

ТАБЛИЦА 195-3

Лечение контагиозного моллюска

| | | Осложнения | Уровень достоверности ^a |
|------------------------|--|--|------------------------------------|
| Наблюдательная тактика | Спонтанное разрешение через несколько месяцев–лет у пациентов с нормальным иммунитетом | Риск аутозаражения, развития дерматита и вторичной бактериальной инфекции | 3 |
| Местное лечение | Кантаридин (0,7% или 0,9%) | Редко образование крупных пузырей и рубцов | 2, 3 |
| | Подofilлин (10–25% смола) (0,3% или 0,5% крем) | Редко образование крупных пузырей и рубцов | 1, 2, 3 |
| | Криотерапия/жидкий азот | Редко образование крупных пузырей и рубцов | 3 |
| | Кюретаж | Болезненность | 3 |
| | Имиквимод крем (5%) | Болезненность, возможно образование рубцов | 1, 2, 3 |
| | Топические ретиноиды | Часто раздражение | 3 |
| | Паста с нитратом серебра | Часто раздражение | 2 |
| | Трихлоруксусная кислота (25–5%) | Редко образование крупных пузырей и рубцов | 2, 3 |
| Системная терапия | Местно цидофовир (1%, 3% гель; 1%, 3% крем) | Дорогостоящий метод | 2, 3 |
| | Внутри циметидин (40 мг/кг/день) | Рекомендовано только пациентам с нормальным иммунитетом, дорогостоящее лечение | 2, 3 |
| | Внутри цидофовир Подкожно интерферон-α | Рекомендовано только пациентам с нормальным иммунитетом, дорогостоящее лечение | 3 |

^a1 — двойное слепое исследование, 2 — открытое проспективное исследование, 3 — клиническое описание.

45. Ligon BL: Monkeypox: A review of the history and emergence in the Western hemisphere. *Semin Pediatr Infect Dis* 15(4):280–287, 2004
47. Di Giulio DB, Eckburg PB: Human monkeypox: An emerging zoonosis. *Lancet Infect Dis* 4(1):15–25, 2004
56. Werchniak AE et al: Milker's nodule in a healthy young woman. *J Am Acad Dermatol* 49(5):910–911, 2003
60. Lewis-Jones S: Zoonotic poxvirus infections in humans. *Curr Opin Infect Dis* 17(2):81–89, 2004
79. Smith K, Yeager J, Skelton H: Molluscum contagiosum: Its clinical, histopathologic, and immunohistochemical spectrum. *Int J Dermatol* 38:664–672, 1999
84. van der Wouden JC et al: Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD004767, 2009

Глава 196 :: Инфекции, вызванные вирусом папилломы человека

:: Elliot J. Androphy, Reinhard Kirnbauer

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: КРАТКИЙ ОБЗОР

- Очень часто встречающаяся инфекция кожи и слизистых оболочек у детей и взрослых.
- Папулы разного размера, часто с грубой чешуйчатой поверхностью, сопровождающиеся местной симптоматикой.
- Вызывается вирусами папилломы человека (ВПЧ), часть из которых ассоциирована с развитием рака шейки матки, полового члена, ануса и другими эпителиальными злокачественными опухолями.
- Лечение требует физического разрушения инфицированных эпителиальных клеток.
- Профилактическая вакцина эффективно защищает от инфицирования ВПЧ, чаще всего выявляющихся при раке шейки матки и остроконечных кондиломах.

Вирусы папилломы (ВП) вызывают доброкачественные пролиферации на коже и слизистых оболочках, которые обычно называют бородавками. Инфекции ВП не приводят к острым местным или системным признакам или симптомам, но индуцируют медленное появление очаговых скоплений кератиноцитов. В течение достаточно длительного периода времени очаги поражения могут сохранять субклиническое течение либо могут вырастать в крупные фульминантные объемные новообразования, которые сохраняются месяцы и даже годы. Персистирующие очаги, вызванные некоторыми типами вирусов папилломы человека (ВПЧ) могут подвергаться неопластической трансформации.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

(см. главу 191)

ВП составляют крупное семейство мелких ДНК-содержащих вирусов, выявляющихся у людей и многих видов животных.¹ ВП обладают высокой специфичностью в отношении хозяина. Это означает, что вирусы, поражающие один вид, не вызывают папилломы у гетерологичного вида, поэтому ВПЧ поражает только людей. На моделях животных используются ВП кролика, быка, собаки для создания модели вирусной инфекции, поскольку биологические эксперименты нельзя проводить на людях, используя ВПЧ, по причине онкогенного потенциала.

Геном ВП находится в вирусной частице в виде одного ковалентно замкнутого кольца двухцепочечной ДНК. Каждый геном состоит примерно из 8000 пар нуклеотидных оснований, что составляет примерно одну двадцатую размера генома вируса герпеса. Судя по последовательностям ДНК, большинство ВП человека и животных имеют схожую генетическую организацию (рис. 196-1),

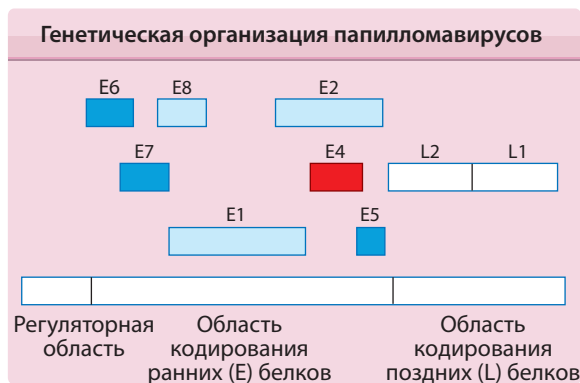


Рисунок 196-1 Все геномы ВП состоят примерно из 8000 пар нуклеотидных оснований, представленных в виде линейной последовательности замкнутой в кольцо двухцепочечной ДНК. Прямоугольники изображают вирусные гены, каждый из которых кодирует белок. Регуляторная область является сегментом ДНК, не кодирующим белки, но участвующим в регуляции экспрессии генов вируса и репликации вирусной ДНК. В целом E6, E7 и E5 представляют собой трансформирующие гены; E1 и E2 координируют репликацию и экспрессию вирусного генома; белки L1 и L2 формируют вирусный капсид. E4 кодирует белок, который может участвовать в высвобождении вирусной частицы из кератиновой сетки клетки.

