

Адам папиллома вирусы туындататын жатыр мойны обыры (В 97.7)

Қысқаша сипаттама

Көптеген соматикалық аурулардың патогенезін терең зерттегенде олардың бірқатар микробтар мен вирустарға байланысты екені айқындалды. ДДҰ мәлі-меттері бойынша әртүрлі обырлар түрлерінің 80% астамы инфекциялық агенттермен туындалатыны анықталды. Айқын мысал ретінде жатыр мойны обыры (ЖМО) және басқа да репродуктивтік мүше-лердегі обырлар мен обыр алды патологиялардың этиологиялық агенті папилломавирустар болып саналатынын атап айтуға болады. Адам папиллома-вирусы (АПВ) туындататын обырдың алдын алуда вакцинацияның маңыздылығы қазіргі кезде қандай да медицина мамандарында күмән туғызбайды. Көптеген дамыған елдерде ЖМО вакцинамен алдын алу мәселелері толық шешілді деп айтуға тұрарлық, өйткені бұл мәселенің әлеуметтік, экономикалық маңыздылығын келесі бірнеше мысалдармен айқын-дауға болады. Қазіргі кезде бүкіл әлемде әйелдердің ұрпақ жаңғырту мүшелері обыры, әсіресе ЖМО бойынша, сүт безі обырынан кейін екінші орында тұруы, әйелдердің онкологиялық аурулар құрамының ішінде ЖМО-ң 4-ші орында тұрақтануы, ЖМО-нан болатын өлім-жітімділік көрсеткіші, сүт безі және өкпе обырынан кейін, 3-ші орында екені нақты дәлел болып саналады.

Сонымен, АПВ-инфекциясы әйел ұрпақ жаңғырту мүшелерінің зақымдалуымен, әсіресе қатерлі ісіктерге әкеп соқтыратын, пандемиялық таралған антропургиялық жұқпалы ауру.

Қоздырғышы – ДНҚ-лы онкогендік адам папил-лома вирустары. Олар бес топқа бөлінеді, үш тобы адамға жыныстық жолмен жұғып, әртүрлі патология-лық процестер (обыр, кандилома) туындатады. Соңғы үш топ типтерінің 40-қа жуығы адамның ұрпақ жаңғырту трактісі эпителийін жарақаттайды. Олардың негізгі залалдау бағыты болып саналатын мүше-лері: жатыр мойны, қынап, сарпай, перианальдық және анальдық аймақтардағы және басқа да әйел, еркек жыныс мүшелеріндегі эпителий мен сілемейлі қабықтар. Кейбір АПВ типтері конъюнктиваны, ауыз қуысын, өңешті, көмейді жарақаттайды. АПВ-ң әртүрлі типтері жалпақ жасушалық обыр және ЖМО аденокарцинома биоптаттарынан алынған 99,7% сынамалардан әлемнің барлық жерлерінде анықталған. Әлем

масштабы бойынша АПВ-ң 16 және 18 типтері 70% аса жағдайда цервикальдық обыр пайда болуының себепкері болып саналады. АПВ аталған және басқа типтері әлемде кең таралған және аса вариабельді вирустар болып есептеледі. Олардың көпшілігі онкогендік қасиетке ие. Бүгінгі күні әлі таксономияға енген 300 ден аса жаңа папиллома-вирустар анықталды. Идентификацияланған және таксономияға енгендер саны 140 типтен асады, солардың 75 типі молекулярлық клондалған және толық секвенирленген. Медициналық маңыздылығы тұрғы-сынан 31, 33, 45 типтер, 16 және 18 типтерден кейін, екінші орында. Ғылыми әдебиеттердегі деректер бойынша обырға шалдыққандардың ішінде АПВ үлесі (басым жағдайда 16-шы тип) 100% жағдайда цервикальдық обырды, 25% ауыздың қатерлі ісігін туындатады. АПВ-ң 16, 18 типтерімен жылына әлемде 28 мың ерлерде қатерлі ісік пайда болады, олардың басым көпшілігі гомосексуалистер болып саналады.

