

*Чумакова Ю.Г., Чернець В.С., Бабов Є.Д., Пейча А.М.*

## Сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування ВПЛ-асоційованих доброякісних уражень ротової порожнини

Міжнародний гуманітарний університет, м. Одеса, Україна

Вірус папіломи людини (ВПЛ) проявляє специфічний тропізм до плоского епітелію і тому сприяє розвитку багатьох доброякісних, потенційно злоякісних та злоякісних уражень епітелію слизової оболонки порожнини рота. До ВПЛ-асоційованих доброякісних уражень ротової порожнини відносять бородавку вульгарну, плоскоклітинну папілому, кондилому гострокінцеву і мультифокальну епітеліальну гіперплазію. Найчастіше у ротовій порожнині людей різного віку зустрічається плоскоклітинна папілома.

**Мета:** визначити структуру, особливості клінічного перебігу та морфологічні ознаки плоскоклітинної папіломи ротової порожнини в осіб різного віку і статі.

**Матеріали та методи.** За період 2020–2023 р.р. обстежено 18 осіб з наявністю папіломи (папіломатозу) ротової порожнини віком від 15 до 70 років. У 12 пацієнтів папілома була видалена традиційним хірургічним способом, у 6 пацієнтів – із застосуванням високоінтенсивного діодного лазера. Проведено патогістологічне дослідження біопсійного матеріалу та ідентифікація і генотипування ДНК ВПЛ методом REAL TIME ПЛР.

**Результати.** В структурі ВПЛ-асоційованих доброякісних уражень ротової порожнини переважає плоскоклітинна папілома (88,8%). Серед пацієнтів з папіломою більшість складають жінки (72,2%), середній вік яких  $29,3 \pm 4,0$  років. Середній вік чоловіків з папіломою –  $52,2 \pm 5,8$  років. За локалізацією у ротовій порожнині папіломи найчастіше виявляються на яснах (43,75%), а також на язичку (25%), на м'якому піднебінні (18,75%), на слизовій оболонці верхньої губи (6,25%) та щоки (6,25%). Середній розмір папіломи за діаметром склав  $0,71 \pm 0,06$  см.

Патоморфологічне підтвердження впливу ВПЛ на розвиток плоскоклітинної папіломи, а саме наявність койлоцитів, отримано в 31,3% ексцизійних біоптатів. У 5 пацієнтів (27,7%) виявлено значне зроговіння покривного епітелію, і цей стан визначено як «кератопапілома». У 6 жінок (33,3%) виявлена методом ПЛР наявність різних типів ВПЛ, у тому числі високого онкогенного ризику (HPV-16, 18, 66, 68).

**Висновки.** Плоскоклітинну папілому, асоційовану з ВПЛ високого онкогенного ризику, а також кератопапілому у злісних курців, слід розглядати як передракове захворювання слизової оболонки порожнини рота з високим ризиком малігнізації.

**Ключові слова:** вірус папіломи людини, папіломавірусна інфекція, плоскоклітинна папілома, кератопапілома, лабораторна діагностика, слизова оболонка порожнини рота, ризик малігнізації.

Папіломавірусна інфекція на цей час є однією з найактуальніших і соціально значущих проблем медицини. Фахівці вважають, що вірусом папіломи людини (ВПЛ) інфіковано майже три чверті сексуально активних дорослих людей по всьому світу. Шляхи інфікування, висока контагіозність ВПЛ, онкогенні властивості

збудника зумовлюють потенційну небезпеку щодо інфікування для кожної людини [1].

Вірус папіломи людини проявляє специфічний тропізм до плоского епітелію і тому сприяє розвитку багатьох доброякісних, потенційно злоякісних та злоякісних уражень епітелію шкіри і слизової оболонки аноурогенітальної області, верхніх дихальних



лом викликані ВПЛ низького ризику (HPV-6, 11, 33), але також можуть мати генотипи ВПЛ високого онкогенного ризику (HPV-16, 18). У ротовій порожнині кондиломи переважно спостерігаються у підлітків і молодих людей. Від плоскоклітинної папіломи клінічно гострокінцева кондилома відрізняється довгими папілярними виростами, які можуть сягати 3 см [6, 9].

Мультифокальна епітеліальна гіперплазія, або хвороба Хека, асоційована з HPV-13 і HPV-32, найчастіше зустрічається у дітей і характеризується наявністю множинних, невеликих, трохи підвищених над поверхнею, мінімально зроговілих вузликів, які розташовані головним чином на слизовій оболонці губ, щік і на язичку. Виникненню можуть сприяти негігієнічні умови життя, імуносупресія, а також наявність гена HLA-DR4. Спостерігається спонтанна регресія уражень через декілька років, що пояснюють розвитком імунної системи дітей [6, 9].

До інших ВПЛ-асоційованих уражень слизової оболонки рота належать такі потенційно злоякісні захворювання, як лейкоплакія, особливо проліферативна верукозна лейкоплакія (HPV-16), червоний плоский лишай (HPV-6, 11, 16) та еритроплакія (HPV-16), а також злоякісне захворювання – плоскоклітинний рак (HPV-16) [3, 8–12].

Серед доброякісних новоутворень найчастіше на слизовій оболонці порожнини рота зустрічається папілома. Згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям (2024 ICD-10-CM), папілому розглядають як доброякісну пухлину без уточнення локалізації в роті (Code D10.30 – Benign neoplasm of unspecified part of mouth; Benign neoplasm mouth, papilloma) [13]. Така папілома являє собою поодинокі безболісні утворення кулястої чи овальної форми, блідо-рожевого кольору, на вузькій ніжці або на широкій основі, з гладкою або дрібнозернистою поверхнею («цвітна капуста»), діаметром від 1-2 мм до 1 см, з локалізацією найчастіше на язичку та піднебінні, рідше – на губах і щоках. Серед причин виникнення папіломи, окрім ВПЛ, вказують на механічну травму, термічні подразники тощо [14].