кодирующую только восемь–девять родственных белков.² Белки ВП обозначены следующим образом: E (от англ. «early» — ранний) и L (от англ. «late» — поздний).³ Белки E необходимы для репликации вирусной ДНК и не встроены в инфекционную вирусную частицу. Так как гены, кодирующие белки E, не кодируют ДНК-полимеразу или тимидин-киназу, ВП не обладают чувствительностью к ингибирующим препаратам, таким как ацикловир или подобные нуклеозидные аналоги. Скорее ВП используют для репликации собственного генома ферменты и необходимые факторы клетки хозяина. Гены L1 и L2 кодируют структурные белки, формирующие внешнюю белковую оболочку или капсид инфекционной вирусной частицы, которую называют *вирион*. Сферический вирион составляет примерно 55 нм в диаметре и служит упаковкой для вирусной ДНК (рис. 196-2).

Были секвенированы более 100 типов ВПЧ; число действительно существующих генотипов еще выше.^{1,4} Условно, два изолята относятся к одному и тому же типу если высоко консервативная последовательность в пределах их L1 гена совпадает минимум на 90%.⁵ Обнаружен новый генотип ВПЧ, который имеет менее 90% гомологии со всеми другими известными ВПЧ в пределах данной последовательности ДНК.⁴ Подтип идентичен на 91–98%, тогда как естественный вариант отличается менее чем на 2% от известного типа этой области L1.

В связи с часто выявляющимися особенностями излюбленной локализации, патогистологическими изменениями и биологическими свойствами ВПЧ подразделяются на кожные типы (негенитальные), такие как ВПЧ-1, -2, -3, и -4, в то время как при инфекциях гениталий и слизистых оболочек преобладают генотипы ВПЧ-6, -11, -16 и -18.

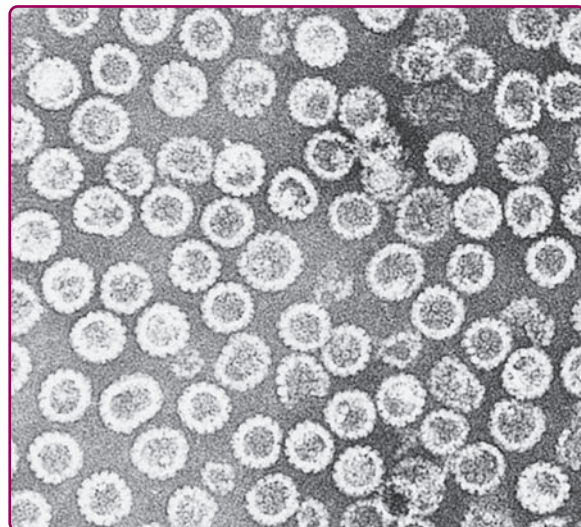


Рисунок 196-2 Трансмиссионная электронная микрофотография частиц, подобных вирусу папилломы человека 16 типа, состоящих из белков капсида вируса L1 и L2. Белки L1 и L2 были экспрессированы в культуре клеток и самоорганизовались в частицы размером 55 нм, которые морфологически сходны с инфекционным вирусом за тем исключением, что они не содержат вирусную ДНК. Частицы, представленные на электронной микрофотографии, были выделены из клеток и очищены (микрофотография использована с разрешения Heather Greenstone).

ТАБЛИЦА 196-1

Клинические проявления при инфицировании различными типами вирусов папилломы человека (ВПЧ)

| Тип ВПЧ | Типичная клиническая картина | Менее частая клиническая картина | Онкогенный потенциал |
|--|--|---|--|
| 1 | Глубокие подошвенные/ладонные бородавки | Вульгарные бородавки | |
| 2, 4, 27, 29 | Вульгарные бородавки | Подошвенные, ладонные и мозаичные бородавки | |
| 3, 10, 28, 49 | Плоские бородавки | Плоские бородавки при ВЭ | ВПЧ-10 редко встречается в карциномах шейки матки и вульвы |
| 7 | Бородавки мясников | | |
| 13, 32 | Фокальная гиперплазия эпителия полости рта | | |
| 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19–26, 36, 47, 50 | ВЭ, бородавки при иммуносупрессии | Видимо здоровая кожа (?) | ВПЧ-5, -8, -9 были выделены из плоскоклеточных карцином |
| 6, 11 | Аногенитальные бородавки, кондиломы шейки матки | Бовеноидный папулез, вульгарные бородавки; респираторный папилломатоз, вульгарные бородавки | Опухоль Бушке-Левенштейна; редко в других опухолях полового члена, вульвы, шейки матки и других органов мочеполового тракта; «низкий риск» |
| 16, 18, 31, 33–35, 39, 40, 51–60 | Кондиломы шейки матки; аногенитальные бородавки; бовеноидный папулез | Вульгарные бородавки | Дисплазии и карциномы наружных половых органов и шейки матки; редко при плоскоклеточном раке кожи; «высокий риск» |

Самые разнообразные типы ВПЧ, в том числе ВПЧ-5 и -8, были обнаружены при верруциформной эпидермодисплазии (ВЭ), у лиц с иммуносупрессией, а также в здоровой коже (табл. 196-1). ВП также классифицируются по их филогенетической организации на родственных последовательностей их ДНК.^{6,7} Род α -вирусов включает большой набор кожных и генитально-слизистых типов, а род β -вирусов включает преимущественно ВЭ-типы вирусов. Другие классификации родов включают более отдаленно связанные виды ВП человека и животных. ВПЧ, тесно связанные по последовательности ДНК, обнаруживают тенденцию к индукции схожих высыпаний. Например, высоко родственные типы 3 и 10 вызывают плоские бородавки; типы 6 и 11, вызывают бородавки на слизистых оболочках гениталий (остроконечные кондиломы); и типы 5 и 8, вызывают шелушащиеся высыпания при ВЭ.

