

Проблема папилломавирусной инфекции в гинекологии

(обзор литературы)

Т.В. Супрунова

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

В статье приведены данные об этиологии и патогенезе, клинических разновидностях проявлений папилломавирусной инфекции, современных подходах к диагностике и лечению в практике акушера-гинеколога. Особое внимание уделено обзору противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, комплексному методу лечения генитальной папилломавирусной инфекции, основанному на методах иммунотропной и противовирусной терапии в сочетании с локальной деструкцией новообразований.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, клиника, диагностика, современные подходы к лечению, противовирусные и иммуномодулирующие препараты.

Актуальность проблемы вирусных инфекций, передающихся половым путем

Неуклонный рост инфекций, передающихся половым путем (ИППП), привлекает к себе внимание врачей различных специальностей, в том числе и акушеров-гинекологов. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется более 300 млн больных ИППП, при этом отмечается тенденция к росту числа случаев ИППП, не относящихся к категории так называемых классических венерических болезней, таких как сифилис и гонорея [11, 19, 36]. На одно из первых мест выходят инфекции вирусной этиологии [2, 3, 5, 11–13, 19, 22, 29, 31]. Рост числа вирусных заболеваний – индикатор глобального ухудшения иммунного статуса населения. С каждым годом статистика данных болезней неуклонно ухудшается. И это несмотря на, казалось бы, фундаментальные открытия и достижения современной медицины и микробиологии [11]. По данным литературы [11], инфицирование вирусом простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусом (ЦМВ) и папилломавирусом по сравнению с 1992 г. возросло более чем в 5 раз.

Мы остановимся более подробно на проблеме папилломавирусной инфекции в гинекологической практике как одной из наиболее распространенных причин заболеваний, передающихся половым путем.

Генитальная папилломавирусная инфекция (ПВИ)

В последнее десятилетие во всем мире (в том числе и в Украине) отмечается заметный рост ПВИ [2, 3, 37]. Только в США этой инфекцией поражено около 20 млн человек, а ежегодно заражается 5,5 млн [74]. По данным исследователей [13], уровень ПВИ генитальной локализации, этиологическим фактором которой является вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого риска онкогенности, составляет 15,8% из всех больных с ИППП.

Чрезвычайная опасность и важная социальная значимость этой инфекции обусловлена ее этиологической ролью в развитии практически всех случаев рака шейки матки [19, 36, 45]. Ежегодно в мире, в основном в развивающихся странах, около 250 000 женщин умирают от рака шейки матки. Папилломавирусы – единственная группа вирусов, для которых доказано, что они индуцируют образование опухолей у человека в естественных условиях. По литературным данным [5, 12, 13, 19, 22, 31, 45, 49, 50, 51], в 95% случаев плоскоклеточного рака шейки матки определяется ДНК ВПЧ. Развитие заболевания медленное, оно выявляется через десятилетия от момента инфицирования ВПЧ.

Кроме этого, в настоящее время доказано, что ВПЧ является онкогенным вирусом, связанным не только с цервикальным и аногенитальным раком, но и с плоскоклеточным раком верхних дыхательных путей (гортани), предстательной железы, а также кожи (особенно на фоне иммуносупрессии) [12, 41, 78, 81].

К числу проблем практической гинекологии относятся своевременная диагностика, обследование и тщательный отбор больных с повышенным риском возникновения цервикального рака, проведение контроля их состояния, а также адекватное лечение заболеваний, обусловленных ВПЧ [24, 25, 10, 32]. По литературным данным [19, 22, 25, 34, 37, 38], проведение полноценного комплексного лечения с активным курсом противовирусной терапии позволяет качественно улучшать ее результаты.

Эпидемиология

Урогенитальная ПВИ с одинаковой частотой поражает как мужчин, так и женщин [49].

В литературе имеются данные, что через 1,5–3 года от начала половой жизни 70–80% женщин заражены ВПЧ [29, 30]. Некоторые авторы [9, 37] указывают, что почти 8% здорового населения выделяют с мочой вирус папилломы человека 16-го типа, а среди женщин – пациенток гинекологических клиник этот показатель достигает 49%; при нормальной цитологии у 30% женщин выявляется ВПЧ [29, 30].

Патология шейки матки, ассоциированная с ВПЧ, – сексуально-трансмиссивная болезнь с тенденцией роста заболеваемости среди молодых женщин [29, 30]. Так, среди 15–25-летних сексуально активных пациенток у 60–70% и у 30% женщин репродуктивного возраста определяется ВПЧ [29, 30]. По данным исследователей [41], пик частоты ПВИ гениталий приходится на 18–25 лет – возраст наивысшей половой активности. После 30 лет ее распространенность снижается, но существенно возрастает частота дисплазии и рака шейки матки, причем пик частоты выявления последнего приходится на 45 лет [41].

Папилломавирус человека (HPV – Human Papillomavirus)

– вирус из рода папилломавирусов, семейства паповавирусов. Является ДНК-содержащим вирусом без внешней оболочки [7, 41]. В отличие от других возбудителей, вызывающих генитальные инфекции, папилломавирусы являются опухолеродными и приводят к изменению характера роста тканей, вызывая образование доброкачественных и злокачественных опухолей [13, 19, 21, 37]. В середине семидесятых годов XX в. Харальд цур Хаузен обнаружил, что женщины, страдающие раком шейки матки, в 100% случаев заражены ВПЧ, а в октябре 2008 г. Нобелевским комитетом ученый был удостоен Нобелевской премии «за открытие вирусов папилломы человека, вызывающих рак шейки матки» («for his discovery of human papilloma viruses causing cervical cancer»).

Разновидности вируса. В настоящее время известно уже более 100 типов (штаммов) папилломавируса и эта цифра не окончательна [68].

Пути инфицирования

Папилломавирусы являются антропонозными возбудителями, т.е. передача их возможна только от человека к человеку. Существует несколько путей заражения ВПЧ.

1. *Половой путь* является основным способом передачи ПВИ, что было доказано в 1954 г.

Имеет значение сексуальная активность. Так, ПВИ встречается преимущественно у лиц сексуально активного возраста с частой сменой половых партнеров [49, 65]. Оказывают влияние количество сексуальных партнеров и частота анальных актов, которые вызывают снижение местного иммунитета, уменьшая количество и нарушая функцию клеток Лангерганса [49, 59]. По данным авторов [2, 3, 32, 41], существует тенденция увеличения риска заражения ВПЧ на 4–5% с каждым новым половым партнером.

Риск инфицирования зависит от характера сексуального поведения [49]. На развитие и течение урогенитальной ПВИ оказывает влияние сексуальная ориентация. Так, у гомосексуалистов передача инфекции отмечается в 5–10 раз чаще, чем у гетеросексуалов, и нередко ассоциируется с развитием анальных карцином [2, 49].

При половом пути заражения, включая орально-генитальные контакты и анальный секс, ПВИ чаще всего приводит к развитию аногенитальных бородавок [13, 41], классической формой которых являются остроконечные кондиломы [49], а также к развитию дисплазии эпителия шейки матки, рака половых органов (шейки матки, вульвы, влагалища, полового члена), папилломатозов гортани, трахеи, бронхов и языка [2, 32, 41, 49].

2. *Контактно-бытовой путь* заражения (бородавки) при условии микроповреждений кожи [2, 3, 32].

3. *При прохождении новорожденных через инфицированные родовые пути* возможна аспирация цервикального и вагинального отделяемого, что является причиной возникновения ларингеального папилломатоза у новорожденных и респираторного папилломатоза у детей младшего возраста (с поражением гортани, трахеи и бронхов), аногенитальных бородавок у младенцев [2, 41, 49].

4. *При медицинских исследованиях* [2, 3, 32].

5. Ряд авторов [2, 3] указывают и на возможность *гематогенного пути* распространения инфекции – возможность аутоинкуляции ПВИ из других участков.

Инкубационный период

По литературным данным [3, 19, 52, 53], к числу важных в эпидемиологическом отношении особенностей ПВИ относится длительность инкубационного периода (от нескольких месяцев до нескольких лет), что существенно затрудняет ее диагностику и лечение.

Большая часть острых инфекций, вызванных ВПЧ, заканчивается спонтанной элиминацией вируса, при этом имеет значение иммунитет человека [2, 5, 9, 14, 15].

Считается, что с момента инфицирования до появления вирус-индуцированных неоплазий шейки матки проходит 5–10 лет. Переход дисплазии в рак *in situ* длится 3–8 лет и наблюдается почти у 30% больных с дисплазиями. Рак *in situ* без лечения переходит в инвазивный рак в 36% случаев через 3,8–5,7 года [51].

Человек может одновременно заразиться несколькими типами папилломавирусов. Под влиянием различных факторов происходит активация вируса, его усиленное размножение, и болезнь переходит в стадию клинических проявлений.

Патогенез ПВИ

Этапы инфекционного процесса, обусловленного ВПЧ [49]:

1. Первичное инфицирование (внедрение в слизистые оболочки или кожу гениталий).
2. Персистенция вирусного генома и продукция вирусных частиц.
3. Интеграция вирусной ДНК в геном поврежденной клетки.
4. Индуцирование мутаций клеточной ДНК.
5. Нестабильность клеточного генома.

6. Селекция клона клеток с мутацией ДНК (с встроенной вирусной ДНК).

7. Активное размножение измененного клона клеток и опухолевый рост.

Обращаем внимание на то, что в зараженной клетке вирус существует в двух формах – эписомальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной формой, и интрасомальной – интегрированной (встраиваясь в геном клетки), которую определяют как злокачественную форму паразитирования вируса.

Следовательно, можно выделить несколько стадий клинического течения ПВИ:

- **персистенция** ВПЧ в организме (или латентное течение) – вирус существует в эписомальной форме, не вызывая патологических изменений в клетках, клинических проявлений нет, определить его существование возможно только методом ПЦР.

При попадании в клетку многие вирусы могут сохраняться в латентном состоянии на протяжении длительного времени – это латентная вирусная инфекция. Однако в любое время латентная инфекция может активизироваться (реактивация). ВПЧ инфицирует пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпителия через механические, бактериальные и другие микроповреждения, репродукция вирусов происходит только после превращения зараженных клеток в кератиноциты [49]. На шейке матки наиболее поражаемым участком является зона перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический:

- **папилломы** – вирус существует в эписомальной форме, однако происходит усиленное размножение клеток базального слоя, что приводит к появлению разрастаний, которые клинически определяются как бородавки или папилломы на коже лица, конечностей, половых органов. Можно расценивать это как защитную реакцию организма, который пытается локализовать размножение вируса путем создания своеобразного «саркофага» из ороговевающих клеток. Вирус определяется методом ПЦР, ИФА, при гистологии – явления гиперкератоза;

- **дисплазия (неоплазия)** – вирус существует в интегрированной форме, при этом происходит изменения в структуре клетки, получившие название койлоцитоз. Он возникает в поверхностных слоях эпителия, при этом ядро принимает неправильную форму и становится гиперхромным, в цитоплазме появляются вакуоли. Поражения локализуются в так называемой переходной зоне трансформации шейки матки. Выявляется при гистологическом (цитологическом) исследовании и при кольпоскопии;

- **карцинома** – вирус существует в интегрированной форме, при этом появляются измененные «атипичные» клетки, свидетельствующие о злокачественности процесса (инвазивная опухоль). Наиболее частая локализация – шейка матки (хотя возможны процессы озлокачествления на любом участке кожи и слизистой оболочки, инфицированном вирусом). Выявляется при кольпоскопии и гистологическом (цитологическом) исследовании.

