

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КОТОРЫЕ АССОЦИИРУЮТСЯ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА (обзор литературы)

Зинченко И.А.

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

Ключевые слова: вирус папилломы человека, предраковые заболевания

Папилломавирусная инфекция человека (ПВИ), Human papillomavirus infection (HPV) – инфекционное заболевание кожи и слизистых оболочек, вызванное папилломавирусами. В настоящее время известно уже более 100 типов папилломавирусов, обнаруженных у человека, причем 34 типа поражают мочеполовые органы и соответственно передаются при половых контактах.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире вирусы папилломы человека (ВПЧ) вызывают до 500 000 новых случаев рака шейки матки и ежегодно около 240 000 женщин умирают от цервикального рака. Приблизительно 20 миллионов людей в США к настоящему времени заражены ВПЧ. Около 6 миллионов людей ежегодно инфицируются новой ВПЧ инфекцией. Ежегодно в США отмечаются 2,8 млн случаев с аномальным ПАП тестом, более 10 000 случаев цервикального рака, вызванного ВПЧ, и около 4000 случаев смертей женщин от рака шейки матки. Используя данные образцов взятых у 4150 женщин (National Health and Nutrition Examination Surveys (2003–2006)), Харири и др. обнаружили, что ВПЧ присутствует в 42,5% женщин США в возрасте 14-59 лет. Самый высокий уровень инфекции среди молодых женщин в возрасте 20-24 лет [1].

По онкогенной опасности для человека условно выделяют три группы типов папилломавирусов:

Неонкогенные папилломавирусы никогда не вызывают озлокачествление.

Онкогенные папилломавирусы низкого риска при определенных условиях (достаточно редко) могут вызвать озлокачествление вызванного процесса.

Онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска под влиянием различных факторов вызывают озлокачествление вызванного ими процесса и являются доказанным этиологическим фактором цервикального рака.

Неонкогенные папилломавирусы вызывают заболевания, с которыми преимущественно происходит самоизлечение (за исключением подошвенных бородавок, с которыми самоизлечение происходит редко, требуется местное – чаще оперативное лечение).

Заболевания вызываемые онкогенным ВПЧ низкого риска

Остроконечные кондиломы (Condylomata acuminata)

Остроконечные кондиломы представляют собой образования тестоватой консистенции, имеющие дольчатое строение, по форме напоминающие “петушиный гребень” или “цветную капусту” и расположены на узком основании (“ножке”).

Примерно 90% остроконечных кондилом связаны с ВПЧ типов 6 и 11. Эти 2 типа имеют наименьший неопластический потенциал. Риск неопластического преобразования более вероятен с низкоонкогенными типами (типы 33, 35, 39, 40, 43, 45, 51-56, 58) или высокоонкогенными (типы 16, 18) [2], и многими другими изолированными типами. Как и другие проявления папилломавирусной инфекции, остроконечные кондиломы склонны к самоизлечению (высыпания самопроизвольно исчезают в срок от нескольких месяцев до 2 лет). В исключительно редких случаях происходит озлокачествление.

Таблица 1

Распределение типов ВПЧ зависимо от степени онкогенности

Группа	Типы	Заболевания
Неонкогенные папилломавирусы	1,2,3,4,7,10,28,41	подошвенные бородавки, плоские бородавки, вульгарные бородавки.
Онкогенные папилломавирусы низкого риска	5,6,7,8,11,12,14,15,17,19,20,21,22, 23,24,25,42,43,44	аногенитальные бородавки, ларингеальный папилломатоз, бородавчатая эпидермоплазия.
Онкогенные папилломавирусы высокого риска	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 и 68	бовеноидный папулез интраэпителиальной неоплазии шейки матки.

Разновидности остроконечных кондилом:

- 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

Пути передачи. Путь передачи преимущественно половой, включая анально-генитальный контакт. Вопрос о передаче при орально-генитальном контакте в настоящее время рассматривается. Возможна передача от матери к новорожденному при родах. Контактно-бытовой путь инфицирования предполагается, но документально не доказан. Инкубационный период от нескольких недель до нескольких месяцев. Есть предположения, что инфекция может сохраняться в организме, не проявляя себя годами.

Диагностика. Диагноз, как правило, ставится на основании осмотра. В некоторых случаях приходится дифференцировать их от перламутровых папул полового члена и микропапилломатоза вульвы, а иногда и с широкими кондиломами вторичного сифилиса.

