



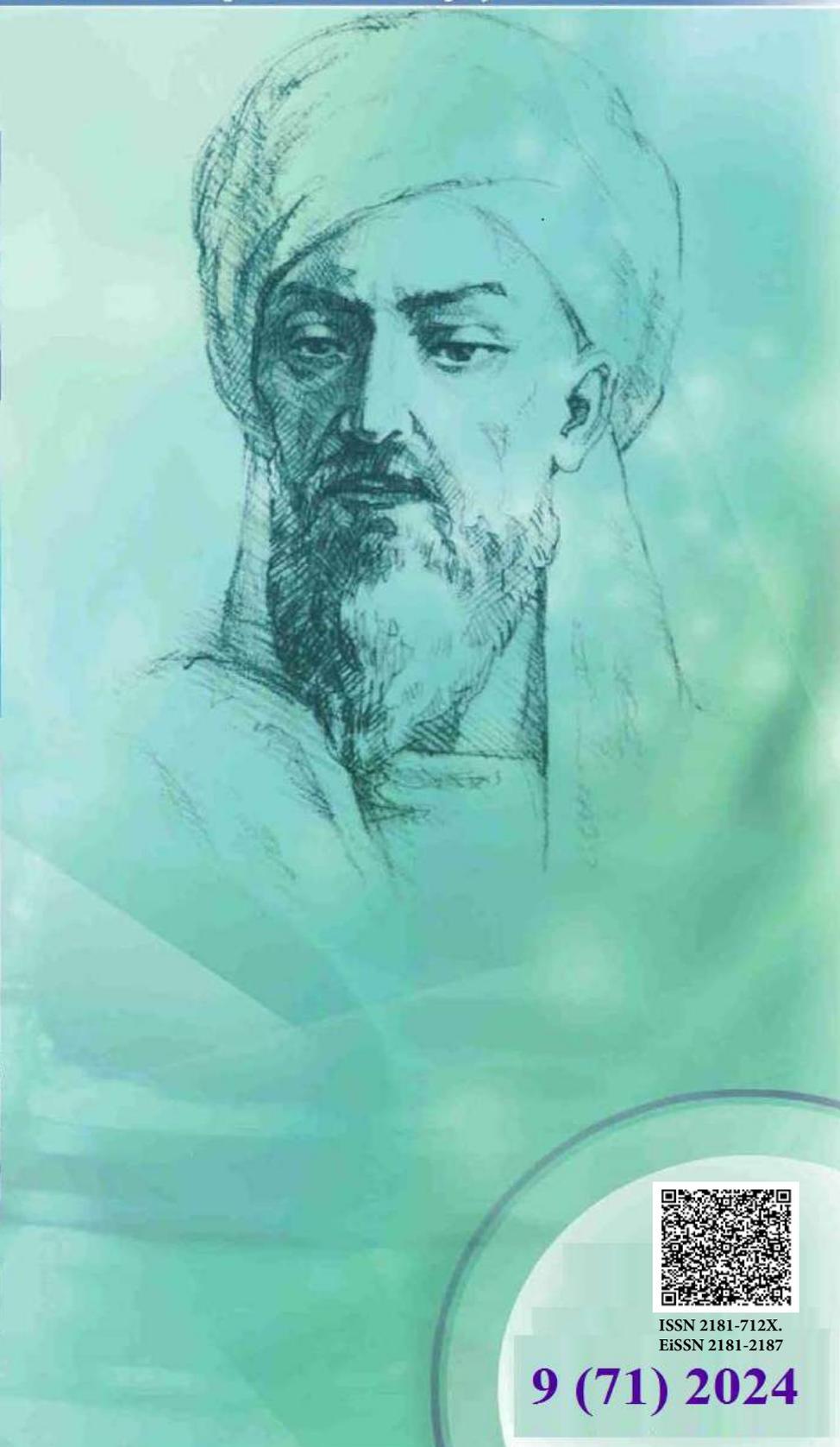
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**9 (71) 2024**

**Сопредседатели редакционной  
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
М.А. АБДУЛЛАЕВА  
Х.А. АБДУМАЖИДОВ  
Б.З. АБДУСАМАТОВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
С.М. АХМЕДОВА  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.А. ДЖАЛИЛОВ  
Н.Н. ЗОЛотова  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
А.С. ИЛЬЯСОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
А.М. МАННАНОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
М.Р. МИРЗОЕВА  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Ф.С. ОРИПОВ  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОВЕВ  
С.А.ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Ш.Т. САЛИМОВ  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
Д.А. ХАСАНОВА  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**9 (71)**

**2024**

*сентябрь*

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.08.2024, Accepted: 02.09.2024, Published: 10.09.2024

УДК 616-006.52:578.827.1 - 055.2

## ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ

<sup>1</sup>Абдукадирова М.А. <https://orcid.org/0009-0005-0601-6585>

<sup>1</sup>Хикматуллаева А.С. <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>