АПВ-ң гениталий аймағы эпителийіне троптық қасиеті бар және ол гениталий эпителийінің астыңғы жағында ұзақ уақыт ешқандай патологиялық процесс туындатпай өмір сүре алады. Бұл процесті қоздырғыштың персистенциясы деп атайды. Мұндай қасиет көптеген вирустар мен микробтарға тән. Ұзақ уақыт персистенциялану – вирустың макроорганизмде ұзақ сақталуға бейімделушілік қасиетінің бір көрінісі.

АПВ-ң кейбір типтері тек арнаулы эпителий түрлеріне ғана өзіне тән патологиялық өзгерістер (обыр алды) туындатады. Қазіргі кездегі жіктелу бойынша жыныс мүшелері патологиясын мынандай терминмен атайды - «цервикальдық интраэпителиаль-дық неоплазма», қысқартылған атауы ЦИН (CIN) ол үш сатыға бөлінеді – ЦИН-I, ЦИН-II, ЦИН-III.

Папилломавирустардың онкогендік қасиетін XX-ғасырдың 70-ші жылдары анықталғаннан кейін осы бағыттағы ғылыми зерттеулер үдей түсті. Мысалы, АПВ 16 типі жатыр мойнының жалпақжасушалық обырын туындататыны анықталды және бұл обырдың аса кең таралғаны да белгілі болды, ал 18 тип аденокарциноманың этиологиялық агенті рөлін атқарады. Обырдың осы түрін (карциноманы) анықтау едәуір қиындық тудырады және ол өте ауыр обыр болып саналады (өрекше инвазивті).

Қазіргі кезде репродуктивтік жүйедегі қатерлі ісіктер мен кондиломатоздар туындататын АПВ-ң қатары молаюда. Олар аса жоғарғы және төмен онкогендік вирустар деп топтастырылады. Жоғарғы онкогендікке жататын типтер – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 (барлығы 15 тип). Төмен онкогендікке жататындар – 6, 11, 30, 42, 43, 44 (барлығы 6 тип). Осы екі топтың

ортасынан орын алатындар – 26, 53, 66. Төменгі онкогенді типті вирустардың ішінде 6 және 11 типтері 90% жағдайда үшкіраяқты кондиломатоздар туындатады. Олар біртіндеп қатерлі ісікке ауысуы мүмкін.

Адам папилломавирустарын топтастыру ДНҚ нуклеотидтерінің тізбектелуіне сай жасалады. Әрбір тип бір-бірінен 10% шамасына жақын генетикалық туыстастығымен ерекшеленеді. Осыған орай олардың номерлену реті қойылады. Әрбір типтің ішінде подтиптер болады, олар бір-бірінен 1-2% ерекшеленеді. Ерекше атап өтуге тұратын мәселе – ол АПВ жұқтыру механизмі тек өте тығыз жанасу кезінде зақымдалған эпителийден зақымдалмаған эпителийге енуі арқылы іске асады. Жетілген вирустар жасушаның сыртқы қабаты бұзылғанда енеді, бірақ тек көп қабатты жалпақ эпителийдің базальдық қабатында репликацияланады. Олардың келесі репликациясы және жетілген вириондардың қалыптасуы жасушаның ядросында өтеді. Бұл көп қабатты жалпақ эпителийдің жетілу барысында іске асады. Толығырақ папилломавирустық инфекцияның канцерогендік патогенезінде баяндалады.

АПВ ерекше қасиеттерінің бірі – ол иммундық жүйенің әрекетінен қашып құтылуы. Келесі қасиеті – вирус ДНҚ-ң генетикалық тұрақтылығы. Сондықтан жалпылама вакцинациялағанда генетикалық транс-формациялануы өте аз болады. Бұл осы инфекциядан вакцинамен сақтандыру мерзімінің ұзақ болуын қамтамасыз етеді. Келесі қасиеті – 16, 18 типтер басқа типтерден айқаса сақтандыратын қарсыденелердің пайда болуы. Мысалы 16, 18 типтерге қарсы антиденелер 31, 33, 45 типтерден де сақтай алады.

Папилломавирустық инфекциялық процесінің канцерогенездік механизмінің патогенезі.