В останні десятиріччя все більше дослідників у своїх публікаціях роблять акцент саме на вірусну природу оральних папілом, розглядають їх як доброякісне утворення слизової оболонки порожнини рота, але з ризиком малігнізації в залежності від типу ВПЛ, і діагностують за морфологічними ознаками, як «плоскоклітинна папілома». Все частіше такі папіломи локалізуються на яснах, особливо у жінок, та мають вигляд екзофітного сосочкового розростання слизової оболонки рожево-червоного кольору або

білуватого кольору – внаслідок зроговіння поверхнього шару епітелію (кератопапілома). Спостерігають як поодинокі, так і множинні папіломи, які називають «папіломатоз» [6, 7, 15].

ВПЛ-асоційована плоскоклітинна папілома у класифікації 2024 ICD-10-CM має Code B97.7 (Papillomavirus as the cause of diseases classified elsewhere) в групі вірусних інфекцій [13].

Актуальним є аналіз факторів, які можуть слугувати предикторами виникнення папіломи у ротовій порожнині, удосконалення методів ранньої діагностики ВПЛ-асоційованих уражень слизової оболонки рота, уточнення клініко-морфологічних критеріїв їх диференційної діагностики та визначення ризику малігнізації.

**Мета дослідження** – визначити структуру, особливості клінічного перебігу та морфологічні ознаки плоскоклітинної папіломи ротової порожнини в осіб різного віку і статі.

### **Матеріали та методи**

За період 2020–2023 р.р. в Університетській клініці Міжнародного гуманітарного університету було обстежено 18 осіб віком від 15 до 70 років з наявністю папіломи (папіломатозу) ротової порожнини. У кожного пацієнта проведено: збір анамнезу; ретельний огляд новоутворення з визначенням його розміру, форми, кольору, щільності, локалізації; огляд порожнини рота і зубних рядів з метою виявлення травматичних чинників; за показаннями лабораторні дослідження (аналіз крові, коагулограма тощо). Усім хворим обов'язково здійснювали професійну гігієну ротової порожнини, а далі – хірургічне видалення папіломи з взяттям матеріалу для патогістологічного дослідження (ексцизійна біопсія).

У 12 пацієнтів папілома була видалена традиційним хірургічним способом, а у 6 пацієнтів – із застосуванням високоінтенсивного діодного лазера (980 nm, 1,8-2,5 W, CW, волокно 300 μm).

Біопсійний матеріал занурювали у 10% розчин нейтрального формаліну і скеровували для дослідження у відділення судово-медичної гістології КУ «Одеське обласне бюро судово-медичної експертизи».

З метою ідентифікації ВПЛ у пацієнтів брали зішкріб зі слизової оболонки ділянки видаленого утворення. В медичній лабораторії «Діла» (Акредитаційний сертифікат МОЗ України №014792 від 27.03.2020 р.) проводили генотипування ДНК ВПЛ з визначенням 19 високоонкогенних (у тому числі 16, 18) та 9 низькоонкогенних (у тому числі 6, 11, 13) типів методом REAL TIME ПЛР.

### Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведеного аналізу контингенту пацієнтів (табл. 1) встановлено, що папіломи були діагностовані у 13 осіб жіночої статі (72,2%), серед яких 2 дівчинки 15 і 17 років та 11 дорослих жінок віком від 18 до 54 років, та у 5 чоловіків (27,8%) віком від 38 до 70 років. Середній вік пацієнток з папіломою склав  $29,3 \pm 4,0$  років ( $n=13$ ), а середній вік чоловіків з папіломою –  $52,2 \pm 5,8$  років ( $n=5$ ),  $p < 0,001$ . Таким чином, переважну кількість пацієнтів склали жінки молодого віку, а саме 10 жінок з 13 були віком до 40 років (76,9%). Середній вік усіх пацієнтів з папіломою склав  $35,7 \pm 4,1$  років ( $n=18$ ).

Треба відзначити, що 15 пацієнтів при зверненні мали скарги безпосередньо на новоутворення у ротовій порожнині, а у 3 пацієнтів, серед яких було 2 жінки (№5 і №6 в табл. 1) та 1 чоловік (№12), папілома була виявлена під час професійної гігієни ротової порожнини та лікування зубів.

Поодинокі папіломи розміром від 3 мм до 1,2 см спостерігали у 16 пацієнтів, з яких було 11 жінок та 5 чоловіків. Середній розмір папіломи за діаметром склав  $0,71 \pm 0,06$  см.

За локалізацією поодинокі папіломи найчастіше виявлені на яснах – у 7 пацієнток (43,75%), у 2 жінок на верхній щелепі біля зубів зі щічної сторони та у 5 жінок на нижній щелепі: у двох випадках на прикріплених яснах з вестибулярної сторони та у трьох випадках – з оральної сторони (табл. 1).

У 4 пацієнтів, що складало 25%, папілома була розташована на язичку, у двох випадках на нижній поверхні язика, та по одному випадку – на бічній поверхні та на спинці язика. У 3 пацієнтів (18,75%) па-

піломи виявлені на м'якому піднебінні, у 2 чоловіків та у 1 жінки. Локалізація папіломи на слизовій оболонці верхньої губи спостерігалась у однієї дівчинки (6,25%) та на щоці – у 1 чоловіка (6,25%).