<sup>2</sup>Маннобжонов П.Б. [mannabjanovp@icloud.com](mailto:mannabjanovp@icloud.com)

<sup>1</sup>Ибадуллаева Н.С. <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>

<sup>1</sup>Локтева Л.М. [dr.love85@mail.ru](mailto:dr.love85@mail.ru)

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Узбекистан, г.Ташкент, ул. Янгишахар, 7А, 998 (71) 234-18-62,

E-mail: [rivuzb@gmail.com](mailto:rivuzb@gmail.com)

<sup>2</sup>Ташкентская Медицинская академия, Узбекистан, г.Ташкент, Фароби 2, 998-78-1507825,

E-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)

### ✓ Резюме

*В статье представлен анализ литературных данных по изучению патогенеза, диагностики, клиники и лечения ВПЧ. ВПЧ — значительная проблема для общественного здравоохранения, требующая комплексных мер по профилактике, скринингу и лечению. Диагностика ВПЧ включает ПЦР, цитологическое исследование и определение суммарной вирусной нагрузки. Цитологическое исследование мазков слизистой шейки матки позволяет выявить клетки, характерные для ВПЧ-инфекции.*

*Клинические проявления ВПЧ варьируются от бессимптомного течения до развития аногенитальных бородавок и рака. Приблизительно 90% инфицированных людей способны самостоятельно справиться с инфекцией, однако, персистирующая инфекция с высокорисковыми типами ВПЧ может привести к онкологическим заболеваниям.*

*Лечение ВПЧ направлено на устранение внешних проявлений и минимизацию развития осложнений, включая рак. Применяются противовирусные средства, препараты, стимулирующие иммунитет, и методы медицинской деструкции для удаления папиллом.*

*Вакцинопрофилактика ВПЧ доказала свою эффективность и безопасность в снижении случаев онкологических заболеваний, ассоциированных с данным вирусом. Несмотря на отсутствие специфической терапии, существующие методы лечения и профилактики, включая вакцинацию, позволяют эффективно бороться с распространением ВПЧ и связанными с ним заболеваниями.*

*Ключевые слова: вирус папилломы человека, патогенез, диагностика, клиника, лечение.*

## HUMAN PAPILLOMA VIRUS: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, CLINICAL AND TREATMENT

<sup>1</sup>Abdukadirova M.A. <https://orcid.org/0009-0005-0601-6585>

<sup>1</sup>Khikmatullaeva A.S. <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>

<sup>2</sup>Mannobjonov P.B. [mannabjanovp@icloud.com](mailto:mannabjanovp@icloud.com)

<sup>1</sup>Ibadullaeva N.S. <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>

<sup>1</sup>Lokteva L.M. [dr.love85@mail.ru](mailto:dr.love85@mail.ru)

<sup>1</sup>The Research Institute of Virology of the Republican specialized scientific practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases, Uzbekistan, Tashkent, Yangishahar str., 7A, 998 (71) 234-18-62, E-mail: [rivuzb@gmail.com](mailto:rivuzb@gmail.com)

<sup>2</sup>The Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan, Farobiy 2, 998-78-1507825, E-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)

✓ *Resume*

*This article presents an analysis of the literature data on the study of HPV pathogenesis, diagnosis, clinic and treatment. HPV is a significant public health problem requiring comprehensive prevention, screening and treatment measures. Diagnosis of HPV includes PCR, cytologic examination, and total viral load determination. Cytologic examination of cervical mucosal smears identifies cells characteristic of HPV infection.*

*Clinical manifestations of HPV range from an asymptomatic course to the development of anogenital warts and cancer. Approximately 90% of infected individuals are able to self-manage the infection; however, persistent infection with high-risk HPV types can lead to cancer.*

*HPV treatment is aimed at eliminating external manifestations and minimizing the development of complications, including cancer. Antiviral agents, immune-stimulating drugs, and medical destruction methods to remove papillomas are used.*

*HPV vaccine prophylaxis has proven effective and safe in reducing the incidence of cancers associated with this virus. Despite the lack of specific therapy, existing methods of treatment and prevention, including vaccination, can effectively control the spread of HPV and related diseases.*

*Key words: human papillomavirus, pathogenesis, diagnosis, clinic, treatment.*

## ODAM PAPILOMA VIRUSI: PATOGENEZI, TASHXISOTI, KLINIKASI VA DAVOSI

<sup>1</sup>Abdukadirova M.A. <https://orcid.org/0009-0005-0601-6585>

<sup>1</sup>Xikmatullayeva A.S. <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>

<sup>2</sup>Mannobjonov P.B. [mannabjanovp@icloud.com](mailto:mannabjanovp@icloud.com)

