

## Лекция

И.А. Долгополова

Противогерпетический центр, Москва

## Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение

В ЛЕКЦИИ ОСВЕЩЕНЫ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, А ТАКЖЕ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ. ПОДЧЕРКНУТА ВАЖНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ КВАДРИВАЛЕНТНОЙ РЕКОМБИНАНТНОЙ ВАКЦИНОЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, КОНДИЛОМЫ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

### Контактная информация:

Долгополова Ирина Анатольевна,  
врач противогерпетического центра  
Адрес: 114036, Москва,  
ул. Гримау, д. 10 А,  
тел. (495) 126-70-47  
Статья поступила 23.11.2006 г.,  
принята к печати 12.01.2007 г.

56

Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в последние годы всё больше привлекают внимание врачей разных специальностей, в том числе акушеров-гинекологов и педиатров. На сегодняшний день ВПЧ-инфекция является одной из наиболее распространённых инфекций передающихся половым путем (ИППП), которой инфицирована большая часть сексуально активного населения планеты. Пик инфицирования ВПЧ приходится на молодой возраст от 15 до 30 лет, составляя по данным различных авторов от 17,6 до 20,8% среди женщин данной возрастной группы [1]. После 30 лет частота инфицирования ВПЧ колеблется в пределах от 8,6 до 9,9%, в то время как выявление дисплазий и рака шейки матки существенно возрастает [1–3]. Около 35 типов ВПЧ вызывают поражение покровного эпителия слизистых оболочек половых органов и примерно 99,7% всех плоскоклеточных раков шейки матки содержат ДНК ВПЧ [2, 4–7]. ВПЧ является одним из основных этиологических агентов как генитального, так и негенитального канцерогенеза. Ежегодно во всём мире выявляется более 600000 случаев онкологических заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, что составляет 12% среди всех онкологических заболеваний, регистрируемых у женщин [8]. Генитальные бородавки (кондиломы) имеют богатую историю. Они были широко известны ещё в античном мире, где врачи дали им это название (кондиломы – означает «фиги») [9]. Вирусная природа кондилом была подтверждена в 50-е годы XX в., а в 1976 г. были открыты два новых морфологических вида ВПЧ-поражений, получившие название плоских и инвертированных (эндофитных) кондилом [10, 11]. В дальнейшем подобные поражения стали связывать с сопутствующей интраэпителиальной неоплазией и иногда с инвазивной плоскоклеточной карциномой шейки матки [12]. В настоящее время рак шейки матки занимает лидирующие позиции по показателям женской смертности среди онкологических заболеваний [6].

### ЭТИОЛОГИЯ

Папилломавирусы поражают широкий спектр позвоночных и относятся к роду *Papovaviridae*, включающие (папилома-, поли- и вакуолизирующие вирусы). Вирионы ВПЧ содержат двуспиральную кольцевидно скрученную ДНК и лишены оболочек. Капсид представляет собой икосаэдр (двадцатигран-

I.A. Dolgoplova

Antiherpetic Center, Moscow

## Papilloma viral infection – clinical picture, diagnostics, treatment

THE LECTURE HIGHLIGHTS ISSUES OF AETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL IMPLICATIONS OF PAPILLOMA VIRAL INFECTION, AS WELL AS MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREVENTION OF THIS DISEASE. THE AUTHOR STRESSES THE IMPORTANCE OF THE SPECIFIC PREVENTION OF PAPILLOMA VIRAL INFECTION BY THE QUADRIVALENT RECOMBINANT VACCINE.

