



Передмова

Переглядаючи цю класичну передмову, яка удо- сконаливалася впродовж 90 років, помічаєш, що напрацювання минулого все ще продовжують привертати увагу до природи та значення мікроорганізмів, безпосередньо пов’язаних з медициною, але загроза інфікування, що постійно змінюється, спонукає нас дивитися у майбутнє.

Хоча в попередніх виданнях повсякчас акцен- тувалося на особливостях стійкості мікроорганіз- мів до протимікробних препаратів, ця проблема набула широкого розголосу за результатами звіту¹ О’Нілла та реагування на нього головного лікаря Великої Британії. Став очевидним, що якщо не дія- ти узгоджено, то до 2050 р. ми, за прогнозами, зітк- немося з тим, що смертність у світі унаслідок інфек- цій, спричинених резистентними до антибіотиків штамами мікроорганізмів, досягне 10 млн осіб. Ці цифри могли б дати підстави для зволікання, але статистика смертності та захворюваності населен- ня свідчить, що існування антибіотикорезистент- них мікроорганізмів є нагальною проблемою, яку можна подолати, якщо розуміти всі аспекти життя мікробів.

Перед загрозою поширення антибіотикорезис- тентних штамів мікроорганізмів та захворювань, зумовлених вірусами Ебола та Зіка, завдяки людській винахідливості було розроблено нові методи дослідження, зокрема секвенування всього геному, які стали доступними з появою добре обладнаних лабораторій та розвитком системи охорони здо- ров’я. Інформація, отримана таким способом, дає змогу розширити наші уявлення про особливості та шляхи поширення цих штамів.

Готуючи це видання, ми зосередили увагу як на проблемах, що виникають, так і на потенційних технологічних рішеннях, намагаючись викласти матеріал на рівні, доступному для студентів та інфекціоністів-початківців. Розділи, присвячені молекулярним методам дослідження та розробці протимікробних програм, демонструють, як ми поєднали основи нашого предмета з передовими технологіями та клінічною практикою.

Як і в 18-му виданні, ми не можемо покра- щити історичні передумови, викладені в попе-редній передмові, наведений нижче. Цей виклад

різноманітних аспектів минулого, який не потребує вдосконалення, спонукає нас із великим смутком згадати смерть Девіда Грінвуда² у 2015 р. Девід – провідний фахівець у галузі протимікробної хіміо-терапії, який із глибоким знанням проблеми керував випуском чотирьох видань цієї книги. Нам його дуже не вистачає, але ми впевнені, що він вітав би залучення двох нових редакторів – Нелюн Перера та Ендрю Свонна.

Ми рекомендуємо цю книгу всім, хто прагне зменшити ризик зараження інфекційними хво- бами за допомогою наукових досягнень і знань, які базуються на тривалих критичних дослідженнях.

Майкл Р. Барер,
Вілл Ірвінг,
Ендрю Свонн,
Нелюн Перера
Лестер, Ноттінгем,
грудень 2017 р.

З передмовою до 17-го видання (2006). Минуло понад 80 років з того часу, коли вийшло друком перше відоме видання Макі й Маккартні “Вступ до практичної бактеріології”, що використовується в медицині та охороні здоров’я, яке передувало появі нашої праці. Цей класичний підручник уперше з’явився в 1925 р., коли вважалося, що студенти-ме- дики мають повною мірою оволодіти лаборатор- ними методами досліджень, і ці вимоги вдалося викласти у вигляді невеликого довідника обсягом менш як 300 сторінок.

У той час вірусологія ще практично не сформу- валася, імунологія була в зародковому стані, па-разитологія розглядалася як предмет вивчення, необ-хідний лише лікарям, що потенційно працювати- муть у колоніях, ефективного лікування мікробних хвороб майже не існувало, а молекулярна біологія була невідома. На щастя, від студентів-медиків біль-ше не вимагають глибокої обізнаності з усім тим, що відбувається в мікробіологічних лабораторіях, за винятком тих випадків, коли вони повинні мати

² Slack R. Professor David Greenwood, 25 August 1935 – 9 July 2015 / Richard Slack // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016. 71: 1433–1434.

¹ <http://arm-rewie.org/> Last accessed 18 December 2017.

можливість користуватися послугами лабораторій та правильно і логічно інтерпретувати отримані від них результати. Усе це було замінено на великий за обсягом комплекс клінічних знань, що охоплює не тільки бактеріологію, вірусологію, мікологію та паразитологію, які розвиваються, а й супутні дисципліни, такі як імунологія, протимікробна хіміотерапія та епідеміологія. Обсяг знань нині настільки великий, що можна лише поспівчувати сьогоднішнім студентам-медикам у їхніх зусиллях оволодіти основними поняттями медичної мікробіології, які щодня супроводжуватимуть їх на професійній ниві.

Звичайно, уся інформація, яка коли-небудь може знадобитися, тепер доступна через Інтернет – цей величезний нерегульований агломерат гарного, поганого та потворного. Але все ж таки підручники залишаються вкрай популярними у студентів, принаймні з базових дисциплін. Це не має дивувати, оскільки гарний підручник є надзвичайно зручним для користувача джерелом інформації, що зібрана експертами, обізнаними з потребами студентів, та представлена в доступній формі, чітко й логічно викладена. Такими, зокрема, були визначальні особливості та традиції попередніх видань цього посібника, які, на нашу думку, нове видання цілковито зберігає.

Як і раніше, 17-е видання “Медичної мікробіології” прагне подолати розрив між традиційним викладом мікробіології та сучаснішими підходами, які розглядають мікробні захворювання як вихідну точку або намагаються взяти до уваги імунологічні чи епідеміологічні перспективи предмета. Тому

докладний огляд біології мікроорганізмів супроводжується висвітленням імунологічної реакції людського організму на різні їх типи, перш ніж здійснити перехід до опису бактерій, вірусів, грибів та найпростіших, і налаштовуватиме на розуміння зумовлених ними захворювань, їхнього патогенезу, клінічних особливостей, епідеміології та методів профілактики. Заключний розділ охоплює те, що було зроблено раніше, з погляду повсякденних практичних можливостей діагностики інфекційних хвороб, їх лікування та профілактики.

З нашого досвіду, студенти, що вивчають медицину та суміжні науки, які пов’язані з охороною здоров’я, є одними з наймотивованіших, і рідко можна зустріти того, хто не виявляє щирого бажання стати кваліфікованим і досвідченим лікарем чи медичним працівником. Зі свого боку, ми щиро сподіваємося, що представлений нами матеріал допоможе їм реалізувати свої амбіції в такій важливій галузі, як медична мікробіологія. Ми вперше включили до кожного розділу книги підпункт “Ключові положення”, щоб висвітлити основні проблеми, які мають особливе значення для кожної з розглянутих тем. У такий спосіб ми намагалися дати студентам ключ для ширшого розуміння основних проблем, але, звичайно, не мали на меті представити все, що студент повинен запам’ятати з конкретної теми. Використання ключових положень у такий спосіб призведе до погіршення розуміння студентом предмета та зведе нанівець завдання посібника в цілому. Не вводьте себе в оману: ґрунтовне знання інфекції у всіх її проявах сьогодні настільки ж необхідне для медичної практики, як і раніше.