За результатами гістологічного дослідження біоптатів видалених новоутворень у 11 пацієнтів клінічний діагноз «папілома» було підтверджено патоморфологічним діагнозом «плоскоклітинна папілома». У 5 пацієнтів (№ 2, 8, 11, 12, 14) було виявлено значне зроговіння покривного епітелію, і цей стан визначено як «кератопапілома» (табл. 1).

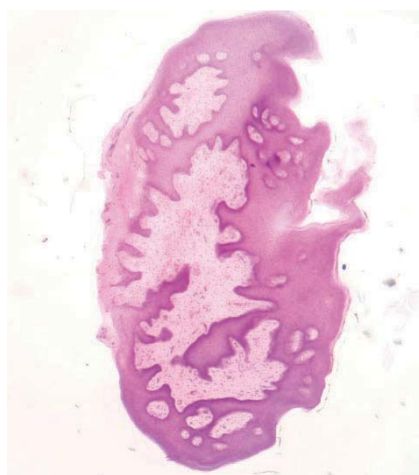
Множинні папіломи (папіломатоз) або мультифокальне папіломатозне ураження визначено у 2 жінок. У хворої Ж., 36 років (№10), папіломатозні розростання спостерігалися на слизовій оболонці щоки зліва, на альвеолярному гребені нижньої щелепи в ділянці видалених зубів 3.7, 3.8 та на верхній щелепі, на яснах навколо зуба 2.7. У пацієнтки К., віком 51 рік (№15), множинні округлі папіломи (25–30 штук) діаметром 0,2–0,7 см знаходилися по всій поверхні твердого піднебіння з переходом на м'яке піднебіння.

Треба відзначити, що папіломи у ротовій порожнині можуть дуже відрізнятися за зовнішнім виглядом, кольором, консистенцією та прикріпленням (табл. 1). Це, перш за все, залежить від морфологічної будови новоутворення, яка, в свою чергу, обумовлена етіологічним чинником (наприклад, травма або ВПЛ), локалізацією і типом багатоплощового плоско-го епітелію (зроговілий або незроговілий).

Так, у двох дівчат 15 та 19 років (№1,5) папілома була округлої форми з гладкою поверхнею, блідо-рожевого кольору, м'яко-еластичної консистенції, на ніжці, діаметром 0,3 та 0,6 см, розташована відповідно на бічній та на нижній поверхні язика. В обох ви-



(а)



(б)

**Рисунок 1. Папілома на бічній поверхні язика у пацієнтки Р., 15 років: а) загальний вигляд; б) Мікроскопія: плоскоклітинна папілома. Забарвл. гематоксилином та еозином. 36. x 100.**

Характеристика пацієнтів за віком, статтю, із визначенням локалізації, клінічних ознак утворення та патогістологічного діагнозу

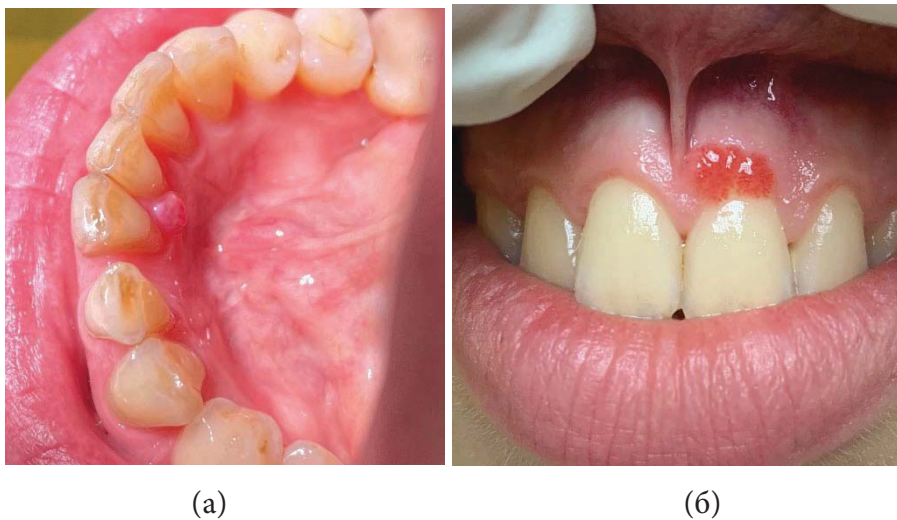
№	П.І.	Вік, років	Стать	Локалізація утворення	Кількість	Розмір (см)	Вигляд	Колір	Консистенція	Прикріплення	Діагностика ВПЛ, тип	Патогістологічний діагноз
1	Р.С.	15	ж	Язик, бічна поверхня	1	0,5	куляста, гладка	блідно-рожева	м'яка, еластична	на ніжці	–	Плоскоклітинна папілома
2	Т.О.	17	ж	Верхня губа, над вуздечкою	1	0,7	куляста, горбиста	білувата	пружна	на широкій основі	койлоцити	Кератопапілома
3	О.К.	18	ж	Ясна, в/щелепа, вестибулярно біля зуба 2.1	1	1,0	«цвітна капуста»	червона	м'яка	на широкій ніжці	18++ 4++	Плоскоклітинна папілома
4	М.Л.	19	ж	Ясна, н/щелепа, вестибулярно біля зуба 3.7	1	0,7	куляста, горбиста	рожево-білувата	м'яка, еластична	на широкій основі	16++	Плоскоклітинна папілома
5	П.О.	19	ж	Язик, нижня поверхня	1	0,3	куляста, гладка	блідно-рожева	м'яка, еластична	на ніжці	–	Плоскоклітинна папілома
6	С.Д.	20	ж	Ясна, н/щелепа, вестибулярно біля зуба 3.3	1	0,4	куляста, горбиста	рожева	м'яка, еластична	на широкій основі	16+++ 66+++	Плоскоклітинна папілома
7	Л.Н.	20	ж	Ясна, н/щелепа, орально біля зубів 3.5, 3.6	1	1,2	«цвітна капуста»	червона	м'яка	на широкій основі	16+++	Плоскоклітинна папілома
8	Д.А. палить	27	ж	М'яке піднебіння	1	0,6	куляста, гладка	білувата	м'яка, еластична	на ніжці	койлоцити	Кератопапілома
9	Ж.А. палить	34	ж	Ясна, н/щелепа, орально біля зуба 3.4	1	0,5	«цвітна капуста»	червона	м'яка	на широкій основі	68+ 43, 54+	Плоскоклітинна папілома
10	Ж.Я. палить	36	ж	Щока, ретромолярна ділянка в/ та н/щелепи	численні	0,2-0,4	«цвітна капуста»	рожеві	м'які, еластичні	на ніжці	16+++ 18++	Плоскоклітинний папіломатоз
11	Ч.О. палить	38	ч	М'яке піднебіння	1	1,0	«цвітна капуста»	білувата	пружна	на ніжці	немає інформації	Кератопапілома
12	Т.С. палить	44	ч	Язик, нижня поверхня	1	0,8	поліпоподібна	рожево-білувата	пружна	на ніжці	койлоцити	Кератопапілома
13	Б.О.	48	ч	Язик, спинка	1	0,7	поліпоподібна	білувата	пружна	на ніжці	немає інформації	Плоскоклітинна папілома
14	Р.М.	51	ж	Ясна, н/щелепа, орально біля зуба 4.1	1	0,6	куляста, гладка	рожево-білувата	м'яка, еластична	на широкій основі	койлоцити	Кератопапілома
15	К.Р.	51	ж	Тверде піднебіння	численні	0,2-0,7	кулясті, овальні, гладкі	рожеві і блідо-рожеві	еластичні	на широкій основі	58++ 42+	Запальна епітеліальна гіперплазія
16	Т.О.	54	ж	Ясна, в/щелепа, вестибулярно біля зуба 1.4	1	0,6	куляста, гладка	рожево-білувата	пружна	на широкій основі	койлоцити	Плоскоклітинна папілома
17	Я.І. палить	61	ч	Щока	1	0,8	овальна, гладка	рожева	пружна	на широкій основі	немає інформації	Плоскоклітинна папілома
18	Д.П. палить	70	ч	М'яке піднебіння	1	0,9	«цвітна капуста»	рожево-білувата	пружна	на широкій основі	немає інформації	Плоскоклітинна папілома