Другое важное отличие — это потенциальная способность определенных генотипов ВПЧ вызывать малигнизацию. Впервые это было отмечено при ВЭ. Бородавки, содержащие ВПЧ таких типов, как 5 и 8, отличаются высокой частотой озлокачествления, в то время как высыпания, вызванные другими типами ВПЧ, даже у того же больного, имеют доброкачественное течение.⁸ Аналогично, большинство карцином шейки матки содержат ВПЧ-16, еще 35% — ВПЧ-18, -45, -31, -33, -52 и -58.⁹ Эту группу совокупно называют *типами высокого риска*, в то время как *типы низкого риска*, такие как ВПЧ-6 и -11, выделяются при доброкачественных заболеваниях шейки матки и генитальных бородавках и идентифицируются в < 1% случаев злокачественных опухолей шейки матки.

Инфицирование ВПЧ начинается с инокуляции вируса в жизнеспособный эпидермис через участки на-

рушенного эпителиального барьера. Возможно, мацерация кожи является важным предрасполагающим фактором, на что указывает повышенная частота развития подошвенных бородавок у пловцов, часто посещающих общественные бассейны. В моделях цервикальной инфекции ВПЧ на грызунах механическое разрушение эпителия или добавление слабого детергента ноноксанола-9 резко повышало частоту инфекции.¹⁰ В животных моделях с применением вирионов ВПЧ показано, что прикрепление протеогликанов сульфата гепарина к базальной мембране является необходимым начальным этапом естественной инфекции. Затем фуриновая протеаза расщепляет L2, вызывая структурное изменение, приводящее к связыванию с неидентифицированным рецептором базальной клетки.¹¹ Эта экспериментальная модель объясняет, каким образом ВП, специально нацеливаясь на эпителиальные базальные клетки, сохраняют в них инфекцию. Для развития персистирующего инфицирования, возможно, необходимо внедрение в базальную клетку эпидермиса, которая является стволовой клеткой, либо трансформируется в такую под действием вируса, приобретая свойства, подобные свойствам стволовой клетки. После внедрения единственная копия или максимум несколько копий вирусного генома сохраняются в форме экстрахромосомной плазмиды или эписомы в ядре инфицированной базальной клетки эпителия. При делении этих клеток вирусный геном также реплицируется и передается каждой вновь образованной клетке, и затем транспортируется вместе с реплицировавшимися клетками в дифференцирующиеся слои эпителия.

Экспрессия вирусной РНК (транскрипция) крайне низка вплоть до верхней части мальпигиева слоя, где



Рисунок 196-3 А. Околоногтевая вульгарная бородавка. Множественные сливающиеся гиперкератотические папулы вокруг проксимального края ногтевых пластин. Б. Вульгарная подошвенная бородавка. В. Мозаичная подошвенная вульгарная бородавка. На коже пятки определяется крупная гиперкератотическая бляшка, состоящая из множества мелких сливающихся бородавок.

в результате синтеза вирусной ДНК образуются сотни копий вирусного генома в каждой клетке. В ядрах клеток этого верхнего слоя синтезируются и организуются в вирионы белки вирусного капсида (L1 и L2), которые организуются в тесно упакованный, очень стабильный белковый капсид (рис. 196-1). Вновь синтезированная вирусная ДНК упаковывается в вирионы в ядрах этих дифференцированных клеток мальпигиева слоя (рис. 196-2). Вирусный белок, названный E1-E4 (продукт сплайсинга генов РНК E1 и E2), может вызывать коллапс сети цитоплазматических кератиновых филаментов, которая окружает остаточное ядро, содержащее собранные вирусы.¹² Предполагается, что этот эффект способствует высвобождению вирионов из поперечно сшитого цитоскелета кератиноцитов, и, таким образом, вирус может внедряться в другой участок или переноситься в окружающую среду.

Вирионы ВП отслаиваются вместе с остаточными клетками эпидермиса. ВП не отпочковываются от ядерной или плазматической мембраны в отличие от многих вирусов, например, простого герпеса или вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Поэтому они не покрыты липопротеиновой оболочкой, обуславливающей восприимчивость к инактивации под действием факторов окружающей среды, таких как замораживание, нагревание или дегидратация спиртом, которые инактивируют оболочечные вирусы. Напротив, вирионы ВП резистентны к высушиванию и обработке детергентом ноноксином 1-9, хотя воздействие на вирионы ВП формалина, сильных детергентов, таких как 17-додecilсульфат натрия или длительного нагревания может уменьшить их инфекционность.^{13,14} ВП могут оставаться инфекционными в течение лет, если хранятся в глицерине при комнатной температуре или в жидком азоте.

После экспериментальной инокуляции ВП формирование бородавки обычно наблюдается спустя 2-9 месяцев. Это наблюдение указывает на относительно длительный период субклинического течения инфекционного процесса, который может стать невидимым источником заразного вируса. Грубая поверхность бородавки может нарушать целостность прилегающей кожи и способствовать инокуляции вируса в прилегающие участки с развитием новых бородавок спустя недели или месяцы.

Аутоинокуляция в прилежащие участки кожи часто наблюдается в области соседних пальцев (рис. 196-3), слизистых оболочках (рис. 196-4) и в аногенитальной области. Каждый новый очаг поражения возникает в результате исходной экспозиции вируса, либо в результате распространения из других бородавок. Убедительных доказательств гематогенного распространения нет.

Относительное изобилие этих стабильных вирусных частиц в бородавке варьирует в зависимости от клинической картины и типа ВПЧ. В более «свежих» высыпаниях чаще обнаруживается больше вирионов, чем в «старых» бородавках. В подошвенных бородавках, содержащих ВПЧ-1, число вирионов высоко; в аногенитальных бородавках обычно зрелые вирусные частицы выявляются в следовых количествах; в вульгарных бородавках выявляется среднее количество вирусных частиц.

Так как число вирусных эписом низко и белки L1 и L2 не экспрессируются в нижних слоях эпителия в бородавках, считается, что степень дифференцировки инфицированной эпителиальной клетки влияет на транскрипцию вируса, передачу сигналов инициации синтеза вирусной ДНК и способствует сборке вириона. Дальнейшим свидетельством в пользу предположения о том, что производство вирусных частиц зависит от состояния дифференцировки эпителия, является тот факт, что производство вирионов уменьшается по мере прогрессирования доброкачественных папиллом в дисплазию.



