

УДК: 618.146-618.3-06:616.98-616.073

РОЛЬ ВПЧ В ФОРМИРОВАНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ И АКУШЕРСКИХ ПАТОЛОГИЙ

Бекбаулиева Гулистан Ниембаевна - DSc, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Ташкентского государственного медицинского университета

Расулжанова Зулфизар Зажиджан кизи – студентка Ташкентского государственного медицинского университета

Резюме. В данной статье рассматривается роль вирус папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки, а также типы высокого онкогенного риска. Детально изучены современные литературные данные диагностики и лечения дисплазии шейки матки. Приведена краткая характеристика глобальной стратегии ВОЗ по ликвидации рака шейки матки. Кроме того, кратко освещаются методы профилактики и скрининговые программы по выявлению дисплазии шейки матки.

Целью исследования явилась провести анализ литературных источников по биологическим, эпидемиологическим и клиническим особенностям вируса папилломы человека, а также определение онкогенного потенциала различных генотипов и оценка их роли в развитии ассоциированных предраковых и злокачественных заболеваний.

Ключевые слова: Вирус папилломы человека, этиопатогенез, рак шейки матки, ВПЧ высокого онкогенного риска, беременность при наличии ВПЧ, диагностика, вакцинация, профилактика, скрининг.

Annotatsiya: Ushbu maqolada inson papilloma virusi (HPV)ning bachadon bo'yni saratoni rivojlanishidagi o'rni, shuningdek yuqori onkogen xavfga ega HPV turlari ko'rib chiqilgan. Bachadon bo'yni displaziyasini diagnostika qilish va davolashga oid zamonaviy adabiyot ma'lumotlari batafsil o'rganilgan. Bachadon bo'yni saratonini bartaraf etishga qaratilgan JSST global strategiyasining qisqacha tavsifi keltirilgan. Bundan tashqari, bachadon bo'yni displaziyasini aniqlashga qaratilgan profilaktika usullari va skrining dasturlari qisqacha yoritilgan.

Tadqiqotning **maqsadi** inson papilloma virusi biologik, epidemiologik va klinik xususiyatlariga oid adabiyot manbalarini tahlil qilish, shuningdek turli genotiplarning onkogen potensialini aniqlash hamda ularning assotsiatsiyalangan predrak va malign kasalliklar rivojlanishidagi rolini baholashdan iborat bo'ldi.

Kalit so'zlar: Inson papilloma virusi, etiopatogenez, bachadon bo'yni saratoni, yuqori onkogen xavfga ega HPV, HPV mavjudligidagi homiladorlik, diagnostika, vaksinalash, profilaktika, skrining.

Abstract. This article examines the role of Human Papillomavirus (HPV) in the development of cervical cancer, as well as high-risk oncogenic HPV types. Modern literature data on the diagnosis and treatment of cervical dysplasia were studied in detail. A brief description of the World Health Organization (WHO) global strategy for the elimination of cervical cancer is presented. In addition, methods of prevention and screening programs for the detection of cervical dysplasia are briefly discussed.

The aim of the study was to analyze literature sources on the biological, epidemiological, and clinical characteristics of the human papillomavirus, as well as to determine the oncogenic potential of various genotypes and assess their role in the development of associated precancerous and malignant diseases.

Keywords: Human papillomavirus, etiopathogenesis, cervical cancer, high-risk oncogenic HPV, pregnancy associated with HPV infection, diagnosis, vaccination, prevention, screening.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) принадлежит к роду папилломавирусов (Papillomavirus) и относится к подгруппе А семейства Papillomaviridae и является одной из наиболее распространённых инфекций, передающихся половым путём [19]. Согласно современным данным, выявлено более 200 генотипов ВПЧ, из которых около 14 относятся к типам высокого онкогенного риска уроаногенитальной области. Среди них наиболее значимыми высокоонкогенными генотипами в развитии рака шейки матки являются ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Так, по результатам последних глобальных метаанализов более 70% случаев инвазивного рака шейки матки связаны именно с ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Кроме того, отмечается возрастание значения генотипов ВПЧ-31, ВПЧ-33, ВПЧ-45, ВПЧ-52 и ВПЧ-58 [15;30].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на начало 2025 года рак шейки матки занимает 4-е место среди онкологических заболеваний у женщин во всём мире. Ежегодно фиксируется около 660 тысяч новых случаев заболевания и почти 350 тысяч случаев смерти и большинство сексуально активных людей в течение жизни хотя бы один раз инфицируются ВПЧ [38]. Наиболее высокая частота инфицирования наблюдается у женщин в возрасте 20–30 лет [27].