Зміст



ЧАСТИНА 4 ПАТОГЕНЕЗ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ ТА АСОЦІЙОВАНИХ ХВОРОБ

37. Аденовіруси 2
Альберт Гайм (Albert Heim)
Переклад д-ра мед. наук, проф. Н.О. Виноград
38. Герпесвіруси 9
Танзіна Гок, Інголфур Йоганнессен (Tanzina Hague, Ingolfur Johannessen)
Переклад д-ра мед. наук, проф. Н.О. Виноград
39. Поксвіруси 39
Т. Г'ю Пеннінгтон (T. Hugh Pennington)
Переклад д-ра мед. наук, проф. Г.М. Коваль
40. Папіломавіруси 45
Кейт Каск'єрі, Шила Грэм (Kate Cuschieri, Sheila Graham)
Переклад д-ра мед. наук, проф. Г.М. Коваль
41. Поліомавіруси 55
С.І. Вільям Тонг (C.Y. William Tong)
Переклад д-ра мед. наук, проф. Г.М. Коваль
42. Гепаднавіруси 59
С.І. Вільям Тонг (C.Y. William Tong)
Переклад д-ра мед. наук, проф. Г.М. Коваль
43. Парвовіруси 71
Кевін Е. Браун (Kevin E. Brown)
Переклад д-ра мед. наук, проф. Г.М. Коваль
44. Пікорнавіруси 81
Гелі Карвала, Інголфур Йоганнессен (Heli Harvala, Ingolfur Johannessen)
Переклад канд. мед. наук, доц. О.А. Слюсарєва
45. Ортоміковіруси 97
Марія Замбон (Maria Zambon)
Переклад канд. мед. наук, доц. О.А. Слюсарєва
46. Параміковіруси і пневмовіруси 111
Дж.С. Малік Пейріс, Марілда М. Секвейра, Девід В. Браун (J.S. Malik Peiris, Marilda M. Segueira, David W. Brown)
Переклад канд. мед. наук, доц. О.А. Слюсарєва
47. Арбовіруси: альфавіруси, флавівіруси і буньявіруси 123
Алан Д.Т. Баррет, Енн М. Пауерс (Alan D. T. Barrett, Ann M. Powers)
Переклад д-ра мед. наук, проф. Н.О. Виноград
48. Вірус гепатиту С (гепацівірус) 141
Пітер Сіммондз, Елінор Барнз (Peter Simmonds, Eleanor Barnes)
Переклад канд. мед. наук, доц. О.А. Слюсарєва
49. Гепевіруси 151
Самрін Іджаз, Річард С. Теддер (Samreen Ijaz, Richard S. Tedder)
Переклад канд. мед. наук, доц. О.А. Слюсарєва
50. Аренавіруси і філовіруси 157
Девід Сафронаць, Гайнц Фельдманн, Дарріл Фальцарано (David Safronetz, Heinz Feldmann, Darryl Falzarano)
Переклад канд. мед. наук, доц. О.А. Слюсарєва
51. Реовіруси 171
Найджел Канліфф, Осаму Накагомі (Nigel Cunliffe, Osamu Nakagomi)
Переклад канд. мед. наук, доц. О.А. Грузевського
52. Ретровіруси 179
Юсрі Тара (Yusri Taha)
Переклад канд. мед. наук, доц. О.А. Грузевського
53. Каліцивіруси та астровіруси 193
Девід Дж. Аллен, Мірен Ітурриса-Гомара (David J. Allen, Miren Iturriza-Gómara)
Переклад канд. мед. наук, доц. О.А. Грузевського
54. Коронавіруси 201
Дж.С. Малік Пейріс (J.S. Malik Peiris)
Переклад канд. мед. наук, доц. О.А. Грузевського
55. Рабдовіруси 209
Гуангхуй Ву, Ешлі С. Баньярд, Ентоні Р. Фукс (Guanghui Wu, Ashley C. Banyard, Anthony R. Fooks)
Переклад канд. мед. наук, доц. О.А. Грузевського
56. Тогавіруси 217
Людмила Перелігіна, Джозеф П. Айсногл (Ludmila Perelygina, Joseph P. Icenogle)
Переклад д-ра мед. наук, проф. Н.О. Виноград
57. Пріонні хвороби (трансмісивні губчасті енцефалопатії) 223
Джеймс В. Айронсайд, Марк В. Гед (James W. Ironside, Mark W. Hea)
Переклад д-ра мед. наук, проф. Н.О. Виноград



**ЧАСТИНА 5
ЗАХВОРЮВАННЯ, СПРИЧИНЕНІ
ПАТОГЕННИМИ ГРИБАМИ, ПАРАЗИТАРНІ
ІНФЕКЦІЇ, МЕДИЧНА ЕНТОМОЛОГІЯ**

- 58. Гриби 232
Девід В. Ворнок (David W. Warnock)
Переклад д-ра мед. наук, проф. Р.В. Куцика
- 59. Найпростіші 259
Надіра Д. Карунавіра (Nadira D. Karunaweer)
Переклад д-ра мед. наук, проф. Р.В. Куцика
- 60. Гельмінти 275
*Ніланті Р. де Сілва, Нелюн Перера
(Nilanthi R. de Silva, Nelun Perera)*
Переклад д-ра мед. наук, проф. Р.В. Куцика
- 61. Членистоногі 287
Річард С. Расселл (Richard C. Russell)
Переклад д-ра мед. наук, проф. Р.В. Куцика

**ЧАСТИНА 6
ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ
ТА КОНТРОЛЬ ПОШИРЕННЯ ІНФЕКЦІЙ**

- 62. Інфекційні синдроми 298
Нелюн Перера (Nelun Perera)
Переклад д-ра мед. наук, проф. С.І. Климнюка
- 63. Лабораторні дослідження 311
Нелюн Перера (Nelun Perera)
Переклад д-ра мед. наук, проф. С.І. Климнюка
- 64. Молекулярні методи діагностики в мікробіології 321
Метью А. Діггл (Mathew A. Diggle)
Переклад д-ра мед. наук, проф. М.М. Мішиної
- 65. Застосування протимікробної терапії 333
Девід Р. Дженкінз (David R. Jenkins)
Переклад д-ра мед. наук, проф. М.М. Мішиної
- 66. Епідеміологія та контроль
позалікарняних інфекцій 343
Маніш Парік, Ендрю Россер (Manish Pareek, Andrew Rosser)
Переклад д-ра мед. наук, проф. М.М. Мішиної
- 67. Внутрішньолікарняні інфекції 355
Нелюн Перера (Nelun Perera)
Переклад д-ра мед. наук, проф. М.М. Мішиної
- 68. Імунізація 363
Ян Стівенсон (Iain Stephenson)
Переклад д-ра мед. наук, проф. В.П. Ковальчука

