

DOI 10.36074/grail-of-science.14.04.2023.087

## РОЛЬ ВІРУСУ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ В РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ

Дєєва Юлія Валеріївна

д-р.мед.наук, проф., завідувач кафедри оториноларингології  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

Шевчук Юрій Вікторович

канд.мед.наук, доцент кафедри оториноларингології  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

**Анотація.** Обструктивне апное уві сні (ОАС) є поширеним розладом, що характеризується повторюваними епізодами нічної зупинки дихання внаслідок колапсу верхніх дихальних шляхів під час сну. Ця анатомічна ділянка є місцем розташування аденоїдних, піднебінних та язикових мигдаликів, що складаються з лімфоїдної тканини і можуть гіпертрофуватися внаслідок різних запальних процесів, таких як вірус папіломи людини (ВПЛ). ВПЛ6, 11 частіше асоціюються з доброякісною проліферацією епітелію ротоглотки, тоді як ВПЛ16 є найпоширенішим підтипом, асоційованим з плоскоклітинним раком ротоглотки. Важлива роль ВПЛ-інфекції у розвитку важких у порівнянні з хворими без носійства ВПЛ змін епітеліальної тканини ротоглотки з запальним процесом, що може ускладнити подальше лікування синдрому обструктивного апное сну.

**Ключові слова:** вірус папіломи людини, ротоглотка, обструктивне апное сну, плоскоклітинний рак ротоглотки.

**Вступ:** Віруси папіломи людини та захворювання, що вони викликають, привертають до себе посилену увагу як науковців, так і практичних лікарів. Це пояснюється тим, що на початку XXI століття спостерігається безпрецедентне поширення папіломавірусної інфекції (ПВІ) серед населення земної кулі. Фахівці вважають, що ВПЛ інфіковано майже три чверті сексуально активних дорослих людей по всьому світу.[1] В той час як ОАС викликає серйозні симптоми, такі як надмірна денна сонливість, і пов'язана зі значною серцево-судинною захворюваністю, гіпертензією, метаболічним синдромом, діабетом, серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, аритміями, інсультом, легеневою гіпертензією, нейрокогнітивними розладами та розладами настрою. Ми проаналізували особливості розвитку і патогенезу синдрому обструктивного апное сну у пацієнтів, що мають вірус папіломи людини та провели порівняльний аналіз літератури з даної проблеми.

**Обговорення:** Папіломавіруси відносяться до сімейства Papovaviridae і відносяться до найбільш розповсюджених в світі інфекційних захворювань.[2]

За своєю структурою ВПЛ відносяться до ДНКвмісних безоболонкових вірусів, що мають просту будову, сферичну форму та розміри 55 нм. Вірусна частинка складається із ДНК та білкової оболонки (капсиду). ВПЛ не мають суперкапсидної ліпідної оболонки. Капсид, сформований двома структурними білками, має ікосаедричний тип симетрії та складається із 72 капсомерів (субодиниць), організованих у 12 пента- і 6 гексамерів. Саме така будова вірусу та організація білкової оболонки надає ВПЛ сферичну форму. Геном ВПЛ представлений однією молекулою кільцевої суперспіралізованої дволанцюгової ДНК, що містить біля 8 тисяч пар нуклеотидів та здатна до інтеграції в геном клітини-господаря. Геном ВПЛ має 8 ранніх генів (E1 – E8) та 2 пізніх гени (L1 та L2), які кодують 8 – 10 білків в залежності від типу вірусу.[1]