Ключевым моментом в развитии ВПЧ-ассоциированного рака является синтез онкобелков (E2, E5, E6, E7) вирусами папилломы. Необходимо также отметить, что в развитии онкогенной трансформации помимо ВПЧ определенную роль играет и целый ряд сопутствующих факторов, на которых мы остановимся ниже.

Роль иммунной системы

Иммунный ответ хозяина играет важную роль в предотвращении клинической манифестации ПВИ. Исследованиями последнего десятилетия установлено, что ключевым моментом в развитии любых вирусных заболеваний является иммунодефицит, к развитию которого могут приводить ухудшение экологической обстановки, повышение ритма жизни, хронические стрессы, наркомания, алкоголизм, нерациональ-

ное назначение лекарственных препаратов. Авторы [11] указывают на то, что при хронических вирусных инфекциях может формироваться пожизненная иммуносупрессия с нарушениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета [1, 17, 26, 27, 33, 49]. Клеточный иммунитет, особенно Т-клеточная иммунная система, играет основную роль как в персистенции очагов ПВИ, так и в их спонтанном регрессе, который наблюдается в 90% случаев и может наступить через 6–8 мес после начала заболевания. Острое течение ПВИ сопровождается увеличением содержания интерферонов, а способность лейкоцитов продуцировать интерфероны – снижается [1, 17, 18]. Авторы [1, 17, 18, 26, 27] отмечают, что при персистирующей вирусной инфекции снижена не только системная (более чем в 2 раза), но и локальная продукция интерферона, что подтверждает признание необходимости сочетания этиотропного лечения этих заболеваний с коррекцией ассоциированных с ними иммунных дефектов. Выраженная спонтанная индукция интерферонов на фоне персистирующей инфекции может наблюдаться при дополнительном первичном инфицировании другими возбудителями (хламидии и т.д.).

Кроме этого, при ПВИ [31, 32, 41, 77, 84] обнаружены нарушения гуморального звена иммунитета: снижение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), количества клеток Лангерганса в очагах цервикальной интраэпителиальной неоплазии и иммунного ответа цервикальных лимфоцитов. При ПВИ снижена функциональная активность натуральных киллеров, уровень основных сывороточных иммуноглобулинов. Содержание циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови увеличено, что коррелирует с распространенностью и тяжестью процесса.

Другие ко-факторы развития ПВИ

По литературным данным [19, 32, 41, 53], к факторам патогенеза ПВИ кроме ВПЧ относят генетические, эндокринные и инфекционные воздействия, приводящие к нейтрализации активности опухолевых супрессорных генов.

Литературные данные [4, 19] указывают на существенные качественные и количественные изменения вагинальной микрофлоры у женщин с ПВИ: снижение числа облигатных микроорганизмов – лакто- и бифидумбактерий, что является важным, исходя из защитной роли молочнокислых бактерий в отношении развития новообразований; увеличение уровня условно-патогенной микрофлоры (энтеробактерий, энтерококков, стафилококков, бактероидов, клостридий, пептострептококков) у больных с интраэпителиальной неоплазией. По данным исследователей [4], при ПВИ у 41,6% женщин выявляется грибковая инфекция (грибы рода *Candida*), а также кольпит, вызванный *Gardnerella vaginalis*. Манифестация условно-патогенной инфекции способствует беременности, сопровождающаяся системными изменениями иммунорегуляции и, в частности, ингибированием Th1-звена иммунитета.

В последние годы все большее значение приобретают смешанные (микст-) инфекции, при которых часто наблюдается симбиоз инфекционных агентов [11], что существенно ухудшает течение и прогноз заболевания [19, 41, 49]. По данным авторов [4, 53], сочетание ПВИ с другими ИППП определяется в 90,6%, наиболее часто с хламидиозом и генитальным герпесом (24,2%). Сочетание ВПЧ с вирусом простого герпеса 2-го типа и/или цитомегаловирусом создает условия для потенцирования высокого риска развития инвазивного цервикального рака. Наличие гонореи в анамнезе связано с повышением риска неопластических изменений в области вульвы. Трихомонады усиливают диспластические изменения слизистой оболочки при хроническом кольпите; хламидии способствуют перерождению тканей в области шейки матки. Согласно клиническим данным [41], ПВИ у мужчин и женщин протекает на фоне таких воспалительных заболеваний органов малого таза, как уретрит (89,1%), простатит (58,6%), баланопостит (15,2%), эпиди-

митит (6,5%), эндоцервицит (95%), кольпит (90%), уретрит (52,5%), эрозии шейки матки (35%). По данным авторов [46], возникновению дисплазии шейки матки у женщин репродуктивного возраста предшествуют перенесенные воспалительные процессы матки и придатков на фоне нарушения менструальной функции. Травма шейки матки (во время родов, абортов, грубых лечебных манипуляций) приводит к изменениям кровоснабжения, иннервации и трофики органа, что способствует нарушению регенерации и пролиферации эпителия шейки матки.

Среди других факторов можно выделить длительное применение комбинированных оральных контрацептивов, недостаточное содержание в пищевом рационе витаминов А и С и др. Кроме того, важную роль в этиологии и патогенезе дисплазии шейки матки играют эндогенные факторы: гормональные и метаболические нарушения.

Возможно, что перечисленные агенты могут играть роль инициирующих факторов, взаимодействующих с ВПЧ [4, 49, 57].

Прогноз исхода заболевания зависит от типа ВПЧ, сопутствующих заболеваний (включая ИППП), состояния иммунной системы или других ко-факторов, осложняющих течение заболевания.

Клинические проявления ПВИ

Типы папилломавирусов и их клинические проявления (табл. 1).

Условно все известные ПВЧ можно разделить на три основные группы:

- неонкогенные (HPV – 1, 2, 3, 5),
- онкогенные низкого онкогенного риска (в основном HPV – 6, 11, 42, 43, 44),
- онкогенные высокого онкогенного риска (HPV – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68).

В гинекологической практике имеют значение ВПЧ низкого и особенно высокого онкогенного риска.

По клиническому течению вирусные инфекции бывают:

- острые;
- хронические;
- латентные (скрытые);
- медленные.

Для ПВИ характерно скрытое (латентное), а также хроническое рецидивирующее течение, однако возможен и самопроизвольный регресс. При этом спонтанной инволюции подвержены недавно появившиеся элементы ПВИ, и, наоборот, длительная персистенция ВПЧ в тканях может приводить к диспластическим процессам и малигнизации. Женщина, имеющая при повторном тестировании положительный результат к одному и тому же типу ВПЧ, с высокой вероятностью страдает персистирующей ВПЧ-инфекцией и относится к группе высокого риска развития предраковых интраэпителиальных изменений шейки матки. Персистенция инфекции, а не вирус, определяет риск развития рака.

Манифестация урогенитальной ПВИ может произойти после смены полового партнера, что приводит к активации вирусов, персистирующих в эпителии мочевого тракта больных [49].

Формы ВПЧ-инфекции [29, 30, 38]:

Клиническая – остроконечные кондиломы шейки матки и влагалища, плоские кондиломы, сливные образования (обширные разрастания) – кондиломатоз.

Субклиническая – асимптомные интраэпителиальные неоплазии. Часто субклинические формы проявления ПВИ протекают на фоне гинекологических заболеваний, таких как вульвовагинит (9,6%), эндоцервицит (76,1%), псевдоэрозия шейки матки (14,3%) [22].

Латентная – отсутствие морфологических или гистологических отклонений, но выявлен ВПЧ.

Поражения женских половых органов, вызываемые различными типами ВПЧ

Тип ВПЧ	Ассоциированные поражения
6	Остроконечные кондиломы, дисплазия эпителия шейки матки, вульвы, папилломатоз гортани
10	Плоские бородавки, редко остроконечные кондиломы
11	Остроконечные кондиломы, дисплазия эпителия шейки матки, вульвы
16	Дисплазия эпителия шейки матки, влагиалища, вульвы, полового члена, злокачественные новообразования половых органов, бовеноидный папулез, редко злокачественные новообразования полости рта
18	Дисплазия эпителия шейки матки, злокачественные новообразования половых органов
30	Злокачественные новообразования гортани, дисплазия эпителия шейки матки
31, 33	Дисплазия эпителия шейки матки, реже рак шейки матки
35, 58	Дисплазия эпителия шейки матки, реже злокачественные новообразования шейки матки
39, 40	Дисплазия эпителия шейки матки, полового члена
41	Дисплазия эпителия шейки матки, полового члена
42, 44, 45	Дисплазия эпителия шейки матки, остроконечные кондиломы
43	Дисплазия эпителия шейки матки
51, 52	Дисплазия эпителия шейки матки, злокачественные новообразования эпителия шейки матки
53	Обнаруживается в эпителиальных тканях органов урогенитального тракта, не ассоциируется с какими-либо патологическими изменениями
54	Остроконечные кандиломы
56	Дисплазия эпителия шейки матки, злокачественные новообразования
57	Папулезные изменения полости рта, дисплазия эпителия шейки матки
59	Дисплазия эпителия вульвы

Как видно из данных табл. 1, клинические особенности, течение ПВИ во многом зависят от типа ДНК ВПЧ в каждом конкретном случае. Разные типы ВПЧ вызывают отличные друг от друга заболевания.

ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 41, 42-го генотипов чаще поражают аногенитальную область, причем у одного больного может быть несколько типов ВПЧ одновременно и они могут быть ассоциированы с другими ИППП [20, 36, 40]. По литературным данным [37], от 8 до 14% случаев заболевания связано более чем с одним типом ВПЧ.

Почти 90% аногенитальных бородавок вызываются вирусами 6 и 11-го типов [4, 13, 37]. По наблюдениям авторов [23, 64, 37], у 60% женщин с бородавками аногенитальной области встречается сопутствующая цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН) в субклинической форме.

У женщин в 90% случаев обнаруживаются высокоонкогенные типы ВПЧ – 16, 18, 31, 33, 45-й [29, 30, 38]. Является доказанным, что проникновение ВПЧ 16 и 18-го типов в цервикальную переходную зону способствует развитию карциномы шейки матки (табл. 2) [37, 49, 54, 64, 66, 74, 75, 82]. В 41–54% случаев 16-й тип приводит к развитию рака шейки матки [49], в совокупности серотипы 16, 18-й обуславливают от 71 до 93% случаев цервикального рака в мире [49]. При этом ВПЧ 16-го типа наиболее часто встречается в ткани плоскоклеточного рака шейки матки, а 18-го типа – в ткани железистого рака – аденокарциномы – формы рака с очень плохим прогнозом [49]. Кроме этого, с онкогенными типами ВПЧ-16 и 18 предположительно связаны болезнь Бовена и анальные карциномы [31, 37, 55, 72, 76].

Онкогенные папилломавирусы низкого онкогенного риска. При определенных условиях (достаточно редко) возможно озлокачествление вызванного ими процесса.

Клинически выделяют 4 типа генитальных бородавок.