ПОКАЖЧИК 375

40 Папіломавіруси

КЕЙТ КАСК'ЄРІ, ШИЛА ГРЕМ (KATE CUSCHIERI, SHEILA GRAHAM)

КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ

- Вірус папіломи людини (ВПЛ) може спричиняти проліферацію клітин шкіри. Інфекція має субклінічні, доброкісні або злоякісні наслідки залежно від факторів патогенності вірусу й особливостей організму хазяїна.
- Деякі ВПЛ пов'язані з ураженнями шкіри, такими як звичайні бородавки на руках і стопах.
- Персистентна інфекція, спричинена вірусами з високим ризиком або онкогенним типом ВПЛ, може привести до розвитку аногенітального раку, причому ВПЛ 16 є найпоширенішим типом високого ризику.
- *E6* та *E7* вважають ключовими трансформувальними онкогенами ВПЛ.
- Сучасні вакцини для профілактики захворювань, спричинених ВПЛ, дуже ефективні проти цієї інфекції та супутніх захворювань, але не захищають від усіх типів ВПЛ високого ризику.

ОПИС

Вступ та основні ознаки

Як стародавні віруси, які можуть заразити безліч хребетних, папіломавіруси надзвичайно поширені. У назві видів зазвичай є термін «папілома»: наприклад, вірус бичачої папіломи (ВБП) і вірус папіломи людини (ВПЛ). Цей розділ присвячений опису ВПЛ. Папіломавіруси є епітеліотропними і можуть спричиняти ураження епітелію; здебільшого це має субклінічні чи доброкісні наслідки, але в деяких випадках розвиваються злоякісні новоутворення.

Папіломавіруси характеризуються:

- великим діаметром – 52–55 нм;
- наявністю ікосаедричного капсиду, що складається із 72 капсомерів;

- суперспіралізованою двонитковою ДНК з одним кодувальним ланцюгом з молекулярною масою приблизно 5×10^6 Да, який складається приблизно із 7900 пар основ;
- відсутністю оболонки (простий вірус);
- тропізмом виключно до епітеліальних клітин.

Класифікація

ВПЛ належать до родини *Papillomaviridae* і класифікуються під час секвенування послідовності геному. Нині їх об'єднують в роди *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mu-papillomavirus* і *Nu-papillomavirus*. При цьому більшість клінічно значущих ВПЛ належить до роду *Alphapapillomavirus* (рис. 40.1). Тип ВПЛ визначається геномом, в якому послідовність нуклеотиду *L1* (основний структурний ген ВПЛ) відрізняється від послідовності будь-якого іншого геному як мінімум на 10 %. Номер, наданий вірусу, залежить від часу його виявлення. Ідентифіковано понад 200 типів. Потім їх об'єднують у підгрупи і варіанти, які мають гомологію від 90 до 98 %. Давно встановлено, що різні типи ВПЛ асоціюються з певними клінічними проявами (див. табл. 40.1), однак результати нещодавніх досліджень показали, що ці варіанти можуть зумовлювати різний рівень клінічного ризику.

Окрім системного підходу до класифікації ВПЛ, їх часто групують залежно від типу шкіри або анатомічної ділянки, яку вони уражують. Проте описові терміни «ВПЛ шкіри», «ВПЛ слизової оболонки» та «генітальні ВПЛ», хоча й доцільні, але не повністю надійні (наприклад, генітальні типи можна знайти в інших ділянках).

Ще одним способом розподілу ВПЛ є низький або високий ризик (LR або HR) залежно від онкогенного потенціалу. Нині Міжнародне агентство з досліджень раку вважає 12 типів ВПЛ канцерогенами групи 1: це типи 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (рис. 40.1); типи 1 (ВПЛ 68) і 7 (26, 53, 66, 67, 70, 73, 82) визнано «ймовірними» або «можливими» канцерогенами. Тип ВПЛ 16 на порядок небезпечніший, ніж наступний, найбільш онкогенний тип.