**KEY WORDS:** HUMAN VIRAL PAPILLOMA, CONDYLOMAS, DIAGNOSTICS, TREATMENT.

ник) размером приблизительно 55 нм в диаметре, состоящий из 72 капсомеров [2, 3, 13, 14]. ВПЧ не содержит липидов и инактивируется растворителями жиров. В процессе репликации вирус выделяет от 8 до 10 белков, синтез которых контролируют «ранние» и «поздние» гены. «Ранние» гены (Е6 и Е7) контролируют процессы репликации, транскрипции и трансформации. Они ответственны за онкогенные свойства ВПЧ, отчасти, благодаря тому, что связывают в эпителиальных клетках белки – регуляторы клеточного деления p53 и Rb105, инактивируя таким образом их супрессивные функции. [2, 14–16]. Поздние гены L1 и L2 кодируют структурные белки вириона. Гены Е6 и Е7 всегда обнаруживаются в опухолевых клетках [2, 4, 5, 14, 15]. Другие фрагменты вирусного генома не выявляются, так как могут быть утрачены в процессе его длительной репликации [2, 6].

Процесс репликации вируса папилломы человека делится на две основные стадии:

♦ Начальная стадия инфекционного процесса ВПЧ характеризуется персистенцией вируса в эписомальной форме. В этот период клетка способна продуцировать вирусные частицы. Это стадия получила название *стадии репродуктивной инфекции*.

♦ Поздняя стадия – *интегративной инфекции*. На этом этапе ДНК вируса встраивается или интегрирует в геном инфицированных клеток. Именно этой стадии соответствует истинная латенция ВПЧ в организме хозяина [2, 5, 14, 16]. Начальная стадия является обратимой, и у многих инфицированных наступает ремиссия. Стадия интегративной инфекции является первым шагом к опухолевому перерождению клеток и очень часто заканчивается развитием карциномы [2–4, 7]. Эти стадии вирусной инфекции соответствуют двум различным клиническим формам заболевания: транзитной и латентной соответственно. Интеграция вирусной ДНК в клеточную может, как уже отмечалось, сопровождаться потерей вирусного материала, однако транскрипция генов Е6 и Е7 сохраняется, и они могут быть выявлены на этой стадии методом иммунофлюоресцентного анализа. В отличие от них, вирусный геном в интегрированной форме не способен к полной репликации и, следовательно, не выявляется при лабораторной диагностике. Транзитная форма (носительство вируса) часто встречается в клинической практике – это случаи аногенитального папилломатоза у подростков и лиц, не живущих половой жизнью, у беременных на фоне физиологической иммуносупрессии и т.д. При латентной форме инфекции в организме хозяина происходит размножение инфицированных ВПЧ эпителиальных клеток. Кроме того, при интеграции вирусной ДНК в клеточную, происходят мутации клеточной ДНК, вызывающие нестабильность генома. Активное размножение клон клеток с мутантной ДНК, содержащей интегрированную вирусную ДНК, приводит к росту опухоли.

В настоящее время насчитывается около 180 типов ВПЧ, из них 29 типов обладают онкогенным потенциалом. По степени онкогенного риска выделяют следующие группы ВПЧ [5]:

- ВПЧ «низкой степени» риска – 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 и 81 типа;
- ВПЧ «средней степени» риска – 26, 31, 33, 35, 51, 52, 53, 58 и 66 типа;
- ВПЧ «высокой степени» риска – 16, 18, 39, 45, 56, 59, 68, 73 и 82 типа.

### ПАТОГЕНЕЗ

ВПЧ инфицирует пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпителия. Инфицирование эпидермиса происходит через микроповреждения (механические,

бактериальные и др.), глубина которых достигает базального слоя. Для развития инфекционного процесса достаточно единичных вирусных частиц. Репликация вируса происходит только в клетках базального слоя, а в клетках других слоёв эпидермиса вирусные частицы лишь персистируют (4,15,16). Таким образом, клетки базального слоя являются постоянным источником инфицирования эпителиальных клеток, проходящих затем последовательные стадии дифференцировки с персистирующим и репликативно неактивным вирусом.