Рисунок 196-4 Множественные бородавки слизистой, распространяющиеся на красную кайму губ, где их ороговение более выражено.

Капсидные белки никогда не наблюдаются в инфицированных ВПЧ злокачественных клетках. Размножение в ограниченном количестве ВПЧ в культуре клеток является результатом способности воспроизводить окружающую среду, необходимую для физиологической дифференциации.^{15,16} Хотя возможно выделение инфекционных ВПЧ из культивируемых клеток эпителия, этот процесс требует больших временных затрат, технически сложен, дорог и применение его ограничивается научно-исследовательскими лабораториями. Поэтому лабораторное культивирование ВПЧ в целях его выявления не стало применяемым в практике диагностическим тестом.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заражение ВПЧ зависит от ряда факторов, включая расположение очагов поражения, количество имеющегося вируса, степень и характер контакта, и общий иммунный статус, специфичный в отношении ВПЧ, у контактирующего с вирусом индивидуума. Роль иммунной системы и генетической предрасположенности недостаточно ясна. Уменьшение частоты развития бородавок по мере увеличения возраста указывает на то, что резистентность к инфекции развивается с течением времени и в значительной степени может иметь иммунную природу. При экспериментальном инфицировании ВП животных резистентность к инфицированию вирусом коррелирует с наличием нейтрализующих антикапсидных антител, и пассивный перенос сыворотки крови от резистентных животных оказывал защитный эффект.^{17,18} Поэтому, по-видимому, нейтрализующие антитела ответственны, по крайней мере, за часть резистентности к реинфекции. Антитела сыворотки крови к вирусному капсиду выявляются у некоторых больных с бородавками или имевших бородавки в анамнезе. Эти антитела, так же как и другие факторы со стороны хозяина, могут помогать ограничивать распространение бородавок в новые участки кожи. Хотя факторы гуморального иммунитета могут способствовать развитию резистентности к приобретению инфекции, реактивность клеточного иммунитета хозяина играет важную роль в регрессе бородавок. Индивидуумы с нарушением функции клеточного иммунитета особенно восприимчивы к персистирующему инфицированию ВПЧ, и общеизвестно, что инфекция у этих больных в особенности устойчива к лечению. Бородавки часто встречаются у пациентов-реципиентов почки или других органов, либо получающих иммуносупрессивную терапию, которая может способствовать повышению риска развития злокачественной опухоли.^{19,20} Хотя имеются случаи, при которых лечение одной или нескольких бородавок приводит к регрессу многих или всех бородавок у иммунокомпетентных пациентов, такой исход является скорее исключением, чем правилом.

Считается, что источником или резервуаром ВПЧ являются пациенты с субклинической инфекцией, или имеющие клинические симптомы инфицирования, кроме того, вирус сохраняется в окружающей среде. Теперь очевидно, что ДНК ВПЧ в очень незначительных количествах присутствует на нормальной коже и в во-

лосяных фолликулах. При применении ультрачувствительных полимеразных цепных реакций (ПЦР) у большинства людей как с нормальным, так и с ослабленным иммунитетом обнаруживается широкий спектр ВПЧ, часто рода b.²¹⁻²³ Представляет ли эта ДНК ВПЧ субклиническое состояние в отличие от истинной «латентности» (т.е. нереплицирующегося и транскрипционно неактивного вируса), неизвестно. Нерешенным остается также вопрос о том, персистирует ли ДНК ВПЧ в латентном состоянии в эпителии после успешной терапии иммунокомпетентных пациентов. Однако тот факт, что ДНК ВПЧ не обнаруживается в большинстве цервикальных инфекций даже при применении исключительно чувствительных методов ПЦР, указывает на возможность полного клиренса вируса.

Негенитальные бородавки развиваются чаще всего у детей и молодых взрослых, у которых распространенность может превышать 10%.^{24,25} Заболеваемость в разных возрастных группах негенитальными бородавками отличается от таковой при генитальных бородавках, которые редко встречаются у детей. Клиническое «поведение» аногенитальных бородавок сходно с таковым при инфекциях, передаваемых половым путем, и половые партнеры могут передавать вирус с высокой вероятностью заражения.²⁶ На головке полового члена очаги поражения часто развиваются после контакта с женщинами, имеющими интраэпителиальные неопластические очаги на шейке матки.^{27,28}

Хотя генитальные бородавки у детей могут быть следствием сексуального насилия, такие бородавки у новорожденных и детей часто возникают в результате инокуляции вируса во время родов, либо в результате случайного распространения вируса с очагов поражения на коже (глава 106). В отличие от аногенитальных высыпаний у взрослых, значительная доля генитальных бородавок у детей содержит типы ВПЧ, которые обычно выделяются из негенитальных бородавок.²⁹⁻³¹

Генитально-слизистые типы ВПЧ кроме индукции развития высыпаний на наружных половых органах поражают шейку матки.^{32,33} Эта передаваемая половым путем инфекция, включающая типы ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска, особенно распространена среди женщин моложе 25 лет, ведущих активную половую жизнь. Большинство случаев инфицирования шейки матки с выявлением ДНК ВПЧ являются транзиторными и не сопровождаются изменениями гистологической картины. Поэтому даже клинически здоровая кожа или слизистая оболочка половых органов может являться источником заражения. В исследованиях, проведенных на больших выборках испытуемых во всем мире, было однозначно описано естественное течение инфекции шейки матки и ассоциация ВПЧ высокого онкогенного риска с развитием рака шейки матки. Персистирование ДНК ВПЧ в значительной степени связано с повышенным риском развития дисплазии шейки матки и трансформации в инвазивный рак. ДНК ВПЧ высокого риска также выявлялось в клинически здоровой коже полового члена, хотя данных об эпидемиологии инфекции генитальных типов ВПЧ у мужчин меньше.³⁴

Большинство респираторных (ларингеальных) папиллом возникают у детей и маленьких детей. Из папиллом респираторных путей часто выделяются те же