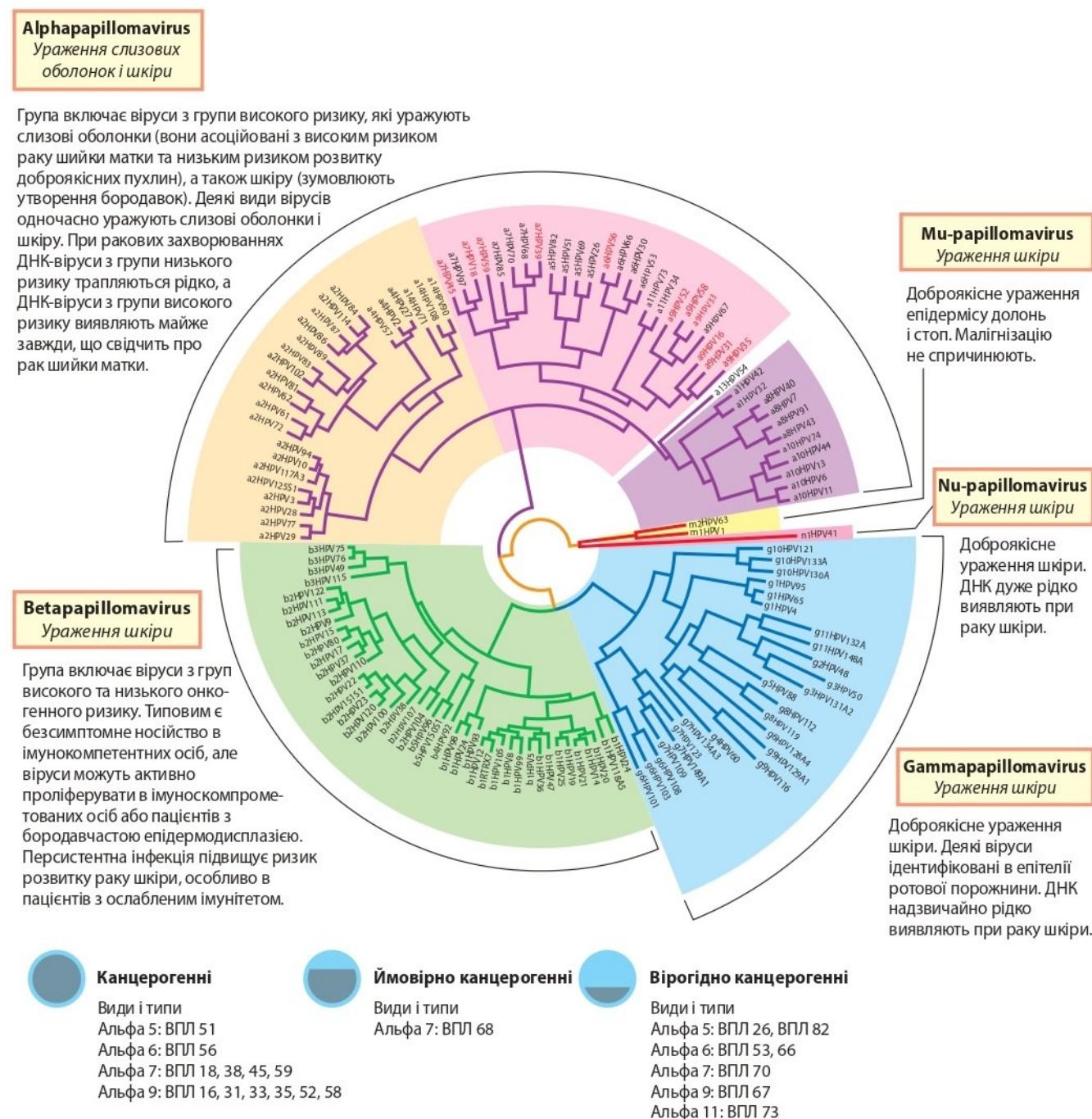


Рис. 40.1 Класифікація ВПЛ на основі філогенезу та онкогенності. Філогенетичне дерево наведено з дозволу Doorbar et al. (2012 р.). Терміни канцерогенні, ймовірно канцерогенні й вірогідно канцерогенні запропоновані Міжнародним агентством з досліджень раку

Організація геному

Геном містить ділянку, що кодує два великих ранні білки ($E1$ та $E2$) та кілька менших ($E4-E7$) генів, і ділянку, що кодує два великі гени й пізні білки ($L1$ та $L2$). Їх розмежовує некодувальна ділянка, яка містить різні регуляторні елементи. Е-ділянка значною мірою кодує білки, відповідальні за патогенність, тоді як L-ділянка – структурні білки. У кінцевому підсумку ВПЛ кодує 9 основних (плюс кілька ізоформ) білків. Найважливіші властивості та функції цих білків представлено в табл. 40.2.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Основні закономірності, резервуар і шляхи передачі інфекції

Передача ВПЛ відбувається при контакті «шкіра до шкіри»; підраховано, що близько 80 % людей схильні до інфікування цим збудником. Він є стабільним вірусом і виявлений на багатьох предметах побуту, включаючи вологі поверхні й рушники. Волога шкіра більш чутлива до поверхневих ушкоджень, тому

Таблиця 40.1 Клінічні прояви типів ВПЛ за філогенезом і тропізмом

Рід	Тропізм	Класифікація за ступенем ризику	Асоційовані типи	Клінічні прояви
<i>Alphapapillomavirus</i>	Слизова оболонка	Високий ризик	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	Перsistентна інфекція може спричиняти рак шийки матки та відхідника і є компонентом раку вульви, піхви, статевого члена й ротоглотки. Серед типів ВПЛ високого ризику тип 16 – найпоширеніший; він асоціюється з раком, спричиненим ВПЛ
	Слизова оболонка	Низький ризик	6, 7, 11, 13, 26, 28, 29, 30, 32, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 77, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 94, 97, 102, 106, 114, 117A3, 125S1	Зазвичай, спричиняють доброкісні ураження: генітальні бородавки, папіломи ротової порожнини, папіломи кон'юнктиви і гортані. Пухлина Бушке-Левенштейна є рідкісним ускладненням у разі інфікування ВПЛ типів 6 і 11, трапляється у чоловіків
	Шкіра	Низький ризик	2, 3, 10, 27, 57	Бородавки звичайні (<i>verruca vulgaris</i>), а також підошвові, ниткоподібні й навколонігтіві. Інколи ці типи можуть спричинити генітальні бородавки в дітей
<i>Betapapillomavirus</i>	Шкіра		4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 75, 76, 80, 92, 93, 96, 98, 99, 100, 104, 105, 107, 110, 111, 113, 115, 120, 122, 150, 151	Ураження шкіри. Загальна популяція може бути інфікованою, але в імуноскомпрометованих осіб, швидше за все, виникають клінічні прояви, у тому числі рідкісна бородавчастиа епідермодисплазія (БЕ). Отже, більшість типів у суміжних клітинах називають типами БЕ. Бородавки у хворих на БЕ можуть бути великими і здатні до злюкісної трансформації, особливо на відкритих ділянках (вплив сонячних променів)
<i>Gammapapillomavirus</i>	Шкіра		4, 48, 50, 60, 65, 88, 95, 101, 103, 108, 109, 112, 116, 119, 121, 123	Ураження шкіри, майже завжди доброкісні
<i>Mu-papillomavirus</i>	Шкіра		1, 63	Ураження шкіри, майже завжди доброкісні
<i>Nu-papillomavirus</i>	Шкіра		41	Ураження шкіри, майже завжди доброкісні

появу бородавок пов’язують з відвідуванням басейнів. Статевий контакт – основний шлях передачі ВПЛ, причому передача від жінки до чоловіка трапляється частіше. Інфекція не потребує проникнення збудника, можливий нестатевий шлях передачі (включаючи вертикальну передачу від матері до дитини). У жінок пік захворюваності спостерігається незабаром після початку статевого життя і різко зменшується з віком. Поширеність ВПЛ-інфекції у жінок без будь-яких проявів становить близько 12 %, причому вона найвища в країнах Африки на південь від Сахари (25 %). У деяких випадках у жінок віком понад 55 років спостерігається другий пік інфекції, який може бути пов’язаний з ослабленням імунітету та/або змінами способу життя. Для порівняння: поширеність ВПЛ з групи високого онкогенного ризику в чоловіків відносно незмінна незалежно від віку. У чоловіків вірус виявляють на статевому члені, калітці, у прямій кишці й на сідницях, у жінок – на статевих органах. Отже, презервативи, навіть у разі регулярного використання, не забезпечують захисту.

Більшість папіломавірусних інфекцій зникає протягом 1–2 років, залежно від взаємодії вірусу з організмом хазяїна, типу вірусу, вірусного навантаження, куріння, віку, постійного використання оральних контрацептивів, наявності коінфекцій та імунологічної реактивності. Перsistентна інфекція ВПЛ високого ризику зумовлює набагато більшу загрозу прогресування раку порівняно з тимчасовою інфекцією.

РЕПЛІКАЦІЯ

Життєвий цикл

ВПЛ може проникати в базальні епітеліальні клітини через садна в поверхневому епітелії, які іноді називають мікроранами. При ураженні шийки матки він безпосередньо інфікує одноклітинний ектоцервікальний шар перед переміщенням у зону трансформації – ділянку, де стовпчасті клітини перетворюються на плоскі; тут виникає більшість аномалій шийки матки.