падках очевидною причиною виникнення папіломи була травма зубами.

На рис. 1 представлені загальний вигляд і морфологічна картина плоскоклітинної папіломи на бічній поверхні язика у пацієнтки Р. (№1). При патогістологічному дослідженні ексцизійного біоптату виявлено поліпоподібне утворення, що покрите зрілим багатошаровим плоским епітелієм з вогнищевою десквамацією поверхневих шарів клітин і з поверхневим мікрофокусом ерозування. У сполучнотканинній основі наявні ділянки слабкої змішаноклітинної запальної інфільтрації, яка представлена лейкоцитами, плазмочитами, лімфоцитами (рис. 1б).

У жінок папілома найчастіше була розташована на яснах – у 7 з 11, тобто у 63,6% випадків. У 4 пацієнток (№ 4, 6, 14, 16) вона була округлої форми з гладкою або горбистою поверхнею, на широкій основі, діаметром від 0,4 мм до 0,7 мм, м'яко-еластичної (2 випадки) або пружної (2 випадки) консистенції,

клітину відбувається за механізмом рецепторного ендцитозу, і епісомальна вірусна ДНК транспортується в ядро. У здоровій слизовій оболонці вірус може залишатися в латентному стані в ядрах базальних епітеліальних клітин; у таких випадках епісомальна вірусна ДНК присутня в невеликій кількості копій. При доброякісних і передракових ураженнях, асоційованих з ВПЛ низького онкогенного ризику, епісомальна ДНК ВПЛ зазвичай присутня в різних шарах епітелію у збільшеній кількості копій з вивільненням зрілих віріонів з поверхневих епітеліальних клітин. При діленні кожної інфікованої базальної епітеліальної клітини одна дочірня клітина залишається в базальному шарі для підтримки вірусного резервуара; інша дочірня клітина мігрує в супрабазальний шар, втручається в регуляцію клітинного циклу і використовує механізми клітини-господаря для синтезу білків, необхідних для реплікації вірусу. При наявності великого числа епісом вірусна ДНК може інтегрува-



**Рисунок 2. Папілома на яснах: а) на язичній поверхні біля зуба 4.1 у пацієнтки Р., віком 51 рік; б) на вестибулярній поверхні біля зуба 2.1 у пацієнтки О., 18 років.**

рожевого чи рожево-білуватого кольору (рис. 2а). У 3 жінок (№ 3, 7, 9) спостерігалось утворення на яснах з дрібнозернистою поверхнею, схоже на «цвітну капусту», на широкій основі, м'якої консистенції, застійно-червоного кольору, чітко відмежоване від оточуючих тканин (рис. 2б).

Високу поширеність папілом на яснах можна пояснити висунутою ще в 2005 році гіпотезою про те, що тканини пародонта можуть служити резервуаром для ВПЛ-інфекції [16].

Відомо, що ВПЛ може проникнути в епітелій в результаті мікроабразії або травми і спочатку інфікує клітини базального шару епітелію. Проникнення у

тися в геном господаря, що призводить до експресії онкопротеїнів (Е6, Е7) та інактивації генів-супресорів пухлини. Тобто ВПЛ має здатність втручатися в проліферацію і диференціацію клітин і тим самим стимулювати появу новоутворення, а в подальшому сприяти його злоякісній трансформації [1–3].