типы ВПЧ, что и в генитальных бородавках, в особенности ВПЧ-6, -11,³⁵ и считается, что развитие папиллом дыхательных путей у маленьких детей является следствием обсеменения гортани и ротоглотки во время родов.³⁶ Хотя эпидемиологическая корреляция кондилом у матерей детей с папилломами дыхательных путей была подтверждена,³⁷ бородавки наружных половых органов и шейки матки часто встречаются в репродуктивном возрасте, а развитие бородавок дыхательных путей регистрируется редко. Поскольку проведение кесарева сечения связано с дополнительным риском и не обеспечивает полной защиты от инфицирования, его не следует широко рекомендовать беременным. Вместо того, следует предпринять попытки лечения для уменьшения обсемененности ВПЧ до родов. Развитие бородавок на слизистой оболочке полости рта и дыхательных путей у взрослых обычно является следствием орогенитального контакта и является значительным фактором риска развития ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки, чаще всего с ВПЧ-16.³⁸

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

АНАМНЕЗ

Обычно в анамнезе имеются указания на недавно возникшее, медленно увеличивающееся персистирующее образование, часто с шелушащейся поверхностью. Появление новых очагов поражения вблизи первоначально возникших в течение нескольких недель или месяцев указывает на местное распространение и диагноз ВПЧ-инфекции.



Рисунок 196-5 Обыкновенная бородавка. На тыльной поверхности кисти наблюдается гигантская бородавка реципиента почки; высыпания были резистентными к лечению, но спонтанно регрессировали после отмены иммуносупрессивной терапии.



Рисунок 196-6 Обыкновенные бородавки. Филиформные бородавки на коже подбородка и губ у ребенка.

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Бородавки описывают по их клинической локализации или морфологии. Как показано на рис. 196-3–196-8, клинические проявления бородавок на коже разнообразны. *Вульгарные бородавки* (*verruca vulgaris*) — это шелушащиеся, с грубой поверхностью, колкие папулы или узелки, возникающие на любом участке кожного покрова (табл. 196-1). Они часто развиваются в виде одиночных или сгруппированных папул на коже кистей и пальцев (рис. 196-3 А и 196-5) или в другом месте (рис. 196-7). Бородавки могут иметь *филиформную* (нитевидную) поверхность (рис. 196-6) или иметь вид кожного рога.



Рисунок 196-7 Крупные шелушащиеся роговые бородавки, содержащие вирус папилломы человека (ВПЧ-2). Менее шелушащиеся, более плоские папулы меньшего размера — это бородавки, содержащие ВПЧ-3.



Рисунок 196-8 Плоские бородавки, *verruca plana*. А. Множественные розоватые плоские бородавки на коже лица у 11-летней девочки. Б. В результате аутоинокуляции возникает множество плоских папул, расположенных линейно.

Плоские бородавки, (*verruca plana*), — это несколько возвышающиеся над поверхностью кожи плоские папулы диаметром 1–4 мм с минимальным шелушением на поверхности (рис. 196-8). Чаще всего они возникают на коже лица, кистей и нижней части ног. *Ладонные и подошвенные бородавки* — это толстые гиперкератотические папулы с эндофитным ростом, которые могут сопровождаться болезненностью при надавливании (рис. 196-3 Б, В). Черные точки («семена»), представляющие собой тромбированные капилляры в папилломе, становятся видимыми после удаления поверхностных гиперкератотических масс. *Мозаичные бородавки* возникают в результате слияния подошвенных или ладонных бородавок в крупные бляшки (рис. 196-3 В). У некоторых пациентов с очевидно нормальным иммунологическим статусом возникают обильные ладонные или подошвенные бородавки, резистентные к лечению. *Бородавки мясников* — это веррукозные папулы, обычно множественные, расположенные на коже тыльной, ладонной поверхности кистей или околоногтевых областей пальцев пациентов, работа которых связана с нарезкой мяса, и в этих бородавках может выявляться ВПЧ-7 типа.

Аногенитальные бородавки (также известные как *condylomata acuminata*, *генитальные бородавки* или *венерические бородавки*) состоят из эпидермальных и дермальных папул или узелков, расположенных на коже промежности, половых органов, паховых складок и ануса (рис. 196-9 А–В и Д). Размер образований может варьировать и они могут сливаться с образованием крупных экзофитных масс по типу цветной капусты, особенно в условиях повышенной влажности в области промежности. Отдельно расположенные бородавки на широком основании размером 1–3 мм могут располагаться на коже тела полового члена. Высыпания, напоминающие обыкновенные бородавки, также возникают в этой области, но это не характерная картина. Бородавки могут распространяться внутрь на эпителий влагалища, уретры и периректальной области.

Бовеноидный папулез — это клинко-патологическая единица, при которой был выявлен ВПЧ.⁴¹ При бовеноидном папулезе на наружных гениталиях у мужчин и женщин появляются папулы, часто множественные, размерами 2–3 мм (главы 77 и 78). Для эритроплазии характерна бархатистая эритематозная слизистая бляшка с четкими границами (рис. 196-9 Б). Гистологически отмечается клеточная атипия, напоминающая болезнь Боуэна или плоскоклеточную карциному (ПКК) *in situ*. Такие очаги обычно инфицированы ВПЧ-16, следовательно, бовеноидный папулез и эритроплазия могут являться предшественниками рака полового члена и вульвы. Эритроплазия может прогрессировать в инвазивную ПКК (рис. 196-9 Б). Однако частота трансформации в истинную злокачественную опухоль значительно меньше в случае поражения наружных половых органов, чем при инфицировании шейки матки. Эти маленькие папулы следует удалять, поскольку они могут являться источником заражения потенциально онкогенными типами ВПЧ.

ВЕРРУЦИФОРМНАЯ ЭПИДЕРМОДИСПЛАЗИЯ

ВЭ обычно манифестирует в детстве в виде персистирующих и часто распространенных бородавок, которые не регрессируют из-за уникальной восприимчивости организма к определенным типам ВПЧ. Отдельные очаги поражения обычно имеют вид либо плоских бородавок, либо плоских шелушащихся красно-коричневых пятен, напоминающих разноцветный лишай (рис. 196-10). Развитие бородавок на большой площади поверхности тела подозрительно, но не обязательно является этим заболеванием. Поражение кожи шеи и орофарингеальной области наблюдается редко. Отсутствие регресса высыпаний, несмотря на адекватную терапию — еще одно указание на возможное наличие ВЭ.