Зазвичай капсидний білок L1 зв'язується з гепарансульфатними протеогліканами на базальній мембрани, що зумовлює конформаційні зміни вірусу. Це, своєю чергою, «оголює» L2 і полегшує проникнення вірусу в клітину внаслідок мікропіноцитозу. Роль вторинних клітинних рецепторів для цих вірусів не повністю зрозуміла; можливо, вони можуть включати інші білки, наприклад, рецептори факторів росту, ламініну і гетеротетрамер анексину A2. ВПЛ переміщається в цитоплазмі від ендосом до комплексу транс-Гольджі і досягає ядра приблизно через 24 год від початку адгезії; при цьому вірусний геном входить в ядро клітини-хазяїна після руйнування мембрани під час мітозу.

Для синтезу дочірніх віріонів вірус зумовлює несхожі процеси в різних шарах епітелію, і програма диференціації епітелію активно підтримує завершення циклу реплікації. Перші етапи включають роздягання вірусу і низьку ампліфікацію геному в стовбурових клітинах базального шару. Оскільки ці клітини діляться, вони можуть підтримувати вірусний геном протягом певного періоду, хоча експресія вірусних генів обмежена. Повноцінний життєвий цикл вірусу потребує переміщення заражених базальних клітин у диференціальні надбазальні шари, щоб активувати повну схему експресії генів. Зазвичай у диференціальних кератиноцитах не відбувається активної реплікації ДНК, тому папіломавіруси реагують клітинний цикл з метою реплікації власного геному. Це здійснюється за допомогою вірусних білків E6 і E7, які стимулюють розвиток клітинного циклу й інгібують загибел клітин. Високий рівень ампліфікації геному і збирання вірусних частинок відбувається в остистому

й зернистому (надбазальних) шарах, тоді як вивільнення їх – у поверхневому шарі. ВПЛ завершує ці етапи завдяки чіткому регулюванню експресії генів (рис. 40.2) і підтримує стабільний екстрахромосомний елемент (так звану *episomu*) протягом усього часу. Ознакою продуктивної інфекції в епітелії є те, що він зберігає здатність до диференціації, незважаючи на активний поділ клітин. Однак життєвий цикл переривається і процес реплікації порушується, можливі значні атипові зміни клітини, які називають *трансформацією*.

Трансформація

Трансформація є малоймовірним і несприятливим наслідком інфекції; її виникнення залежить від кількох взаємопов'язаних чинників, включаючи тип папіломавірусу, локалізацію і тривалість інфекції, імунну здатність, а також чинників навколошнього середовища й конститутивних факторів ризику. E6 і E7 вважають основними онкопротеїнами, E5 відіграє допоміжну роль.

Інтеграція вірусного геному в хромосоми клітини-хазяїна звільняє E6 і E7 від контролю транскрипції, зберігаючи їх рівні низькими під час продуктивної інфекції. Це призводить до продукування великої кількості білка, необхідного для трансформації клітин. Більшість папіломавірус-асоційованих пухлин містить інтегровані, неепісомальні віруси. Однак близько 15 % пухлин мають епісомальний геном ВПГ. Об'єднувальним фактором для всіх пухлин, спричинених папіломавірусами, є значне посилення експресії E6 і E7, що взаємо діють. E6 й особливо E7 зумовлюють проліферацію

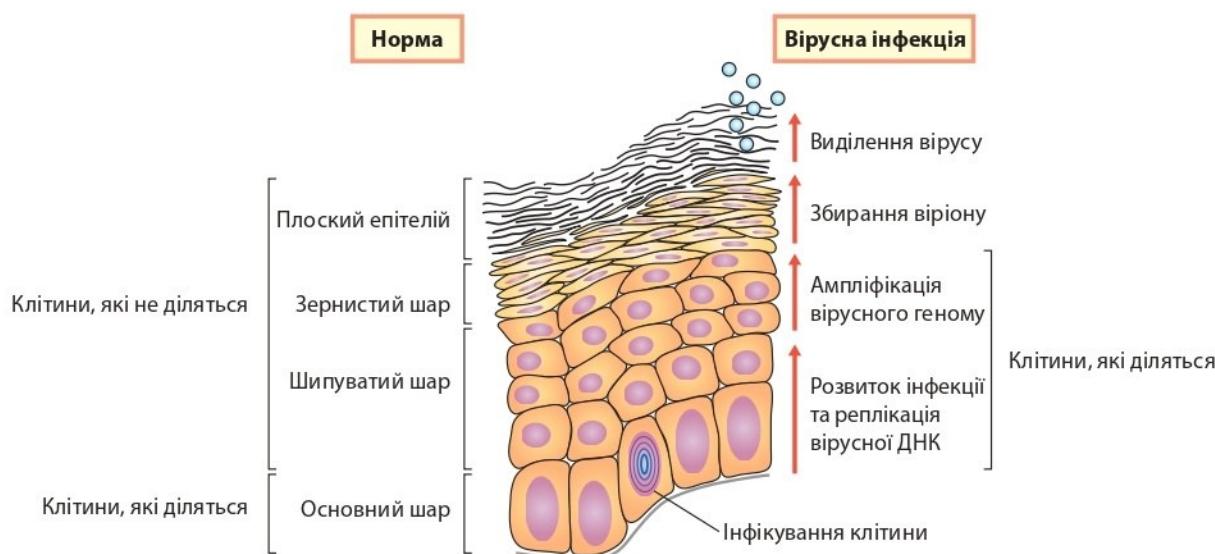


Рис. 40.2 Реплікація ВПЛ. Цей процес тісно пов'язаний з диференціацією епітелію. ВПЛ заражає епітеліальні клітини основного шару, які діляться, і вносить свою епісому в ядро. Після поділу дочірні клітини, що містять копії вірусного геному, можуть переходити у верхні шари епітелію. Це індукує реплікацію ВПЛ, у тому числі ампліфікацію геному ВПЛ, збирання віріону і вивільнення з клітин поверхневого епітелію. Віріони зображені як сині кола. Клітини епітелію позначені бежевим кольором, а ядра – рожевим кольором

