

Вірус папіломи людини як інфекційний та онкогенний чинник: огляд літератури

О. С. Загородня, О. В. Вінницька

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

Вірус папіломи людини (ВПЛ) – один із найпоширеніших у світі груп вірусів, що передається статевим шляхом, здебільшого має безсимптомний перебіг і спричинює ВПЛ-асоційовані захворювання: від доброякісних до злоякісних новоутворень. Поширеність, відсутність специфічних симптомів на ранніх стадіях, ускладнена діагностика та раннє виявлення ВПЛ-інфекції, що є критичним з огляду на онкогенність деяких варіантів вірусу, відтермінований початок лікування, певна недоступність до своєчасної профілактики – усе це зумовлює актуальність вивчення ВПЛ-інфекції. ВПЛ сам по собі не викликає рак, а неопластичний процес запускається за умови наявності тригерів. До найзначущих тригерів належать: статева активність (ранній вік першого статевого акту та кількість партнерів), куріння, тривале приймання оральних контрацептивів (понад 5 років), дефіцит фолієвої кислоти, вплив ультрафіолетових променів і радіації, імуносупресія, вживання горіху бетель, вагітність, а також супутнє ураження інфекціями, що передаються статевим шляхом, хронічні запальні захворювання органів малого таза, ендометріоз, якісні та кількісні порушення мікрофлори піхви. На тлі інфікування ВПЛ було виявлено кілька епігенетичних змін як у геномах вірусу, так і в геномах клітин-хазяїнів, включно з гіпометилюванням або гіперметилюванням вірусної дезоксирибонуклеїнової кислоти та гіперметилювання генів-супресорів пухлин клітин-хазяїнів, а також модифікації гістонів і зміни експресії некодуючих рибонуклеїнових кислот. Вірусні онкопротеїни E6 та E7 взаємодіють і змінюють експресію кількох клітинних білків, що беруть участь в епігенетичній регуляції, змінюючи транскрипційну компетентність інфікованих клітин, спричиняючи зміни в експресії генів, підвищеною активністю ферментів, що модифікують гістони, та ремоделюванням хроматину. На сьогодні найефективнішим засобом профілактики є вакцинація.

Нині у світі та в Україні існує три основних типи вакцин: двовалентна, чотиривалентна та дев'ятивалентна. Ефективність вакцин демонструється численними дослідженнями. Так, наприклад, при дослідженні жінок, які були вакциновані у віці 12–13 років двовалентною вакциною проти ВПЛ, не зафіксовано випадків інвазивного раку шийки матки, що вказує на 100% ефективність вакцини. У жінок у віці 14–22 років, які отримали три дози вакцини, рак шийки матки розвинувся у 3,2 випадку на 100 тис., тоді як серед невакцинованих показник становив 8,4 випадку на 100 тис. Також низка досліджень показує, що вакцинація запобігає розвитку орофарингеальних та анальних інфекцій.

Ключові слова: вірус папіломи людини, вакцинація проти вірусу папіломи людини, цервікальний скринінг, цитологічний скринінг, ВПЛ-тестування, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, рак шийки матки.

Human papillomavirus as an infectious and oncological factor: literature review

О. S. Zahorodnia, O. V. Vinnytska

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common groups of sexually transmitted viruses in the world, mostly asymptomatic and causes HPV-associated diseases: from benign to malignant neoplasms. Prevalence, lack of specific symptoms in the early stages, complicated diagnosis and early detection of HPV infection, which is critical given the oncogenicity of some virus variants, delayed start of treatment, some unavailability of timely prophylaxis – determine the relevance of studying HPV infection.

HPV itself does not cause cancer, and the neoplastic process is launched if there are triggers. The most significant triggers are the following: sexual activity (early age of first sexual intercourse and number of partners), smoking, long-term use of oral contraceptives for more than 5 years, folic acid deficiency, exposure to ultraviolet rays and radiation, immunosuppression, betel nut consumption, pregnancy, as well as concomitant infection with sexually transmitted infections, chronic pelvic inflammatory diseases, endometriosis, qualitative and quantitative disorders of the vaginal microflora. Against the background of HPV infection, several epigenetic changes were found in both the viral and host cell genomes, including hypomethylation or hypermethylation of viral deoxyribonucleic acid and hypermethylation of host cell tumor suppressor genes, as well as histone modifications and changes in the expression of non-coding ribonucleic acids. Viral oncoproteins E6 and E7 interact and alter the expression of several cellular proteins involved in epigenetic regulation, altering the transcriptional competence of infected cells, which is caused by changes in gene expression, increased activity of histone-modifying enzymes, and chromatin remodeling. To date, the most effective method of prevention is vaccination.

Currently, there are three main types of vaccines in the world and in Ukraine: bivalent, tetravalent, and nine-valent. The effectiveness of the vaccine has been demonstrated by numerous studies, for example, in a study of women who were vaccinated at the age of 12–13 with a bivalent HPV vaccine, there were no cases of invasive cervical cancer, indicating 100% vaccine effectiveness. Among women aged 14–22 who received three doses of the vaccine, 3.2 per 100,000 had cervical cancer, compared with 8.4 per 100,000 among unvaccinated women. Several studies also show that vaccination prevents oropharyngeal and anal infections.