После инфицирования ВПЧ в клетках эпидермиса нарушается нормальный процесс дифференцировки, особенно это касается клеток шиповатого слоя. В них происходит клональная экспансия, трансформация и последующая малигнизация инфицированных ВПЧ клеток базального слоя, прошедших только первичную дифференцировку. Клетки шиповатого слоя эпидермиса при переходе в зернистый слой наиболее активно синтезируют вирусную ДНК, но уже только в роговом слое происходит активная сборка зрелых вирусных частиц, их выделение из клеток и почкование прямо на поверхности эпителия или эпидермиса. Контакт именно с этими участками и приводит к инфицированию. Иммунный ответ хозяина направлен на предотвращение клинической манифестной ВПЧ-инфекции. Клеточный иммунитет оказывает блокирующее воздействие на персистенцию вируса и, в ряде случаев, способствует спонтанному регрессу поражений. Спонтанный регресс папилломатозных разрастаний может наступить через 6–8 мес. Участие клеточного иммунитета в этом процессе подтверждает обнаружение большого количества CD4 и CD8 лимфоцитов в инфильтрате регрессирующего кондилома [2]. Следует отметить, что ВПЧ является слабым антигеном и слабым индуктором эндогенного интерферона, хотя достаточно чувствителен к экзогенным интерферонам. Иммунитет при ВПЧ-инфекции типоспецифичный неперекрёстный (не защищает от инфицирования другими типами), ненапряжённый, низкий. Следовательно, возможно заражение соседних участков эпителия. Часто при ВПЧ-инфекции наблюдается снижение клеточного иммунитета, а также дефицит местного и общего интерферона.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Органами-мишенями для ВПЧ являются, прежде всего, кожные покровы и слизистые оболочки аногенитальной области и верхних дыхательных путей, реже – полости рта, пищевода, прямой кишки, бронхов и конъюнктивы глаз. Заражение ВПЧ происходит после контакта с больным человеком или животным, а также вирусносителем, не имеющим клинических проявлений. Вирусы сохраняют жизнеспособность в окружающей среде. Инфицирование может происходить в бассейнах, банях, спортзалах и т.д. Люди, занимающиеся разделкой рыбы, мяса и птицы, часто имеют клинические проявления ВПЧ-инфекции. «Воротами» для вируса служат мелкие дефекты кожи и слизистых [14]. Инфицирование может происходить также путем аутоинокуляции (самозаражения) при бритье, эпиляции, обкусывании ногтей, расчёсах кожи. В случаях выраженного иммунодефицита «обсеменение» может принимать системный характер. Проявлениям папилломавирусной инфекции аногенитальной области нередко в течение нескольких месяцев предшествуют негенитальные формы папиллом [2, 13, 14].

Остроконечные кондиломы передаются половым путем. В 65–70% случаев они выявляются одновременно у обоих половых партнеров [14]. Существенные различия наблюдаются в тех супружеских парах, где у женщины развивается рак шейки матки, ассоциированный с ВПЧ-инфекцией.

У этих пациенток ДНК ВПЧ выявляется методом ПЦР в 83% случаев, а у их партнера – в 67%; а ДНК ВПЧ 16 типа – в 70 и 30% случаев соответственно [17]. Доказано, что онкогенный фрагмент генома ВПЧ может присутствовать на сперматозоидах. Новорожденные могут быть инфицированы в родах при прохождении через родовые пути матери, инфицированной ВПЧ. У таких детей впоследствии может развиться рецидивирующий респираторный папилломатоз. Папилломы гортани могут вызывать обструкцию дыхательных путей, что требует хирургического лечения. Имеются сообщения о наличии ВПЧ в амниотической жидкости. Описаны случаи рождения детей с папилломатозом гортани при родоразрешении путем операции кесарева сечения, что также является подтверждением возможного внутриутробного инфицирования плода. Наблюдается также перенос ВПЧ-инфекции от родителей к детям, случаи массовых заболеваний среди школьников [2, 14].

Генитальные проявления инфекции могут сочетаться с экстрагенитальными. Дети чаще болеют вульгарными и юношескими бородавками. Вульгарные бородавки составляют до 71% всех кожных бородавок и встречаются у 4–20% детей школьного возраста [2, 14]. Остроконечные кондиломы, как уже отмечалось выше, наблюдаются в основном в возрасте 15–30 лет и старше.