В своём отчёте от 2021 года ВОЗ сообщала, что в Узбекистане наблюдается рост заболеваемости раком шейки матки. Так, по данным Джанклич С.М. и соавт. (2025) в Узбекистане среди женского населения рак шейки матки занимает 2 место как в структуре онкологической заболеваемости, так и смертности, уступая лишь раку молочной железы. Настораживает то, что в по данным этих же авторов в Узбекистане ежегодно от рака шейки матки умирает 800- 850 женщин, в то время даже материнская смертность составляет 120-130 случаев в год.

В связи с вышесказанными данная проблема для Узбекистан является не только медицинской, но и социальной.

Результаты и обсуждение. ВПЧ преимущественно поражает базальные клетки многослойного плоского эпителия [9]. Вирус проникает в организм через микротравмы и персистирует в базальном слое эпителия [11]. Современные молекулярные исследования показывают, что жизненный цикл ВПЧ тесно связан с дифференцировкой клеток хозяина [18].

ВПЧ не просто инфицирует, а подавляет местный иммунитет, создавая условия для прогрессирования болезни. При этом, онкопротеины ВПЧ играют важную роль в формировании опухолевого микроокружения и механизмах «уклонения» от иммунной системы [20]. Так, основной механизм патогенеза ВПЧ связан с активностью онкопротеинов Е6 и Е7, которые нарушают функционирование системы опухолевых супрессоров, что приводит к неконтролируемому усилению клеточной пролиферации [13]. Согласно современным научным данным, онкопротеины Е6/Е7 воздействуют не только на белки р53 и Rb, но и на эпигенетическую регуляцию, иммунный контроль и клеточный метаболизм [20].

В развитии инфекции имеется два сценария: транзиторная и персистирующая инфекция. Транзиторная инфекция характеризуется адекватным иммунным ответом и элиминацией вируса. Для персистенции ВПЧ выработал эффективные стратегии для уклонения от иммунного ответа, что ведет к прогрессированию заболевания. В частности, онкобелок Е7 подавляет синтеза интерферонов ИФН-а и ИФН-у, вызывает локальную иммуносупрессию снижая концентрации секреторного IgA (sIgA) и лизоцима в цервикальном секрете, а также нарушению баланса между провоспалительными (1 ИЛ-18, 1 ФНО-а) и противовоспалительными (4 ИЛ-10) цитокинами.

Персистирующая инфекция высокоонкогенных типов ВПЧ может приводить к развитию цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и инвазивного рака шейки матки [4], причем ВПЧ-16 считается генотипом с наибольшим онкогенным потенциалом [30].

Клинические проявления ВПЧ-инфекции зависят от генотипа вируса, состояния иммунной системы и длительности инфекции и охватывают широкий спектр — от латентной инфекции до злокачественных неоплазий [29]. В большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно и подвергается спонтанной регрессии [25;29]. Однако на фоне длительной персистенции могут развиваться генитальные кондиломы, дисплазия шейки матки и злокачественные новообразования [6].

При иммунодепрессивных состояниях риск персистенции ВПЧ-инфекции и злокачественной трансформации значительно возрастает [23]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией риск развития цервикальной неоплазии высокой степени выше, по сравнению с общей популяцией [23].

Во время беременности физиологические иммунологические изменения могут способствовать активации ВПЧ-инфекции. Так, по данным Ambühl LMM et al. (2017), у беременных женщин наблюдался быстрый рост генитальных кондилом и увеличение вирусной нагрузки [2]. Согласно результатам метаанализов, материнская ВПЧ-инфекция может быть причиной преждевременных родов, преждевременных разрывов плодных оболочек и рождения детей с низкой массой тела [22], так как современные исследования, выявляющие ДНК ВПЧ в плаценте и амниотической жидкости, подтверждают вероятность вертикальной передачи инфекции. В связи с этим, некоторые исследователи считают, что ВПЧ может передаваться внутриутробно через амниотическую жидкость, поэтому операция кесарева сечения не может полностью защитить новорожденных от вертикального пути передачи. Согласно рекомендациям ВОЗ и Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), наличие ВПЧ не считается абсолютным показанием к кесареву сечению. Оперативное родоразрешение рекомендуется только в случаях, когда крупные кондиломы перекрывают родовые пути [1].

Раннее выявление ВПЧ-инфекции является одним из основных этапов профилактики рака шейки матки [3]. Современные методы диагностики направлены на выявление вируса, оценку патологических изменений цервикального эпителия и прогнозирование риска злокачественной трансформации. В настоящее время основными методами скрининга являются Пап-тест, тест на ДНК ВПЧ и кольпоскопия [24].

