герпеса человека 6, 7 и 8 типов (ВГЧ-6, 7, 8). Герпесвирусы (ГВ) широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. В современной инфектологии термин герпетическая инфекция связывают с ВПГ-1 и ВПГ-2, а герпесвирусные инфекции (ГВИ) — более широкое понятие, включающее все другие антигенные серотипы вирусов герпеса. Следует отметить возможную роль ВПГ-2 (в ассоциации с папавирусами, ЦМВ, хламидиями и микоплазмами) в развитии неопластических процессов у человека, в частности, рака шейки матки и рака предстательной железы [1, 2]. Считают, что в этом случае ВПГ-2 может выступать в качестве ко-фактора канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. Вирусы герпеса индуцируют процессы атеросклероза. Показано неблагоприятное, а порой и фатальное влияние герпесвирусов (ГВ) на течение беременности и родов, патологию плода и новорожденных. При бере-

менности в связи с подавлением клеточного иммунитета возможно возникновение диссеминации вируса с поражением последа и инфицированием плода. Она может происходить как восходящим, так и гематогенным путем [4, 6].

Особая актуальность герпетической инфекции (ГИ) связана с появлением больных СПИДом. Установлено, что вирусы герпеса могут активировать геном вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), находящийся в стадии провируса, и являются ко-фактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа. Поэтому, ГИ является одной из СПИД-индикаторных инфекций. На фоне иммунодефицитных состояний различного генеза чаще рецидивируют ГВИ. Так, у 50% онкологических больных отмечены рецидивы ГИ, при ВИЧ-инфекции и СПИДе — в 95% случаев [2, 9]. При этом показано, что прогностически наиболее неблагоприятным является одномоментное определение ДНК ВПГ-1, ЦМВ и ВГЧ-6 у больных с ВИЧ-инфекцией [8].

Вирусы герпеса поражают эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги, длительно персистируют в организме, формируя нестерильный иммунитет. При герпесе развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Нами показано, что у больных ГВИ снижена способность лейкоцитов крови синтезировать эндогенные интерфероны, активность натуральных киллеров и антителозависимая клеточ-