1. Остроконечные кондиломы (вызываются ВПЧ-6, 11) – наиболее частая разновидность генитальных бородавок и самое

частое проявление ПВИ человека. Путь передачи – преимущественно половой. Остроконечные кондиломы представляют собой мягкие сосочковидные (папилломатозные) фиброэпителиальные разрастания розово-красного цвета на тонкой ножке, тестоватой консистенции, имеющие дольчатое строение, по форме напоминающие петушинный гребень или цветную капусту, часто с мацерированной поверхностью. На слизистых оболочках они более плоские.

Частой локализацией кондилом у женщин являются большие и малые половые губы, анус и перианальная область, преддверие влагалища, вульва, реже – влагалище и наружное отверстие уретры [2, 3, 32, 41, 49]. У мужчин кондиломы локализуются, как правило, на слизистой оболочке головки полового члена, венечной борозды, наружного отверстия уретры, внутреннего листка крайней плоти, реже – на ороговевшем эпителии паха, промежности, перианальной области [21].

Встречаются еще несколько разновидностей остроконечных кондилом:

- кератотические бородавки (вызываются ВПЧ-6) – папулы, имеющие роговой вид, часто напоминают цветную капусту или себорейный кератоз, имеющие плотную поверхность на вершине и тонкую ножку; обычно располагаются на сухой коже (чаще на коже лобка, на стволе полового члена, мошонке, наружном листке крайней плоти [49], половых губах, паховых складках).

- папулезные бородавки – куполообразные папулы диаметром от 1 до 4 мм с гладкой поверхностью (менее роговой, чем кератотические), имеющие цвет сырого мяса, располагаются на коже, покрытой полностью ороговевшим эпителием.

- гигантская кондилома Бушке–Левенштейна (вызывается ВПЧ-6, 11) – выраженные участки инфильтрированной кожи или слизистой оболочки с сосочковидной или в виде отдельных долек поверхностью. Нередко из гигантских кондилом появляется сукровичное отделяемое с резким неприятным запахом.

Таблица 2

Ассоциации генотипов ВПЧ и процент малигнизации на шейке матки при вирусоносительстве

Ассоциации генотипов ВПЧ	Процент малигнизации
16 + 18 + 45	73,3% – карцинома шейки матки
16 + 18 + 45 + 31	76,9% – карцинома шейки матки
16 + 18 + 45 + 31 + 33	80,3% – карцинома шейки матки
16 + 18 + 45	89,7% – аденокарцинома
16 + 18 + 45 + 59	92,7% – аденокарцинома
16 + 18 + 45 + 59 + 33	94,1% – аденокарцинома

Развиваются у больных со сниженным клеточным иммунитетом или во время беременности. У женщин часто локализируются в области половых губ, вульвы и ануса, а так же на шейке матки, у мужчин – в перианальной области (нередко связаны с гомосексуальными контактами), реже – на коже лобка у основания ствола полового члена [21, 49].

Самыми частыми жалобами у мужчин и женщин с генитальными бородавками являются зуд (9%) и жжение (11%) в области гениталий, а также дискомфорт (80%).

Без лечения генитальные бородавки могут спонтанно инволюционировать (в 90% случаев), длительно персистировать или увеличиваться в размере и количестве, трансформируясь в рак (в 10% случаев). Редко спонтанной инволюции подвергаются более длительно существующие очаги поражений. Отсутствие спонтанной инволюции генитальных бородавок также может быть связано с повторным инфицированием новыми типами ВПЧ. Реинфекция же одним и тем же типом ВПЧ встречается не часто, возможно, благодаря приобретенному иммунитету.

2. Эндоуретральные кондиломы (вызываются ВПЧ-6, 11) локализируются в уретре, часто сочетаются с обычными кондиломами. В основном встречаются у мужчин. При выраженном процессе – затрудненное мочеиспускание и явления хронического уретрита. Эндоуретральные кондиломы у женщин в области наружного отверстия уретры сопровождаются болезненным мочеиспусканием и жжением в уретре, а при локализации в пришеечной части мочевого пузыря они являются причиной цисталгии и императивных позывов к мочеиспусканию [20, 49].

3. Кондиломы шейки матки часто сочетаются с генитальными кондиломами, выявляются при осмотре шейки матки и (или) кольпоскопии. Могут встречаться несколько клинических вариантов [49]:

эндофитные – плоские (интраэпителиальные) кондиломы (вызываются ВПЧ-10, 16) располагаются в толще эпителия, представлены белесоватыми пятнами или едва возвышающимися над уровнем эпидермиса плоскими узелками. У мужчин выявляются на коже головки полового члена, внутреннем листке крайней плоти, у женщин – на вульве и шейке матки [49]. На шейке матки плоские кондиломы не обнаруживаются невооруженным глазом, определяются при кольпоскопии и гистологическом исследовании шейки матки [3, 47, 49, 53]. Часто сочетаются с дисплазией разной степени тяжести. Возможно потенцирование цервикальной интраэпителиальной неоплазии и развитие карциномы *in situ*, приводящей к инвазивному росту. Озлокачествление плоских кондилом с атипией до интраэпителиального рака развивается у 4–10% женщин в течение 2 лет.

экзофитные (остроконечные) кондиломы не отличаются от аногенитальных бородавок, с периферическим ростом и образованием значительных по площади элементов, нередко захватывают всю поверхность шейки матки. Эти элементы хорошо видны при обычном вагинальном осмотре с помощью гинекологического зеркала, часто отмечаются при интраэпителиальной дисплазии легкой и умеренной степени.

4. Бородавчатая эпидермодисплазия. Проявляется множественными полиморфными плоскими папулами розового, красного цвета с умеренно бородавчатой поверхностью. Обычно возникает в юношеском возрасте. Считается, что предрасполагающим фактором является наследственность. Различают две группы эпидермодисплазии:

- с высоким онкогенным риском (ВПЧ-5, 8, 47). Вызывает более чем в 90% рак кожи.

- с низким онкогенным риском (ВПЧ-14, 20, 21, 25). Вызывает доброкачественные поражения кожи.

5. Ларингеальный папилломатоз (вызывается ВПЧ-11). Заражение происходит обычно при родах, хотя не исключен и путь передачи при орально-генитальных контактах. Наиболее часто заболевают дети в возрасте до 5 лет и младенцы. Основные симптомы – осиплость голоса и затруднение глотания.

Онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска вызывают бовеноидный папулез и различные степени плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии шейки матки, а также рак шейки матки

1. Бовеноидный папулез (вызывается ВПЧ-16, реже 18, 31-35, 39, 42, 48, 51–54-м типами) и проявляется куполообразными и плоскими папулами и пятнами с гладкой, бархатистой поверхностью, цвет элементов в местах поражения слизистой оболочки коричневатый или оранжево-красный, серовато-белый, а поражения на коже имеют цвет от пепельно-серого до коричневатого-черного. Течение обычно доброкачественное, часто происходит самоизлечение, тенденция к инвазивному росту отмечается редко.

2. Неоплазии шейки матки. На одно из первых мест выходят ПВИ шейки матки, являющиеся предшественниками **цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН)** и затем рака шейки матки [11, 37]. Проблема ранней диагностики и лечения ЦИН и начальных форм рака шейки матки остается актуальной для Украины, потому что почти у 25% онкогинекологических больных рак шейки матки выявляют в запущенной форме.

Частота ЦИН (CIN) шейки матки составляет до 5%, а в структуре заболеваний шейки матки – 17–20%. Злокачественная трансформация многослойного плоского эпителия наблюдается почти у 30% больных с дисплазиями шейки матки. Поэтому современные диагностика и лечение ЦИН являются актуальными для профилактики и снижения частоты заболеваемости раком шейки матки. При этом максимальная заболеваемость наблюдается у женщин репродуктивного возраста.

Легкая неоплазия шейки матки (CIN-I) и ВПЧ-индуцированные морфологические изменения (койлоцитотическая атипия) – наиболее частая форма, которая не выявляется клинически, а только при кольпоскопии и (или) гистологическом исследовании. Часто сочетается с экзофитными и эндофитными кондиломами ВПЧ 6 и 11-го типов.

Умеренная неоплазия шейки матки (CINII) выявляется при кольпоскопии и цитологическом исследовании. Часто сочетается с экзофитными и эндофитными кондиломами.

Выраженная неоплазия или интраэпителиальный рак (*in situ*) (CINIII) выявляется при кольпоскопическом и цитологическом исследовании. Часто встречаются участки лейкоплакии и плоские (эндофитные) кондиломы.

При инфицировании ВПЧ преобладают диспластические процессы эпителия шейки матки средней и тяжелой степени.

Диагностика генитальной ПВИ

Прежде всего, врач должен обратить внимание на:

- 1) фоновые заболевания шейки матки (эрозии, эндоцервикоз, цервициты);
- 2) предраковые изменения шейки матки (дисплазии, лейко- и эритроплакии);
- 3) длительно персистирующие или не поддающиеся лечению остроконечные кондиломы.

Выявление типичных аногенитальных бородавок не вызывает затруднений, однако даже эта разновидность ПВИ требует типирования вируса для исключения развития последующего онкогенеза [49].

Влагалищная локализация ПВИ и типичные кондиломы на шейке матки требуют осмотра с помощью зеркала Куско и использования пробы с уксусной кислотой. При этом бородавки тушируются 3% раствором уксусной кислоты и через 1–2 мин белеют с образованием «жемчужной» поверхности [49].

Плоские бородавки шейки матки и цервикального канала определяются во время расширенной кольпоскопии [49]. Специфические кольпоскопические признаки ПВИ шейки матки считают наличие йодположительных пунктирий, мозаики после последовательной обработки эпителия 3% раствором уксусной кислоты и раствором Люголя (за счет его неравномерной импрегнации на белесоватой поверхности эпителия), ацетобелого эпителия, лейкоплакии, «жемчужной» поверхности после пробы с уксусной кислотой, атипической зоны трансформации [3, 47, 49].

Тактика предупреждения онкологических поражений, стимулируемых ВПЧ, – это проведение цитологического исследования с одновременным исследованием методом ПЦР пациентов, относящихся к группе риска.

Цитологическая картина (исследование мазков по Папаниколау – «Рар-мазки») цервикальной ПВИ высокоонкогенными штаммами отличается значительной вариабельностью: наблюдается поздний апоптоз (апоптозные тельца с интактной мембраной ядра, фрагментация ядра, выбухание фрагментов ядра), умеренный дискератоз, паракератоз в сочетании с гиперплазией базального слоя эпидермиса, койлоцитарная атипия. Однако эти исследования не представляют диагностической ценности при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях [3, 49].

Цитологическая диагностика должна быть в любом случае дополнена **проведением ПЦР**, что позволяет определить наличие **онкогенных типов ВПЧ**. Для выявления ПВИ чаще всего применяются молекулярно-генетические методы: неамплификационные (дот-блот, саузерн-блот гибридизация, гибридизация *in situ* на фильтре и ткани) и амплификационные (ПЦР и Hybrid Capture (НС)-анализ). Чаще всего типирование ВПЧ производится с помощью ПЦР, так как она позволяет с высокой чувствительностью обнаружить ДНК вируса и определить его тип [9, 32, 41, 49]. При сравнении эффективности методов цервикальной цитологии и ПЦР в обнаружении ПВИ установлено, что ПЦР является более чувствительным методом, чем цитологический. В большинстве случаев латентного протекания ПВИ цитологический метод вообще не приемлем. Методом ПЦР вирусы идентифицируются задолго до появления первых цитологических и, тем более, клинических признаков заболевания. По данным английских авторов, если принять ПЦР за «золотой стандарт», то чувствительность цитологического и гистологического исследований составляет 63 и 70%, а специфичность – 41 и 37% соответственно. Лишь с помощью ПЦР стало возможным проведение широкомасштабных скрининговых исследований, выявление групп риска, в частности рака шейки матки, и осуществление контроля над эффективностью лечения. Особенно перспективной представляется мультипраймерная модификация ПЦР, позволяющая за один анализ из одной пробы определять несколько типов ВПЧ.