Keywords: human papillomavirus, HPV vaccination, cervical screening, cytological screening, HPV testing, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer.

Вірус папіломи людини (ВПЛ) – одна з найпоширеніших у світі груп вірусів (близько 200 підвидів), що передається статевим шляхом. Здебільшого має безсимптомний перебіг і спричинює ВПЛ-асоційовані захворювання: від доброякісних до злоякісних новоутворень.

Актуальність. Поширеність, відсутність специфічних симптомів на ранніх стадіях, ускладнена діагностика та раннє виявлення ВПЛ-інфекції, що є критичним з огляду на онкогенність деяких варіантів вірусу, відтермінований початок лікування, певна недоступність до своєчасної профілактики – усе це зумовлює актуальність вивчення ВПЛ-інфекції. Властивості вірусу як інфекційного чинника, з особливостями реалізації імунітету та вакцинації, а також його онкогенні властивості спонукали до написання цього спільного літературного огляду.

За даними Центру з контролю та профілактики захворювань США (Center for Disease Control and Prevention – CDC), останні дослідження показують, що поширеність генітального ВПЛ серед дорослих віком від 18 до 59 років становить близько 45,2% серед чоловіків і 39,9% серед жінок [24, 32]. Хоча в більшості випадків імунна система здатна самостійно елімінувати ВПЛ, проте у певних групах ризику (в осіб з ослабленим імунітетом або тривалою інфекцією) можливе прогресування до злоякісних новоутворень. ВПЛ є причиною близько 90% випадків раку шийки матки (РШМ) та відхідникового каналу, 70% раку вульви та піхви, 60% раку статевого члена та 70% випадків раку ротоглотки [23, 44].

З огляду на високу онкогенність деяких типів ВПЛ, важливим наявним заходом профілактики є вакцинація. Вакцини, що захищають від найбільш онкогенних типів ВПЛ (16, 18), продемонстрували високу ефективність у запобіганні розвитку РШМ та інших злоякісних захворювань, пов'язаних із ВПЛ.

Наявна глобальна стратегія ліквідації РШМ передбачає досягнення до 2030 р. цільових показників «90–70–90», де 90% – кількість дівчат, що пройшли повний курс вакцинації до 15 років, 70% – кількість жінок, які пройшли скринінг на ВПЛ у віці 35 та повторно у 45 років, 90% – кількість жінок із діагнованим РШМ, які отримують лікування [16].

Історична довідка. Вірус у формі ікосаедра вперше був виявлений за допомогою електронної мікроскопії та описаний у 1949 р. Штраусом та ін. [26, 47]. У 1976 р. Харальд цур Хаузен припустив зв'язок між наявністю ВПЛ та розвитком РШМ, і протягом наступних 10 років його команда успішно виділила два нових штами ВПЛ (16 і 18) із біоптату РШМ. За ці дослідження вчений був відзначений у 2008 р. Нобелівською премією в галузі медицини [47].

Етіологія та патогенез. ВПЛ належить до групи вірусів, що містять дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК-вмісних вірусів), мають просту будову, у них відсутня оболонка. Вірус має сферичну форму та розміри 55 нм. Вірус проникає в епітелій через пошкодження шкіри / слизової оболонки та інфікує базальні стовбурові клітини [17]. Механізм інфікування ВПЛ до кінця не вивчений. Загальноприйнятою є думка,

що ВПЛ проникає в клітини через мікроураження в епітеліальній базальній мембрані шляхом ендцитозу, а потім транслокується в ядро для реплікації геному та транскрипції [8]. Відомий на сьогодні механізм неопластичного потенціалу ВПЛ можна схематизувати таким чином: вірус має у своєму геномі два трансформувальні гени (Е6 та Е7), синтез продуктів яких порушує функції генів, що регулюють клітинний цикл, унаслідок чого відбувається порушення росту й диференціації клітин. Накопичення додаткових мутацій у геномі клітин призводить до утворення та росту популяції пухлинних клітин [25].

Отже, розвиток РШМ можна умовно розділити на такі етапи: 1) первинна інфекція ВПЛ – прикріплення вірусу до поверхні клітини до специфічних рецепторів через білок L1 у своєму капсиді; 2) проникнення вірусу в клітину, під час якого вивільняється вірусна ДНК, яка потім транспортується в ядро клітини-хазяїна; 3) інтеграція ДНК ВПЛ у геном клітини-хазяїна [29]; 4) експресія вірусних генів Е6 та Е7 інактивує білки-супресори пухлин, що призводить до неконтрольованої проліферації [13]; 5) виникнення мутацій у геномі клітини та його нестабільність; 6) селекція клону клітин, що мають мутантну ДНК та геномну ДНК ВПЛ в інтегрованому стані; 7) активне розмноження клону клітин і ріст пухлини [2]. Рак відхідникового каналу, спричинений ВПЛ-інфекцією, виникає за подібною схемою до РШМ, оскільки ВПЛ часто уражує зону трансформації відхідникового каналу, що призводить до раку [17].