Саме тому епітелій зубоясенної борозни та з'єднувальний епітелій ясен, які не мають рогового шару і постійно перебувають під впливом мікробної інвазії, розглядають як сприятливі умови для інфікування ВПЛ, а пародонтальну кишеню в хворих на пародонтит – як депо персистуючої папіломавірусної інфекції [8].

В даний час тривають наукові дослідження і дискусія про можливий взаємозв'язок між пародонтитом, ризиком інфікування різними типами ВПЛ і наявністю ВПЛ-асоційованих уражень в порожнині рота. Встановлено, що у хворих на пародонтит відзначається значне збільшення ймовірності ВПЛ-інфекції. Сукупна поширеність різних типів ВПЛ склала 13,1% у пацієнтів з пародонтитом порівняно з 5,4% у осіб без пародонтиту. Крім того, доведено, що хронічний запальний процес та окислювальний стрес є двома основними ко-факторами, що ініціюють реактивацію вірусу і його онкогенний потенціал [17].

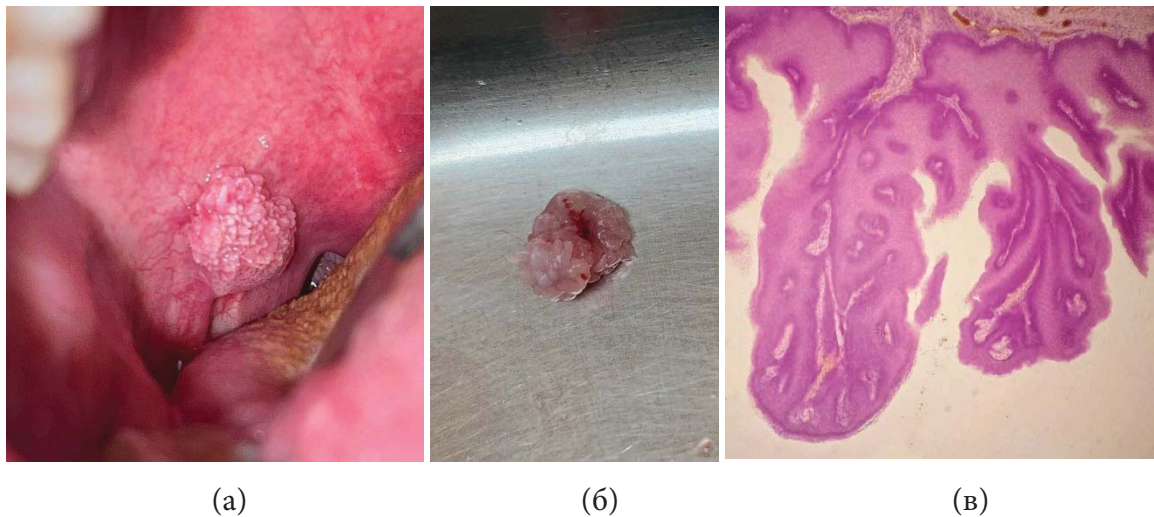
Для всіх чоловіків з папіломою у ротовій порожнині (n=5) характерними рисами були: середній і похилий вік, паління до 15–20 сигарет на день та наявність папіломи з ризиком малігнізації (табл. 1).

У 2 пацієнтів (№ 11, 12) була діагностована папілома зі зроговінням – кератопапілома, з локалізацією на м'якому піднебінні та на нижній поверхні язика. Така папілома відрізняється ворсинчастою

підтверджено наявність плоскоклітинної папіломи з ознаками хронічного запалення (лімфогістіоцитарна інфільтрація у сполучній тканині), з вогнищевим дискератозом епітелію (№ 13, 17), з наявністю одиничних фігур мітозів в епітелії (№18) (табл. 1).

До основних методів лабораторної діагностики папіломavirusної інфекції відносяться молекулярні методи, спрямовані на виявлення ДНК вірусу, цитологічна діагностика (Пап-тест, Бетесда-тест) та гістологічне дослідження біоптату зміненої тканини. Цитологічні та гістологічні методи спрямовані на виявлення клітин, змінених під впливом вірусу (койлоцитів) або трансформованих вірусом. Вони використовуються для встановлення ступеня зміни клітин [1].

Койлоцитоз є специфічною ознакою ВПЛ-інфекції. Койлоцити утворюються в тканинах внаслідок формування цитопатичного ефекту ВПЛ. Це клітини багат шарового плоского епітелію проміжного типу зі збільшеними ядрами, нерівною складчастою мембраною і гіперхроматозом. Цитоплазма в