Жатыр мойны обыры пайда болуы канцерогенезінің аса маңызды факторы болып папиллома вирусын немесе ДНҚ бар вирионды жұқтыру саналады. Бұл процесс, жоғарыда айтылғандай, жетілген вирустың табиғи бұзылған (ескірген) жасушаның сыртқы қабығынан шығып, келесі жасушаның көп қабатты базальдық эпителийіне тікелей жанасу арқылы енуі арқылы іске асады. Вирус жасушаның базальды эпителийінің ішіне енгеннен кейін ол өзінің ерте E-early белогын синтездей бастайды. Бұл белок ие жасушасына еніп, оның онкотрансформацияға ұшырауында маңызды рөл атқарады. Сонымен қоса, вирус кеш (L-late) белогын шығара бастайды, ол жетілген вирус бөліктерінің өздігінен жинақталатын қабықшасын (капсид) құрастыруға қажет. L1 және L2 бе-

локтар вирустың ДНҚ қорғайтын қабат рөлін атқарады. Сонымен қоса L1 белок эпителиальдық жасушалардың сыртқы қабатының белсенді лигандасы рөлін атқарады, яғни вирустың жасушаға жабысып енетін «есігі» тәрізді, ал осы екі белок (L1, L2) вирус ДНҚ-ң жасуша ядросына енуінде басты рөл атқарады. Сонымен қоса, L2 белок АПВ презентация-лайтын (таныстыратын) қызметті де атқарады, бұл вирустардың бір-бірін «өзі-бөтен» принципі бойынша таниды. Аталған белоктардан басқа E1 және E2 белоктар бар. Біріншісі (E1 белок) вирус ДНҚ-ң деспирализациялануына жауапты фермент рөлін атқарады. Бұл вирус геномының репликациясына ықпал етеді (себепшісі болады).

E2 белок вирустың персистенциясын (ұзаққа сақталу қасиетін) және таралуын қамтамасыз етеді. Бұл процесс жас эпителиальдық жасушалардың бөлінуі кезінде вирус ДНҚ осы жасушаларға берілуін тексереді. Сонымен бірге, E2 белок онкогендік E6 және E7 белоктарының пайда болуын қадағалап отырады. Бұл процесс вирустың ДНҚ жасушаның бөліну хромосомасын тоқтата тұруда басты рөл атқаруымен байланысты.

Сонымен, АПВ жасуша эпителийіне өнімталды (продуктивтік) немесе өзгеру (трансформациялану) сияқты екі бағытта әсер етеді. Вирус ДНҚ өнімталдық әсер еткенде эписомальдық (плазмидтік) түрде жасушада вирус көбейеді, ал вирусты жұқтырған жасуша бөлінгенде (көбейгенде) оның базальдық қабатында вирустың геномы жас жасушаға (бала) беріледі. Вирус эписомальдық жағдайда болғанда зақымдалған тіндегі өсу процесі қауіпсіз болады. Бірақ, жоғарыда айтылған процеспен қатар, жасушаның базальдық қабатында оның үдемелі өсуі де болады, бұл инфекцияның дамуына әкеледі және теріде, сілемейлі қабықтарда папилломалар мен кондиломалардың пайда болуына әкеледі. Вирустың жетілген бөлшегі эпителиальдық жасушаның соңғы қалыптасу сатысында оның ядросында өтеді. Эпителиальдық жасушаның базальдық қабатындағы қатерлі ісікке қарай дамуы вирус ДНҚ-н жасуша геномына еніп интеграцияланғаннан кейін басталады.

Бұл кезде E2 ген-супрессордың бөлінуі қоса жүреді және E6 және E7 вирустың белоктары да белсенді көбейеді. Аталған онкогендік белоктардың (E2, E6 және E7) біріккен әрекетінің арқасында (оған реттеуші p53 және pRb протейндер де қосылады) жасушаның нақтылануы (дифференциациялануы) бұзылады, бұл цервикальдық жалпақжасушалық канцерогенездің қауіпті сатысы болып саналады.

Жатыр мойнының қатерлі зақымдалуының алдында беткейлі

эпителийде неопластикалық өзгерістер – интраэпителиальдық неоплазма байқалады.