Типи ВПЛ. Сьогодні описано понад 170 генотипів ВПЛ, класифікованих як генотипи низького, середнього та високого ризику. Серед них є щонайменше 12 штампів високого ризику. ВПЛ 16, 18, 31 і 45 штампів мають доведений зв'язок із більшістю злоякісних новоутворень, що спричинює ВПЛ. Штами низького ризику, як-от ВПЛ 6 і 11, рідко призводять до раку, але можуть спричинювати бородавки різних локалізацій, зокрема на статевих органах, відхіднику, у роті та горлі [16, 25]. Особи з персистувальною інфекцією ВПЛ і ті, хто має кількох статевих партнерів, мають дуже високий ризик отримати більше підтипів ВПЛ. У таблиці наведено найбільш релевантні типи ВПЛ [16].

Епідеміологія. ВПЛ передається статевим шляхом, зазвичай через контакт шкіра – шкіра або шкіра – слизова оболонка [37]. Понад 80% сексуально активних дорослих інфікуються ВПЛ протягом свого життя [14]. Значно рідше він може поширюватися вертикально в перинатальному періоді. Також були поодинокі повідомлення щодо аутоінокуляції або непрямого інфікування осіб, які ніколи не мали статевих контактів [37].

Фактори ризику. Важливо розуміти, що ВПЛ сам по собі не викликає рак, а неопластичний процес запускається за умов наявності тригерів. До найзначущих належать: статева активність (ранній вік першого статевого акту та кількість партнерів), куріння, тривале приймання оральних контрацептивів (понад 5 років), дефіцит фолієвої кислоти, вплив ультрафіолетових променів і радіації, імуносупресія, вживання горіха бетель, вагітність [33], а також супутнє ураження інфекціями, що передаються статевим шляхом, хронічні запальні

Типи ВПЛ та асоційовані з ними ураження

Тип ВПЛ	Ризик малігнізації	Асоційовані ураження
1, 2, 4	Низький	Вульгарні та плоскі бородавки на кистях і підшвах
6, 11	Низький	Гострокінцеві кондиломи, дисплазія епітелію шийки матки, вульвіт
16, 18	Високий	РШМ, рак відхідникового каналу, рак ротоглотки, рак статевого члена, рак піхви, рак вульви
31, 33, 45	Високий	Дисплазія епітелію шийки матки, інші види аногенітального раку
5, 8	Високий	Бородавчаста епідермодисплазія (<i>epidermodysplasia verruciformis</i>), плоскоклітинний рак шкіри

Примітка: за Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020.

захворювання органів малого таза, ендометріоз, якісні та кількісні порушення мікрофлори піхви [2].

Класифікація. Сучасна класифікація ВПЛ-інфекції [33]:

- шкірна;
- аногенітальна або слизова;
- бородавчаста епідермодисплазія.

Клінічна картина. Інкубаційний період при ВПЛ-інфекції становить від 1 до 10 міс. (у середньому 3 міс.) [2]. За відсутності змін на епітелії шийки матки та при нормальних показниках мікробіоти піхви, у 75–90% настає самоелімінація ВПЛ-інфекцій протягом 2,5 року після інфікування [22]. Тривала персистенція інфекції може супроводжуватися різними клінічними проявами. ВПЛ-інфекція може перебувати в латентному стані, мати субклінічний перебіг або бути клінічно вираженою. За латентного перебігу вірус перебуває в незрілих клітинах базального шару епітелію, виявити його можна лише методом полімеразної ланцюгової реакції; кольпоскопія, цитологічне та гістологічне дослідження неінформативні. За субклінічного перебігу симптоми, як і при латентній формі, відсутні, проте стає можливим діагностувати ВПЛ-інфекцію під час кольпоскопії та цитологічного дослідження. У разі клінічного перебігу не становить труднощів виявлення гострокінцевих, плоских або ендофітних кондилом вульви, піхви, шийки матки. Також генітальні прояви ВПЛ-інфекції можуть поєднуватися з позагенітальними [33]. З огляду на обов'язкову наявність тригерів для розвитку ВПЛ-асоційованих захворювань, особливу увагу треба приділяти пацієнтам з імуносупресією різної етіології.

Роль ВПЛ у патогенезі цервікальних уражень. РШМ класифікується як четвертий найпоширеніший тип раку, що розвивається винятково у жінок і становить серйозну глобальну проблему охорони здоров'я. У 2020 р. у світі було зареєстровано 604 127 нових випадків РШМ та 341 831 випадок асоційованих із ним смертей. Частота РШМ й цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) наразі у світі сягає 21% [1]. РШМ є другим найпоширенішим типом раку, що діагностується, та третьою провідною причиною смерті від раку у жінок у найменш розвинених країнах [46]. Фактори ризику РШМ переважно є пов'язаними із сексуальною поведінкою. Ранній вік початку статевого життя, наявність кількох статевих партнерів, партнерів із кількома партнерами, відсутність регулярного цервікального скринінгу або вказівка на аномальні результати цитологічного дослідження, інфекції, що передаються

статевим шляхом, особливо їхнє поєднання, куріння та вживання оральних контрацептивів підвищують ризик.