Факторами риска развития ВПЧ-инфекции являются:

- раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров [1];
- контакт с женщиной, больной раком шейки матки, или имеющей генитальный папилломатоз;
- ассоциация ВПЧ с другими ИППП (хламидиоз, уrogenитальный микоплазмоз, гонорея, трихомониаз, бактериальный вагиноз, HSV-инфекция, ВИЧ, цитомегаловирусная инфекция, сифилис и т.д.) [18];
- местные раздражители (выделения из влагалища, уретры, прямой кишки при различных патологических состояниях, мацерация, скопление смегмы и т.д.);
- дисбиотические состояния;
- курение, алкоголь;
- транзиторные иммунодефицитные состояния, возникающие при авитаминозе, избыточной инсоляции, atopическом дерматите, беременности, лечении цитостатиками и др.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период для ВПЧ-инфекции варьирует от 3 нед до 9–12 мес (в среднем – 3 мес). Трансформация инфекции, вызванной ВПЧ-группой высокого онкогенного риска, в цервикальную, анальную или кожную дисплазию или рак *in situ* обычно происходит в течение 5–30 лет (редко до 1 года) [3, 4, 6].

Различают следующие клинические формы ВПЧ-инфекции:

- ◆ Манифестная – у лиц с транзиторным нарушением клеточного звена иммунитета (например, беременность); с наличием генетического ограничения специфического ВПЧ – иммунитета (системы HLA-DQW3); у ВИЧ-инфицированных.
- ◆ Субклиническая – у иммунокомпетентных лиц.
- ◆ Латентная – подробно описанная ранее в случае интеграции вирусной ДНК в клеточный геном.

Факторами, способствующими переходу латентной инфекции в манифестную, являются сопутствующие ИППП, курение, гормональная контрацепция, транзиторные иммунодефицитные состояния и другие.

В большинстве случаев ВПЧ-инфекция не манифестирует, оставаясь бессимптомной.

Манифестация генитальной ВПЧ-инфекции сопровождается появлением остроконечных кондилом. Субклиническая форма выявляется только при проведении пробы с 3%

уксусной кислотой в виде мелких плоских бородавок или устанавливается на основании гистологической картины. Отсутствие клинических и гистологических признаков инфекции при выявлении ДНК ВПЧ свидетельствует о латентной или бессимптомной инфекции.

Около 90% случаев генитального кондиломатоза вызвано ВПЧ 6 и 11 типов. Остроконечные кондиломы с экзофитным ростом (классическая форма) вначале представляют собой небольшие сосочковые ограниченные узелки цвета нормальной кожи или слизистой оболочки. Постепенно они превращаются в нитевидные разрастания значительной величины, напоминающие по внешнему виду петушиный гребень или цветную капусту. Между сосочковыми разрастаниями скапливается экссудат, поверхность становится влажной, появляется блеск, болезненность, неприятный запах, могут возникать мацерации. Сосочки состоят из рыхлой соединительной ткани. Как правило, наблюдается отечность и выраженная воспалительная инфильтрация. В каждой активно растущей папилломе просматривается центрально расположенные кровеносные сосуды, что отличает её от регрессирующей сглаженной, покрытой утолщённым эпителием. Сосочки покрыты утолщённым многослойным плоским эпителием, с признаками паракератоза, акантоза и гиперплазией клеток базального слоя. Остроконечные кондиломы локализуются, в основном, в местах трения и травматизации при половом контакте. У женщин поражается уздечка половых губ, большие и малые половые губы, клитор, уретра, лобок, промежность, перианальная область, преддверие и вход во влагалище, девственная плева, влагалище, шейки матки. В уретре кондиломы располагаются кольцеобразно, главным образом в области наружного отверстия уретры. Такая локализация поражения у женщин встречается в 4–8% случаев [4]. Более глубокое поражение мочеиспускательного канала сопровождается симптомами упорно протекающего уретрита. Больные жалуются на неприятные чувства дискомфорта или жжения при мочеиспускании, боль внизу живота и в области наружных половых органов.