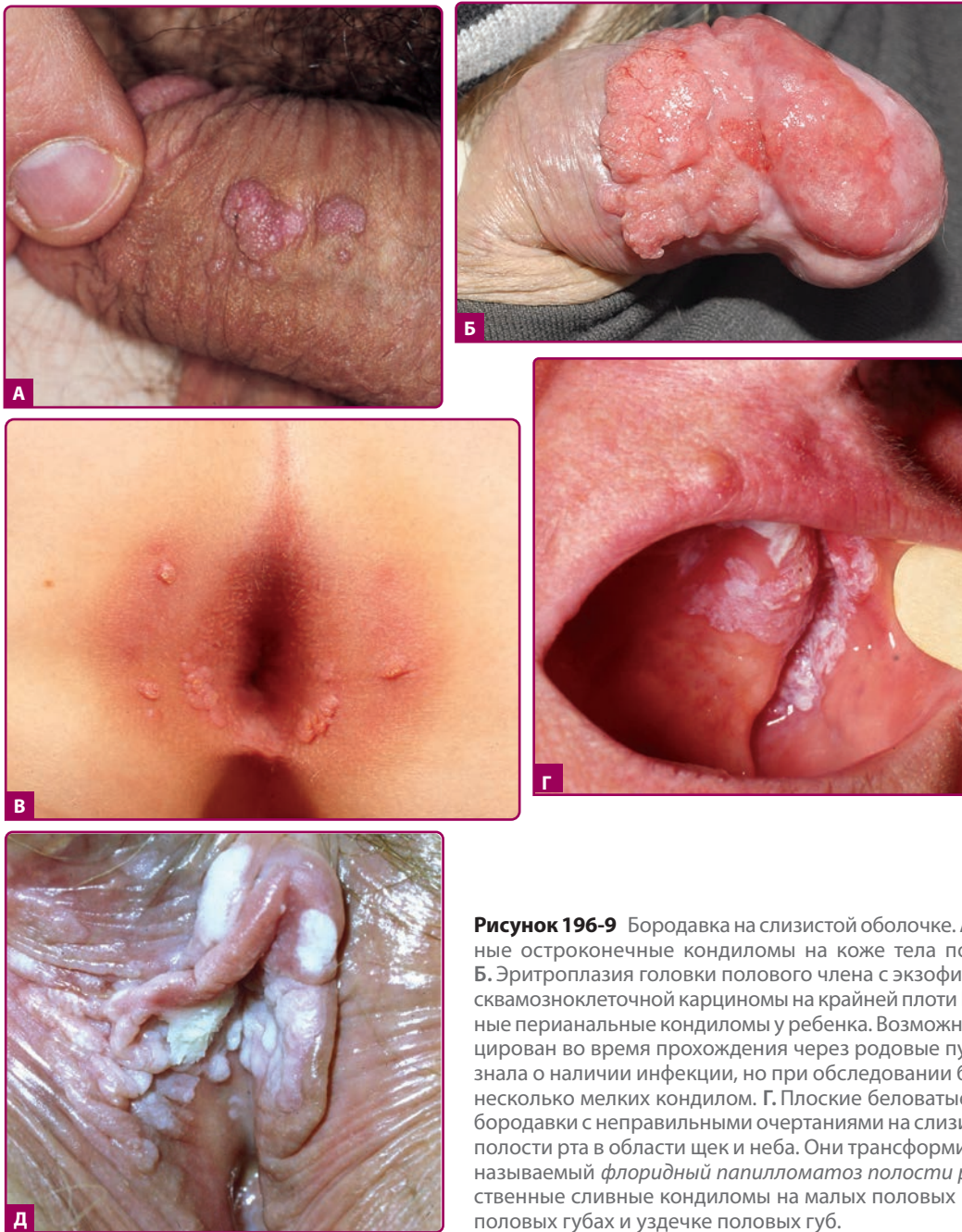


Рисунок 196-9 Бородавка на слизистой оболочке. А. Множественные остроконечные кондиломы на коже тела полового члена. Б. Эритроплазия головки полового члена с экзофитными очагами сквамозноклеточной карциномы на крайней плоти В. Множественные перианальные кондиломы у ребенка. Возможно, он был инфицирован во время прохождения через родовые пути; его мать не знала о наличии инфекции, но при обследовании были выявлены несколько мелких кондилом. Г. Плоские беловатые сливающиеся бородавки с неправильными очертаниями на слизистой оболочке полости рта в области щек и неба. Они трансформировались в так называемый *флоридный папилломатоз полости рта*. Д. Множественные сливные кондиломы на малых половых губах, больших половых губах и уздечке половых губ.



Рисунок 196-10 Верруциформная эпидермодисплазия. Плоские высыпания по типу бородавок на тыльной поверхности кистей и предплечий, ассоциированные с вирусом папилломы человека 5 и 8 типа. Высыпания множественные, плоские, красноватые и отчасти сливающиеся.



Рисунок 196-11 Инвазивный рак у пациента с верруциформной эпидермодисплазией, содержащей множество типов вируса папилломы человека (ВПЧ), включая ВПЧ 5, 8, 9, 14 и другие. В клетках опухоли было обнаружено большое число копий ДНК ВПЧ 5 типа. Эта крупная плоскоклеточная карцинома не метастазировала и не рецидивировала после иссечения. Также имеются множественные очаги актинического кератоза на коже лба.

Так как бородавки при ВЭ почти всегда рецидивируют после лечения, это подразумевает неспособность к формированию адекватного иммунного ответа на ВПЧ-инфекцию. У больных ВЭ обычно нет склонности к частому развитию бактериальных или других вирусных инфекций. У иммунокомпрометированных больных, например, ВИЧ-инфицированных, могут развиваться множественные бородавки, содержащие типы ВПЧ, вызывающие развитие ВЭ, которые трудно поддаются лечению, но эта восприимчивость к инфекции является приобретенной.^{42,43} Плоскоклеточный рак, в области ВЭ, обычно развивается в виде шелушащегося (псориазоподобного) очага поражения на открытом участке тела (рис. 196-11). Могут возникать региональные и отдаленные метастазы. Хотя шелушащиеся очаги поражения, вызванные любым типом вируса, приводящим к ВЭ, имеют повышенный риск малигнизации, он наиболее высок у образований, вызванных ВПЧ 5 и 8 типов.