В то же время ценность ВПЧ-типирования в клинической практике все еще не совсем ясна. Во всяком случае, положительные результаты не являются определяющими в предсказании исхода этой инфекции. Это связано с возможностью технических ошибок при выявлении ВПЧ. Даже не леченые папилломатозные элементы могут регрессировать спонтанно или длительно существовать как доброкачественные и в последующем прогрессировать в предраковые поражения и рак. Поэтому необхо-

димо тщательное наблюдение за пациентками с обнаруженными ВПЧ среднего и высокого риска онкогенности, поскольку клинические и гистологические признаки ПВИ развиваются через 1–8 мес после первоначальной экспозиции вируса.

Для использования в скрининге и мониторинге терапии тестирования на наличие ДНК ВПЧ и для уверенности в надежности результатов используемый тест должен отвечать ряду требований: выявление широкого спектра генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска (не менее 10 наиболее распространенных), не выделять низкоонкогенные типы ВПЧ, способные влиять на специфичность исследования.

Кроме того, важной задачей ВПЧ-теста является возможность определения вирусной нагрузки. При этом выявление вируса в количестве, не превышающем порогового, имеет малое клиническое значение, так как свидетельствует о высокой вероятности спонтанного излечения. При этом как положительные должны учитываться только те случаи вирусной нагрузки, которые превышают допустимый порог. В то же время при послеоперационном мониторинге введение порога неоправданно, поскольку выявление вируса даже с низкой нагрузкой может быть маркером рецидива [35].

Эндоскопия (ирригационная уретроскопия) – необходимая составляющая инструментального обследования мужчин и женщин для обнаружения эндоуретральных кондилом с возможной прицельной биопсией измененного участка слизистой оболочки для гистологического исследования [19–21, 49].

Применяется гистологический метод со взятием материала при диагностической биопсии или при удалении кондилом (например, с помощью радиоволновой хирургии) [49].

При обнаружении у пациентов ВПЧ необходимы:

1. Обследование полового партнера на ВПЧ методом ПЦР.
2. Обследование и лечение других ЗППП.
3. Лечение ПВИ и сопутствующих заболеваний.
4. Увеличение частоты профилактических осмотров и цитологических исследований.
5. Периодический многократный контроль элиминации обнаруженного вируса методом ПЦР.

Методы лечения ПВИ

Используемые методы лечения ПВИ можно разделить на несколько основных групп [2, 19, 49, 54, 61, 62]:

1. *Противовирусные и иммунокорректирующие препараты.*

Противовирусные препараты можно считать наиболее востребованными лекарственными средствами. Имеющийся опыт применения противовирусных препаратов свидетельствует об их клинической эффективности, что обуславливает актуальность создания новых препаратов данной фармакологической группы [11]. Разработка новых противовирусных препаратов – одно из самых динамичных направлений в современной фармакологии. Это связано с тем, что вирусные инфекции зачастую приводят к тяжелым соматическим системным осложнениям, являются пусковым механизмом аутоиммунных и, нередко, онкологических заболеваний. При этом очень важно, что они трудно излечиваются. В большинстве случаев полностью избавиться от вирусов организм вообще не может [11].

Сложность терапии вирусных инфекций сопряжена с такими факторами, как развитие резистентности вируса к лекарственным средствам, необходимость использования непростых схем комбинированной терапии, с выработкой вирусами в процессе эволюции механизмов снижения эффективности иммунного ответа хозяина и, наконец, с индивидуальной непереносимостью или тяжелыми побочными реакциями.

Современные противовирусные препараты по химическому составу, механизму действия, спектру активности и длительности клинического эффекта можно разделить на три основные группы – это химиопрепараты, интерфероны (ИФ) и их индукторы, иммуномодуляторы. Лекарственные средства первой группы, как правило, обладают специфической противовирус-

ной активностью, представители второй и третьей групп неспецифически защищают клетки организма от вирусной атаки [11].

Мы хотим охарактеризовать все существующие противовирусные препараты, провести анализ их эффективности и выделить из них препараты, применяемые при ПВИ.

Первым препаратом, предложенным в качестве специфического противовирусного средства, был тиосемикарбазон, вирулоцидное действие которого описал Г. Домагк в 1946 г., но его противовирусная активность не была достаточно эффективной. В дальнейшем было синтезировано еще несколько противовирусных препаратов, но все они действовали в основном на вирус гриппа.

Среди противовирусных препаратов наиболее распространенными на сегодняшний день являются **ациклические нуклеозиды: ацикловир и его производные** – валацикловир, вальтрекс, ганцикловир, фамцикловир, фоскарнет и др. Необходимо отметить, что наряду с высокой эффективностью ациклических нуклеозидов при частом их употреблении отмечается элемент привыкания, когда у вирусов формируется устойчивость к действию этих препаратов [11]. Препараты данной группы только подавляют рецидивы, не влияя на периоды ремиссии, что требует пожизненного применения ацикловиров и приводит к формированию резистентности [1].

Обращаем внимание, что ациклические нуклеозиды не эффективны в отношении ВПЧ. Имеются единичные данные литературы о том, что ацикловир и другие противовирусные средства могут применяться для лечения ПВИ, однако большинство исследований не подтверждают их эффективности при ПВИ.

В настоящее время акушеры-гинекологи для системной терапии ПВИ применяют производные инозина пранобекса (изопринозин и гропринозин), являющиеся иммуностимуляторами с противовирусным действием, в том числе и на ВПЧ.

Иммунокорректирующие препараты. При ПВИ, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вирусов, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью разных звеньев иммунной системы. Поэтому для повышения эффективности лечения в схемы терапии включают иммунокорректирующие препараты.

В рамках иммунокорректирующей терапии широко применяется **интерферонотерапия** [11], в том числе и в онкогинекологии. Для лечения дисплазии шейки матки интерфероны и их индукторы в схемах местного (внутриочагового) лечения и реткомбинантные интерфероны (лаферон, роферон-А, Интрон-А, альфарексин или в свечах виферон, генферон и др.) в схемах системного введения назначают в дозах от 1 млн до 4 млн в сутки. При остроконечных кондиломах их применяют системно или в виде внутриочаговых инъекций под основание генитальных бородавок. Интерфероны применяют также с целью предварительной терапии крупных очагов поражения для уменьшения их площади перед деструктивным методом, а также с целью профилактики рецидивов инфекции [75].

Интерфероны (ИФН) – это эндогенно вырабатываемые цитокины, обладающие противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием благодаря способности усиливать цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и стимулировать их способность уничтожать клетки с измененной антигенной структурой [11, 41].

Применение ИФН при лечении ВПЧ-ассоциированной патологии насчитывает более 30 лет. За это время накопилось большое количество литературных данных об эффективности данного вида терапии [49, 55, 62, 69, 73]. В то же время, результаты лечения ПВИ – противоречивы. В литературе встречаются данные, указывающие на малую эффективность местного применения ИФН [2, 49].

Однако с 2001 г. в литературе появляются данные о серьезных негативных явлениях, связанных с применением ИФН при

лечении ВПЧ. Так, длительное использование для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний препаратов ИФН- $\alpha 2$ более чем у 50% пролеченных пациентов не приводит к клиническому улучшению вследствие резистентности инфицированных клеток к ИФН. Оказалось, что это явление напрямую связано с уровнем синтеза онкобелка E7, который нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность ИФН- $\alpha 2$ за счет избирательного блокирования большинства генов, индуцируемых ИФН, существенно снижая эффективность ИФН-терапии. Причиной неудач терапии ПВИ препаратами ИФН является механизм ускользания ВПЧ от ИФН, определяемый онкобелком E7 [28, 31, 71]. Имеются неоспоримые данные, свидетельствующие в пользу того, что ИФН может ускорять переход из эпिसомальной в интрасомальную форму, тем самым стимулируя озлокачествление процесса [72]. Более того, низкие дозы ИФН не подавляют, а, наоборот, могут усиливать транскрипцию генов ВПЧ, в частности, по данным авторов [76], количество ВПЧ-16 и 31 увеличивалось практически в 6 раз.

Кроме того, к недостаткам лечения ИФН относится возможность рецидива заболевания, который служит показанием к проведению повторного курса лечения [78]. Парентеральное введение ИФН сопровождается выраженным гриппоподобным синдромом [16–18]. Необходимо отметить техническую трудность проведения местного обкалывания генитальных бородавок, а также выраженную болезненность проводимой процедуры [41, 43].

Патогенетические методы лечения ПВИ включают терапию **иммуностимуляторами** (иммуномакс), **индукторами интерферона** (невир, циклоферон, кагоцел), **иммуномодуляторами** (ликопид, Панавир, галавит), **прямыми противовирусными препаратами с иммуномодулирующими свойствами** (Панавир, протеклазид, аллокин-альфа и др.).

Наибольшей эффективности терапии инфекционных заболеваний следует ожидать от противовирусных препаратов, сочетающих этиотропный и иммуномодулирующий эффекты. Также весьма желательным свойством противовирусных препаратов должна быть поливалентность, поскольку их применение сопровождается появлением резистентных штаммов вирусов. Наряду с поиском новых противовирусных препаратов в ряду производных аминоадамантанов, модифицированных пиримидиновых и пуриновых оснований, фосфорорганических синтетических соединений, полианионов, интенсивный поиск идет среди соединений растительного происхождения [11].

Иммуноглобулины представляют собой специфические антитела к определенному вирусу. **Специфических иммуноглобулинов против папилломавируса нет.** При других вирусных заболеваниях терапия иммуноглобулинами не заменяет, а дополняет стандартную противовирусную терапию.

II. **Физические методы – деструктивные** методы лечения высыпаний (остроконечных кондилом) на половых органах и перинальной области и дисплазий шейки матки [41]:

- хирургическое удаление;
- электрокоагуляция – это распространенный метод лечения ПВИ, приводит к быстрому эффекту у 80–95% пациентов [49]. Удаление кондилом проводится за 1–2 процедуры. Осложнения электрокоагуляции – образование длительно незаживающих дефектов и рубцов на месте удаления и возможность стеноза в перинальной области. Рецидив ПВИ связан с активацией вируса в близлежащих тканях;
- лазерная деструкция – ее эффективность составляет 60–92,5%; значительный уровень рецидивирования объясняется наличием латентных вирусов в окружающей коже или слизистой оболочке. Длительное незаживление раны (до 3–4 нед) чревато присоединением вторичной инфекции; возможно заживление с образованием значительных рубцов [2, 49, 54, 65]. Этот метод показан при гигантских кондиломах и локализации типичных бородавок в перинальной области [18].