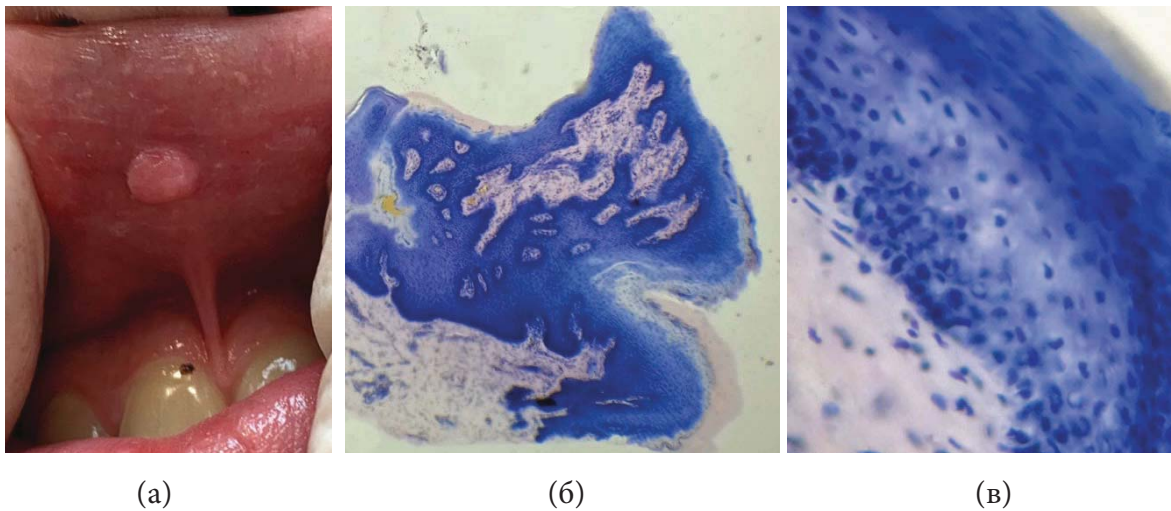
**Рисунок 3. Папілома на м'якому піднебінні у пацієнта Ч., 38 років:  
а) Загальний вигляд; б) Макропрепарат; в) Мікроскопія: кератопапілома.  
Забарвл. гематоксиліном та еозином. Зб. x100.**

поверхнею брудно-білого кольору через зроговіння поверхневого шару епітелію. У хворого Ч., 38 років, папілома на м'якому піднебінні була схожа на гострокінцеву кондилому, на тонкій ніжці, пружної консистенції, з довгими пальцеподібними виростами епітелію (рис. 3а, 3б), але патоморфологічний діагноз: кератопапілома – утворення папілярної форми, вкрите потовщеним зрілим багат шаровим плоским епітелієм з явищами папіломатозу, акантозу, гіперкератозу; у сполучнотканинній основі – вогнищева помірна змішаноклітинна запальна інфільтрація, повнокровність судин (рис. 3в).

У 3 пацієнтів (№ 13, 17, 18) патоморфологічно

цих клітинах зберігається лише в периферійних відділах. Навколо ядра спостерігається ділянка просвітління, яка виникає завдяки дегенеративним змінам і руйнуванню цитоплазматичних органел. До складу койлоцита входить одна або кілька порожнин [1].

На рис. 4 представлено загальний вигляд папіломи на слизовій оболонці верхньої губи у пацієнтки Т. (№ 2), її морфологічна будова та клітини «койлоцити» в базальному та остистому шарах епітелію. При патогістологічному дослідженні ексцизійного біоптату виявлено утворення папілярної форми, вкрите зрілим багат шаровим плоским епітелієм з помірними явищами папіломатозу, акантозу та койлоци-



**Рисунок 4. Папілома на слизовій оболонці верхньої губи у пацієнтки Т., 17 років:  
а) Загальний вигляд; б) Мікроскопія: кератопапілома; в) Койлоцити в епітелії.  
Забарвл. гематоксиліном та еозином. Зб. x100, x400.**

тозу, з нерівномірним потовщенням епітеліального пласта; у сполучнотканинній основі – дрібні вогнища хронічної запальної інфільтрації (рис. 4б, 4в).

Наявність койлоцитів, тобто патоморфологічне підтвердження ВПЛ-асоційованої природи папіломи, виявлено у мікропрепаратах ексцизійного біоптату 5 пацієнтів (№ 2, 8, 12, 14, 16), з яких було 4 жінки і 1 чоловік, що склало 31,3%. Такий низький відсоток можна пояснити декількома факторами: 1) недостатньою глибиною забору біоптату, враховуючи, що койлоцити знаходяться у базальному шарі епітелію, а хірург найчастіше відсікає ніжку папіломи; 2) можливе пошкодження базального епітелію при видаленні папіломи лазером; 3) якістю приготування гістологічних зрізів або недостатньою кількістю біоптатного матеріалу.

Найбільш розповсюдженим методом діагностики папіломавірусної інфекції є молекулярний метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), який дозволяє не тільки виявити наявність ДНК ВПЛ, а ще визначити вірусне навантаження і тип ВПЛ. Для такої ідентифікації та генотипування ДНК ВПЛ зазвичай беруть зішкріб (урогенітальний, з ротоглотки, з епітелію цервікального каналу) спеціальною щіточкою, з метою забору саме базального епітелію. На жаль, в літературі немає даних про подібні дослідження у ротовій порожнині при наявності доброякісних ВПЛ-асоційованих утворень.

Ми робили зішкріб з видаленої папіломи та з післяопераційної ділянки у 9 пацієнтів і скеровували клінічний матеріал в медичну лабораторію «Діла»,



Назва дослідження	Результат	Одиниці вимірювання
<b>ВПЛ, Комплексне генотипування ДНК 28 типів, напівкільк. формат, REAL TIME ПЛР</b>		
Генотип. ВПЛ 19 високоонкогенних типів 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82	виявлено	ГЕ/зразок
58 "++" "+++": >6,5 Іg ГЕ/зразок "++": 6,5 – 3,5 Іg ГЕ/зразок "+": <3,5 Іg ГЕ/зразок		
Генотип. ВПЛ 9 низькоонкогенних типів 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70	виявлено	ГЕ/зразок
42 "+" "+++": >6,5 Іg ГЕ/зразок "++": 6,5 – 3,5 Іg ГЕ/зразок "+": <3,5 Іg ГЕ/зразок		

(а) (б)

**Рис. 5. Папіломатоз на слизовій оболонці твердого піднебіння у пацієнтки К., 51 року:  
а) Загальний вигляд; б) Результат лабораторного дослідження ДНК ВПЛ.**

але в жодному випадку не знайшли ДНК ВПЛ. Очевидно, що від виникнення папіломи у роті до звернення пацієнта триває період від 2 місяців до 1 року. І за цей період або відбувається спонтанна регресія ВПЛ-інфекції, або вірус знаходиться в латентній стадії з присутністю ДНК в невеликій кількості копій. Це унеможливує виявлення ДНК ВПЛ навіть при використанні тест-систем з високою аналітичною та діагностичною чутливістю і специфічністю.