Особенно быстрый рост остроконечных кондилом наблюдается у беременных, что обусловлено наличием физиологического иммунодефицита. Во время беременности кондиломы могут быть васкуляризованными и, быстро увеличиваясь, закрывать половые пути. После родов этот процесс может разрешаться самопроизвольно. В аногенитальной области образования большого размера могут служить причиной обструктивных и геморрагических осложнений во время родов. Гигантские остроконечные кондиломы могут полностью разрушать ткани. Такие кондиломы нередко изъязвляются, происходит присоединение вторичной инфекции, возникает перифокальное воспаление, сопровождающееся болями, зудом, патологическим отделяемым и неприятным запахом. Перинатальное заражение ВПЧ-инфекцией может привести к возникновению ларингеального и генитального папилломатоза у детей [2, 19].

Папилломатоз гортани является редким, но тяжёлым проявлением ВПЧ-инфекции, потенциально угрожающим жизни. Им страдают как новорожденные, так и дети старшего возраста и взрослые. Ювенильный папилломатоз гортани – заболевание, чаще всего обусловленное вертикальной передачей ВПЧ из группы низкого онкогенного риска – 6 или 11 типа. Местная гиперплазия эпителия может быть обусловлена 13, 32, 16 типами ВПЧ [2, 20]. Папилломатоз гортани представляет собой самую частую опухоль гортани у детей. Пик его приходится на возраст от 2 до 5 лет, а также на молодой возраст. В 28% случаев он наблюдается у детей первых 6 мес жизни [2]. Папилломы развиваются в верхней части дыхательного тракта, обычно в гортани и на

поверхности голосовых складок и могут приводить к обструкции дыхательных путей. Чаще всего использующийся в этом случае метод лечения – лазерное удаление папиллом под общей анестезией – обычно не предотвращает рецидива, развитие которого сопровождается распространением инфекции в нижние отделы дыхательных путей. Местная гиперплазия эпителия может явиться первым этапом развития плоскоклеточной карциномы [10, 20].

У некоторых больных, особенно с нарушением клеточного звена иммунитета (иммуносупрессивная терапия, болезнь Ходжкина) или беременностью, развиваются очень крупные генитальные кондиломы Бушке-Левенштейна. Эта предраковая инвазивная и деструктурирующая опухоль обусловлена 6 и 11 типами ВПЧ.

ВПЧ-инфекция, вызванная высокоонкогенными типами вируса (16 и 18 типы), является этиологическим агентом предраковых состояний и рака аногенитальной области. Генитальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки встречаются в 70%, а рак полового члена, влагалища, вульвы, ануса – в 30–40% [21]. Связанные с этими типами ВПЧ-поражения, а также их трансформация в рак чаще происходит на фоне иммунодефицита. У 25% женщин наряду с остроконечными кондиломами наружных половых органов возникает папилломатоз шейки матки и влагалища [2]. На шейке матки располагаются эндофитные кондиломы, гистологически подразделяющиеся на плоские (интраэпителиальные) и инвертирующие.

Плоские эндофитные кондиломы располагаются в толще эпителия и практически не видны невооружённым глазом. Точно диагностировать их можно только при выраженном ороговении или при сочетании с классическими остроконечными кондиломами. Одним из диагностических признаков можно считать наличие белых участков эпителия после обработки 3% раствором уксусной кислоты, а также неравномерное поглощение раствора люголя. Окончательный диагноз может быть установлен только после цитоморфологического и/или молекулярно-генетических и ПЦР исследований. У женщин репродуктивного возраста плоские кондиломы в 50% случаев сочетаются с дисплазией эпителия шейки матки различной степени тяжести и в 5% случаев – с преинвазивной карциномой. По обобщённым данным литературы, от 30 до 50% сексуально активных женщин в разных странах мира инфицированы папилломавирусами, причём 75% из них генотипами, ассоциированными с высоким риском развития рака [1, 3, 14, 17, 21]. Следует отметить, что дисплазия эпителия шейки матки на фоне ВПЧ-инфекции может наблюдаться в течение длительного времени, и в 54% случаев наступает спонтанный регресс, в 16% развивается персистирующая инфекция, в 30% случаев в течение 2 – 10 лет развивается рак шейки матки [4, 6].