Также генитальные бородавки могут быть подтверждены с помощью биопсии, если:

- 1) диагноз не ясен;
- 2) нет улучшения при проведении стандартной терапии;
- 3) отмечается ухудшение течения заболевания во время терапии;
- 4) поражения атипичны;
- 5) у пациента имеется иммунодефицит;
- 6) бородавки окрашены, плотные, фиксированные и (или) проявляется кровотечение или изъязвление.

Лечение. Лечение предусматривает различные методы. В некоторых случаях, как уже упоминалось выше, происходит самоизлечение. Удаление остроконечных кондилом не приводит к удалению папилломавируса из организма и не исключает возможность рецидивов заболевания. Поэтому проводится дальнейшее наблюдение.

Бородавчатая эпидермодисплазия (Epidermodysplasia Verruciformis)

Бородавчатая эпидермодисплазия – редкое наследственное расстройство, которое предрасполагает к широкому распространению вируса папилломы человека (ВПЧ) и кожному плоскоклеточному раку [3]. Заболевание характеризуется хронической инфекцией ВПЧ. Проявляется множественными полиморфными плоскими папулами розового, красного цвета с умеренно бородавчатой поверхностью на туловище, руках, верхних и нижних конечностях, а также на лице. Заболевание обычно возникает в юношеском возрасте.

Различают две группы эпидермодисплазии:

- С высоким онкогенным риском (HPV-5,8,47). Более чем в 90% рак кожи, ассоциированный с эпидермоплазией, содержит эти вирусы.

- С низким онкогенным риском (HPV -14,20,21,25). Эти типы вирусов обычно определяются при доброкачественных поражениях кожи.

Смертность. Злокачественные опухоли кожи развиваются в течение четвертого и пятого десятилетия жизни в примерно у одной трети пациентов. Опухоли бородавчатой эпидермодисплазии многочисленны, и они изначально проявляются как неинвазивный рак. Примерно у 30-60% пациентов с поражением развивается инвазивный рак. Большинство раковых заболеваний остаются локальными и метастазируют чрезвычайно редко. Опухоли эпидермодисплазии имеют выраженное разрушительное влияние на окружающие ткани при отсутствии лечения.

Лечение. Лечение бородавчатой эпидермодисплазии включает *превентивные меры*, наиболее важным из которых является строгое избегание солнца и защита, начиная с момента постановления диагноза.

Хирургическая терапия для лечения рака кожи включает имиквимод и 5-фторурацил, системные ретиноиды, интерферон, а также 5-аминолевулиновой кислоты [4, 5].

В странах, где распространен вирус папилломы человека, экспериментальная терапия включает лечение комбинацией из 13-цис-ретиноевой кислоты с альфа-интерфероном или аналоги холекальциферола [6].

Для локализованных нескольких злокачественных поражений аутопересадка кожи с посторонних областей успешно предотвращает дальнейшее развития раковых заболеваний.

УФ-воздействия, а также рентгеновского облучения следует избегать, поскольку лучевая терапия часто способствует проявлению более агрессивного рака кожи.

Хирургическое и электрохирургическое удаление, а также криотерапия используется в лечении доброкачественных и предраковых поражений кожи. Хирургия также показана для лечения злокачественных новообразований. Если необходимо сделать пересадку, то берут кожу, защищенную от солнечных лучей.

Ларингеальный папилломатоз (Laryngeal papillomatosis)

Ларингеальный папилломатоз является редким заболеванием (2 на 100 000 взрослых и 4,5 на 100 000 детей, по данным National Institute of Deafness and other Communication Disorders), вызванным ВПЧ-инфекцией горла. Без лечения это потенциально смертельное заболевание, так как неконтролируемый рост опухолей и папиллом может заблокировать дыхательные пути. Ларингеальный папилломатоз вызывается ВПЧ типов 6 и 11 [7,8], при которых доброкачественные опухоли формируются на гортани или других областях дыхательного тракта. Эти опухоли возникают достаточно часто, могут потребоваться повторные операции.

Пути передачи. Заражение происходит обычно при родах, хотя не исключен и путь передачи при орально-генитальных контактах, но пока не существует никаких доказательств такого пути передачи, поэтому ларингеальный папилломатоз не относится к венерическим заболеваниям [8].