Дисплазияның әртүрлі сатысын ауырлығына қарай үш түрге бөледі. Бұл ЖМО морфологиялық сатыларын сипаттайды. Бұл жерде дисплазияны емдемеген жағдайда ол көп уақыт бойы сақтала беру қасиетіне ие. ЦИН I және ЦИН II стадияларының әрі қарай өршу қабілеті аз, біртіндеп кері дамуы да мүмкін (регрессия), ал ЦИН III сатысы 35-50% жағдайда инвазивтік обырға 5-10 жыл ішінде ауысады. Бұл процесс іске асуы үшін вирустың Е6 және Е7 гендері көбеюі шарт, осының салдарынан жасушадағы эстрадиолдың 26,2-гидроксистерон (16,2-он) ауысу механизмі іске асады және вирусты жұқтырған жасушаның ДНҚ хромосомасының көптеп бұзылуы туындайды, сөйтіп обырға ауысу процесі аяқталады. Тағы бір айта кететін мәселе – АПВ өмір сүру циклінде вирусты жұқтырған ие жасушасы көп уақыт интактілі болып қала беретіні. Нәтижесінде қоздырғыш жасушаны өлуге (іріп кетуге) әкелмейді. Бұл вирустың ие организмі иммундық жүйесімен өзіндік қатынаста болуымен түсіндіріледі. Кейбір жағдайда генитальдық кондиломатоз бен папилломатоз қалыптасқанда өз-өзінен иммунологиялық танулық байқалады да кондиломалардың регрессияға (қайтуы) ұшырау оқиғасы 40% шамасында білінеді.

Сонымен папилломавирустық инфекцияның патогенезінде ие организмінің иммундық ақуалы шешуші рөл атқарады. Иммундық супрессияның рөлі АИВ-инфекциясы туындататын иммундық тапшылықта ерекше көрінеді. Мысалы, АИВ жұқтырған әйелдерде, жалпы халық популяциясымен салыстырғанда, АПВ-ң ДНҚ 2 есе жиі анықталады, ал персистенцияланған АПВ-инфекциясы оқиғасы АИВ жұқтырғандарда 3 есе жиі анықталады.

АИВ жұқтырған әйелдерде жатырдың бірінші сатылы дисплазиясы 3 есе жиі, ал 2-3 сатыларында 7 есе жиі табылады. Соңында ЖМО дамып, аяғында ол өлім-мен аяқталады. Егер әйел организмінде сайма-сай иммундық жауап қалыптасса, осы инфекцияны емдеу де өте тиімді болатынын ескеру керек. Мысалы, кондиломалардың өздігінен регрессияға түсуі кезінде, регрессияға түспеген кондиломалармен салыстырғанда, гистологиялық тексергенде эпидермистің едәуір инфильтрацияланғандығы байқалады және осындай жағдай СД4+ жасушалардың (Т-хелпер) жады белсенділігінің арқа-сында іске асатыны дәлелденген. Осыған орай осы инфекциямен ауырғандарды емдеуде деструктивтік (опера-ция жасап алып тастау) әдістерді қолданар алдында иммунитетті стимуляциялайтын индукторларды қолдану пайдалы. Осы орайда Қазақстанда өндірілетін отандық «бактериальдық

сұйық интерферон индукторы»* дәрісін қолдану ұсынылады. Бұл препаратпен онкологиялық ауруларды емдеуде жақсы нәтижелер де бар. Папилломавирустық инфекцияның канцерогенезін сипаттағанда осы инфекциямен ауырған адамдардың қайталап жұқтыру қаупі сақтала беретініне көңіл аударған жөн, яғни инфекциядан кейінгі иммунитеттің күші жеткіліксіз, өйткені вирус мыңдаған жылдар арасында иммундық жауаптан қашуға әбден бейімделген. Осының салдарынан табиғи жұқтырғаннан кейінгі туындайтын антиденелік жауап өте баяу дамиды және өте әлсіз болады.

Осы қасиетті сипаттайтын АПВ-ң бірнеше факторлары бар, оларға жататындар:

АПВ тек эпителийшілік вирус болып саналады;