Таблиця 40.2 Функції генів вірусу папіломи

Ген	Функція	Примітки
<i>E1</i>	Вірусна ДНК-геліказа, яка посилює реплікацію клітинної ДНК	Єдиний фермент, експресований ВПЛ. Часто порушується при інтеграції
<i>E2</i>	Регулює транскрипцію, реплікацію та процесинг РНК. Забезпечує утворення епісом. Білок, який зв'язує нуклеїнову кислоту; дуже схожий на ВБП і ВПЛ	Регулює реплікацію вірусу спільно з <i>E1</i> . Часто порушується при інтеграції
<i>E4</i>	Забезпечує дозрівання віріону, порушує структуру кератиноцитів	Може сприяти вивільненню віріонів з диференційованих кератиноцитів
<i>E5</i>	Змінює передачу сигналу від рецепторів фактора росту. Пригнічує головний комплекс гістосумісності	Підвищують трансформаційні можливості <i>E6</i> та <i>E7</i> . Полегшує ухилення від імунного контролю
<i>E6</i>	Ген трансформації: зв'язується з p53 та іншими проапоптичними білками. Зв'язує білки домену PDZ і зумовлює їх деградацію	Співпрацює з <i>E7</i> для стимуляції клітин у фазі S, сповільнення диференціації клітин, пригнічення апоптозу та підвищення ефективності трансформації
<i>E7</i>	Основний ген трансформації: зв'язується із членами сімейства «кишенськових» білків, таких як pRb	Індукує проліферацію. Співпрацює з <i>E6</i> , але здатний трансформувати клітини незалежно від <i>E6</i>
<i>L1</i>	Кодує продукування основних капсидних білків, полегшує адгезію та пенетрацію	Групо- і типоспецифічні детермінанти (для класифікації)
<i>L2</i>	Кодує продукування малих капсидних білків, полегшує адгезію та пенетрацію	
<i>URR</i> (регуляторна ділянка гена)	Регулює функції гена й ініціює реплікацію вірусу	Некодувальна ділянка. Містить як позитивні, так і негативні контрольні елементи транскрипції та посттранскрипції, а також реплікації вірусу

супрабазальних клітин та уникають апоптозу завдяки діям *E6*. Ці онкопротеїни блокують дію двох основних білків клітинного циклу p53 і pRb, які ідентифікують зміни сигнальних шляхів контролю росту і запобігають проліферації.

E7 також може діяти безпосередньо на центросоми, призводячи до нестабільності геному й атипових мітоzів, що, як правило, спричинює апоптоз, опосередкований p53. Білки *E6* та *E7* взаємодіють і розщеплюють комплекс так званих білків домену PDZ, які контролюють форму клітин і полярність, унаслідок чого індукують проліферацію та інвазію. Ці взаємодії вірусу й клітини спричиняють неконтрольований ріст генетично нестабільних клітин, сприйнятливих до вторинних мутацій і схильних до злоякісної трансформації. Властивості та спорідненість онкопротеїнів *E6* та *E7*, пов'язаних з типами ВПЛ високого ризику, значно відрізняються від властивостей цих білків для типів ВПЛ з низьким ризиком.

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПАТОГЕНЕЗ

Інфекції, спричинені ВПЛ

ВПЛ здатний активувати проліферацію клітин там, де її в іншому разі не було. Це може привести до розвитку доброкісних або злоякісних новоутворень. У табл. 40.1 підсумовано клінічні прояви ВПЛ-інфекції.

Бородавки

Бородавки трапляються доволі часто, а їх передбачувана поширеність становить 7–12 %. Зазвичай вони утворюються в дитячому віці, після 20 років – не так часто. Розрізняють кілька клінічних форм: звичайна бородавка (*verruca vulgaris*) має вигляд щільного утворення, підвищеного над поверхнею шкіри, частіше на верхніх кінцівках. Підошовні бородавки – це болючі товсті гіперкератичні бляшки, які нагадують мозаїку. Біля нігтів з'являються навколо нігтів бородавки, пов'язані з кусанням нігтів. Плоскі бородавки можуть локалізуватися поодинці або групами, найчастіше на обличчі. Ниткоподібні бородавки мають вигляд видовжених випинань і часто з'являються на повіках або губах (рис. 40.3).

Гистологічне дослідження виявляє гіпертрофію всіх шарів дерми і гіперкератоз рогового шару (рис. 40.4). Це доброкісні утворення, які спонтанно зникають, але погано піддаються лікуванню. Рецидив, ймовірно, зумовлений персистенцією вірусу на поверхні шкіри або в базальних клітинах.

В імуносупрессивних осіб ризик виникнення бородавок підвищений. При рідкісному генетичному розладі – бородавчастій (верукозній) епідермодисплазії, спричиненій вибірковим виснаженням специфічних клонів Т-лімфоцитів, велики бородавки різних типів (у тому числі ВПЛ 4, 5, 8, 9) можуть зберігатися протягом усього життя; під впливом ультрафіолетових променів потенціал



Рис. 40.3 Типові клінічні прояви захворювань, спричинених ВПЛ: *А* – звичайні бородавки на руці дитини; *Б* – великі підошовні бородавки після трансплантації нирки; *В* – аногенітальні бородавки (гострокінцеві кондиломи); *Г* – плоска бородавка (нанесення розведеної оцтової кислоти) (За Н.А. Cubie. Diseases associated with human papillomavirus infection. (2013). *Virology*, 445(1-2). Copyright © 2013 Elsevier Inc. Figure supplied courtesy of Cubie and Benton.)

злюйкісної трансформації змінюється. Окрім того, у 40 % пацієнтів бородавки з'являються протягом року після трансплантації нирки.

Аногенітальні бородавки

Аногенітальні бородавки (рис. 40.3, *В*) – найпоширеніший клінічний прояв аногенітальної інфекції, а причиною більшості випадків є ВПЛ типів 6 і 11. Описано чотири окремі підтипи: гострокінцева кондилома (*condylomata acuminata*), плоска бородавка, вузликова бородавка й кератозне ураження. Перші два частіше уражають слизову оболонку і характеризуються пекучим свербежем, появою виділень і кровотечею. Аногенітальні бородавки рідко мають злюйкісний перебіг; пухлина Бушке–Левенштейна є

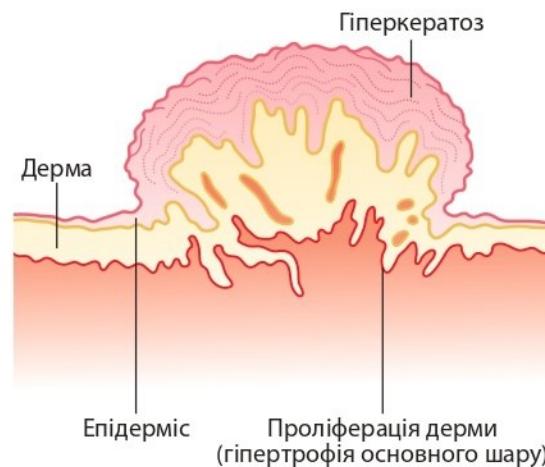


Рис. 40.4 Схематичне зображення гістологічної будови бородавки

прикладом такого перебігу. Витрати на психосексуальну допомогу і специфічне лікування бородавок дуже важливі через рецидив протягом перших 3 міс. Також слід пам'яти, що аногенітальні бородавки частіше трапляються в осіб з ослабленим імунітетом і можуть з'являтися при порушенні імунної відповіді, наприклад під час вагітності. У жінок бородавки зазвичай локалізуються на зовнішніх статевих органах і в піхві. У чоловіків найпоширенішими місцями утворення бородавок є тіло статевого члена, шкіра періанальної ділянки та відхідниковий канал.