Инвертирующие эндофитные кондиломы встречаются достаточно редко и локализуются в криптах слизистой оболочки цервикального канала. Клинически они проявляются резко выраженной гипертрофией и уплотнением шейки матки. Диагноз ставится только при гистологическом исследовании. Таким образом, инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ является необходимым, но не достаточным для развития рака. Вероятность опухолевой трансформации эпителия повышается при сочетании ВПЧ-инфекции с инфекцией *Chlamydia trachomatis*, HSV 2-го типа, при интеграции вирусной ДНК в клеточную, активной экспрессии генов E6 и E7 и их связи с полипептидами p53 и Rb105, контролирующими клеточную пролиферацию и т.д. [2, 18]. По данным литературы, от 32 до 50% ВПЧ-инфицированных женщин имеют цервикальную интраэпителиальную неоплазию [2, 5, 6]. Кроме того, выделяют «вагинальную интраэпителиальную неоплазию» и «вульварную интра-

эпителиальную неоплазию». Последняя примерно у 1/3 женщин сочетается с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и/или вагинальной интраэпителиальной неоплазией [4, 8, 15]. Чаще эти процессы протекают бессимптомно, но при наличии сопутствующих инфекций мочевого тракта сопровождаются зудом, выделениями, болями внизу живота и другими симптомами.

#### ДИАГНОСТИКА

Диагностика ВПЧ-инфекции проводится на основании клинического осмотра, расширенной кольпоскопии, цитологического, гистологического исследования биоптатов, обнаружения ДНК ВПЧ и антител к ВПЧ, онкобелков E6 и E7. Обязательным является обследование пациентов на наличие сопутствующих ИППП. Ассоциация ВПЧ с другими урогенитальными инфекциями отмечается почти в 90% случаев [2, 18]. Учитывая высокую частоту субклинических форм ВПЧ-инфекции, следует проводить ПЦР диагностику ВПЧ во всех случаях при выявлении герпесвирусной инфекции и других ИППП, а также при наличии хронического неспецифического уретрита, вульво-вагинита, кольпита, эндоцервицита.

Обнаруженная при осмотре шейки матки в зеркалах и расширенной кольпоскопии эктопия и лейкоплакия являются обязательным показанием для обследования на ВПЧ.

Цитологическое исследование мазков выявляет дискератоз, акантоз, паракератоз в сочетании с гиперплазией базального и парабазального слоев эпителия. Цитологическое исследование позволяет диагностировать только клиническую и субклиническую формы инфекции, давая в ряде случаев ложноотрицательный результат при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях высокой степени тяжести. Чувствительность метода составляет от 50 до 80%. Гистологическое обследование при ВПЧ-инфекции выявляет умеренное утолщение рогового слоя с папилломатозом, паракератозом и акантозом. Диагностически важным является обнаружение койлоцитов – больших эпителиальных клеток с гиперхромными ядрами и выраженной перинуклеарной вакуолизацией.

Серологическая диагностика не актуальна для клинического применения, но может быть использована для эпидемиологического исследования.