<sup>1</sup>Ibadullayeva N.S. <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>

<sup>1</sup>Lokteva L.M. [dr.love85@mail.ru](mailto:dr.love85@mail.ru)

<sup>1</sup>Respublika ixtisoslashtirilgan epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va parazitlar kasalliklar ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Virusologiya ilmiy-tadqiqot instituti, O'zbekiston, Toshkent, Yangishahar, 7A, 998 (71) 234-18-62, E-mail: [rivuzb@gmail.com](mailto:rivuzb@gmail.com)

<sup>2</sup>Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, Uzbekiston, Farobiy 2, 998-78-1507825, [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)

✓ *Rezyume*

*Maqolada HPV patogenezini, tashxisotini, klinikasi va davolashni o'rganish bo'yicha adabiyot ma'lumotlarining tahlili keltirilgan. HPV keng qamrovli profilaktika, skrining va davolash choralarini talab qiladigan sog'liqni saqlashning dolzarb muammosidir. HPV tashxisoti PZR, sitologik tekshiruv va umumiy virus yuklamasini aniqlashni o'z ichiga oladi. Bachadon bo'yni shilliq qavatining surtmasini sitologik tekshirish HPV infektsiyasiga xos bo'lgan hujayralarni aniqlaydi.*

*HPV ning klinik ko'rinishlari belgilsiz kechishdan anogenital so'g'al va saraton rivojlanishigacha bo'lishi mumkin. Virusni yuqtirgan odamlarning taxminan 90% infektsiyani mustaqil ravishda engishga qodir, ammo yuqori xavfli HPV turlari bilan persistirlovchi infektsiya saratonga olib kelishi mumkin.*

*HPV ni davolash tashqi ko'rinishlarni bartaraf etishga va asoratlarni, shu jumladan, saraton rivojlanishini minimallashtirishga qaratilgan. Papillomalarni olib tashlash uchun virusga qarshi vositalar, immunitetni stimullovchi dorilar va tibbiy destruksiya qilish usullari qo'llaniladi.*

*HPV vaktsinoprofilaktikasi ushbu virus bilan bog'liq saraton kasalligini kamaytirishda o'zining samaradorligi va xavfsizligini isbotladi. Spetsifik davonning yo'qligiga qaramay, mavjud davolash va profilaktika usullari, shu jumladan emlash HPV va unga bog'liq kasalliklarning tarqalishiga qarshi samarali kurashishi mumkin.*

*Kalit so'zlar: odam papillomavirusi, patogenezini, tashxisotini, klinikasi, davolash.*

### Актуальность

По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется около 500 тыс. новых случаев рака шейки матки, при этом более 660 млн. людей на планете являются носителями вируса папилломы человека (ВПЧ). Однако, примерно 85% глобального бремени ВПЧ приходится на менее развитые страны - почти 12% всех случаев рака встречается у женщин [6].

ВПЧ является ДНК-вирусом из семейства Papillomaviridae [1], поражающий эпителий кожных покровов и слизистых оболочек [2]. Вирус передается главным образом половым путем, но возможно и бытовое заражение, например, через прикосновение к поверхностям в общественных местах, где вирус может сохранять жизнеспособность некоторое время [1]. Инфекции ВПЧ в 90% случаев проходят спонтанно не вызывая никаких симптомов [3], а в некоторых случаях приводит к бородавкам, или к предраковым поражениям [3, 4, 5].

ВПЧ является мелким ДНК-овым вирусом и относится к семейству Papillomaviridae. Геном ВПЧ имеет белковую оболочку, состоящую из больших (L1) и малых (L2) структурных белков. Выявлено более 190 типов ВПЧ, каждый из которых отличается от ближайшего родственного штамма более чем на 10%. ВПЧ поражает базальный слой эпителия кожи и слизистых оболочек гениталий и других органов, а в клетках других слоев эпидермиса вирусные частицы лишь персистируют [44].

**Патогенез:** Вирус проникает в базальные стволовые клетки эпителия через микротравмы кожи или слизистых оболочек. Его геном, представляющий собой двухцепочечную кольцевую ДНК, кодирует семь ранних (E) и два поздних (L) белка, необходимых для его репликации. В течение репликационного цикла экспрессируются от 8 до 10 белков. Вирусная ДНК может существовать в форме независимой эписомы, прежде чем интегрироваться в геном хозяина. ВПЧ чаще всего интегрируется в участки человеческой ДНК, подверженные разрывам [8].

Целевыми клетками для ВПЧ являются базальные стволовые клетки эпителия. Цервикальная зона трансформации, характеризующаяся наличием множества открытых желез и крипт, создает благоприятные условия для заражения ВПЧ. Эта зона также активно реагирует на воздействие эстрогенов. В эписомальном состоянии вирус вызывает доброкачественное разрастание тканей. Однако интеграция вирусной ДНК в геном клетки осуществляется потерей гена E2 и является ключевым моментом в процессе малигнизации [9, 10, 11]. Потеря E2 приводит к сверхэкспрессии онкогенов E6 и E7, что влечет за собой нарушение контроля за клеточным циклом и дифференцировкой за счет взаимодействия с белками-регуляторами, такими как p53 и ретинобластома (pRB) [7].