Ороларингеальні бородавки

Рецидивний респіраторний папіломатоз

Цей рідкісний стан, який інколи називають папіломатозом гортані, характеризується доброкісним ураженням слизових оболонок дихальних шляхів. Він має біномадальний розподіл з піками в дітей віком до 5 років і в осіб, старших 15 років. Більшість випадків спричиняють ВПЛ 6 і 11 типів. Захворювання часто має тяжкий перебіг у дітей, які можуть інфікуватися у внутрішньоутробний або перинатальний період; дорослі уражуються внаслідок орогенітального контакту з інфікованим партнером, хоча частота такого шляху передачі є низькою. Рецидивний респіраторний папіломатоз може свідчити про імунодефіцит. Його ознаками слугують охриплість, хронічний кашель, задишка, рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів, пневмонія і дисфагія. Це захворювання може спричиняти загрозливу для життя обструкцію верхніх дихальних шляхів, яка потребує хірургічного втручання, а рецидив після лікування є поширеним явищем. Описано злюкісне переродження папілом гортані.

Папіломатоз ротової порожнини

На слизовій оболонці ротової порожнини і язика трапляються доброкісні утворення, спричинені різними типами ВПЛ. Численні папіломи на слизовій оболонці щік відомі як папіломатоз ротової порожнини. Типи вірусів, які тут виявляють, частіше уражують статеві шляхи; інфікування виникає під час орогенітального контакту.

ВПЛ-інфекція і рак

У світі 5–8 % усіх онкологічних захворювань людини спричинені ВПЛ високого ризику. Найпоширеніше захворювання – це рак шийки матки. За оцінками експертів, у 2012 р. від раку шийки матки померло 266 тис. хворих, що становить 7,5 % усіх випадків смерті від раку серед жінок. Той факт, що ВПЛ високого ризику частіше локалізується в епітелії шийки матки порівняно з іншим аногенітальним епітелієм, може пояснити високу частоту його ідентифікації. До інших видів аногенітального раку з доведеною роллю ВПЛ належать рак зовнішніх статевих органів, піхви, рак відхідникового каналу (анальний рак) і рак статевого члена. Також доведено, що плоскоклітинний рак ділянок голови та шиї, особливо ротоглотки, спричиняють ВПЛ високого онкогенного ризику.

На рис. 40.5 представлено поширеність злюкісних захворювань з доведеною етіологією ВПЛ, які входять у групу високого ризику. Аногенітальний рак має преінвазивну стадію, визначену як внутрішньоепітеліальна неоплазія I, II і III ступенів за гістологічними ознаками, причому III ступінь найбільш атиповий. Ця стадія може тривати 40 років, що дає можливість проводити скринінг, наприклад раку шийки матки. Преінвазивна стадія раку ротоглотки визначена недостатньо.

Рак шийки матки

Майже всі випадки (~ 95 %) раку шийки матки є ВПЛ-позитивними, а віруси належать до групи високого ризику. Поняття «ВПЛ-негативний» часто пояснюють технічними труднощами ідентифікації віrusу, а не його відсутністю. Це свідчить про те, що деякі рідкісні гістологічні підтипи (такі як світлоклітинна адено карцинома) демонструють порівняно низьку асоціацію з ВПЛ (< 30 %). Типи 16 і 18 у 70 % випадків виділяють при раку шийки матки. Преінвазивна стадія характеризується I–III ступенем цервіальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN). CINI визначають як легку форму захворювання, а CINII або CINIII – як тяжку, останню іноді називають карциномою *in situ*; що вищий ступінь, то більший ризик прогресування раку. Зникнення CIN без втручання справді відбувається, хоча в



Рис. 40.5 Поширеність (у %) вірусу папіломи людини (ВПЛ) при раку з доведеною етіологією ВПЛ (більш темним і світлішим червоним кольором позначені позитивний і негативний компоненти ВПЛ відповідно (За даними Plummer et al. Lancet Glob Health. 2016; 4: e609-16 and represent a global perspective.)

35 % випадків CINIII прогресуватиме до раку шийки матки, якщо її не лікувати. Найпоширенішим типом раку шийки матки є плоскоклітинний рак, частка якого становить близько 70–80 %; рідше виникаєadenокарцинома (уроження залозистого епітелію). Здебільшого рак шийки матки трапляється в країнах з низьким і середнім рівнем доходу через відсутність програм скринінгу й вакцинації.

Рак відхідникового каналу і рак статевого члена

Близько 90 % анального раку мають папіломавірусну етіологію. Преінвазивну стадію визначають як анальну інтраепітеліальну неоплазію (AIN) I–III ступеня, виявлену за допомогою аноскопії. Після трансплантації він виникає в 30–100 разів частіше, а ВПЛ-інфекція підвищує ризик у 30 разів, незалежно від сексуальної орієнтації. Чоловіки-гомосексуали мають вищий ризик розвитку анального раку, що стало підставою для обґрутування рекомендацій стосовно цільової вакцинації цієї групи. Рак статевого члена трапляється відносно рідко, але у майже 50 % випадків є ВПЛ-позитивним, особливо бородавчасті або базалоїдні пухлини. Пік захворюваності спостерігається після 60 років. Препаратором захворювання може бути інтраепітеліальна неоплазія статевого члена (PeIN), яку класифікують як пов’язану з ВПЛ (недиференційована неоплазія статевого члена) або не пов’язану з ВПЛ (диференційована неоплазія).

Рак вульви і піхви

Близько 40 % раку вульви спричинені ВПЛ, які входять у групу високого онкогенного ризику, з домінуванням типу 16. Преінвазивна інтраепітеліальна неоплазія вульви (VIN) визначається як звичайний тип, асоційований з ВПЛ, що уражує молодих жінок і часто слугує причиною багатовогнищевих захворювань, тоді як диференційований тип не асоціюється з ВПЛ і зазвичай виникає в постменопаузі, часто разом із хронічними запальними дерматозами. Рак піхви є найбільш рідкісним з усіх гінекологічних типів раку; близько 75 % випадків спричинені ВПЛ, також переважно типом 16. Він найчастіше розвивається в постменопаузі, а його препаратором є вагінальна інтраепітеліальна неоплазія (VaIN).

Плоскоклітинний рак ділянок голови та шиї

Найпоширеніший ВПЛ-асоційований рак у ділянці голови та шиї – це плоскоклітинний рак ротоглотки, частота якого зросла за останні 20 років, особливо в осіб віком до 50 років. Кількість випадків раку, спричиненого ВПЛ, варіє від 15 до 60 % залежно від місця локалізації, при цьому найпоширенішим збудником є тип 16. ВПЛ-негативний

рак зазвичай пов’язаний із традиційними факторами ризику, наприклад, зловживанням спиртними напоями і курінням. Цей вид раку частіше трапляється у чоловіків. Цікавим є той факт, що ВПЛ-асоційований плоскоклітинний рак ділянок голови та шиї має кращий прогноз порівняно з ВПЛ-негативним варіантом. Таке твердження узгоджується з новими даними про сприятливий прогноз при ВПЛ-асоційованому раку вульви і статевого члена (порівняно з ВПЛ-негативними аналогами).