Іншими словами, самого вірусу папіломи недостатньо для ініціації злоякісного процесу. Такими патогенетичними механізмами є порушення регуляції експресії генів як вірусу, так і організму хазяїна, через інтеграцію вірусної ДНК у геном клітини, а також епігенетичні модифікації. Крім того, інфекція ВПЛ високого ризику може призвести до аберантної експресії онкогенних і пухлинно-супресорних мікроРНК (міРНК), більшість з яких мають своїми цілями транскрипційні фактори, як-от с-Мус, р53 або Е2Ф. Їхня експресія, своєю чергою, може модулюватися вірусними онкопротеїнами Е6 та Е7 [28]. Хронічний запальний процес, спричинений ВПЛ, створює мікросередовище, де складні взаємодії за участю цитокінів, хемокинів, вільних радикалів, простагландинів, факторів росту та ферментів, як-от циклооксигенази й матриксної металопротеїнази, також можуть зумовлювати генетичні та епігенетичні зміни, впливаючи на критичні сигнальні шляхи для підтримки клітинного гомеостазу [41]. На тлі інфікування ВПЛ було виявлено кілька епігенетичних змін як у геномі вірусу, так і в геномі клітин-хазяїнів, включно з гіпометилюванням або гіперметилюванням вірусної ДНК та гіперметилюванням генів-супресорів пухлин клітин-хазяїнів, а також модифікацією гістонів та змінами експресії некодуючих РНК (нкРНК) [42]. Вірусні онкопротеїни Е6 та Е7 взаємодіють і змінюють експресію кількох клітинних білків, що беруть участь в епігенетичній регуляції, змінюючи транскрипційну компетентність інфікованих клітин, спричинену змінами в експресії генів, підвищеною активністю ферментів, що модифікують гістони, та ремоделюванням хроматину. Було відзначено, що втрата контролю експресії генів Е6 та Е7 під час інфекції ВПЛ спричинена розривом вірусних генів Е1 та/або Е2 під час інтеграції вірусної ДНК у геном клітини-хазяїна або гіперметилюванням ранньої промоторної ДНК вірусу, яка розташована в довгій контрольній ділянці (Long control region – LCR) вірусного геному, що регулює експресію цих генів. LCR – це некодуюча послідовність геному ВПЛ, відповідальна за регуляцію експресії вірусних генів. Ранні й пізні промотори цих генів, сайти зв'язування вірусних білків Е1 і Е2, а також кілька транскрипційних факторів клітини-хазяїна розташовані в цій ділянці вірусного геному. Білок Е2 є основним внутрішньогеномним регулятором вірусу та модулює експресію вірусних онкогенів Е6 та Е7 шляхом зв'язування із сайтом Е2BS (Е2 Binding Site), розташованим у LCR. Сайт

зв'язування E2 має CpG-острівці (Cytosine-phosphate-Guanine) з потенціалом для метилювання, що призводить до пригнічення його транскрипційної регуляторної функції генів E6 та E7, що спричиняє надмірну експресію цих вірусних онкогенів [7].

Цервікальний скринінг. Традиційні методи скринінгу жінок на передракові захворювання та РШМ доступні, зокрема цитологічний скринінг, візуальний огляд шийки матки, кольпоскопія, цервікографія та тест на ДНК ВПЛ. Кожен скринінговий тест має свої переваги та недоліки, вибір залежить від соціально-економічних факторів.

Цитологічний скринінг. У 1927 р. румунський патологоанатом Аурел Бабеш відзначив можливість діагностики раку на підставі вивчення ексfolіюваних клітин цервікального епітелію шийки матки для виявлення РШМ [44]. Згодом цей метод був упроваджений Г. Папаніколау та Г. Траутом під назвою ПАП-тест і з 1960-х років використовується в національних програмах скринінгу шийки матки в Європі та США [12]. У розвинених країнах, які запровадили програми скринінгу на основі цитології, захворюваність і смертність, пов'язані з РШМ, значно знизилися, а також щомісяця запобігають ≤ 2000 новим випадкам РШМ [45]. Наразі більшість випадків ЦІН, які можуть призвести до злоякісних новоутворень, виявляються завдяки програмам скринінгу за допомогою методу Папаніколау. Цитологічне тестування має недоліки, що визначаються якістю мазка та досвідом цитопатолога, що сприяє зниженню чутливості цього методу. Діагностика РШМ за допомогою ПАП-тесту обмежена через його недостатню чутливість у виявленні передракових уражень і підвищену специфічність, що призводить до надмірної діагностики та надмірного лікування, головним чином серед молодих жінок [40].

Сучасна класифікація інтраепітеліальних уражень базується на гістологічних критеріях. Інтраепітеліальне ураження низького ступеня (Low-grade squamous intraepithelial lesion) характеризується аномалією в нижній третині епітелію зі збільшенням ядра, нерівною мембраною ядра та перинуклеарними ореолами з нерегулярною щільною межею цитоплазми, що утворює койлоцити. Можуть спостерігатися двоядерні й багатоядерні клітини з ядерною гіперхромазією. Аномальні клітини можуть поширюватися у верхні шари епітелію в процесі їхнього дозрівання, але зберігають ознаки цитоплазматичного дозрівання та помірну цитоплазму; у них виявляють мітози [18].