Неограниченное увеличение числа клеток, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ), приводит к аккумуляции генетических аномалий, что в итоге может вызвать переход клеток в злокачественное состояние. Инфекция ВПЧ является критическим, но не единственным условием для развития карциномы шейки матки. Повышенное содержание 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона, метаболита эстрадиола, обладающего самостоятельной онкогенной активностью наблюдается в клетках, активно экспрессирующих белки ВПЧ [13]. Механизм развития необратимой неоплазии начинается с взаимодействия эстрадиола с эстрогенными рецепторами ВПЧ-инфицированной клетки. Этот процесс приводит к изменению метаболизма эстрадиола в сторону образования 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона, который формирует стабильный комплекс с эстрогенным рецептором и активирует гены E6 и E7, которые стимулируют опухолевый рост.

Инфекция ВПЧ влияет на эпителиальные клетки кожи и слизистых оболочек, что может привести к возникновению новообразований. В большинстве случаев вирус элиминируется из организма в течение 6-12 месяцев, но в некоторых случаях может длительно персистировать в многослойном плоском эпителии. В 20-30% случаев персистенции наблюдается прогрессирование ВПЧ-ассоциированных заболеваний [18]. Онкогенные штаммы ВПЧ могут вызывать развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), что в дальнейшем может привести к развитию рака шейки матки (РШМ) [12, 14]. CIN может длиться от 5 до 15 и более лет, в течение которых могут проявляться легкой дисплазией (CIN I) и II степени, позже переходящие в тяжелую дисплазию CIN III и в РШМ [36].

Для размножения и клеточной трансформации ВПЧ необходимы E1, E2, E5, E6, E7 белки [19]. Онкогенные свойства высокорисковых типов ВПЧ связаны с действием белков E6 и E7 и их влиянием на нарушение нормального клеточного цикла хозяина. Усиленная пролиферация клеток цервикального эпителия, инфицированных вирусом, сопровождается экспрессией E6 и E7 белков [14]. Вирусные белки, индуцируемые генами E6 и E7, взаимодействуют с клеточными генами - супрессорами опухолевого роста (pRB и P53), что приводит к их инактивации и далее - к неконтрольной пролиферации, накоплению генетических дефектов и малигнизации инфицированных клеток, выраженной иммуносупрессии [36]. Нарушается нормальное

созревание эпителиоцитов в результате чего инфицированные клетки остаются в фазе S клеточного цикла, сохраняя способность к синтезу ДНК и делению. Белки E6 и E7 способствуют увеличению числа инфицированных клеток, которые начинают продуцировать новые вирусные частицы. В настоящее время подробно изучены механизмы, с помощью которых вирус папилломы нарушает выход эпителиальных клеток из клеточного цикла. ВПЧ не обладает собственными полимеразными, киназными или протеазными, которые могли бы служить целями для противовирусных препаратов [15, 16]. Несмотря на слабый ответ антител на естественное инфицирование, вирус способен вызвать клеточный иммунный ответ. Это подчеркивает важность иммунной системы в борьбе с ВПЧ и развитии связанных с ним заболеваний [17]. Цитотоксическая активность натуральных киллеров (НК-клеток) играет ключевую роль в иммунном ответе на вирусные инфекции, включая ВПЧ. НК-клетки способны уничтожать опухолевые клетки без предварительной иммунизации. Однако, у женщин, инфицированных онкогенными типами ВПЧ, наблюдается снижение цитотоксического индекса НК-клеток [18]. Снижение способности к продукции интерферонов может указывать на нарушения в системе врожденного иммунитета, что усугубляет риск развития злокачественных процессов. [19]. Взаимодействия между ВПЧ и иммунной системой человека, включая изменения в цитотоксической активности НК-клеток и интерфероновом статусе, а также роль "ранних" белков вируса в клеточной трансформации, является ключевым в развитии патологических процессов, ведущих к злокачественным заболеваниям [19, 20].

**Диагностические критерии:** ВПЧ можно обнаружить с помощью полимеразной цепной реакции или анализа ДНК [21, 22]. Тестирование на типы ВПЧ низкого риска, которые не вызывают рак шейки матки, не имеет клинической пользы [23] поэтому доступные в настоящее время тесты ДНК выявляют только типы ВПЧ высокого риска. Тест Hybrid Capture II High-Risk HPV представляет собой анализ на основе гибридизации раствора, основанный на усилении сигнала, который тестирует 13 типов высокого риска. Он имеет чувствительность примерно 90 процентов [23] и может сочетаться с цитологией у женщин 30 лет и старше. Если оба теста отрицательны, их можно повторить через три года [24]. Два дополнительных теста ДНК ВПЧ были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США: Cervista HPV HR (14 типов высокого риска) и Cervista HPV 16/18, тест на генотипирование ВПЧ. Рутинное генотипирование ВПЧ типов 16 и 18 не рекомендуется [25].