З урахуванням тропізму ВПЛ поділяють на мукотропні і дерматотропні. Залежно від канцерогенності відомі папіломавіруси можна умовно поділити на три основні групи: неонкогенні (ВПЛ 1, 2, 3, 5, 10, 63), низького онкогенного ризику (в основному ВПЛ 6, 11, 42, 43, 44), високого онкогенного ризику (ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 і 68). Відмінності в онкогенних властивостях ВПЛ пов'язані зі здатністю певних типів вірусів визначати число мітозів в уражених клітинах.[2] ВПЛ6, 11 частіше асоціюються з доброякісною проліферацією епітелію ротоглотки, тоді як ВПЛ16 є найпоширенішим підтипом, асоційованим з плоскоклітинним раком ротоглотки.[3;4] ВПЛ низького онкогенного ризику призводять до розвитку класичних проявів ПВІ — гострокінцевих кондилом геніталій та дисплазій легкого ступеня. Типи ВПЛ високого онкогенного ризику відрізняє наявність трансформуючого по відношенню до клітини потенціалу, що призводить до розвитку дисплазій середнього та високого ступеня важкості та раку.[1] Низка досліджень на наявність ДНК ВПЛ у піднебінних та/або язикових мигдаликах продемонстрували взаємозв'язок плоскоклітинного раку ротоглотки і коінфекції ВПЛ і вірусу Епштейн-Барра, а не самого ВПЛ.[5]

Вірус папіломи людини поширюється контактним шляхом (у тому числі статевим), вражаючи шкірні покриви і слизові оболонки, також не виключено інфікування ВПЛ побутовим шляхом через рушники, одяг, хірургічний інструментарій.[6]

Найбільш частими проявами продуктивної вірусної інфекції, обумовленій ВПЛ низького канцерогенного ризику, є різні варіанти бородавок (підшоввні, долонні та ін). Разом з тим, інфікування ВПЛ як високого, так і низького канцерогенного ризику здатне призвести (як у чоловіків, так і у жінок) до розвитку генітальних бородавок, а також цервікальної дисплазії легкого ступеня (L-SIL або CIN I). При цьому ВПЛ може передаватися від інфікованої матері дитині під час пологів, що призводить до розвитку папіломатозу гортані. Важливо пам'ятати, що наявність вірусу виявляється не завжди. Людина може прожити все життя і не знати, що є носієм папіломавірусу, у разі якщо останній себе ніяк не проявляє. Як правило, пусковим механізмом до появи клінічних ознак є ряд факторів: зниження імунітету, спровоковане стресами, психоемоційним напруженням, депресією, ослаблення імунітету внаслідок перенесених вірусних інфекцій та бактеріальних захворювань, значне фізичне стомлення, виснаження організму, оперативні втручання наприклад, у жінок – введення внутрішньоматкової спіралі, аборти.[6]

Вимірювання тиску в дихальних шляхах показали, що орофарингеальна область дорсальніше язика та м'якого піднебіння найбільш вразливі до колапсу під час сну. Ця анатомічна ділянка є місцем розташування аденоїдних, піднебінних та язикових мигдаликів. Ці структури складаються з лімфоїдної тканини і можуть гіпертрофуватися внаслідок різних запальних процесів, таких як вірус папіломи людини. Baldwin, V.J., Chitale, D. та інші провели ретроспективне дослідження, в якому намагалися визначити інфекційну етіологію, яка може відгравати основну та непередбачену роль у пацієнта з ОАС. У зв'язку з збільшенням ВПЛ-асоційованого плоскоклітинного раку ротоглотки разом з знанням про те, що певні підтипи ВПЛ викликають підслизову лімфоїдну гіпертрофію була припущена присутність вірусу папіломи людини у тканинах ротоглотки, що може бути пов'язана з розвитком ОАС.[7] Проте, як зазначають автори, розмір вибірки був недостатній і результати не виявили істотних статистичних відмінностей між виявленим ВПЛ у 6% досліджуваної популяції пацієнтів із ОАС і у 4% популяції населення, не хворих на ОАС, що потребує більш детального і масштабного дослідження в цьому напрямі.

Денисенко, Р., Гичка, С., Ніколаєнко, С. та інші відзначили у пацієнтів із хропінням та синдромом обструктивного апное сну гіпертрофію структур м'якого піднебіння, спричинену зміною компонентів епітелію та сполучної тканини і роль ВПЛ-інфекції у розвитку більш виражених змін епітеліального шару та субепітеліальної тканини з супутнім запаленням, що може створити негативний фон для подальшого лікування синдрому ОАС.[8]