У разі плоскоклітинного внутрішньоepітеліального ураження високого ступеня (High-grade squamous intraepithelial lesion – HSIL) відзначають цитологічні ураження ЦІН 2 та ЦІН 3. ЦІН 2, відома як помірна дисплазія, включає аномальні плоскоклітинні клітини в нижніх двох третинах епітелію з ядерною аномалією, що поширюється на поверхневі шари з дозріванням цих клітин та має помірну цитоплазму. Основним її критерієм є атипія повної товщини з базалоїдними клітинами та мітозами, що поширюються у верхню половину до двох третин, із койлоцитарними змінами на поверхні, що вказує на дозрівання. HSIL (ЦІН 3), або традиційно тяжка дисплазія, має незрілі клітини

базального/парабазального типу, що поширюються на всю товщину епітелію без будь-яких ознак дозрівання, аж до верхнього шару плоскоклітинних клітин. Старіший термін «карцинома *in situ*» було вилучено та охоплено HSIL (ЦІН 3). Основні критерії Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для HSIL (ЦІН 3) включають атипію повної товщини, де основа ураження не відрізняється від поверхні, мітози спостерігаються по всьому епітелію, а верхні частини демонструють високе співвідношення N:C (Nuclear-to-Cytoplasmic ratio), що означає відсутність дозрівання поверхні [18].

Тестування на ВПЛ. З огляду на роль ВПЛ-інфекції в трансформації епітелію шийки матки та розвитку РШМ, було розроблено новий підхід до скринінгу з використанням тестування на онкогенні генотипи ВПЛ, який вже впроваджується в більшості розвинених країн. Підвищена чутливість та обмежена специфічність тесту на ВПЛ не дають змоги розрізняти жінок із тимчасовою, самообмежувальною інфекцією та тих, хто має ризик розвитку неопластичних уражень. Виявлення ДНК ВПЛ не обов'язково вказує на передракове ураження або рак. Однак, оскільки імунна система бореться з більшістю ВПЛ-інфекцій та запобігає розвитку уражень-попередників шийки матки або карцином, основною проблемою є ведення ВПЛ-позитивних результатів первинного скринінгу [27]. Проведення тестування на ВПЛ так само часто, як і ПАП-скринінг у жінок, які не мають ЦІН, дасть більше позитивних результатів, ніж цитологічний скринінг [36]. Крім того, у спільному європейському когортному дослідженні для жінок із негативним тестом на ВПЛ було рекомендовано розширений інтервал скринінгу до 6 років [15].

Тестування на ВПЛ має різні обмеження для скринінгу, зокрема низьку специфічність та відтворюваність, а також високу вартість, враховуючи різні типи використовуваних тестів. Крім того, тестування на ВПЛ як первинний скринінг має супроводжуватися високоспецифічним тестом другої лінії, щоб зменшити рекомендації щодо додаткових досліджень (кольпоскопії) [40]. Таким чином, у багатьох країнах стратегії скринінгу базуються на спільному тестуванні (ВПЛ та ПАП-тест). Наприклад, Американське онкологічне товариство (American Cancer Society – ACS) й Австралійське товариство кольпоскопії та патології шийки матки (Australian Society of Colposcopy and Cervical Pathology – ASCCP) рекомендують або спільне тестування кожні 5 років, або цитологічний скринінг кожні 3 роки для жінок віком 30–65 років. Оскільки у молодих жінок (21–30 років) інфекція ВПЛ зустрічається частіше, ACS та ASCCP рекомендують проводити лише цитологічний скринінг [38]. Наразі тестування на ВПЛ є більш ефективним методом скринінгу передракових уражень і карцином, ніж цитологічний аналіз, оскільки процес спирається на виявлення нуклеїнових кислот, а не на мікроскопічне дослідження уражень [11].

Усе більше уваги останнім часом приділено ролі ВПЛ у патогенезі раку відхідникового каналу, 90% випадків якого є асоційованими з виявленням ДНК вірусу. Розроблено низку рекомендацій щодо скринінгу передракових станів відхідникового епітелію, що також включають виявлення ДНК ВПЛ [3].

Лікування уражень цервікального епітелію, спричинених ВПЛ. Сучасні методи лікування ЦІН поділяють на деструктивні та ексцизійні. Перші полягають у руйнуванні патологічно зміненої тканини, їхнім вагомим недоліком є неможливість гістологічного дослідження зміненої тканини. Тому методи рекомендовано використовувати лише в разі ураження, глибина якого не перевищує 5 мм. Одним із таких методів є кріодеструкція цервікального епітелію, що полягає у дії на нього температури -20°C , результатом якої є кристалізація внутрішньоклітинної рідини та руйнування мембрани [15]. До деструктивних методів належить і лазерна вапоризація. Метод засновано на руйнуванні патологічно змінених зон епітелію лазерним променем шляхом випаровування рідини з них [4]. Ексцизійні методи мають на меті видалення вогнища ураження з подальшим гістологічним вивченням [6]. До них належать конізація холодним ножом, електроконізація прямим дротом або петлею. Радикальним ексцизійним методом є гістеректомія [10]. Ці методи є травматичнішими, супроводжуються більшим больовим синдромом і кровотечею. На жаль, спостерігається відносно висока частота рецидивів після конізації, особливо у пацієнтів із ВПЛ високого ризику [21]. Крім того, загальний ризик був вищим для жінок, яким виконували мінімально інвазивне втручання, порівняно з тими пацієнтками, яким проводили відкриту радикальну гістеректомію [9]. Потенційними факторами, що впливають на персистенцію та/або рецидив ВПЛ-асоційованого ураження цервікального епітелію, є: чистота хірургічного краю, ступінь ЦІН, хірургічний метод, ураження ендцервікальних залоз, вік, паритет та імунологічна дисфункція [41].