В контексте диагностики рака, особенно рака шейки матки, p16INK4a используется как биомаркер для выявления клеток, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска. Инфекция ВПЧ высокого риска может привести к инактивации белка ретинобластомы (Rb) онкопротеином E7, что в свою очередь стимулирует повышенную экспрессию p16INK4a.

Таким образом, высокий уровень экспрессии p16INK4a в клетках эпителия шейки матки может служить индикатором наличия ВПЧ-ассоциированной опухолевой активности и риска развития предраковых и раковых состояний. Иммуноцитохимическое исследование на p16INK4a позволяет с высокой точностью обнаружить атипичные клетки, инфицированные ВПЧ, и дифференцировать вирусную составляющую дисплазии шейки матки. Это исследование используется в качестве дополнения к традиционным методам скрининга, таким как цитологическое исследование (тест Папаниколау) и тестирование на ВПЧ, для повышения точности диагностики и определения стратегии лечения. Выбор p16INK4a в качестве диагностического маркера обусловлен его специфичностью и чувствительностью к ВПЧ-ассоциированным заболеваниям шейки матки, а также способностью предсказывать прогрессирование или регрессию цервикальной эпителиальной неоплазии, что является инструментом в ранней диагностике и профилактике РШМ.

Важным маркером, отражающим пролиферативную активность клеток, в том числе опухолевых является белок Ki-67. Он экспрессируется в ядрах клеток, находящихся в различных фазах митотического цикла, за исключением фазы покоя (G0). Обнаружение Ki-67 указывает на клетки, активно участвующие в процессе деления, что позволяет оценить скорость роста новообразования, риск метастазирования, а также определить тактику терапии и прогноз заболевания [38].

В последнее время начали использовать иммуноморфологические методы исследования, которые включают жидкостную цитологию и позволяют определить тяжесть патологического процесса через диагностику экспрессии Ki-67. Эти методы являются современными подходами, позволяющими с высокой точностью выявлять атипичные клетки, инфицированные ВПЧ, и дифференцировать вирусную составляющую дисплазии шейки матки. Эти методы позволяют подробно изучить белковые биомаркеры заболеваний женского полового тракта [26].

Оценка интерфероновидного статуса играет важную роль в диагностике и прогнозировании прогрессирования патологии шейки матки, вызванной инфекцией ВПЧ. Интерфероны — это группа белков, вырабатываемых клетками в ответ на вирусные инфекции, и они оказывают существенное влияние на иммунную реакцию организма. При ВПЧ-инфекции наблюдается снижение как системного, так и местного содержания интерферонов, что указывает на продолжительный период гипореактивности иммунной системы, являющийся характерным признаком тяжелого течения заболевания. В этом контексте, иммуномодулирующая терапия, включающая препараты интерферона, может быть использована для коррекции интерфероновидного статуса и улучшения иммунного ответа на ВПЧ. Применение генно-инженерных интерферонов и индукторов интерферонов может значительно улучшить исход лечения хронических вирусных инфекций, в том числе инфекций, вызванных ВПЧ. Это подтверждается успешным применением такого подхода в лечении хронического вирусного гепатита С. Таким образом, использование интерферонов в комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний может способствовать не только подавлению вирусной активности, но и восстановлению нормальной функции иммунной системы, что в свою очередь предотвращает развитие тяжелых форм заболевания и способствует регрессии патологических изменений в эпителии шейки матки [26]. Однако, необходимо отметить, что существующих данных недостаточно, чтобы однозначно судить о влиянии степени дефицита интерферонов на клиническую картину заболевания. Поэтому дальнейшие исследования в этой области могут предоставить более полную картину и помочь в разработке более эффективных стратегий лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний [27]. ВПЧ Digene- Test и Cobas HPV Test являются необходимыми инструментами в диагностике ВПЧ-инфекции, что позволяет более точно определить риск развития рака шейки матки и выбрать наиболее эффективную стратегию лечения [28].

Аномальное метилирование примерно 20 генов, в том числе CADM1, EPB41L3, FAM19A4, MAL, микроРНК-124, Pax1 и Sox1, было связано с повышенным риском развития CIN и рака шейки матки. Особенно значимым является метилирование гена DAPK1, которое может использоваться как маркер для диагностики цервикального рака. Количественные тесты метилирования позволяют измерить уровень метилирования в определенных областях генома, что может помочь в прогнозировании развития CIN2 и CIN3, предшествующих РШМ. Эти тесты могут более точно прогнозировать развитие заболевания и помочь в ранней диагностике, что важно для своевременного лечения и улучшения прогноза болезни [29].