ДІАГНОСТИКА

Клініко-морфологічна ідентифікація

ВПЛ-інфекцію можна легко діагностувати за наявності типових клінічних ознак. Шкірні бородавки аногенітальної ділянки визначають під час об'єктивного обстеження, що усуває потребу в проведенні підтверджувальних лабораторних досліджень. У препаратах або цитологічних мазках для діагностики раку шийки матки ВПЛ-інфекцію можна розпізнати за наявністю вакуолізованих клітин зі збільшеними гіперхромними ядрами, описаними як койлоцити. Однак вони не завжди наявні й недостатньо специфічні для ВПЛ. Гістологічне дослідження біоптатів, узятих з ураженої ділянки, визначає більш специфічні особливості ВПЛ-інфекції, включаючи папіломатоз, гіперкератинізацію поверхневого шару, гіпертрофію основного шару і, що дуже важливо, дезорганізацію епітелію.

Серологічні дослідження

Оскільки при інфекції, спричиненій ВПЛ, немає фази віремії, вона є нелітичною і зумовлює незначне запалення; природне інфікування індукує низьку активність імунної відповіді – рівень сероконверсії становить близько 50 %. Отже, серологічні дослідження недоцільно використовувати під час лікування, але вони дуже важливі для вивчення і контролю поствакцинального імунітету.

Молекулярні методи

Виявлення ВПЛ на основі нуклеїнової кислоти широко застосовують для наукових, епідеміологічних і клінічних досліджень. З метою лікування інфекції тестування на ВПЛ високого ризику найчастіше проводять під час скринінгу раку шийки матки. Виявлення типів віrusу з низьким ризиком не впливає на скринінг і лікування раку шийки матки. Чутливість цих тестів для ідентифікації

ВПЛ, що входять у групу високого ризику, достатня, але вони не можуть розрізнати гостру та хронічну інфекцію. Отже, біомаркери, які додатково визначають ризик, мають важливе значення для діагностики; до них належать фактори транскрипції *E6* та *E7*, білки, які свідчать про атипову проліферацію клітин (імуногістохімічне дослідження) й ознаки метилювання вірусного геному чи ДНК хазяїна. Чутливість тестів на наявність нуклеїнової кислоти ВПЛ з групи високого ризику дуже висока стосовно діагностики CINII-III (~ 95 %). Жінки з негативним результатом тесту дуже рідко хворіють. Отже, під час первинного скринінгу раку шийки матки дослідження, що ґрунтуються на морфології (цитології), замінюють на молекулярний метод виявлення ВПЛ з високим онкогенним ризиком. Нині впроваджують алгоритми первинного скринінгу ВПЛ з подальшим цитологічним дослідженням ВПЛ-позитивних випадків.

Тестування на наявність ВПЛ також можна використовувати для стратифікації ризику незначних цитологічних змін, оскільки ВПЛ-негативні жінки потребують менш інтенсивного спостереження. Нарешті, у жінок, які отримували лікування раку шийки матки, таке тестування допомагає контролювати залишкові прояви хвороби після лікування.

ЛІКУВАННЯ І КОНТРОЛЬ

Застосування саліцилової кислоти з регулярним очищеннем є найкращим методом лікування шкірних бородавок, при цьому кріотерапію в поєднанні із саліциловою кислотою рекомендують як лікування другої лінії. Лікування генітальних бородавок є складнішим і залежить від їх розміру й розташування, а також наявності супутніх захворювань. Варіантами лікування можуть бути:

- антипроліферативні засоби, такі як подофілін або 5-фторурацикл, хоча в цьому випадку потрібен ретельний контроль;
- деструктивні методи лікування, такі як застосування трихлороцтової кислоти, рідкого азоту або хірургічне видалення;
- імуномодулятори, наприклад іміквімод, які активують моноцити/макрофаги і зумовлюють вивільнення інтерферону- α (застосовуються місцево).

Інтерферон, фотодинамічна терапія та індолов-3-карбінол використовують для лікування рецидивів папіломатозу гортані після видалення бородавок шляхом припікання або резекції.

Усі ці методи спрямовані на видалення вогнища ураження, але не завжди вдається знищити вірус у прилеглих ділянках. Неповне лікування є найпоширенішою причиною рецидиву; усі бородавки мають

зникнути після відновлення нормальної структури шкіри, перш ніж розглядати питання про припинення лікування.

Лікування інтраепітеліальних новоутворень зазвичай передбачає видалення ураженої ділянки за допомогою абляційних або хірургічних методів; при цьому останній підхід дає змогу проводити гістологічне дослідження. При низькому ступені ураження хворі потребують ретельного спостереження, враховуючи високий природний рівень очищення від ВПЛ. На сьогодні немає противірусних препаратів для лікування ВПЛ-інфекції.

ВАКЦИНАЦІЯ

Профілактичні вакцини проти ВПЛ зумовили величезний прорив у лікуванні ВПЛ-інфекції та супутніх захворювань. У їх складі наявні ад'юvantні й вірусоподібні компоненти; останні містять білок L1, який скупчується у порожніх вірусних оболонках і генерує відповідь у вигляді вірусонейтралізувальних антитіл, але не може реплікуватися за відсутності інших вірусних генів. Продукування антитіл після щеплення є набагато інтенсивнішим, ніж під час природної інфекції.

Нині ліцензовано три вакцини:

- бівалентну: проти ВПЛ типів 16 і 18;
- чотиривалентну: проти ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18;
- невалентну: проти ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58.

Є вакцина у вигляді попередньо заповнених шприців, яку вводять у верхню кінцівку внутрішньом'язово. Спочатку було рекомендовано використання трьох доз протягом 6 міс., хоча в деяких випадках і за певних умов застосовували дві дози в період $0 \leq 6$ міс. Вакцини безпечні й ефективні, дають майже повний захист від арогенітальної інфекції, спричиненої різними типами ВПЛ, із перевесним захистом від близькоспоріднених типів. Для максимальної ефективності вакцинацію слід провести до початку статевого життя. Програми імунізації сприяли значному зниженню частоти ВПЛ-інфекції і супутніх захворювань. Переважно ці програми орієнтовані на жінок, хоча все більша їх кількість є нейтральною щодо гендерного критерію. Інший підхід полягає у впровадженні програми імунізації лише для жінок і проведенні цілеспрямованої вакцинації чоловіків, які ведуть гомосексуальний спосіб життя, з огляду на додатковий ризик захворювання, спричиненого ВПЛ.

Оскільки основні фактори, які сприяють імунному очищенню від вірусів і зникненню патологічних проявів, повністю не охарактеризовані, розроблення і застосування терапевтичних вакцин відбувається повільніше, ніж профілактичних. Терапевтичні