

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПАПІЛОМАВІРУСУ ЛЮДИНИ В РОЗВИТКУ НЕОПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Галян А.Л., Тищенко І.Ю.

Національний фармацевтичний університет,

м. Харків, Україна

microbiology@nuph.edu.ua

Вірус папіломи людини належить до родини Парова, ДНК-вмісний, діаметром 55 нм. ВПЛ являється епітеліотропом з вираженим цитопатичним ефектом, який заключається в деструкції ядра і клітинних органел. Геном дволанцюговою ДНК, розділений на три функціонально активних ділянки, одна з яких (LCR) відповідає за транскрипцію генів, інша (L) кодує структурні білки капсиду. Третій (E) належить провідна роль в канцерогенезі. Під дією білків E 1,2,6,7 порушується контроль генів-супресорів пухлинного росту P 53 і P Rb, що призводить до розвитку неоплазії. В інфікованих клітинах вірусний геном може існувати в двох формах: в епісомальній (частіше виявляється в тканині пласких канділом і епітеліальних дисплазій низького ступеню) і інтегрований (виявляється при епітеліальних дисплазіях високого ступеню і раку шийки матки), де за наявності сприятливих факторів відбувається реалізація закодованої в геномі віруса програми, направленої на його відтворення. Це, в свою чергу, призводить до проліферації і посиленого синтезу ДНК і РНК клітиною-хазяїном. За рахунок чого в неї підвищується здатність до поділу. Оскільки синтез власних білків в інфікованих клітинах пригнічений, їх диференціювання (дозрівання) не відбувається. Такі клітини, досягнувши 2-3-го ряду проміжного шару епітелію шийки матки, схильні до руйнування, чим порушують динаміку клітинного оновлення епітеліального пласту. Виникає дисплазія, в основі якої – проліферація і структурна перебудова епітеліальних клітин.

На сьогоднішній день відомо більше 100 різноманітних штамів вірусу. Зазвичай ВПЛ виявляють тканеву специфічність і тому їх, за джерелом виявлення, поділяються на шкірні і слизові. Клінічна класифікація заснована на можливості викликати перед- і ракових станів, тому типи ВПЛ поділяють на три підгрупи: «високого» онкогенного ризику: 16,18,45,56; «середнього»: 31,33,35,51,52,58; «низького онкогенного ризику»: 6,11,40,42,43,44. Вони призводять до утворення аногенітальних бородавок (гострокінцевих канділом, папілом). Папіломи виникають на слизовій вульви, піхви, в періанальній області, на шкірі статевих органів. Вони практично не перероджуються злоякісно, однак призводять до значних косметичних дефектів в області геніталій. Невуси на інших ділянках тіла також можуть бути викликані цими типами вірусу.

Вірус висококонтагіозний. Інкубаційний період триває від 1 до 20 місяців. ВПЛ здатний довгий час знаходитись (персистувати і розмножуватись) в поверхневому шарі епітелію. В літературі знаходять свідчення про те, що «входження» ПВІ відбувається на рівні незрілих клітин епітелію шкіри і слизових оболонок (базальний шар). Після інфікування відбувається обмежений цикл реплікацій в пермісивних клітинах, після чого число копій його геному

збільшується до 20-100 на клітину. Результатом цього проникнення є проліферація клітин, але без продукції вірусних частинок, оскільки проліферуючі клітини епітелію не здатні підтримувати життєвий цикл вірусів. Найбільш активний синтез вірусної ДНК (стадія розвитку інфекції) відбувається в шипуватих клітинах епітелію. Ця фаза життєвого циклу ВПЛ – другий етап реплікативної дисемінації. Експресія пізніх генів L1, L2 на цьому етапі відсутня. Вона настає лише на кінцевій стадії диференціювання в поверхневому шарі, де і спостерігається активний збір зрілих вірусних частин, їх виділення з клітин. Такі ділянки епітелію інфекційно небезпечні у відношенні контактного інфікування. Динаміка ВПЛ-інфекції заключається або в її регресії, тобто елімінації вірусного пула клітин, або ж в прогресії, що супроводжується включенням ВПЛ-ДНК в клітинний геном і появою злоякісної трансформації.

За характером перебігу виділяють транзиторну, латентну і персистуючу ПВІ. Транзиторна форма частіше викликається низькоонкогенними типами віруса, що можна пояснити невеликою кількістю копій (в середньому 3,8) ДНК віруса на 1 клітину епітелію. При персистуючій ПВІ, що викликається високоонкогенними типами, кількість копій ДНК значно вища – 111,5 на 1 клітину. Дії онкогенних типів ВПЛ піддається зона трансформації шийки матки, де і розвиваються неопластичні процеси.

Передається вірус, як правило, статевим шляхом, включаючи анальний і оральний секс; також зараження може відбутись під час пологів, від матері до дитини. Не виключається і побутовий шлях передачі віруса. Достатньо розповсюджено і самозараження – перенос віруса з однієї ділянки тіла на іншу під час бриття чи епіляції. Рано чи пізно ВПЛ заражаються майже всі жінки: до 90 % сексуально активних жінок зіштовхнуться з цією інфекцією впродовж життя. Однак більшість інфікованих позбудуться віруса протягом 2-3-х років (без жодних медичних втручань). Цього часу достатньо для того, аби імунна система повністю позбулась віруса. В такому випадку ВПЛ не наносить жодної шкоди організму.

6 жовтня 2008 року Нобелівський комітет присудив Нобелівську премію в області фізіології і медицини Гарольду цур Хаузену за відкриття безпосереднього взаємозв'язку між вірусом папіломи людини і розвитком раку шийки матки (РШМ). Він виявив за допомогою ДНК-тестів ДНК папіломавіруса в біопсії раку шийки матки, і цю подію можна вважати відкриттям онкогенного віруса ВПЛ-16. Ще за рік він клонував ДНК ВПЛ-16 і ВПЛ-18 у пацієнтів, хворих на РШМ. В 99,7% випадків РШМ виявляється один із типів ВПЛ.

В світі РШМ – четверте за розповсюдженістю онкологічне захворювання серед жінок (на його долю припадає 7.5% всіх смертей від раку). Демографічна картина захворюваності за даними Національного інституту раку у віковій групі 18-29 років найбільше значення: - у чоловіків – хв. Ходжкіна і злоякісні новоутворення яєчка(29,7%); - у жінок – хв. Ходжкіна і злоякісні новоутворення шийки матки (29, 7%). Згідно з офіційними даними МОЗ України, РШМ забирає життя 6 українських жінок щодня. В 2008 році РШМ було діагностовано у 4937 українок, більше 40 % зареєстрованих випадків РШМ закінчились смертю.