В странах с организованным скринингом, который включает цитологию, ВПЧ-тестирование и другие методы исследования, наблюдается значительное снижение заболеваемости и смертности от РШМ [30].

Скрининг РШМ так же может включать в себя кольпоскопию, которая выявляет признаки субклинических форм ВПЧ, таких как ацетобелый эпителий, мозаика, пунктация и аномальная зона трансформации. Цитологическое исследование мазков шейки матки по Папаниколау (Pap-тест) используется для обнаружения ВПЧ, с критерием обнаружения в виде койлоцитов и дискератоцитов в цитологических мазках. Гистологическое исследование необходимо для подтверждения диагноза рака шейки матки, поскольку оно включает изучение под микроскопом образцов тканей, полученных при биопсии или во время операции.

Современные стратегии скрининга включают переход на первичный скрининг на ВПЧ или ко-тестирование, что позволяет более эффективно выявлять женщин с высоким риском развития рака шейки матки и направлять их на дальнейшее обследование и лечение. Регулярное прохождение тестирования на РШМ имеет решающее значение для раннего выявления заболевания, особенно после достижения 30 лет, когда рекомендуется проводить тестирование на ВПЧ вместе с цитологическим исследованием.

В целом, метилирование генов и тестирование на ВПЧ представляют собой центральные элементы в профилактике, раннем выявлении и лечении рака шейки матки, что подтверждается многочисленными исследованиями и практикой в развитых странах.

**Клиника:** Клинические проявления инфекции вирусом папилломы человека (ВПЧ) могут варьироваться от визуально заметных поражений до скрытых, которые требуют специализированного тестирования на вирусную ДНК. ВПЧ-инфекция может протекать в латентной, субклинической или клинической форме. Латентная инфекция характеризуется отсутствием клинических проявлений и может быть выявлена только с помощью лабораторных методов. Субклиническая форма может проявляться невидимыми при обычном осмотре мелкими

кондиломами, которые обнаруживаются при специальных методах исследования, таких как кольпоскопия, пробы с растворами уксусной кислоты и биопсия. Клиническая форма может проявляться остроконечными кондиломами или интраэпителиальными поражениями различной степени злокачественности [31].

Однако, важно отметить, что до 90% людей, инфицированных ВПЧ высокого или низкого риска, способны избавиться от инфекции в течение примерно двух лет. Это происходит благодаря иммунной системе, которая способна подавить вирус и устранить его проявления [32]. Остроконечные кондиломы, одно из наиболее распространенных проявлений ВПЧ, обычно исчезают после лечения в течение шести месяцев [33]. У женщин, до 30% случаев остроконечных кондилом спонтанно регрессируют в течение четырех месяцев. Это явление, известное как иммуноопосредованная регрессия, может устранить инфекцию или подавить ее навсегда, в результате чего вирус перестает проявлять поражения [34]. Однако, несмотря на способность иммунной системы контролировать ВПЧ, вирус может оставаться в организме и вызывать рецидивы при снижении иммунитета. В настоящее время не существует специфического лечения, направленного на полное устранение ВПЧ из организма, но симптомы и заболевания, вызванные этим вирусом, успешно поддаются терапии [31].

ВПЧ проходит несколько стадий в процессе инфицирования. В начальной стадии репродуктивной инфекции, ДНК вируса ВПЧ находится в клетке эпителия в эписомальном (свободном) состоянии, когда клетка продуцирует вирусные частицы. Клинически этот период обычно протекает бессимптомно, и при нормальном клеточном иммунитете возможно самоизлечение. В этот период, иногда вирус может оказывать воздействие на клетку, что в последующем проявляется развитием аногенитальных кондилом и папиллом. У части женщин (10-15%) наблюдается недостаточный Т-клеточный иммунный ответ, что приводит к персистенции ВПЧ. Однако, у большей части инфицированных лиц защитные механизмы оказываются эффективными для устранения первичной вирусной инфекции. На этой стадии возможно выздоровление. Следующей стадией является интегративная фаза, которая характеризуется встраиванием вирусной ДНК в геном эпителиальных клеток. Эта стадия является первым шагом к опухолевой трансформации [36].

В большинстве случаев интегративная стадия ВПЧ-инфекции протекает латентно, субклинически, но может проявляться в виде дисплазии и РШМ.

Лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний не имеют единого стандарта. Выбор метода лечения зависит от множества факторов, таких как результаты обследования, локализацию и характер поражений, иммунный статус пациента, наличие сопутствующих заболеваний и урогенитальных инфекций. При необходимости в схему лечения могут быть включены антибактериальные и противовоспалительные препараты как системного, так и местного действия, учитывая влияние кофакторов, таких как инфекции, передающиеся половым путем, и бактериальный вагиноз, на развитие ВПЧ-инфекции [35].