ЭКСТРАКУТАННЫЕ ИНФЕКЦИИ (ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК)

Бородавки слизистой оболочки полости рта представлены мелкими, слегка возвышающимися часто розовыми или белыми папулами, которые могут располагаться на слизистой оболочке щек, десен, губ (рис. 196-4), языка и твердого неба. На твердом небе могут развиваться веррукозные роговые папилломы. Очаги поражения на слизистой оболочке орофарингеальной области, называемые фокальной эпителиальной гиперплазией, также содержат вирусы папилломы человека. При флоридном папилломатозе рта возникают множественные крупные бородавки на слизистой оболочке полости рта (рис. 196-9 Г). Возможна трансформация в веррукозную карциному. Бородавки на слизистой оболочке полости рта могут возникать в результате генитального кон-



Рисунок 196-12 Кольпоскопическая картина кондилом на шейке матки после нанесения уксусной кислоты для улучшения визуализации: видны белые возвышающиеся пятна.

такта. Бородавки могут возникать и в уретре, обычно при наличии бородавок в области отверстия уретры. Они могут распространяться в мочевой пузырь.

При респираторном (ларингеальном) папилломатозе множественные бородавки обычно поражают гортань и могут распространяться на орофарингеальный и бронхолегочный эпителий. Развивающиеся при этом симптомы обычно включают хрипы и стридор. Случаи заболевания обычно наблюдаются у младенцев или маленьких детей (у них очаги поражения могут вызывать обструкцию дыхательных путей), но его развитие возможно в любом возрасте. Эти ассоциированные с ВПЧ папилломы могут спонтанно регрессировать, особенно в пубертатный период, но часто наблюдаются рецидивы.

Очаги поражения на шейке матки в большинстве случаев имеют плоскую или слегка возвышающуюся форму, и для визуализации может потребоваться проведение кольпоскопии и расширенного обследования с аппликацией уксусной кислоты, после которого высыпания приобретают вид белых пятен (рис. 196-12).

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Бородавки состоят из эпидермиса с акантозом, папилломатозом, гиперкератозом и паракератозом (рис. 196-13). Удлиненные сосочки дермы часто направлены в центр бородавки. Капилляры дермы расширены и могут быть тромбированы. Могут выявляться мононуклеарные клетки. Для папиллом, ассоциированных с ВПЧ, характерны крупные кератиноциты с эксцентрически расположенным пикнотическим измененным ядром, окруженным перинуклеарной гало-зоной (койлоцитозные клетки или койлоциты). Койлоциты, выявляющиеся в мазке по Папаниколау, являются признаком инфекции ВПЧ.

Инфицированные вирусом папилломы клетки могут содержать маленькие эозинофильные гранулы и плотные скопления базофильных кератогиалиновых гранул. Эти гранулы могут состоять из белка Е4 (Е1-Е4), ассоциированного с вирусом папилломы, и не являются

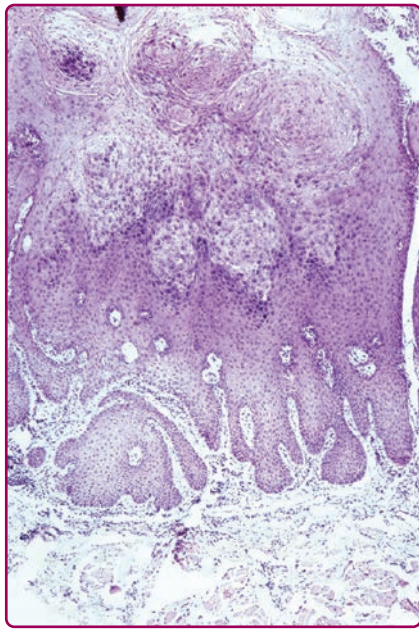


Рисунок 196-13 Обыкновенные бородавки. Патологический процесс представлен обширной гиперплазией, и гиперплазированные клетки содержат как внутриядерные, так и внутрицитоплазматические тельца.

конгломератами вирусных частиц. В плоских бородавках акантоз и гиперкератоз менее выражены, и паракератоз и папилломатоз отсутствуют. Койлоцитарные клетки обычно многочисленны, что указывает на вирусную природу образования. Аногенитальные бородавки могут иметь слабо выраженный акантоз и паракератоз: в них отсутствует зернистый слой, так как они располагаются в пределах слизистой оболочки или вплотную прилегают к ней. Сосочки дермы часто образуют толстые пучки, простирающиеся в подлежащие богато васкуляризованные слои дермы.

Плоские бородавки имеют сходную гистологическую картину с таковой в общей популяции, либо похожую на картину при верруциформной эпидермодисплазии (рис. 196-14). Зернистый слой и верхние слои шиповатого слоя содержат множество клеток с перинуклеарной вакуолизацией. При ВЭ высыпания, содержащие ВПЧ-5 или 8, имеют характерный гиперкератоз в форме плетения баскетбольной корзины с множественными прозрачными клетками в зернистом и шиповатом слоях (рис. 196-15).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз вирусных бородавок ставится на основании данных клинической картины и анамнестических данных, указывающих на развитие приобретенных медленно увеличивающихся папул. Для подтверждения диагноза можно провести гистологическое исследование. Нанесение 3–5% уксусной кислоты на генитальные бородавки улучшает визуализацию этих высыпаний, в частности при увеличении при кольпоскопии (рис. 196-12), хотя диагноз не должен основываться только на наличии белых очагов поражения, поскольку

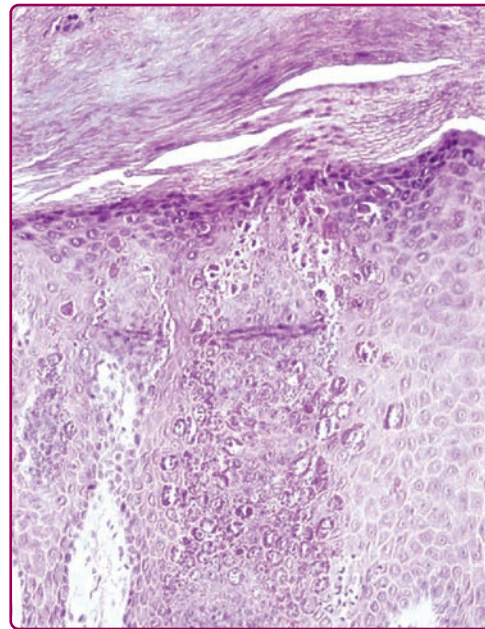


Рисунок 196-14 Новообразование, напоминающее плоскую бородавку, ассоциированное с вирусом папилломы человека 3 типа, у больного с верруциформной эпидермодисплазией. Во многих клетках наблюдается перинуклеарная вакуолизация в зернистом слое и в верхних слоях шиповатого слоя.