Профілактика. Усі профілактичні заходи можна поділити на неспецифічні та специфічні. До неспецифічних відносять: формування неризикованої статеві поведінки (наявне дослідження, згідно з яким жінки у віці 35–60 років із 5 чи більше сексуальними партнерами протягом життя мали більш ніж удвічі вищий відсоток виявлення генотипів ВПЛ високого ризику порівняно з тими, в яких менше ніж 5 сексуальних партнерів протягом життя [35]), використання бар'єрних методів контрацепції (у метааналізі інфекцій ВПЛ та використання презервативів усі 8 досліджень показали певний захисний ефект від використання презервативів, а 4 з 8 засвідчили значний захисний ефект у профілактиці ВПЛ [19]), проведення регулярного скринінгу за допомогою ПАП-тесту, вчасне виявлення та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом [43].

ВПЛ може передаватися вертикально. При народженні від матерів, в яких виявили ВПЛ, інфікованими народилися 5,2% немовлят [19]. За умови низького ризику вертикальної передачі рекомендуються природні пологи. Дослідження 2016 р. продемонструвало, що при розродженні шляхом кесаревого розтину перинатальна передача вірусу зменшилася на 46%, однак все одно відбулася у 15% випадків [30]. Найкращий спосіб запобігти вертикальній передачі ВПЛ – це захистити матір від зараження ВПЛ. Щоб запобігти аутоінфекції та непрямому контакту, надважливо дотримуватися гігієни рук [17].

На сьогодні найефективнішим способом профілактики є вакцинація. Нині у світі розроблено 3 основних типи вакцин (усі 3 зареєстровані в Україні): двовалентна, чотиривалентна та дев'ятивалентна. Кожна вакцина є рекомбінантною та являє собою вірусний білок L1, очищений від кожного з асоційованих типів ВПЛ. Імунна відповідь очікується через 1 міс. після завершення курсу вакцинації у понад 98% людей. Мінімальний захисний рівень титру антитіл не визначено [7].

Двовалентна вакцина націлена на ВПЛ 16 і 18, чотиривалентна вакцина – на ВПЛ 6, 11, 16 і 18, а найновішою вакциною є невалентна або дев'ятивалентна вакцина, яка спрямована на генотипи ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 [35].

Вакцина є найефективнішою, якщо проводити дворазове щеплення до початку статевого життя у віці 9–12 років як дівчат, так і хлопців [33]. Вакцина також підвищує імунітет В-клітин, змінюючи тип антитіл у циркуляції. У відповідь на природну ВПЛ-інфекцію утворюються ненейтралізуючі антитіла. Якщо після зараження ВПЛ 16 ввести одну дозу вакцини, утворюються нейтралізуючі антитіла. За даними CDC, вакцина проти ВПЛ забезпечує тривалий захист від інфекції без ослаблення імунітету протягом принаймні 12 років [39].

Ефективність вакцини демонструється численними дослідженнями. Так, наприклад, під час дослідження жінок, які були вакциновані у віці 12–13 років двовалентною вакциною проти ВПЛ, не зафіксовано випадків інвазивного РШМ, що вказує на 100% ефективність вакцини. У жінок у віці 14–22 років, які отримали 3 дози вакцини, у 3,2 зі 100 тис. діагностовано РШМ (порівняно з 8,4 зі 100 тис. у невакцинованих жінок) [34]. Це дослідження показує, що рання вакцинація проти ВПЛ є ефективним засобом для профілактики РШМ та досягає найбільшої ефективності, якщо її проводять дівчатам віком до 13 років.

Вакцинація дає змогу ефективно запобігти інтеграції ВПЛ у ДНК епітеліальних клітин, посилюючи ефективність реепітелізації після деструктивних втручань на цервікальному епітелії [5].

Низка досліджень також показує, що вакцинація запобігає розвитку орофарингеальних та анальних інфекцій [31, 48].

Рекомендації щодо вакцинації та застосування. CDC рекомендує використовувати 2 дози вакцини проти ВПЛ для 11–12-річних дітей обох статей з інтервалом між дозами від 6 до 12 міс. Попередньо нещеплені особи у віці 15–26 років мають отримати 3 дози вакцини проти ВПЛ. Однак, ґрунтуючись на таких факторах, як ранній початок статевого життя або імунодефіцитний статус, CDC пропонує розпочинати вакцинацію вже у 9 років із наздоганяючою вакцинацією до 45 років [34]. ВООЗ рекомендує [20] 1 або 2 дози для дівчат віком 9–14 років і жінок віком 15–20 років та 2 дози з 6-місячним інтервалом для жінок віком понад 21 рік. Якщо людина має ослаблений імунітет або живе з ВІЛ, ВООЗ рекомендує принаймні 2 дози, а за можливості – 3 дози. Віковий діапазон для вакцинації проти ВПЛ дає можливість гнучкості в клінічній практиці.