Дане припущення підтверджує клінічний випадок свіжого папіломатозу ротової порожнини, який розвинувся на третій день після видалення зуба 1.3 та обробки інших зубів для протезування у хворої К., віком 51 рік (№15). В результаті дослідження REAL TIME ПЛР зішкряба зі слизової оболонки у ділянці видаленого зуба встановлено наявність ВПЛ високоонкогенного типу 58++ та низькоонкогенного типу 42+ (рис. 5). На підставі гістологічного дослідження біоптату встановлено патоморфологічний діагноз: Запальна епітеліальна гіперплазія, яку також відносять до ВПЛ-асоційованих уражень ротової порожнини [7].

При діагностиці новоутворень ротової порожнини треба враховувати також дані анамнезу пацієнтів щодо попередніх досліджень з виявлення ВПЛ-інфекції в організмі. Так, було з'ясовано, що у 5 молодих жінок віком 18–36 років (№ 3, 4, 6, 9, 10) раніше при гінекологічному обстеженні встановлена наявність різних типів ВПЛ з різним рівнем вірусного навантаження, у тому числі ВПЛ високого онкогенного ризику (HPV-16, 18, 66, 68). На жаль, немає жодного випадку такої інформації у чоловіків (табл. 1).

Таким чином, проведені власні дослідження та аналіз літературних джерел інших дослідників свідчать про те, що при виявленні папіломи або папіломатозу ротової порожнини потрібно розглядати їх як ВПЛ-асоційовані та обов'язково проводити гістологічне дослідження ексцизійного біоптату і додаткові лабораторні тести з метою уточнення діагнозу, попередження рецидиву новоутворення, визначення ризику малігнізації. Плоскоклітинну папілому, асоційовану з ВПЛ високого онкогенного ризику, а також кератопапілому у злісних курців, потрібно визнача-

ти як передракове захворювання слизової оболонки порожнини рота з високим ризиком малігнізації.

Відповідно до європейських стандартів лікування інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом, терапія клінічних проявів ВПЛ-інфекції повинна відповідати таким вимогам: деструкція, попередження розвитку ускладнень, зменшення числа рецидивів, поліпшення якості життя пацієнтів [1]. Оскільки на теперішній час елімінація ВПЛ не можлива, лікування спрямоване на усунення клінічних ознак ВПЛ, тобто на хірургічне видалення папіломи.

У всіх пацієнтів після видалення папіломи традиційним хірургічним способом або високоінтенсивним діодним лазером загоєння було без ускладнень, без рубців. Жодного випадку рецидиву новоутворення у віддалені терміни (через 6, 12 і 18 місяців) не зафіксовано.

### **Висновки**

В структурі ВПЛ-асоційованих доброякісних уражень ротової порожнини провідне місце займає плоскоклітинна папілома, за нашими даними – 88,8%. Серед пацієнтів з папіломою переважно більшість складають жінки (72,2%), середній вік яких 29,3±4,0 років. За локалізацією у ротовій порожнині папіломи найчастіше виявляються на яснах (43,75%), а також на язичку (25%), на м'якому піднебінні (18,75%), на слизовій оболонці верхньої губи (6,25%) та щоки (6,25%).

Патоморфологічне підтвердження впливу ВПЛ на розвиток плоскоклітинної папіломи, а саме наявності койлоцитів, отримано в 31,3% ексцизійних біоптатів. У 5 пацієнтів (27,7%) виявлено значне зростання покровного епітелію, і цей стан визначено як «кератопапілома». У 6 жінок (33,3%) виявлена методом ПЛР наявність різних типів ВПЛ, у тому числі високого онкогенного ризику (HPV-16, 18, 66, 68).

Плоскоклітинну папілому, асоційовану з ВПЛ високого онкогенного ризику, а також кератопапілому у злісних курців, слід розглядати як передракове захворювання слизової оболонки порожнини рота з високим ризиком малігнізації.

### **ПОСИЛАННЯ**

1. Dziublyk I.V., Kovalyuk O.V. Papilomavirusna infektsiia: pohliad na problemu likaria-virusoloha. Ukrainskyi khimioterapevtychnyi zhurnal. 2012. № 1–2. S. 98–106.
2. Graham S.V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. Clinical science. 2017. Vol. 131, N. 17. P. 2201–2221.
3. Neville B.W., Damm D.D., Allen C.M., Chi A. Oral and Maxillofacial Pathology, Fifth edition. St. Louis, MO: Elsevier Health Sciences, 2023. 992 p.
4. Moscicki A.B., Schiffman M., Kjaer S., Villa L.L. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine. 2006. Vol. 24. P. S42–51.
5. Shigeishi H., Sugiyama M. Risk factors for oral human papillomavirus infection in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med Res. 2016. Vol. 8, N. 10. P. 721–729.
6. Betz S. J. HPV-related papillary lesions of the oral mucosa: a review. Head Neck Pathol. 2019. Vol. 13, N. 1. P. 80–90.