Тест на ДНК ВПЧ рекомендуется как наиболее чувствительный метод скрининга рака шейки матки. Тесты на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) помогают с высокой точностью дифференцировать ВПЧ-16, ВПЧ-18 и другие онкогенные генотипы [5].

Жидкостная цитология признана ВОЗ в качестве «золотого стандарта» как наиболее информативный метод скрининга заболеваний шейки матки.

В настоящее время система Bethesda широко применяется как стандартизированный метод оценки цитологических изменений шейки матки [21]. При цитологическом исследовании койлоцитоз, дискератоз и атипичные клетки считаются важными признаками ВПЧ-инфекции.

Кольпоскопия имеет важное значение в выявлении субклинических изменений цервикального эпителия [31]. Согласно современным данным, проба с уксусной кислотой и проба Шиллера повышают эффективность выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии [31].

В последние годы также активно развивается диагностика, основанная на биомаркерах. Отмечено, что тест двойного окрашивания p16/Ki-67 обладает высокой специфичностью при выявлении цервикальных неоплазий высокой степени [10].

Неинвазивный метод диагностики ВПЧ - безопасный сбор материала у беременных, удобен для самотестирования и проведения скрининга ВПЧ у беременных, который основан на обнаружении в моче вирусных частиц или клеточного материала, содержащего ДНК ВПЧ, из инфицированных клеток урогенитального тракта.

Скрининговые технологии, основанные на искусственном интеллекте, в будущем могут ещё больше повысить эффективность диагностики ВПЧ [26].

В настоящее время не существует специфической противовирусной терапии, полностью элиминирующей ВПЧ-инфекцию из организма [7]. В связи с этим лечение направлено на устранение клинических проявлений, профилактику развития цервикальной неоплазии и снижение риска злокачественной трансформации [25]. При лечении аногенитальных кондилом применяются деструктивные и медикаментозные методы. Согласно современным клиническим рекомендациям, эффективными методами считаются криотерапия, лазерная абляция, электрокоагуляция и радиоволновая терапия [6].

В местной медикаментозной терапии широко применяются имиквимод и подофиллотоксин. Имиквимод активирует врождённый иммунный ответ, усиливая выработку интерферонов и цитокинов [17]. Применение подофиллотоксина относится к цитотоксическому методу.

При цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени (CIN II-III) основными стандартами лечения являются эксцизионные методы. Согласно современным рекомендациям Американского общества кольпоскопии и цервикальной патологии (ASCCP), устанавливающие международные стандарты диагностики и лечения заболеваний шейки матки, петлевая электрохирургическая процедура (Loop Electrosurgical Excision Procedure - LEEP) и конизация считаются одними из наиболее эффективных методов [24].

В патогенезе формирования цервикальной внутриэпителиальной неоплазии, одним из факторов является нарушение местного иммунитета. На сегодняшний день отсутствует стандартное этиотропное лечение, способствующее элиминации вируса. Следовательно персистенция вируса остается нерешённой проблемой. Кроме того, по данным многочисленных исследований выявлено, что даже после успешного лечения применением деструктивных методов может возникать рецидив. В связи с этим, последнее время исследователи все чаще уделяют внимание иммунотерапии как в составе комплексной терапии, так и монотерапии. Локальная иммунотропная терапия может выступать как способ профилактики рецидивов и активации собственных защитных сил организма.

В последние годы активно развиваются исследования в области терапевтических вакцин и иммунотерапии. В ряде клинических испытаний были отмечены перспективные результаты терапевтических вакцин, направленных против онкопротеинов E6/E7 [28]. Наиболее эффективным методом профилактики ВПЧ-инфекции является вакцинация. В настоящее время подтверждена высокая эффективность вакцины Gardasil 9 против высокоонкогенных генотипов ВПЧ [14]. Согласно глобальной стратегии ВОЗ, массовая вакцинация девочек в возрасте 9-14 лет является одним из ключевых этапов элиминации рака шейки матки. Доказано, что вакцинация против ВПЧ значительно снижает риск развития инвазивного рака шейки матки [16]. Кроме того, в странах, где внедрена вакцинация, наблюдается эффект коллективного иммунитета (herd immunity) [12].

Вторичная профилактика включает регулярные скрининговые программы. Тесты на ДНК ВПЧ считаются одними из наиболее чувствительных методов раннего выявления рака шейки матки. Технологии скрининга, основанные на искусственном интеллекте, а также диагностика с использованием биомаркеров в будущем могут повысить эффективность раннего выявления заболеваний, связанных с ВПЧ [26].