Отже, ВПЛ залишається у фокусі уваги як інфекціоністів, так і гінекологів.

Відомості про авторів

Загородня Олександра Сергіївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

Вінницька Олена Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0009-0003-4100-1309

Information about the authors

Zahorodnia Oleksandra S. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

Vinnitska Olena V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0009-0003-4100-1309

ПОСИЛАННЯ

- Beniuk V, Ginzburg V, Goncharenko V, Nykonik T, Laskava T, Usevych I, et al. Pharmacological correction of immunological disorders in perimenopausal women with recurrent epithelial cervical dysplasia associated with human papillomavirus infection. *Reprod Health Woman*. 2024;(3):68-76. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.306410.
- Bondarenko N, Nikitin O, Poladych I, Antonyuk M. The role of HPV in the pathology of the lower genital tract in women with infertility. *Reprod Health Woman*. 2025;(1):8-15. doi: 10.30841/2708-8731.1.2025.323700.
- Burka O, Tutchenko T, Kudlai O, Martyrosova T, Marynychyna I. Screening for HPV-associated neoplasia is not only cervical screening. Modern approaches to anal cancer screening. *Reprod Health Woman*. 2024;(8):24-30. doi: 10.30841/2708-8731.8.2024.320076.
- Kartashov C, Bazarinskaya T. Prevention of progression of cervical carcinogenesis at the stage of postoperative rehabilitation. *Reprod Health Woman*. 2021;(6):38-42. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244376.
- Kondratyuk V, Horban N, Nikitina I, Kondratyuk K. Injuries of the cervix on the background of human papilloma virus infection: Aspects of prevention, diagnostics and treatment. *Reprod Health Woman*. 2023;(6):68-75.
- Aitken CA, Siebers AG, Matthijse SM, Jansen EEL, Bekkers RLM, Becker JH, et al. Management and treatment of cervical intraepithelial neoplasia in the Netherlands after referral for colposcopy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(6):737-46. doi: 10.1111/aogs.13547.
- Amaro-Filho SM, Pereira Chaves CB, Felix SP, Basto DL, de Almeida LM, Moreira MAM. HPV DNA methylation at the early promoter and E1/E2 integrity: A comparison between HPV16, HPV18 and HPV45 in cervical cancer. *Papillomavirus Res*. 2018;(5):172-9. doi: 10.1016/j.pvr.2018.04.002.
- Ashrafi GH, Ozdogan M, Kadir MO. Papillomavirus-Induced Oncogenesis: Bridging Molecular Mechanisms, Diagnostics, and Global Prevention Strategies. *Viruses*. 2025;17(4):515. doi: 10.3390/v17040515.
- Bogani G, Di Donato V, Scambia G, Raspagliesi F, Chiantera V, Sozzi G, et al. Radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(18):11641. doi: 10.3390/ijerph191811641.
- Camargo MJ, Russomano FB, Tristão MA, Huf G, Prendiville W. Large loop versus straight-wire excision of the transformation zone for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial of electrosurgical techniques. *BJOG*. 2015;122(4):552-7. doi: 10.1111/1471-0528.13200.
- Cenci M, Rossi F, Pisani T. Detection of 14 High-risk Human Papillomavirus (HPV) Genotypes Within the Italian Cervical Cancer Screening. *In Vivo*. 2023;37(5):2161-65. doi: 10.21873/invivo.13314.
- Chandrasekhar V, Krishnamurti C. George Papanicolaou (1883-1962): Discoverer of the Pap Smear. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(3):232-5. doi: 10.1007/s13224-018-1102-z.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2023;41(17):3081-88. doi: 10.1200/JCO.22.02625.
- Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014;41(11):660-4. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000193.
- Ernstson A, Forslund O, Borgfeldt C. Promotion of cervical screening among long-term non-attendees by human papillomavirus self-sampling. *J Cancer Prev*. 2021;26(1):25-31. doi: 10.15430/JCP.2021.26.1.25.
- World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. 56 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
- Jensen JE, Becker GL, Jackson JB, Rysavy MB. Human papillomavirus and associated cancers: A review. *Viruses*. 2024;16(5):680. doi: 10.3390/v16050680.
- Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoekel E, Horn LC. 2020 WHO classification of female genital tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(10):1145-53. doi: 10.1055/a-1545-4279.
- Khayargoli P, Niyibizi J, Mayrand MH, Audibert F, Monnier P, Brassard P, et al. Human papillomavirus transmission and persistence in pregnant women and neonates. *JAMA Pediatr*. 2023;177(7):684-92. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.1283.
- Kyrgiou M, Athanasiou A, Arbyn M, Lax SF, Raspollini MR, Nieminen P, et al. Terminology for cone dimensions after local conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia and early invasive cervical cancer: 2022 consensus recommendations from ESGO, EFC, IFCPC, and ESP. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):e385-92. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00191-7.
- Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobsenhuys MA, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):441-50. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70078-X.
- Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front Public Health*. 2021;8:552028. doi: 10.3389/fpubh.2020.552028.
- Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(5):306-27. doi: 10.1038/s41571-022-00603-7.
- Liao CI, Francoeur AA, Kapp DS, Caesar MAP, Huh WK, Chan JK. Trends in human papillomavirus-associated cancers, demographic characteristics, and vaccinations in the US, 2001–2017. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e222530. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.2530.
- Maghiar L, Sandor M, Sachelarie L, Bodog R, Hunyadi A. Skin Lesions Caused by HPV – A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2024;12(9):2098. doi: 10.3390/biomedicines12092098.
- Mammas IN, Sourvinos G, Spanidos DA. The paediatric story of human papillomavirus (Review). *Oncol Lett*. 2014;8(2):502-06. doi: 10.3892/ol.2014.2226.
- Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(5):579-83. doi: 10.1016/j.cmi.2019.09.006.
- Morel A, Baguet A, Perrard J, Demerut C, Jacquin E, Guenat D, et al. 5azadC treatment upregulates miR-375 level and represses HPV16 E6 expression. *Oncotarget*. 2017;8(28):46163-76. doi: 10.18632/oncotarget.17575.
- Muñoz-Bello JO, Carrillo-García A, Lizano M. Epidemiology and Molecular Biology of HPV Variants in Cervical Cancer: The State of the Art in Mexico. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8566. doi: 10.3390/ijms23158566.
- Nantel É, Mayrand MH, Audibert F, Niyibizi J, Brassard P, Laporte L, et al. Association between the mode of delivery and vertical transmission of human papillomavirus. *Viruses*. 2024;16(2):303. doi: 10.3390/v16020303.
- Nielsen KJ, Jakobsen KK, Jensen JS, Grønhoj C, Von Buchwald C. The effect of prophylactic HPV vaccines on oral and oropharyngeal HPV infection – A systematic review. *Viruses*. 2021;13(7):1339. doi: 10.3390/v13071339.
- Nunes EM, Talpe-Nunes V, Sicheiro L. Epidemiology and biology of cutaneous human papillomavirus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(1):e489s. doi: 10.6061/clinics/2018/e489s.
- Oyouni AAA. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *J Infect Public Health*. 2023;16(4):626-31. doi: 10.1016/j.jiph.2023.02.014.
- Palmer TJ, Kavanagh K, Cuschieri K, Cameron R, Graham C, Wilson A, et al. Invasive cervical cancer incidence following bivalent human papillomavirus vaccination: a population-based observational study of age at immunization, dose, and deprivation. *J Natl Cancer Inst*. 2024;116(6):857-65. doi: 10.1093/jnci/djad263.