Электрокоагуляция, лазеро-радиоволновая хирургия требуют предварительной анестезии, а так же вакуум-экстракции для предотвращения выделения ДНК ВПЧ с дымом и возможности инфицирования верхних дыхательных путей медицинского персонала [49];

- криотерапия – эффект удается достигнуть у 69–100% больных, но рецидивы после лечения наступают у 10–45% пациентов [60, 49]. К недостаткам и осложнениям относятся выраженное местное воспаление с сильной болью, отеком, а у части больных – некроз ткани;

- радиоволновая хирургия – используют аппарат «Сургитрон» («Элман», США) [18, 21, 23];

- химическая цитодеструкция: азотная кислота, трихлоруксусная кислота, салицилово-резорциновый коллодий, солкодерм (уксусная + щавелевая + молочная + азотная кислота + ионы металлов) [2, 49]. Трихлоруксусная кислота вызывает образование локального коагуляционного некроза, при этом наблюдается побеление эпителия и местное воспаление с мокнутием и парестезиями. Повторяют аппликации 1 раз в неделю, на курс не более 6 процедур. Используется только для лечения кондилом аногенитальной области с эффектом у 30–40% больных и не рекомендуется для лечения после неудачных попыток с применением других методик. Воздействие ограничивается очагом поражения и не затрагивает латентную инфекцию, находящуюся в близлежащих тканях, что при ее активации приводит к клинической манифестации заболевания [2, 49]. Салицилово-резорциновый коллодий (лак), в состав которого для обеспечения противовоспалительного эффекта введен дерматол, наносится на папилломы в анально-генитальной области 1 раз в сутки. Состав оказывает выраженное деструктивное действие за счет высокой концентрации салициловой кислоты и резорцина. Эффективность составляет 70% при типичных кондиломах на наружных гениталиях. К недостаткам относятся местная воспалительная реакция, болевой эффект и заживление дефекта в течение 8–12 дней [49]. Кроме этого, не предотвращает реактивации латентной инфекции. Солкодерм – показаниями для его применения являются открытые участки кожи и слизистой оболочки аногенитальной области. Процент излеченности, как и при других химических деструктивных методах, невысок, в то же время нередки местные осложнения [2, 49].

Учитывая, что репликация ДНК ВПЧ происходит в клетках базального слоя эпидермиса, физическими методами очаг поражения трудно удалить полностью, т.к. ДНК ВПЧ может быть на расстоянии до 1 см от видимых границ опухоли. По данным литературы [49], большинство современных режимов лечения ЦИН базируется на деструкции пораженного эпителия. Обращаем внимание на то, что удаление кондилом, а также удаление измененного эпителия шейки матки при дисплазиях – это удаление следствия, но не причины (ВПЧ), следовательно, возможны рецидивы заболевания. По литературным данным [29, 30, 38], рецидивы дисплазии возникают через 2–3 года у 20% больных, которым проведено только деструктивное лечение без противовирусной терапии. При этом рецидивы тяжело поддаются лечению, а возможности проведения повторного хирургического вмешательства ограничены [29, 30, 38].

III. *Противоопухолевые средства – цитостатические и антимитотические препараты* (5-фторурацил, блеомицин, ретиноиды, подофиллин, подофиллотоксин). Суть их воздействия сводится к разрушению клеток за счет антипролиферативного действия или химической деструкции вне зависимости от того, инфицированы они ВПЧ или нет. Для них характерны частые побочные эффекты и высокий риск рецидивов.

Фторурацил применяется в виде 5% крема [49]. Наносится 1 раз в сутки в течение недели. Используется в лечении интравагинальных папиллом. У мужчин при наличии эндоуретральных кондилом вводится в уретру на ночь в течение 3–8 дней. Однако это воздействие возможно только в передней трети ви-

сочей части уретры, что ограничивает его использование при данной локализации. Излечение наступает у 85–90% больных. Побочные эффекты: местные воспалительные процессы с мокнутием, изъязвление и боль. К осложнениям также относятся стриктуры уретры, что ограничивает его использование [2, 49]. Противопоказан во время беременности из-за тератогенного эффекта.

Подофиллин – экстракт корней растения рода *Podophyllum* (смола). Препарат выбора для лечения неороговевающих папиллом препуциального мешка, головки полового члена, венечной бороздки и вульвы [49]. Не рекомендуется использование при вагинальных, цервикальных, внутриэпителиальных и уретральных кондиломах. Наносится на очаг поражения в виде 25% спиртового раствора однократно, через 3–4 ч смывается. Применяется 1–2 раза в неделю в течение 6 нед [2, 49, 56, 58]. За одну процедуру не должно наноситься более 0,5 мл раствора [2, 49]. Длительное его использование и превышение дозы приводят к токсическим явлениям – тошноте, рвоте, боли в животе, диарее, симптомам токсического поражения почек, миокарда, печени, ЦНС, костного мозга [49]. Препарат противопоказан во время беременности [2, 49].

Кондилин (подофилинотоксин) – очищенный экстракт вышеупомянутого растения в виде спиртового раствора. В Европе подофилинотоксин продается в форме раствора или крема, в США – в форме геля. Наиболее эффективен (26–87%) при лечении папиллом в области препуциального мешка, головки полового члена, венечной бороздки и вульвы. Не применяется в лечении влажных кондилом, на шейке матки и при эндоуретральной локализации, где может вызвать обширные химические ожоги. Наносится на очаг 2 раза в день в течение 3–5 дней, курс лечения повторяют через 1 нед. Количество циклов не должно превышать 5, не рекомендуется наносить на площадь поражения более 10 см². Суточная доза не больше 0,5 мл. Из побочных эффектов отмечают незначительное мокнутие и раздражение. Не рекомендуются длительные курсы (для предотвращения диспластических изменений) [2, 49]. Противопоказан во время беременности.

IV. *Фотодинамическая терапия* (с внутривенным или местным применением фотосенсибилизатора) – характеризуется разной эффективностью при высыпаниях, вызванных ВПЧ. Суть метода сводится к активации фотосенсибилизирующего вещества под действием света, в результате чего образуются активные формы кислорода. Последние приводят к разрушению тканей и активации иммунной системы. При дисплазии шейки матки, дисплазии вульвы, остроконечных кондиломах более предпочтительно местное применение фотосенсибилизирующего вещества. Однако клинические испытания [49] показали не очень высокую эффективность метода с использованием аминолевулиновой кислоты (фотосенсибилизирующего вещества для местного применения) при дисплазии шейки матки. При легкой дисплазии вульвы метод показал хорошие результаты, при тяжелой – приводил к частичному эффекту.

V. *Комбинация нескольких способов лечения.*

Например, применение ИФН в комбинации с другими методами лечения оказалось более эффективным, чем монотерапия ИФН или лазеротерапия [19, 49].

Современные подходы к лечению ПВИ

Определение роли ВПЧ в развитии генитальных бородавок и рака шейки матки дает четкую направленность применяемым лечебным мероприятиям. Игнорирование необходимости проведения противовирусной терапии объясняет высокую частоту рецидивирования остроконечных кондилом и дисплазии эпителия шейки матки, которая наблюдается после их удаления. Определенное внимание должно быть уделено лечению субклинической и латентно протекающей ПВИ.

Итак, на сегодняшний день наиболее клинически эффективное направление лечения ПВИ представляется комбини-

рованная терапия – сочетание деструктивных методов с противовирусной и иммуномодулирующей терапией [11, 41] и проведением контроля эффективности такого лечения. Первым этапом терапии, предшествующим деструкции новообразований, вызванных ВПЧ, должна быть иммунозаместительная и противовирусная терапия. Сразу после регенерации эпидермиса, во избежание рецидива, противовирусная терапия в сочетании с препаратами, активирующими собственные защитные системы организма, должна быть продолжена.

Решающее значение для предотвращения рецидива и приостановления процесса канцерогенеза имеет элиминация ВПЧ [63]. Так, рецидивы в 25–50% случаев наступают в течение первых 3 мес после лечения и чаще всего обусловлены реактивацией вируса [37]. Медикаментозная терапия должна быть направлена на элиминацию вируса из организма. Проведение полноценной противовирусной терапии как этап лечения дисплазии эпителия шейки матки значительно (в 5 раз!) снижает частоту рецидивов.

Кроме этого, в схемы терапии рекомендуется включать патогенетические средства (системная энзимотерапия, антиоксиданты, про- и пребиотики), которые способствуют более действенному применению используемых препаратов.

До настоящего времени в практическом здравоохранении для борьбы с ПВИ не было противовирусного препарата широкого спектра действия. Поиск и внедрение в клинику новых противовирусных препаратов является актуальным и перспективным направлением в создании эффективных методических подходов в терапии инфекций, вызванных ВПЧ [37].

По мнению авторов [37], перспективным считается применение препаратов, объединяющих противовирусную активность и имеющих способность к индукции эндогенных интерферонов. Также весьма желательным их свойством должна быть поливалентность, поскольку применение антивирусных химиопрепаратов сопровождается появлением резистентных штаммов вирусов [37, 49].

К таким препаратам относится ПАНАВИР. Это оригинальный российский широкого спектра антивирусного действия препарат для системной терапии, который сочетает в себе прямое противовирусное и иммуномодулирующее действие [11, 37, 49]. Препарат является результатом более чем десятилетних исследований ученых НИИ физико-химической медицины Российской АМН, он успешно апробирован во многих лечебно-профилактических учреждениях и научно-исследовательских институтах Российской Федерации [11]. Противовирусное действие Панавира доказано в отношении целого ряда ДНК- и РНК-содержащих вирусов (вируса простого герпеса 1 и 2-го типа, цитомегаловируса, гриппа А, В, аденовирусов, ВПЧ, вируса гепатита С), что свидетельствует о его поливалентности и эффективности в отношении различных семейств вирусов [11].

Активной субстанцией Панавира является растительный биологически активный полисахарид (GG-17), относящийся к классу гексозных гликозидов сложного строения: глюкоза (38,5%), галактоза (14,5%), рамноза (9%), манноза (2,5%), ксилоза (1,5%), уроновые кислоты (3,5%).

Механизм действия Панавира. Механизм действия препарата *in vivo* до конца не изучен (это относится и к большинству фармпрепаратов, в том числе к интерферонам и иммуноглобулинам, которые широко применяются в клинической практике десятки лет).

Противовирусное действие Панавира.

В доклинических исследованиях было показано:

- препарат обладает сродством к капсиду вируса и таким образом препятствует проникновению вируса в клетку;
- обладает способностью тормозить репликацию вирусов в инфицированных культурах клеток и приводит к существенно снижению активности вирусов;

- ингибирует синтез и сборку вирусных частиц внутри клетки и выход вирионов из клетки;
- обладает цитопротективным действием, защищая клетки от воздействия вирусов;
- повышает устойчивость и жизнеспособность инфицированных клеток.

Панавир действует на те этапы жизненного цикла вирусов, на которые не действуют нуклеозиды (ацикловир и его аналоги действуют в основном на этапе синтеза вирусной ДНК/РНК путем ингибирования некоторых ферментов, участвующих в этом процессе). Панавир действует на этапах адгезии, пенетрации, синтеза капсидных белков и сборки вирусных частиц, тем самым полностью ингибируя стадию сборки вирусных частиц.