Симптомы. Как при единичных папилломах, так и при папилломатозе гортани (голосовых связок) нарушается дыхание и голосообразование. В результате прогресси-

рующего роста папиллом гортани (трахеи) появляется охриплость, афония и нарастающее сужение просвета дыхательных путей, вплоть до стеноза (приступов удушья). По мере прогрессирования заболевания к вышеперечисленным симптомам присоединяются кашель и одышка. Наряду с этим у детей может формироваться хроническая легочная патология, дистрофия миокарда, паренхиматозных органов и др. нарушения. Следует отметить, что папилломы склонны к рецидивам и малигнизации.

Диагностика. Чаще всего используются такие диагностические методы:

- Молекулярное и гистологическое исследование биоптата с применением методов гибридизации *in situ* и ПЦР.
- Прямая ларинготрахеоскопия: проводится с использованием специальной гибкой эндоскопической техники.
- Компьютерная томография.
- Микроларингоскопия.
- Микроларингостробоскопия.
- Дополнительные методы первичной и уточняющей диагностики – фотодинамическое эндоскопическое и аутофлуоресцентное исследования, позволяющие четко определить границы опухолевого разрастания и выявить скрытые очаги папиллом.

Лечение. Основным методом лечения папилломатоза гортани является хирургический. Операция проводится эндоскопически (инструменты вводятся непосредственно в гортань). Для удаления папиллом используют:

- электрокоагуляцию (воздействие на образование электрическим током);
- криодеструкцию (разрушение образования с помощью низких температур);
- ультразвуковую дезинтеграцию (разрушение образования с помощью ультразвука высокой интенсивности);
- аргоноплазменную и СО₂-лазерную коагуляцию (воздействие на образование лазерным лучом).

Заболевания, вызываемые онкогенным ВПЧ высокого риска

Бовеноидный папулез (Bowenoid papulosis).

Бовеноидный папулез (Bowenoid papulosis) – относительно редкое заболевание, встречающееся у сексуально активных мужчин и женщин с локализацией в области половых органов. Был впервые описан в 1977 году, а через несколько лет была подтверждена его связь с папилломавирусной инфекцией человека. Бовеноидный папулез возникает при инфицировании папилломавирусом (ВПЧ) 16 типа [9], который относится к группе ВПЧ с высоким онкологическим риском, путь передачи – половой. Также при бовеноидном папулезе разные исследователи выявляли следующие типы ВПЧ 18, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 48, 51, 52, 53, 54.3. Описаны единичные случаи заражения новорожденных от больных матерей (вертикальная передача).

Симптомы. Основным симптомом бовеноидного папулеза являются плотные папулы красного, коричневого или телесного цвета, сливающиеся в крупные бляшки с бородавчатой поверхностью. Первичный элемент: папула, бляшки. Размеры: 2 мм – 2 см. Расположение: сливаю-

щиеся папулы. Локализация: ствол полового члена, мошонка, большие половые губы, лобок, паховые складки, перианальная область. Ключевые симптомы: плотная бляшка с ворсинчатой (бородавчатой) поверхностью. Следует отметить, что было опубликовано 6 случаев негенитального бовеноидного папулеза [10].

Течение и исход. Хроническое, многолетнее течение. Малигнизация (озлокачествление) наступает приблизительно в 3% случаев. После лечения часто возникают рецидивы.

Диагностика. Диагноз ставится на основании клинического осмотра. Иногда приходится прибегать к лабораторным методам обследования, которые включают:

- биопсию;
- ацетотест (побеление невидимых очагов поражения);
- ПЦР тест на ВПЧ (в редких случаях – исследуется биопсийный материал);

Лечение:

- Деструкция очагов (хирургическое удаление, лазер, жидкий азот, радионож);
- Местное применение имиквида, 5-фторурацила, подофилина, обкалывание бета-интерфероном [11,12,13,14].