35. Paul P, Hammer A, Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, Silver MI, et al. Rates of new human papillomavirus detection and loss of detection in middle-aged women by recent and past sexual behavior. *J Infect Dis.* 2021;223(8):1423-32. doi: 10.1093/infdis/jiaa557.
36. Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, Schiffman M. Cervical cancer screening: A review. *JAMA.* 2023;330(6):547-58. doi: 10.1001/jama.2023.13174.
37. Petca A, Borislavski A, Zvanca ME, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu MC. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(6):186. doi: 10.3892/etm.2020.9316.
38. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(4):516-42. doi: 10.1309/AJCPTGD94EVR SJCG.
39. Scherer EM, Smith RA, Gallego DF, Carter JJ, Wipf GC, Hoyos M, et al. A Single Human Papillomavirus Vaccine Dose Improves B Cell Memory in Previously Infected Subjects. *EBioMedicine.* 2016;10:55-64. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.06.042.
40. Schmitz M, Eichelkraut K, Schmidt D, Zeiser I, Hilal Z, Tettborn Z, et al. Performance of a DNA methylation marker panel using liquid-based cervical scrapes to detect cervical cancer and its precancerous stages. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1197. doi: 10.1186/s12885-018-5125-8.
41. Da Silva MLR, De Albuquerque BHDR, Allyrio TAMF, De Almeida VD, Cobucci RNO, Bezerra FL, et al. The role of HPV-induced epigenetic changes in cervical carcinogenesis (Review). *Biomed Rep.* 2021;15(1):60. doi: 10.3892/br.2021.1436.
42. Soto D, Song C, McLaughlin-Drubin ME. Epigenetic alterations in human papillomavirus-associated cancers. *Viruses.* 2017;9(9):248. doi: 10.3390/v9090248.
43. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med.* 2020;17(4):864-78. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370.
44. Tasca L, Ostör AG, Babeş V, XII. Aurel Babeş. *Int J Gynecol Pathol.* 2002;21(2):198-202. doi: 10.1097/00004347-200204000-00016.
45. Teoh D. A new era in cervical cancer screening: Balancing the risks and benefits of screening. *J Womens Health (Larchmt).* 2016;25(3):207-8. doi: 10.1089/jwh.2015.5663.
46. Tewari KS. Cervical cancer. *N Engl J Med.* 2025;392(1):56-71. doi: 10.1056/NEJMr2404457.
47. Zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977;78:1-30. doi: 10.1007/978-3-642-66800-5_1.
48. Zhang J, Qin Z, Lou C, Huang J, Xiong Y. The efficacy of vaccination to prevent human papilloma viruses infection at anal and oral: a systematic review and meta-analysis. *Public Health.* 2021;196:165-71. doi: 10.1016/j.puhe.2021.05.012.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2025. – Дата першого рішення 08.08.2025. – Стаття подана до друку 22.09.2025