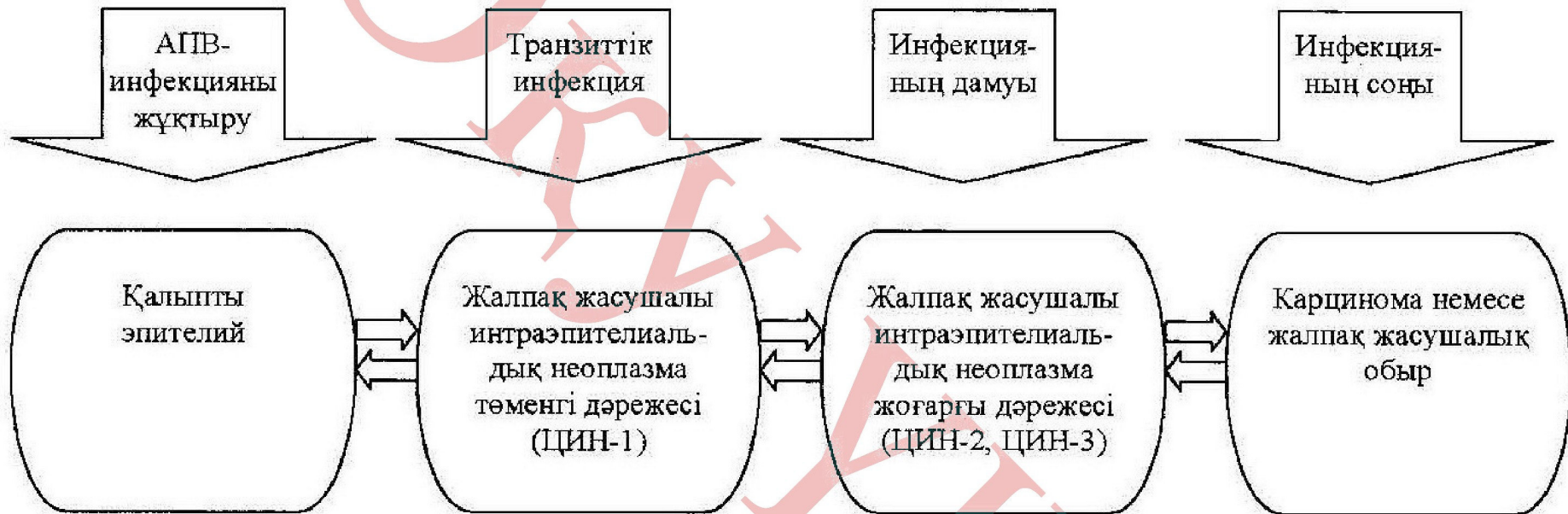
Жасуша цитоплазмасына енуді тежейтін креатиноциттерді жа-рақаттамай кіре алады.

Вирусқа қарсы әсер ететін цитокиндердің (ТНФа және интерферон) арқасында туыла пайда болатын иммунитеттің белсенділігін тежейді.

Гуморальдық (антиденелік) жауапты қалыптастыратын вирус антигендерін (L1 және L2) өршелендірмейді (экспрессияламайды). Бұл вирустың көшірмелері жеткілікті болғанша іске аспайды (вирустың репликациялық циклінің ең кеш фазасына дейін). АПВ иммундық жүйеден қашу амалына қарамастан 50-70% вирусты жұқтырған әйелдерде сероконверсия туындайды (қан сарысуында L1 белокқа қарсы антиденелер анықталады). Бірақ осы антиденелер деңгейі төмен болғандықтан АПВ қайта жұқтырудан сақтай алмайды. Бұл инфекцияның реактивациясы болса, қайталап жұқтырса да тиімсіз болады. Керісінше, АПВ қарсы вакцинадан кейін протективтік (сақтандырушы) толыққанды иммунитет түзеледі, өйткені вакцина бұлшықет ішіне енгізгендіктен антиген қан ағымына және лимфа жолдары арқылы лимфа түйіндерге жетеді де өте тиімді, ұзақ уақыт сақтандыру қасиетін жоймайтын иммундық жауап туындатады.

*Отандық интерферон индукторды жасап, өндіріске енгізген м.ф.д., профессор Р.Ж. Аспетов. Осы белгілі вирусолог-ғалымның атында ҚазҰМУ-де «Вакцинология мектебі» ашылған.

АПВ жұқтырғаннан кейін жатыр мойны обырының дамуына дейінгі аурудың өршуі



Ықтималдық регрессия:

ЦИН-1=57% ЦИН-2=43% ЦИН-3=32%

Емдеу болмаса (12-ден аса зерттеулердің метаанализі)

Ақпарат көзі: Gynecol. Pathol., 1993, 12 (ч): 186-192