Предраковые заболевания вызванные вирусом папилломы человека обычно хорошо поддаются лечению, но ВПЧ остается в организме человека и может вызывать рецидивы. Поэтому необходимы постоянные обследования с целью остановки возможного развития рака.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Hariri S. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the national health and nutrition examination survey, 2006 [Text] / S.Hariri, E.R.Unger, M.Sternberg, E.F.Dunne, D.Swan, S.Patel, L.E.Markowitz // *J Infect Dis.* – 2011. – Vol. 204(4). – P. 566-573.
2. Poolman E.M. Vaccination and the evolutionary ecology of human papillomavirus [Text] / E.M.Poolman, E.H.Elbashra, A.P.Galvani // *Vaccine.* – 2008. – Vol. 26. – P. 25-30.
3. Androphy E.J. X-linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis. Genetic and virologic studies of a kindred. [Text] / E.J.Androphy, I.Dvoretzky, D.R.Lowy // *Arch Dermatol.* – 1985. – Vol. 121(7). – P. 864-868.
4. Anadolu R. Treatment of epidermodysplasia verruciformis with a combination of acitretin and interferon alfa-2a [Text] / R.Anadolu, T.Oskay, C.Erdem, A.Boyyat, E.Terzi, E.Gurgey // *J Am Acad Dermatol.* – 2001. – Vol. 45(2). – P. 296-299.
5. Gubinelli E. Epidermodysplasia verruciformis with multiple mucosal carcinomas treated with pegylated interferon alfa and acitretin [Text] / E.Gubinelli, P.Posterato, B.Cocuroccia, G.Girolomoni // *J Dermatolog Treat.* – 2003. – Vol. 14(3). – P. 184-188.
6. Majewski S. Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin [Text] / S.Majewski, S.Jablonska // *Arch Dermatol.* – 1995. – Vol. 131(11). – P. 1312-1318.

7. Larson D.A. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis [Text] / D.A.Larson, C.S.Derkay // APMIS. – 2010. – Vol. 118(6-7). – P. 450-454.

8. Donne A.J. Recurrent respiratory papillomatosis: an uncommon but potentially devastating effect of human papillomavirus in children [Text] / A.J.Donne, R.Clark // Int J STD AIDS. – 2010. – Vol. 21(6). – P. 381-385.

9. Dubina M. Viral-associated nonmelanoma skin cancers: a review [Text] / M.Dubina, G.Goldenberg // Am J Dermatopathol. – 2009. – Vol. 31(6). – P. 561-573.

10. Johnson T.M. Isolated extragenital bowenoid papulosis of the neck [Text] / T.M.Johnson, A.Saluja, D.Fader et al // J Am Acad Dermatol. – 1999. – Vol. 41(5). – P. 867-870.

11. Goorney B.P. A case of Bowenoid papulosis of the penis successfully treated with topical imiquimod cream

5% [Text] / B.P.Goorney, R.Polori // Int J STD AIDS. – 2004. – Vol. 15(12). – P. 833-835.

12. Lucker G.P. Differences in imiquimod treatment outcome in two patients with bowenoid papulosis containing either episomal or integrated human papillomavirus 16 [Text] / G.P.Lucker, E.J.Speel, D.H.Creytens et al // J Invest Dermatol. – 2007. – Vol. 127(3). – P. 727-729.

13. Orengo I. Treatment of squamous cell carcinoma in situ of the penis with 5% imiquimod cream: a case report [Text] / I.Orengo, T.Rosen, C.K.Guill // J Am Acad Dermatol. – 2002. – Vol. 47(4). – P. 225-228.

14. Ricart J.M. Extensive genital bowenoid papulosis responding to imiquimod [Text] / J.M.Ricar, J.Cordoba, M.Hernandez, I.Esplugues // J Eur Acad Dermatol Venerol. – 2007. – Vol. 21(1). – P. 113-115.

ПЕРЕДРАКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ЯКІ АСОЦІЮЮТЬСЯ З ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ (обзор літератури)

Зінченко І.А.

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

Резюме. Передракові захворювання, викликані вірусом папіломи людини (ВПЛ), зазвичай добре піддаються лікуванню, але ВПЛ залишається в організмі людини і може викликати рецидиви. Тому необхідні постійні обстеження з метою зупинки можливого розвитку раку.

Ключові слова: вірус папіломи людини, передракові захворювання.

PRECANCEROUS LESIONS, WHICH ARE ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMA VIRUS (literature review)

Zinchenko I.A.

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

Summary. Precancerous lesions caused by human papilloma virus usually (HPV) are well treatable, but HPV remains in the body and may cause relapses. So, there are needed some regular examinations in order to stop the possible development of cancer.

Keywords: human papilloma virus, precancerous lesions