Для лечения кожных бородавок доступны различные методы, включая хирургическое удаление, криотерапию, применение раздражающих или иммуномодулирующих препаратов и лазерное удаление. Аногенитальные и ротоглоточные бородавки лечат аналогичными методами, особенно если у пациента имеется иммунодефицит. В случае развития ВПЧ-ассоциированной карциномы может потребоваться резекция, химиотерапия и/или облучение. Цервикальные поражения, вызванные ВПЧ, могут регрессировать без вмешательства, особенно у молодых иммунокомпетентных женщин, которых обычно наблюдают с помощью мазка Папаниколау, тестирования на ВПЧ и кольпоскопии. ВПЧ вызывает хронические заболевания, которые могут привести к развитию иммунодефицитных состояний [36].

### **Заключение**

ВПЧ инфекция представляет собой одну из самых распространенных болезней, передаваемых половым путем. Зарегистрировано около 440 миллионов человек с ВПЧ по всему миру и составляющую примерно 5% всех онкологических заболеваний. От 50 до 80% лиц инфицируются ВПЧ в течение своей жизни, особенно в первые годы сексуальной активности, с пиком заболеваемости в возрастной группе 20-29 лет [37].

Скрининг на ВПЧ играет ключевую роль в предотвращении РШМ, превосходя по чувствительности и прогностической ценности цитологическое исследование. В странах где организованы скрининговые исследования, на ВПЧ и цитологическое исследование, наблюдается значительное снижение заболеваемости и смертности от РШМ. Даже однократное проведение теста на ВПЧ в течение жизни способно снизить заболеваемость РШМ на 50%.

ВПЧ-инфекция может протекать в различных формах, от латентной до клинической, проявляющейся остроконечными кондиломами или интраэпителиальными поражениями различной степени злокачественности. Вирус делится на типы высокого и низкого риска, причем типы 16 и 18 являются наиболее опасными, поскольку они чаще всего вызывают рак шейки матки [31].

Лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний направлено на удаление пораженных тканей и может включать хирургическое вмешательство, лучевую и системную терапию. Успешное лечение требует комплексного подхода, включая диагностику, стадирование и всеобъемлющую поддержку пациента на всех этапах лечения [35].

Таким образом, ВПЧ представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, требующую комплексных мер по профилактике, скринингу и лечению для снижения заболеваемости и смертности от РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Современная медицина исследует возможности полного излечения от ВПЧ, однако на данный момент вирус может переходить из открытой стадии в латентную, оставаясь в организме на всю жизнь. Применяемые методы лечения и тактика ведения пациентов варьируются от наблюдения до агрессивного деструктивного лечения, подчеркивая необходимость индивидуального подхода в каждом конкретном случае.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Milner D.A. Diagnostic Pathology: Infectious Diseases. //Elsevier Health Sciences, 2015., P.40. ISBN 9780323400374. Archived from the original on 11 September 2017.
2. de Villiers E.-M., Fauquet C., Broker T. R., Bernard H.-U., zur Hausen H. Phylogenetic tree containing sequences of 118 papillomavirus types. //Virology. 2004;324:17-24.
3. "Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer - WHO". World Health Organization. 22 February 2022. Archived from the original on 22 April 2023.
4. Ljubojevic S, Skerlev M. HPV-associated diseases. // Clinics in Dermatology. 2014; 32(2):227–34. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.08.007. PMID 24559558.
5. Anjum Fatima; Zohaib Jamal. Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. // Definitions, 4 December 2020. doi:10.32388/G6TG1L. PMID 33085415. S2CID 229252540.
6. Nejo YT, Olaleye DO and Odaibo GN. Prevalence and Risk Factors for Genital Human Papillomavirus Infections Among Women in Southwest Nigeria. //Arch Basic Appl Med. 2018;6(1):105-112.
7. Аральди Р.П., Сант'Ана Т.А., Модоло Д.Г., де Мело Т.К., Спадаччи-Морена Д.Д., де Кассия Стокко Р., Черутти Х.М., де Соуза Э.Б. Биология рака, связанного с вирусом папилломы человека (ВПЧ): обзор. //Биомед Фармаколог. 2018 Октябрь; 106:1537-1556.
8. Бажукова Н.Н., Возовик А.В. Современный взгляд на патогенез папилломавирусной инфекции //Вестник Уральской медицинской академической науки, 2014; 5:116-120.
9. Бергвалл М., Меленди Т., Аршамбо Дж. Белки E1. //Вирусология. 2013; 445:35-56. doi: 10.1016/j.virol.2013.07.020.
10. Макбрайд А.А. Белки E2 папилломавируса. //Вирусология. 2013;445:57-79. doi: 10.1016/j.virol.2013.06.006.
11. Меленди Т., Седман Дж., Стенлунд А. Клеточные факторы, необходимые для репликации ДНК папилломавируса. // Дж. Вирол. 1995 год; 69: 7857–7867.
12. Eileen M. Burd\* Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clin Microbiol Rev. 2003 Jan; 16(1):1-17. doi: 10.1128/CMR.16.1.1-17.2003
13. Киселев В.И., Киселев О.И., Кулаков В.И. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики //Гинекология, 2004;4:174-180.
14. Бахтияров К.Р., Щукина А.С. Вирус папилломы человека. //Современный взгляд на Проблему и здоровье и образование в XXI веке. – С.37-42. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-37-42>.
15. Bzhalava D., Muhr L.S., Lagheden C., Ekström J., Forslund O., Dillner J., Hultin E. Deep sequencing extends the diversity of human papillomaviruses in human skin. //Sci Rep. 2014;4:5807. doi: 10.1038/srep05807.
16. Nagai Y. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN III: is it an alarm for disease recurrence? //Gynecol Oncol. 2000;79(2):294-299. doi: 10.1006/gyno.2000.5952.
17. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Особенности диагностики, клинической картины и лечения заболеваний, ассоциированных с папиллома-вирусной инфекцией. //Гинекология. 2013;(5):7-12. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=289240>.

18. Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. В: Прилепская В.Н. (ред.). Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕД пресс-информ; 2008. С. 87-93.
19. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. //Gynecologic Oncology. 2010;117 (supplement 2):S5–S10. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.024.
20. Garcia-Chacon R., Velasco-Ramirez S. F., Flores-Romo L., Daneri-Navarro A. Immunobiology of HPV infection. Archives of Medical Research. 2009;40(6):443-448. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.05.003.
21. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2009 algorithm: use of HPV genotyping to manage HPV HR positive/cytology negative women 30 years and older. <http://asccp.org/consensus.shtml>. Accessed September 3, 2010.
22. Solomon D, Papillo J, Davis Davey D Cytopathology Education and Technology Consortium. Statement on HPV DNA test utilization. //J Low Genit Tract Dis. 2009;13(3):135-136.
23. Stoler MH, Castle PE, Solomon D, Schiffman M American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. //Am J Clin Pathol. 2007;127(3):335-337.
24. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. //Am J Obstet Gynecol. 2007;197(4):346-355.
25. Cox J.T., Moriarty A.T., Castle P.E. Commentary on: statement on HPV DNA test utilization. //J Low Genit Tract Dis. 2009;13(3):131-134.
26. Ikenberg H., Bergeron C., Schmidt D., Griesser H Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. //J Natl Cancer Inst., 2013, Oct., 16;105(20):1550-7. doi: 10.1093/jnci/djt235. Epub 2013, Oct. 4.
27. DiMaio D., Petti L.M. The E5 proteins. //Virology. 2013;445(1-2):99-114. doi: 10.1016/j.virol.2013.05.006.
28. Phillips S., Garland S.M., Tan J.H., Quinn M.A., Tabrizi S.N. Comparison of the Roche Cobas® 4800 HPV assay to Roche Amplicor for detection of high-risk human papillomavirus //European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases. 2016 August;35(8):1305-1307.
29. Lorincz A.T. Virtues and Weaknesses of DNA Methylation as a Test for Cervical Cancer Prevention //Acta Cyto-logica. 2016;60:501-512.
30. Agodi A., Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., Vin-ciguerra M. DAPK1 Promoter Methylation and Cervical Cancer Risk: A Systematic Review and a Meta-Analysis //PLOS. 2015 August.
31. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. //J Infect Dis. 2004;190(1):37-45.
32. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. //Am J Epidemiol. 2008;168(2):123-137.
33. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. //J Infect Dis. 2005;191(5):731-738.
34. Lacey CJ. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. //J Clin Virol. 2005;32(suppl 1):S82-S90.
35. Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В., Шишкова Н.М., Мастернак Т.Б., Малкина Е.Ю., Ульянова Л.И., Стеценко О.Н. Клеточные механизмы иммуномодулирующего действия препарата Иммуномакс. //Иммунология. 2005;26(2):111-120. <https://elibrary.ru/item.asp?id=9134114>.
36. Cooper K.P., Saraya M. Cervical cancer screening intervals preferred by US women. //Am J Prev Med. 2018 Sep;55(3):389-394.
37. Lacey C.J., Woodhall S.C., Wikstrom A. et al. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. //J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27(3):263-70.
38. Gerdes J., Lemke H., Baisch H., Wacker H.H., Schwab U. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67 //J Immunol. 1984;133(4):1710-1715.

**Поступила 20.08.2024**