тест не является специфическим. Разрушенные детергентом частицы ВП экспрессируют антигены L1 и L2, присущие большинству вирусов папилломы. Можно использовать иммуногистохимический метод для выявления этих белков капсида в клиническом материале, включая фиксированные в формалине ткани, но этот метод не чувствительный и не пригоден к использованию в рутинной практике. Гибридизация *in situ* с применением специфических для ВПЧ зондов — гораздо более чувствительный метод, который может применяться на патологических образцах. Метод ПЦР позволяет выявлять кожные типы ВПЧ и типы, вызывающие ВЭ, но его применение в целом ограничивается исследовательскими и диагностическими лабораториями. В продаже

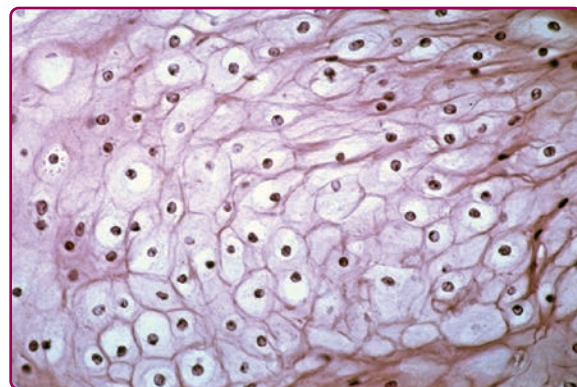


Рисунок 196-15 Характерный цитопатический эффект специфического для верруциформной эпидермодисплазии вируса папилломы человека (ВПЧ) у больного, инфицированного ВПЧ-5, -8 и -9.

БЛОК 196-1 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ БОРОДАВЧАТЫХ ВЫСЫПАНИЙ НА КОЖЕ КИСТЕЙ И СТОП

| | ЕДИНИЧНЫЕ ВЫСЫПАНИЯ | МНОЖЕСТВЕННЫЕ ВЫСЫПАНИЯ |
|-----------------------------------|---|---|
| Ладони и подошвы | <p>Учесть</p> <ul style="list-style-type: none"> Вульгарные бородавки Омозолелость Эпидермальную кисту включения Узелки доильщиц Контагиозный пустулезный дерматит (ладони) <p>Исключить</p> <ul style="list-style-type: none"> Беспигментную акролентигинозную меланому Веррукозную карциному | <p>Учесть</p> <ul style="list-style-type: none"> Мышьяковые кератозы Вульгарные бородавки Ладонно-подошвенная кератодермию Пиогенную гранулему Псориаз Точечные вдавления при синдроме базальноклеточных невусов <p>Исключить</p> <ul style="list-style-type: none"> Вторичный сифилис |
| Тыльная поверхность кистей и стоп | <p>Учесть</p> <ul style="list-style-type: none"> Вульгарные бородавки Околоногтевые бородавки Актинический кератоз <p>Исключить</p> <ul style="list-style-type: none"> Плоскоклеточный рак Кератоакантому Веррукозный туберкулез кожи Аквариумную гранулему | <p>Учесть</p> <ul style="list-style-type: none"> Вульгарные бородавки Плоские бородавки Актинический кератоз Верруциформный акрокератоз Штукатурный кератоз |

имеются высокочувствительные и специфичные диагностические тесты, основанные на методе гибридизации, предназначенные для выявления типов ВПЧ, поражающих слизистую оболочку половых органов (Digene Hybrid Capture 2; Roche Amplicor и тесты для определения генотипов ВПЧ «Linear Array HPV Genotyping»).^{44,45}

Бородавки на коже часто обнаруживаются во всех возрастных группах. Множественные бородавки, которые спонтанно не регрессируют, всегда рецидивируют после лечения, персистируют в течение многих лет, либо имеют необычное строение (особенно в случае семейного характера заболевания), указывают на наличие ВЭ. Типирование ВПЧ может быть полезным для подтверждения диагноза ВЭ и уточнения, инфицирован ли пациент типом вируса, ассоциированным со злокачественной опухолью кожи. У иммунокомпрометирован-

ных пациентов, например, имеющих синдром приобретенного иммунодефицита, лимфопролиферативные заболевания или получающих препараты для профилактики отторжения трансплантата часто встречаются множественные бородавки.

Часто встречающиеся новообразования, такие как себорейный и солнечный кератоз, невусы, акрохордоны, гиперплазия сальных желез, омозолелости, пиогенные гранулемы маленького размера или плоскоклеточный рак могут напоминать бородавки. Диагнозы значительно варьируют в зависимости от типа новообразования и его локализации (блок 196-1).

Папулы красного плоского лишая могут напоминать плоские бородавки; первые можно отличить по их цвету, полигональным очертаниям, сетке Викхема и поражению слизистой оболочки щек (блок 196-2). Верру-

БЛОК 196-2 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПЛОСКИХ БОРОДАВОК

| ЛИЦО | КИСТИ | ТУЛОВИЩЕ, КОНЕЧНОСТИ |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Периоральный дерматит Аденома сальных желез (умеренно выраженная) Сирингома Плоские себорейные кератомы Актинический кератоз Трихоэпителиомы | <ul style="list-style-type: none"> Верруциформный акрокератоз Красный плоский лишай Штукатурный кератоз Себорейный кератоз | <ul style="list-style-type: none"> Верруциформная эпидермодисплазия Разноцветный лишай Поверхностный актинический кератоз Себорейный или бородавчатый кератоз |