Встановлено, що регресія ВПЛ-обумовлених пошкоджень безпосередньо залежить від стану Т-клітинного імунітету і нейтралізуючі антитіла блокують поширення вірусної інфекції. І хоча часто ВПЛ-обумовлені утворення самостійно піддаються регресії, у багатьох, особливо у осіб з імунодефіцитами, ПВІ набуває персистуючий характер і здатна до реінфекції.[2]

Відповідно до європейських стандартів лікування інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом, терапія проявів ВПЛ-інфекції повинна відповідати таким вимогам: деструкція, попередження розвитку ускладнень, зменшення числа рецидивів, поліпшення якості життя пацієнтів.[2] Оскільки на теперішній час елімінація ВПЛ не можлива, лікування спрямоване на усунення клінічних ознак ВПЛ при наявності атипичних клітин в мазках та біопсійних матеріалах.[9;10]

**Висновки:** Віруси папіломи людини та захворювання, що вони викликають, привертають до себе посилену увагу як науковців, так і практичних лікарів. ВПЛ6, 11 частіше асоціюються з доброякісною проліферацією епітелію ротоглотки, тоді як ВПЛ16 є найпоширенішим підтипом, асоційованим з плоскоклітинним раком ротоглотки. Пусковим механізмом до появи клінічних ознак є ряд факторів: зниження імунітету, спровоковане стресами, психоемоційним напруженням, депресією, ослаблення імунітету внаслідок перенесених вірусних інфекцій та бактеріальних захворювань, значне фізичне стомлення, виснаження організму, оперативні втручання наприклад, у жінок – введення внутрішньоматкової спіралі, аборти. Виконані в цій галузі дослідження демонструють недостатній розмір вибірки, а результати не

виявили істотних статистичних відмінностей між виявленим ВПЛ у 6% досліджуваної популяції пацієнтів із ОАС і у 4% популяції населення, не хворих на ОАС, що потребує більш детального і масштабного дослідження в цьому напрямі.

#### Список використаних джерел:

- [1] Дзюблик, І. В., & Ковалюк, О. В. (2012). Папіломавірусна інфекція: погляд на проблему лікаря-вірусолога. *Український хімотерапевтичний журнал*, (1-2), 98-106.
- [2] Чернікова Л. І. Папіломавірусна інфекція в практиці дерматовенеролога. Огляд літератури. *Актуальні проблеми дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції : матеріали науково-практичної конференції (з міжнародною участю), присвяченої 185-річчю проф. Бруєва О. Я. (с. 123–133)*. 18–19 червня, 2016, Харків, Україна: Водний спектр.
- [3] Syrjänen, S. (2004). HPV infections and tonsillar carcinoma. *Journal of clinical pathology*, 57(5), 449-455.
- [4] Fakhry, C., & Gillison, M. L. (2006). Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(17), 2606.
- [5] Jiang, R., Ekshyyan, O., Moore-Medlin, T., Rong, X., Nathan, S., Gu, X. & Nathan, C. A. O. (2015). Association between human papilloma virus/Epstein-Barr virus coinfection and oral carcinogenesis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 44(1), 28-36.
- [6] Безкровна, Ю. М., & Голодок, Л. П. (2017). Папіломавірус людини та захворювання які він викликає. *Біологічні дослідження-2017: Збірник наукових праць.*, 156-157.
- [7] Baldwin, B. J., Chitale, D., Chen, K. M., Worsham, M. J., & Yaremchuk, K. (2017). Investigation into the presence of human papillomavirus in patients with obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*, 127(5), 1231-1234. <https://doi.org/10.1002/lary.26175>
- [8] Денисенко, Р., Гичка, С., Ніколаєнко, С., Діхтярук, О., & Науменко, О. (2021). Морфологічні зміни в тканинах м'якого піднебіння, що стоять за синдромом обструктивного апное сну: загальна картина та роль вірусу папіломи людини. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 127(4), 30-37. [https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(127\).2021.30-37](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(127).2021.30-37)
- [9] Коколина, В. Ф., & Малиновская, В. В. (2008). Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей. *Москва*, 44.
- [10] Горпинченко И.И., Гурженко Ю.И. & Нагорный А.Е. (2007). Комплексная терапия остроконечных кондилом с применением Кагоцела и Колломака. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, (11), 81-84.