Иммуномодулирующее действие Панавира. Доклинические и клинические данные свидетельствуют о воздействии Панавира как на гуморальное, так и на клеточное звено иммунной системы, при этом приводит к нормализации всех основных показателей иммунитета (иммуномодулирующее действие):

- на клеточное звено иммунитета – увеличивает содержание CD3, CD4, CD16, нормализует иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4/CD8), чем и оказывает иммуномодулирующее действие; в экспериментах *in vitro* выявлен митогенный эффект Панавира (митогенная активность в реакции бласттрансформации лимфоцитов) [11];

- на гуморальное звено иммунитета – действует как индуктор выработки альфа- и гамма-интерферонов.

Формы выпуска, используемые в гинекологии: 0,004% раствор для инфузий, суппозитории ректальные и гель для наружного применения.

1. Раствор для внутривенного введения, ампулы №5 – максимальная биодоступность, а значит и максимальная эффективность.

Действующее вещество: 0,004% раствор (200 мкг в одной ампуле действующего вещества). Вспомогательные вещества – 0,9% раствор натрия хлорида.

Панавир может назначаться как в качестве противовирусного, так и в качестве иммуномодулирующего средства. Применение Панавира при вирусных заболеваниях не требует дополнительного назначения иммуномодулятора.

Схема лечения ПВИ:

5 внутривенных инъекций 0,004% раствора Панавира по 5 мл по схеме: первые три с интервалом 48 ч, последние две – с интервалом 72 ч. Рекомендуется обязательное удаление новообразований.

Противопоказания:

- тяжелая патология почек и селезенки;
- индивидуальная непереносимость одного из компонентов препарата;

- применение во время беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Это связано с тем, что в период беременности иммунная система находится в супрессивном состоянии, а Панавир является иммуномодулятором, следовательно, активация иммунной системы может спровоцировать выкидыш;

- при необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание;
- не рекомендуется применять детям до 12 лет (клинические испытания не проводились).

Возможные реакции на введение:

- повышение температуры тела, как правило, не выше 37,5°C;
- при быстром введении препарата возможна головная боль.

2. Суппозитории ректальные № 5 – относятся, как и ампулы, к системной терапии.

Действующее вещество: 200 мкг в одном суппозитории действующего вещества.

Схема лечения ПВИ:

Препарат может назначаться как ректально, так и вагинально. Эта форма для тех, кто не приемлет по каким-либо причинам инъекции, курс из 10 свечей (по 1 свече на ночь) заменяет пять ампул. Схема введения аналогична ампулам.

3. Гель Панавир-Инлайт (спрей) 40 мл; Защитный гель, 3 г. Идентичны по составу, но различаются по форме выпуска: Инлайт – пластиковые тубы 40 мл, гель – алюминиевые тубы 3 г. Инлайт более удобен при обширных поражениях и при более длительном курсе лечения, гель – более удобен при небольших поражениях (например, генитальный герпес). Инлайт имеет 2 насадки: обычный распылитель, с помощью которого препарат удобно наносить на кожу и слизистые оболочки, и вагинальная насадка.

Действующее вещество: 0,002 г действующего вещества на 100 г.

Вспомогательные вещества: полиэтиленоксиды (высокомолекулярные спирты, являются эффективным ранозаживляющим средством), соли лантана (обладают противовоспалительным действием – в очаге воспаления действуют как стабилизаторы клеточных мембран, этот эффект сходен с действием кортикостероидов; кроме того, являются источником активных форм кислорода, что улучшает клеточный метаболизм и способствует ранозаживлению), другие вспомогательные вещества: глицерин, натрия гидроксид, вода очищенная.

Активная субстанция Панавира оказывает местное противовирусное и местное иммуномодулирующее действие, вспомогательные вещества, входящие в состав препарата, обеспечивают эффективное заживление ран.

Схема лечения ПВИ:

Местная противовирусная терапия: Панавир Инлайт наносится на наружные половые органы или слизистую оболочку влагалища (интравагинально) дважды в день до полной эпителизации. Курс лечения от 7 до 14 дней.

С целью этиотропного воздействия на ВПЧ рекомендуется проводить комбинированную терапию – системное (ампулы или суппозитории) и местное лечение (гель Инлайт).

Беременность и лактация. Безопасность применения Панавира в период беременности и лактации не изучена, поэтому он не должен применяться в периоды беременности и грудного вскармливания, за исключением случаев, когда с медицинской точки зрения потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Клинический опыт применения Панавира в лечении ПВИ.

Проведенные на сегодняшний день клинические исследования свидетельствуют о высокой эффективности (порядка 80–95%) Панавира в лечении больных урогенитальной ПВИ [6, 10, 11, 14, 25, 39, 42–44, 46]. Эффективность монотерапии при комплексном лечении Панавиром урогенитальной ПВИ составляет 78%, в сочетании с радиоволновой хирургией – от 93,7 до 97,4%. У 89,3% пациенток при комбинированном применении препарата Панавир и радиоволновой эксцизии или лазерной вапоризации наблюдалось отсутствие рецидивов CIN-1 – CIN-3 через 12 та 24 мес. Препарат успешно применяется в тех случаях, где обычные противовирусные средства не действуют, противопоказаны или действуют неудовлетворительно.

При генитальных кондиломах [11, 37] наблюдается уменьшение размеров и полное их исчезновение на коже наружных половых органов и слизистых оболочках урогенитального тракта. Ограниченные формы экзофитных кондилом уменьшались в размерах уже со 2–3-го дня лечения, и полностью исчезли у 79,1% больных к 12–14-му дню. По данным литературы [6, 10, 25, 39, 42–44, 46], при поражении ВПЧ шейки матки эффективность лечения зависит от степени распространенности патологического процесса: при дисплазии легкой степени – эффективность 100% при оценке кольпоскопической картины и элиминация вируса – в 90,5%; при средней степени – кольпоскопическая

эффективность 100%, а при ПЦР-тестировании – 71,1%; при тяжелой дисплазии – в 55,5% нормализация кольпоскопической картины и в 39,6% при определении ДНК вируса [25]. По литературным данным [6, 10, 11, 43, 44, 46], у абсолютного большинства (87%) пациенток с умеренной или тяжелой дисплазией шейки матки проведение лечения Панавиром приводит к уменьшению площади поражения, что уменьшает объем инструментального и хирургического влияния в последующем.

При применении Панавира в лечении ПВИ в среднем в 85% случаев наблюдается элиминация ВПЧ [49]. Так, по данным авторов [37], элиминация наступила в 66,5% случаев. Другие исследователи [11] приводят данные о прекращении вирусывыделения со слизистой оболочки цервикального канала у 91,7% пациенток с персистирующим течением латентной ПВИ шейки матки и у 90,5% пациенток с сочетанным поражением урогенитального тракта (аногенитальные бородавки + ВПЧ высокого онкогенного риска) при обследовании через 3, 6 и 12 мес после окончания терапии Панавиром [37].

По данным литературы [37], рецидивы заболевания в течение года могут наблюдаться у 4–9% больных, особенно при наличии распространенных форм заболевания и гигантских кондилом, что требует назначения повторного курса противовирусной терапии. При этом результаты исследования свидетельствуют об увеличении у этих пациентов межрецидивного периода в 3–4 раза [37].

Все изложенное выше характеризует Панавир как лекарственное средство, обладающее оригинальным фармакологическим спектром, в котором собственно противовирусные свойства в равной степени сочетаются с иммуномодулирующей активностью. Несомненными преимуществами препарата в ряду других противовирусных средств, применяемых в терапии ИППП, при наличии высокой терапевтической эффективности являются отсутствие выраженного побочного действия, хорошая переносимость, малая эффективная терапевтическая доза [11].

Применение препарата Панавир позволяет повысить эффективность лечения, добиться стойкой ремиссии ПВИ, прекращения вирусывыделения со слизистых оболочек мочеполовых органов и уменьшения числа местных деструктивных воздействий [37].

Анализируя литературные данные [41], можно рассматривать комплексную терапию с применением препарата Панавир в сочетании с методами локальной деструкции как метод выбора для лечения манифестных проявлений ПВИ урогенитального тракта, в том числе ВПЧ-ассоциированных генитальных неоплазий, и рекомендовать его широкое внедрение в практику гинекологов. Обращаем Ваше внимание, что применение в клинической практике новых эффективных противовирусных препаратов является перспективным как в терапии клинически выраженной формы ПВИ (ЦИН, кондилом), так и профилактике при бессимптомном носительстве ВПЧ.

Обобщая литературные данные, приводим рекомендованную тактику ведения пациенток с дисплазиями шейки матки различной степени тяжести, ассоциированными с ВПЧ:

CIN-1 (легкая дисплазия) – применяется один курс этиотропной терапии (противовирусная, например Панавиром). Через 6 нед рекомендуется проводить контрольное обследование (кольпоцервикоскопическое и цитологическое) – достижение полного регресса патологических изменений эпителия шейки матки. В дальнейшем обследование повторяют 1 раз в 3 мес на протяжении 1 года. При сохранении изменений эпителия шейки матки проводят лазеровапоризацию или радиоволновую эксцизию эпителия шейки матки.

CIN-2 (умеренная дисплазия) – применяют один курс этиотропной терапии, после которого проводят деструкцию эпителия шейки матки. Контрольное обследование (кольпоцервикоскопическое и цитологическое) проводят через 6 нед. В

дальнейшем обследования повторяют 1 раз в 3 месяца на протяжении 1 года.

CIN-3 (тяжелая дисплазия) – один курс этиотропной терапии, по окончании которого проводят удаление эпителия шейки матки. Обязательным является патогистологическое исследование удаленных тканей. Через 6 нед проводят контрольную кольпоскопию и цитологию, повторяют курс противовирусного и противоопухолевого лечения. Обследование проводят ежемесячно в течение 3 мес, затем 1 раз в 3 мес в течение следующих 9 мес, в дальнейшем – 1 раз в 6 мес в течение 5 лет.

Комплексное лечение CIN должно включать ряд обязательных условий: пациентам рекомендуют отказаться от курения, нормализовать функционирование пищеварительного тракта, особенно печени (очищение кишечника, минеральное питье), диета на протяжении всего лечения и после него с овощами и фруктами, обогащенными клетчаткой и антиоксидантами, значительное уменьшение употребления животных жиров и замена их растительными, ограничение в рационе алкоголя, кофе и замена обычного сахара медом. Кроме этого, необходимо проводить коррекцию выявленных дисгормональных и сопутствующих нарушений.

Эффективность лечения определяется степенью тяжести процесса и необходимостью лечения полового партнера. Обследование на ПВИ (при клинике генитальных бородавок, дисплазии шейки матки) и лечение следует проводить обоим половым партнерам, причем в период проведения терапии необходима барьерная контрацепция на протяжении 6 мес. Данные зарубежных исследователей указывают на недостаточные меры использования барьерной контрацепции для предупреждения передачи ВПЧ. Поэтому необходимо рекомендовать применять средства интимной гигиены с направленным противовирусным действием, не нарушающим сложившийся биоценоз у каждого из партнеров. В настоящее время из профилактических средств направленного действия при ПВИ можно выделить: Панавир инлайт и эпиген интим [8], которые производятся в виде спрея и удобны для применения перед половым актом [41].

Профилактика

Первичная профилактика урогенитальной ПВИ заключается в безопасности сексуальных отношений, включающей сокращение числа половых партнеров и отсрочки начала половой жизни, а так же предупреждение и своевременное лечение других ИППП [49].