Всемирная организация здравоохранения разработала глобальную стратегию «90–70–90» с целью ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения. Данная стратегия направлена на широкое внедрение вакцинации, скрининга и раннего лечения и предусматривает достижение к 2030 году трёх основных целей: охват 90% девочек вакцинацией против ВПЧ до 15-летнего возраста; охват 70% женщин скринингом (тест на ДНК ВПЧ или Пап-тест) в возрасте 35 и 45 лет; своевременное лечение 90% выявленных предраковых состояний и случаев рака. Этот трёхэтапный подход направлен на значительное снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки и составляет основу глобальной стратегии элиминации заболеваний, связанных с ВПЧ.

В последние годы в странах, внедривших вакцинацию против ВПЧ, отмечено значительное снижение распространённости высокоонкогенных ВПЧ-инфекций и случаев цервикальной неоплазии [12]. В крупном когортном исследовании, проведённом в Англии, было установлено, что вакцинация существенно снижает риск развития рака шейки матки [12].

Заключение: ВПЧ-инфекция является актуальной проблемой глобального здравоохранения и основным этиологическим фактором рака шейки матки. Инфекция часто протекает бессимптомно, однако персистенция высокоонкогенных типов может приводить к тяжёлым неопластическим изменениям. Ранняя диагностика, регулярный скрининг и вакцинация против ВПЧ являются наиболее важными и эффективными мерами профилактики заболевания. В связи с этим контроль ВПЧ-инфекции остаётся одним из приоритетных направлений в акушерстве и гинекологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. ACOG Practice Bulletin. Management of HPV infection during pregnancy. 2021.
2. Ambühl LMM, et al. Human papillomavirus infects placental trophoblast. *Front Immunol.* 2017;8:1267.
3. Arbyn M, et al. Detection of cervical precancer and cancer by HPV testing. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):e255–e267.
4. Arbyn M, Weiderpass E, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020. *Lancet Glob Health.* 2020;8:e191–e203.
5. Castle PE, et al. Clinical HPV detection assays and cervical cancer screening. *Clin Lab Med.* 2021;41(2):251–267.
6. CDC. Sexually transmitted infections treatment guidelines. 2021.
7. Chesson HW, et al. Updated medical management of HPV infection. *Clin Infect Dis.* 2020.
8. de Martel C, et al. Global burden of cancers attributable to infections. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):245–271.
9. Doorbar J, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2018;36:F55–F70.
10. Ebisch RMF, et al. p16/Ki-67 dual-stained cytology in cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2017;140(2):280–288.
11. Egawa N, et al. Human papillomaviruses and carcinogenesis. *Viruses.* 2021;13(5):803.
12. Falcão M, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England. *Lancet.* 2021;398:2084–2092.

13. Hoppe-Seyler K, Bossler F, Braun JA, et al. The HPV E6/E7 oncogenes. *Trends Microbiol.* 2018;26(2):158–168.
14. Huh WK, et al. 9-valent HPV vaccine effectiveness. *Pediatrics.* 2021;147(5):e2020023946.
15. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Human papillomavirus and related diseases report. 2023.
16. Lei J, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:1340–1348.
17. Leo M, et al. Current pharmacologic treatment of HPV infection. *Drugs.* 2020;80(8):755–772.
18. McBride AA. Mechanisms and strategies of papillomavirus replication. *Biol Chem.* 2017;398(8):919–927.
19. McBride AA, et al. Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(2):95–108.
20. Mesri EA, Feitelson MA, Munger K. Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):640–661.
21. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology. 3rd ed. Springer; 2018.
22. Niyibizi J, et al. Association between maternal HPV infection and adverse pregnancy outcomes. *J Infect Dis.* 2020;221:1925–1937.
23. Palefsky JM. HPV infection in immunocompromised hosts. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(5):411–417.
24. Perkins RB, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102–131.
25. Schiffman M, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2021;398:123–134.
26. Sun H, et al. Artificial intelligence in cervical cancer screening. *Cancer Med.* 2023;12(5):5620–5631.
27. Sung H, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024.
28. Trimble CL, et al. Therapeutic HPV vaccines and immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(9):551–567.
29. Van Dyne EA, et al. Trends in HPV-associated cancers. *MMWR CDC.* 2022.
30. Wei F, Georges D, et al. Global attribution of HPV genotypes to invasive cervical cancer. *Lancet.* 2024.
31. Wentzensen N, et al. Colposcopy standards recommendations. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):126–136.
32. WHO. Cervical cancer fact sheet. World Health Organization; 2025.