7. Kerge S., Vuorinen J., Hurme S. [et al.]. Benign proliferative epithelial lesions of oral mucosa are infrequently associated with  $\alpha$ -,  $\beta$ -, or  $\gamma$  human papillomaviruses. *Laryngoscope investigative otolaryngology*. 2019. Vol. 4, N. 1. P. 43–48.
8. Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci*. 2018. Vol. 126 (Suppl. 1). P. 49–66.
9. Pringle G.A. The role of human papillomavirus in oral disease. *Dental Clinics*. 2014. Vol. 58, N. 2. P. 385–399.
10. Kolenko Yu.H., Kalenska O.V. Zv'язok virusu papilomy liudyny z malihnizatsiieiu peredrakovykh zakhvoriuvan slyzovoi obolonky porozhnyiny rota. *Suchasna stomatolohiia*. 2016. № 2. S. 38–41.
11. Boguňá N., Capdevila L., Jané-Salas E. Relationship of human papillomavirus with diseases of the oral cavity. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2019. Vol. 153, N. 4. P. 157–164.
12. Riaboshapka A.M., Kovalov O.O., Voloshyna N.M. Diahnostyka raku rotovoi porozhnyiny i rotoholoty, asotsiiovanoho z virusom papilomy liudyny. *Onkologhiia*. 2013. T. 15, № 2. S. 113–119.
13. Mizhnarodna statystychna klasyfikatsiia khvorob ta problem, pov'язanykh zi zdoroviam: MKKh-10-KM – Klinichna modyfikatsiia. 2024 ICD-10-CM Codes: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes>
14. Tkachenko P.I., Starchenko I.I., Bilokon S.O. [ta in.]. Osoblyvosti khirurhichnoho likuvannia i morfolohichni aspekty epulida y papilomy v ditei. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2021. № 1. S. 28–37.
15. Carneiro T.E., Marinho S.A., Verli F.D., Mesquita A.T., Lima N.L., Miranda J. L. Oral squamous papilloma: clinical, histologic and immunohistochemical analyses. *J Oral Sci*. 2009. Vol. 51, N. 3. P. 367–372.
16. Hormia M., Willberg J., Ruokonen H., Syrjänen S. Marginal periodontium as a potential reservoir of human papillomavirus in oral mucosa. *J Periodontol*. 2005. Vol. 76, Iss. 3. P. 358–363.
17. Ali A., Lassi Z.S., Kapellas K., Jamieson L., Rumbold A.R. A systematic review and meta-analysis of the association between periodontitis and oral high-risk human papillomavirus infection. *J Public Health*. 2021. Vol. 43, N. 4. P. e610–e619.

## Current aspects of the clinic, diagnosis and treatment of HPV-related benign oral lesions

*Chumakova Y., Chernets V., Babov E., Pieicha A.*

International Humanitarian University, Odessa, Ukraine

Human papillomavirus (HPV) exhibits specific tropism for squamous epithelium and therefore contributes to the development of many benign, potentially malignant, and malignant epithelial lesions. The benign HPV-related lesions of the oral cavity comprise verruca vulgaris, squamous papilloma, condyloma acuminatum and multifocal epithelial hyperplasia. Oral squamous papilloma is most common in people of various ages.

**Purpose:** To determine the structure, clinical features and morphological signs of oral squamous papilloma in patients of different sex and age.

**Materials and methods.** For the period of 2020-2023, 18 people with oral papilloma (papillomatosis) aged 15 to 70 years were examined. In 12 patients, papilloma was removed by conventional surgery, in 6 patients – using a high power diode laser. Pathohistological evaluation of excisional biopsy and identification/genotyping of HPV DNA by REAL TIME PCR was carried out.

**Results.** Squamous papilloma dominates in the structure of HPV-related benign oral lesions (88.8%). Among patients with papilloma, the majority are women (72.2%) with an average age of 29.3±4.0 years. The average age of men with papilloma is 52.2±5.8 years. By localization in the oral cavity, papillomas are most often found on the gingiva (43.75%), as well as on the tongue (25%), on the soft palate (18.75%), on the mucous membrane of the upper lip (6.25%) and cheek (6.25%). The average papilloma size by diameter was 0.71±0.06 cm.

Pathomorphological confirmation of the impact of HPV on the development of oral squamous papilloma, namely the presence of koilocytes, was obtained in 31.3% of excision biopsies. Hyperkeratosis of the covering epithelium was found in 5 patients (27.7%), and this condition is defined as «keratopapilloma». In 6 women (33.3%), the presence of various types of HPV was detected by PCR, including high oncogenic risk (HPV-16, 18, 66, 68).

**Conclusion.** Oral squamous papilloma, associated with high oncogenic risk HPV, as well as keratopapilloma in heavy smokers, should be considered a precancerous disease of the oral mucosa with a high risk of malignancy.

**Key words:** human papillomavirus, papillomavirus infection, oral squamous papilloma, keratopapilloma, laboratory diagnostics, oral mucosa, risk of malignancy

*Чумакова Юлія Геннадіївна* – доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної стоматології, Міжнародний гуманітарний університет, м. Одеса, Україна. Адреса: 65009, м. Одеса, вул. Фонтанська дорога, 33.  
E-mail: [yuliyapar@gmail.com](mailto:yuliyapar@gmail.com)

*Чернець Вікторія Сергіївна* – аспірантка кафедри загальної стоматології, Міжнародний гуманітарний університет, м. Одеса.

*Бабов Євген Дмитрович* – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної стоматології, Міжнародний гуманітарний університет, м. Одеса.

*Пейча Аліна Миколаївна* – аспірантка кафедри загальної стоматології, Міжнародний гуманітарний університет, м. Одеса.

Стаття: надійшла до редакції 15.03.2024р.-прийнята до друку 09.04.2024р.