Повышение санитарной грамотности населения и профессионально-ориентированные мероприятия врачей-специалистов (дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, урологов и др.) могут способствовать раннему выявлению заболевания. Этому способствует и использование комплексных методов исследования, включающих кроме клинического осмотра кольпоскопию и метод ПЦР с титрованием вируса. Частое развитие ЦИН и рака у женщин с ПВИ требует диспансерного наблюдения за такими пациентами с обязательным цитологическим исследованием и определением белка онкогенности (E7) [49].

Сегодня является доказанной необходимость лечения латентной (субклинической) формы инфекции, обследования и лечения сексуальных партнеров. Является актуальным создание эффективной вакцины для профилактики и лечения ПВИ [49].

Вакцинация – введение антигенного материала с целью вызвать иммунитет к болезни, который предотвратит заражение или ослабит его последствия.

Профилактические вакцины

В настоящее время известны две профилактические вакцины против ВПЧ – **Гардасил** и **Церварикс**. [67]. Действие вакцин направлено на предупреждение инфицирования ВПЧ определенных генотипов. Эти вакцины нацелены на два наиболее частых и высокого онкогенного риска ВПЧ-16 и 18, сочетание кото-

рых вызывает около 70% всех случаев рака шейки матки [79]. Гардасил также защищает против ВПЧ-6 и 11, сочетание которых в настоящее время вызывает около 90% всех случаев генитальных кондилом [83]. По литературным данным [48], вакцинация является 100% эффективной в предотвращении заболеваний, вызванных теми типами ВПЧ, от которых защищает вакцина, включая предраковые заболевания шейки матки, вульвы, влагалища и половых бородавок.

Хотим обратить Ваше внимание, что ВПЧ 16 и 18-го типов не являются единственной причиной всех случаев цервикального рака. Другие онкогенные типы ВПЧ могут также вызывать цервикальный рак, клинические последствия которого не предотвращаются путем введения данной вакцины [70]. Продолжающееся исследование сфокусировано на разработке вакцин, которые защитят против более широкого круга типов ВПЧ [80].

Гардасил и Церварикс – это профилактические вакцины. Они наиболее эффективны и рекомендованы для девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет, которые еще не инфицированы ни одним из типов ВПЧ, от которых защищает вакцина. Идеально провести вакцинацию девушкам до наступления сексуальной активности. Вакцинация у сексуально активных женщин может быть тоже эффективной. Следует понимать, что профилактические вакцины не обладают эффективностью для лечения уже протекающей инфекции. Именно поэтому женщинам в возрасте старше 26 лет перед проведением вакцинации рекомендуется провести анализ на наличие ПВИ. При отрицательном результате – вакцинация показана. Вакцинация малоэффективна в том случае, если женщины уже приобрели один или более типов ВПЧ, от которых защищает вакцина. Но и в этом случае вакцина может быть эффективна, так как она предотвратит инфицирование другими типами ВПЧ, которыми женщины еще не инфицированы. Гардасил применяется также и у мужчин с целью уменьшения у них риска возникновения половых кондилом и предраковых состояний, вызванных ВПЧ.

Защитные действия вакцины длятся как минимум 4,5 года после первой прививки [70], а по некоторым данным [80], защитный эффект наблюдается на протяжении 5,5 года после введения первой дозы вакцины.

Первичная иммунизация Цервариксом включает введение трех доз вакцины по схеме 0–1–6 мес; необходимость ревакцинации к настоящему времени не установлена. Гардасилом вакцинация проводится путем трехкратного введения вакцины в течение 6 мес. Вторая и третья дозы вводятся через 2 и 6 мес (соответственно) после первой дозы.

Обобщая литературные данные, можем констатировать факт, что применяемые в настоящее время профилактические вакцины не защищают против всех типов ВПЧ. Это означает, что они уменьшают, но не исключают вероятность возникновения рака шейки матки и половых бородавок. Так, приблизительно 30% цервикального рака не будут предотвращены вакцинацией. Вакцина Гардасил не предотвращает приблизительно 10% случаев половых бородавок, и при этом не предотвращает другие половые инфекции. Вакцинация является методом первичной профилактики, поэтому важно для женщин продолжать скрининг цервикального рака (регулярные профилактические осмотры у гинеколога с проведением мазков на онкоцитологию «Пап-мазок»).

Вакцины не обладают эффективностью для лечения уже протекающей ПВИ. По литературным данным [48, 70], имеются сведения, что вакцина, введенная молодой женщине, которая уже является носителем ВПЧ в «безвредном» состоянии, может «активировать» инфекцию и непосредственно привести к появлению предракового изменения, т.е. вакцина может ускорить развитие предраковых изменений.

Обращаем внимание на то, что профилактические вакцины не оказывают терапевтического эффекта, поэтому не предназначены для лечения уже имеющихся на момент вакцинации пора-

жений, вызванных ВПЧ (ЦИН или других поражений, вызванных ВПЧ), а также цервикального рака. Таким образом, профилактические вакцины не являются конкурентами противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, применяемых для лечения ПВИ.

Лечебные вакцины против ВПЧ

Существует значительный интерес к разработке лечебных вакцин, которые вызовут иммунные ответы против существующих ПВИ и раков, индуцированных ВПЧ. До настоящего времени лечебная вакцина против инфекций, вызываемых ВПЧ, находится на этапе доклинических испытаний.

Проблема папіломавірусної інфекції в гінекології (огляд літератури)

T.V. Suprunova

У статті наведені дані про етіологію і патогенез, клінічні різновиди проявів папіломавірусної інфекції, сучасні підходи до діагностики та лікування в практиці акушера-гінеколога. Особлива увага приділена огляду протівірусних і імуномодулюючих препаратів, комплексному методу лікування генітальної папіломавірусної інфекції, заснованому на методах імунотропної і протівірусної терапії в поєднанні з локальною деструкцією новоутворень.

Ключові слова: папіломавірусна інфекція, клініка, діагностика, сучасні підходи до лікування, протівірусні та імуномодулюючі препарати.

The problem of human papillomavirus infections in gynecology (literature review)

T.V. Suprunova

The article presents data about the etiology and pathogenesis, clinical manifestations of HPV infection varieties, modern approaches to diagnosis and treatment in the practice of an obstetrician-gynecologist. Special attention is given to the review of antiviral and immunomodulating drugs, an integrated method of treatment of genital human papillomavirus infection, based on the methods immunotropic and antiviral therapy in conjunction with the local destruction of tumors.

Key words: HPV infection, clinical manifestations, diagnosis, current approaches to treatment, antiviral and immunomodulating drugs.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамовских О.С., Бойко И.В., Ахматова А.Н., Беренда М.А. Особенности состояния местного иммунитета у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ-инфекцией //Тез. Всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья». – М., 30 марта – 03 апреля 2009 г. – С. 3–4.
 2. Аковбян В.А., Анкирская А.С., Богатырева И.И. и соавт. Лечение и профилактика проявлений папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта //ЗППП. – 1996. – № 1. – С. 73–75.
 3. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. – М., 2002. – 109 с.
 4. Багирова М.Ш., Коршунова О.В., Кафарская Л.И., Минкина Г.А. Микрофлора генитального тракта у больных с папилломавирусной инфекцией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1995. – № 3. – С. 113–116.
 5. Башмакова М.А., Савичева А.М. Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей. – М.: Мед. на-
 ука; Н. Новгород, 1999. – 16 с.
 6. Булай А.А., Ерашова Т.Ю., Суслов В.С. Опыт применения препарата Панавир при лечении аногенитальных бородавок //Тез. X Всероссийского съезда дерматовенерологов. – М., 07–10 октября 2008 г. – С. 52.
 7. Вирусология /Под ред. Б. Филдса. – В 3-х томах. – М., 1989.
 8. Вишневский А.С., Фрадков Г.Ф., Согрин И.В. и др. Оценка эффективности применения эпигена при комбинированном лечении папилломавирусной инфекции шейки матки у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 50–53.
 9. Воробьев А.А. ПЦР и ее применение для диагностики в дерматовенерологии. – М., 2004. – 71 с.
 10. Голицына Е.В., Иванян А.Н., Мелихова Н.Ю. Панавир в комплексном лечении патологии шейки матки, обусловленной вирусом папилломы человека //Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 57–58.
 11. Гомберг М.А., Сергиенко В.И. Новое в лечении вирусных инфекций, пе-

редающихся половым путем //Медицинская кафедра: Научно-практический журнал – 2005. – № 6. – С. 6–9.
 12. Давыдов М., Демидов Л., Поляков В. Современное состояние и проблемы онкологии //Врач. – 2007. – № 13. – С. 3–7.
 13. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. – М.: Медицинская книга, 2006. – 80 с.
 14. Дубенский В.В. К лечению остроконечных кондилом //Тез. 4-го научно-практ. конф. «Молодые ученые и специалисты – народному хозяйству Нечерноземья». – Калинин, 1985. – С. 32.
 15. Дубенский В.В. Интерфероны в комплексной терапии остроконечных кондилом //Тез. докл. конф. «Организационно-методические и дифференциально-диагностические вопросы клинической медицины». – Тверь, 1994. – С. 172–173.
 16. Дубенский В.В., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л. и соавт. Препараты интерферона в комплексном лечении остроконечного кондиломатоза //Мат. сборника «Актуальные вопросы современной вирусологии». – Екатеринбург, 1995. – С. 89–93.
 17. Дубенский В.В. Вторичные иммунодефицитные состояния при вирусных и бактериальных урогенитальных инфекциях и методы их коррекции //Тез. докл. 2-го междисциплинар. симп. «Новое в дерматовенерологии, андрологии, гинекологии». – М., 1997. – С. 24.
 18. Дубенский В.В. Патогенетическое значение иммунологических нарушений в развитии осложненных урогенитальных инфекций и болезни Рейтера и их коррекция с помощью препаратов интерферона и цитокинов: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 37 с.
 19. Дубенский В.В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция (обзор литературы) //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 4. – С. 50–55.
 20. Дубенский В.В., Редько Р.В., Дубенский В.В. Проблемы диагностики и лечения новообразований мочеиспускательного канала у больных с урогенитальными инфекциями //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – № 5. – С. 11–12.
 21. Дубенский В.В., Редько Р.В., Гармонов А.А. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога. – Тверь, 2002. – 147 с.
 22. Дубенский В.В., Редько Р.В. Клинические формы папилломавирусной инфекции и их комплексное лечение //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 1. – С. 44–50.
 23. Дубенский В.В., Редько Р.В., Гармонов А.А. Возможности и эффектив-
 ность применения радиоволновой хирургии в дерматовенерологии, косметологии и дерматоонкологии // Сборник научных трудов компании Майер Джей Экспо. – М., 2004. – С. 111–112.
 24. Иванян А.Н., Мелехова Н.Ю., Голицына Е.В. Радиохирургическое лечение патологии шейки матки, обусловленной вирусом папилломы человека //Гинекология. – 2003. – № 5. – С. 200–202.
 25. Иванян А.Н., Мелехова Н.Ю., Шкредова И.Н., Калоева З.В. Оптимизация комплексной терапии патологии шейки матки, обусловленной вирусом папилломы человека //Гинекология. – 2004. – Том 6, № 1.
 26. Иммунология / Под ред. У. Пола. – В 3-х томах. – 1988.
 27. Иммунология / Ройт А., Бростерф Д., Мейл Д. – 2000.
 28. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р. и др. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции //Рекомендации для врачей. – СПб., Вел. Новгород, 2007. – 64 с.
 29. Кедрова Анна Генриховна (д.мед.н., профессор). Вебинар «Современные возможности кольпоскопии для выбора тактики лечения минимальных изменений эпителия шейки матки». 18 ноября 2011 года. <http://medusovka.ru/video/view/518>.
 30. Кедрова Анна Генриховна (д.мед.н., профессор). Вебинар «Роль кольпоскопии в диспансерном наблюдении беременных и молодых женщин после лечения патологии шейки матки и влагалища». 25 ноября 2011 года. - <http://medusovka.ru/video/view/515>.
 31. Киселев В.И., Киселев О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы //Цитокины и воспаление. – 2003. – № 4. – С. 31–38.
 32. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – М., 2004. – 179 с.
 33. Клетки иммунной системы / Тотоян А.А., Фрейдлин И.С. – 1999.
 34. Кононова И.Н., Кондратьева В.А., Смолева М.Б. Подготовка к деструктивному методу лечения при патологии шейки матки //Тез. Всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья». – М., 30 марта – 03 апреля 2009 г. – С. 117–119.
 35. Кувяда Д.А. Современная концепция диагностики папилломавирусной инфекции //Тез. докл. Межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология в период реформирования здравоохранения и реализации национальных проектов». – Екатеринбург, 22–23 мая 2007. – С. 112–113.

36. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путем, — проблема настоящего и будущего //Акушерство и гинекология. — 2003. — № 3.
37. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузнецова Ю.Н. и др. Клиническая эффективность Панавира в терапии папилломавирусных инфекций //Медицинские новости. — 2006. — № 11. — С. 81–84.
38. Леваков Сергей Александрович (д.мед.н. врач высшей категории, заведующий отделением гинекологии, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИПК ФМБА России). Вебинар «Комплексный подход к лечению эпителиальных дисплазий у женщин с высоким риском прогрессирования». 02 декабря 2011 года. — <http://medusovka.ru/video/view/517>.
39. Молочков А.В. Комплексный подход к терапии генитальной папилломавирусной инфекции //Всероссийский научный форум «Мать и дитя». Материалы. — М., 2010.
40. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Кучеров В.А. и др. Эффективность комплексной терапии у пациенток с ВПЧ-ассоциированным хроническим цервицитом //Проблемы репродукции. — 2001. — № 5. — С. 61–64.
41. Папилломавирусная инфекция /Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. /Пособие для врачей. — М., 2004. — 43 с.
42. Перламуртов Ю.Н., Чернова Н.И. Свечи Панавир в комплексном лечении пациентов с папилломавирусной инфекцией гениталий /Тез. 2-го форума НАДЖ. — Ростов-на-Дону, 2008.
43. Перламуртов Ю.Н., Чернова Н.И. Современные подходы в терапии пациентов с папилломавирусной инфекцией гениталий //Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — 2010. — № 1. — С. 30.
44. Перламуртов Ю.Н., Чернова Н.И. Этапный подход к терапии папилломавирусной инфекции /Тез. XI съезда дерматовенерологов и косметологов.
45. Прилепская В.Н., Костаева М.Н. Патология шейки матки: теория, практика //Генитальные инфекции. — 2006. — № 1 (3). — С. 3–6.
46. Рева Н.Л., Кучеров В.А., Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю. Лечение хронических цервицитов, ассоциированных с вирусом папилломы человека у беременных //Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — № 2. — С. 126–130.
47. Роговская С.И., Логинова Н.С., Файзуллин Л.З., Сухих Г.Т. Препараты интерферона и интерферонгена в лечении заболеваний половых органов, вызванных папилломавирусной инфекцией //ЗППП. — 1998. — № 5. — С. 27–30.
48. Роговская С.И. Вакцины против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака (В помощь практикующему врачу) //Гинекология (практический журнал). — 2007. — Том 09, № 1.
49. Урогенитальная папилломавирусная инфекция /Уч. пособие для ВУЗов / В.В. Дубенский. — Тверь, 2000. — 52 с.
50. Файзуллина Е.В. Папилломавирусная инфекция: современная точка зрения на проблему лечения. //Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. — 2011. — № 1. — С. 58–64.
51. Херрингтон К.С. Вирусы папилломы человека и неоплазия шейки матки. Взаимодействие ВПЧ с другими факторами //ЗППП. — 1995. — № 5. — С. 3–10.
52. Allen AL, Siegfried EC. What's new in human papillomavirus infection. *Curr Opin Pediatr.* — 2000; 12:365–369.
53. Allerding T.J., Jordan S.W., Boardman R.E. Association of human papillomavirus and chlamydia infections with incidence of cervical neoplasia // *Acta. Cytol.* — 1985; 29: 653–660.
54. Baggish M.S. Improved laser techniques for the elimination of genital and extragenital warts // *J. Obstet. Gynecol.* — 1985; 153 (5): 545–550.
55. Backe J., Roos T., Kaesemann H., Martius J., Ott M. Local therapy and adjuvant interferon therapy in genital papilloma virus infections // *Gynakol. Geburtshilfliche Rundsch.* — 1995. — Vol. 35, № 2. — P. 79–84.
56. Baker D.A., Douglas J.M., Buntin D.M. et al. Topical podofilox for the treatment of condyloma acuminata in women // *Obstet. Gynecol.* — 1990; 76 (4): 656–659.
57. Baggish M.S. Improved laser techniques for the elimination of genital and extragenital warts // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1985; 153 (5): 545–550.
58. Bargman H. Is podophyllin a safe drug to use and can it be used in pregnancy? // *Arch. Dermatol.* — 1988; 124: 1718–1720.
59. Barton S.E., Hollingworth A, Maddox P.H. et al. Possible cofactors in the etiology of cervical intraepithelial neoplasia. An immunopathologic study // *J. Reprod. Med.* — 1989; 34: 613–616.
60. Bashi S.A. Cryotherapy versus podophyllin in the treatment genital warts // *Int. J. Dermatol.* — 1985; 24: 535–536.
61. Beck D.E., Jaso R.G., Zajac R.A. Surgical management of anal condylomata in the HIV positive patient // *Dis. Colon. Rectum.* — 1990; 33 (3): 180–183.
62. Benedetti-Pannici P., Scambia G., Baocchi G. et al. Randomised clinical trial comparing systemic interferon with diathermocoagulation in primary multiple and widespread anogenital condylomata. *Obstet // Gynecol.* — 1989; 74 (3): 393–397.
63. Berman B., Ramires C.C. Anogenital warts/Treatment of Skin Disease/ Comprehensive therapeutic strategies /Ed. M.G. Lebowitz et al. — 2nd ed. — 2006. — Mosby. — P. 47–49.
64. Bernard C., Mouglin C., Lab M. New approaches to the understanding of the pathogenesis of human papilloma induced anogenital lesions. The role of co-factors and coinfection // *J. Eur. Acad. Dermatol. — Venerol.* 1994; 3 (3): 237–250.
65. Bowen L.W., Sand P.K., Ostergard D.R. Et al. Toxic shock syndrome following CO2 laser treatment of genital tract condyloma acuminatum // *Am. Obstet. Gynecol.* — 1986; 154 (1): 145–146.
66. Brandt C.R., McDougall J.K., Galloway D.A. Synergistic interactions between human papilloma virus type-18 sequences, herpes simplex virus infection and chemical carcinogen treatment. In: *Papillomaviruses, Cancer Cells.* New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1986.
67. Glaxo cervical cancer shot approved in Australia Reuters (2007-05-21) Retrieved on 2007-05-25.
68. De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R. Classification of papillomaviruses // *Virology.* — 2004. — Vol. 324, № 1. — P. 17–27.
69. De Palo G., Stefanon B., Rilke F., Pilotti S., Ghione M. Human fibroblast interferon in cervical and vulvar intraepithelial neoplasia associated with viral cytopathic effects. A pilot study // *J. Reprod. Med.* — 1985. — Vol. 30, № 5. — 404–408.
70. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M. et al. (April 2006). «Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial». *Lancet* — 367 (9518): 1247–55. doi:10.1016/S0140-6736(06)68439-0.
71. Heber C., Beglin M., Laimins L.A. Human Papillomavirus E6 Proteins Mediate Resistance to Interferon-Induced Growth Arrest through Inhibition of p53 Acetylation // *Journal of Virology.* — 2007. — Vol. 81, № 23. — P. 12740–12747.
72. Herdman M.T., Pett M.R., Roberts I. Interferon- α treatment of cervical keratinocytes naturally infected with human papillomavirus 16 episomes promotes rapid reduction in episome numbers and emergence of latent integrants // *Carcinogenesis.* — 2006. — Vol. 27, № 11. — P. 2341–2353.
73. Chen H.C., Chang S.W., Huang S.F. Adjuvant treatment with interferon alpha-2b may decrease the risk of papilloma-associated conjunctival intraepithelial neoplasm recurrence // *Cornea.* — 2004. — Vol. 23, № 7. — P. 726–729.
74. Kimbaurer R., Lenz P., Okun M.M. Human papillomavirus/In/ *Dermatology/Ed/ J.L. Bologna et al. — Edinburg-Mosby, 2002. — P. 1217–1234.*
75. Koutsky M.J., Kiviar N.B. Genital human papillomavirus. In: *Sexual Transmitted Diseases/Ed. K.K. Holmes et al. — 3rd ed. — Mc.Growhill., 1999. — New York, — P. 347–360.*
76. Lacey M.J., Anson J.R., Klingelutz A.J. Interferon-beta treatment increases human papillomavirus early gene transcription and viral plasmid genome replication by activating interferon regulatory factor (IRF)-1 // *Carcinogenesis.* — 2009. — Vol. 30, № 8. — P. 1336–1344.
77. Munger K., Howley P.M. Human papillomavirus immortalization and transformation functions // *Virus Res.* — 2002. — Vol. 89. — P. 213.
78. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence // *J. Clin. Virol.* — 2000. — Vol. 19. — P. 1–90.
79. Mucoz N., Bosch F.X., Castellsagué X. et al. (2004-08-20). Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective // *Int J Cancer.* — 111 (2): 278–85. doi:10.1002/ijc.20244
80. «New HPV Vaccine Under Study. Medical College of Georgia, ScienceDaily. 2007. — 11–20.
81. Zur Hausen H. Papillomavirus infection- a major cause of human cancer // *Byochem. Biophys. Acta.* — 1996. — Vol. 1288. — F. 55–78.
82. Palefski J.M. Anal squamous cell intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection // *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.* — 1999. — Vol. 21. — P. 42–48.
83. STD Facts — HPV Vaccine. [1] Retrieved on 2007-08-22; Lowy DR, Schiller JT (May 2006). Prophylactic human papillomavirus vaccines // *The Journal of clinical investigation.* — 116 (5): 1167–73. doi:10.1172/JCI28607.
84. Tagami H. Regression phenomenon of numerous Hat wars — An experiment on the nature of tumor immunity in man // *Int. J. Dermatol.* — 1983. — Vol. 22. — P. 570–571.