Наибольшее диагностическое значение в настоящее время придаётся методу полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющий идентифицировать отдельные типы ВПЧ. Этот метод имеет большую прогностическую значимость, особенно если на фоне папилломавирусной инфекции уже имеется картина дисплазии эпителия шейки матки. Новым способом диагностики ВПЧ-инфекции является определение онкобелка E7 в цервикальном материале методом иммунофлуоресцентного анализа. Метод позволяет дифференцировать носительство ВПЧ и начинающиеся процессы опухолевой трансформации инфицированных клеток. Выделение в цервикальном материале онкобелков E6 и E7 указывает на:

- персистенцию ВПЧ;
- интегративную стадию инфекции;
- мутацию и повреждение клеточных белков;
- агрессивность начинающегося опухолевого процесса;
- неблагоприятный прогноз [5].

Неоспоримым достоинством определения E7 является то, что в норме этот белок в тканях не синтезируется. Его происхождение полностью связано с жизненным циклом ВПЧ. Наличие онкобелка E7 существенно снижает эффективность таких иммуномодулирующих методов лечения, как терапия интерферонами, введение индукторов эндогенного интерферона и иммуномодуляторов [2, 5, 16].

**ЛЕЧЕНИЕ**

Исходя из вышеизложенного, лечение заболеваний, вызванных ВПЧ должно включать не только уничтожение опухолей, но и коррекцию общего и местного иммунодефицита, устранение факторов, способствующих их развитию. Высокая частота рецидивов является серьёзной проблемой в лечении папилломавирусной инфекции и не зависит от выбора метода деструктивной терапии. Сочетание с другими инфекциями, передающимися половым путем, значительно усугубляет течение аногенитальной папилломавирусной инфекции и способствует рецидивированию остроконечных кондилом. Адекватное лечение сопутствующих ИППП следует проводить перед деструкцией кондилом и обязательно на фоне приёма иммунокорригирующих препаратов. Деструкция видимых проявлений ВПЧ-инфекции должна проводиться параллельно с иммуномодулирующей и противовирусной терапией. Эффективность лечения существенно возрастает при использовании индивидуального подбора иммуномодуляторов методом хемилюминисценции. Эта методика дает возможность осуществить адекватный подбор наиболее эффективных для каждого конкретного пациента иммуностимулирующих и противовирусных препаратов. Метод хемилюминисценции, применяемый нами в комплексном анализе иммунного статуса, надёжно зарекомендовал себя на практике и помогает не только снизить агрессивность опухолевого процесса, но и в сочетании с деструктивными методами лечения добиться полной элиминации вируса из организма хозяина. Грамотный подбор лекарственных препаратов во многом определяет исход лечения и прогноз.

В лечении уже существующих проявлений ВПЧ-инфекции наиболее перспективными в настоящее время являются разработка, испытание и внедрение в клиническую практику лечебной рекомбинантной вакцины против ВПЧ высокого онкогенного риска, действие которой направлено на подавление экспрессии онкобелков E6, E7 и на увеличение экспрессии p53 и Rb-105.

Деструктивные методы лечения подразделяются на химические (трихлоруксусная кислота 80–90%, солкодерм,

солковагин, колломак, ферезол и др.) и физические (плазменная коагуляция, электрохирургические методы, лазеротерапия, радиоволновая терапия, криотерапия). Методом выбора у подростков, беременных, а также при цервикальной внутриэпителиальной неоплазии является лазеротерапия. Помимо общей иммунокорригирующей терапии после удаления папилломатозных разрастаний необходимо местное применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов.

Сочетание деструктивных методов лечения с грамотно индивидуально подобранной иммуномодулирующей и противовирусной терапией позволяет добиться полного выздоровления. Однако, учитывая возможность рецидивирования остроконечных кондилом у иммуносупрессивных лиц, следует рекомендовать динамическое наблюдение в течение 1–2 лет с контролем иммунного статуса пациенток, проведением расширенной кольпоскопии и цитологических исследований, ДНК-типирования вирусов с помощью полимеразной цепной реакции. Таким образом, тактика лечения ВПЧ-инфекции должна быть индивидуальной. При лечении следует учитывать: возраст пациентов, иммунный статус, сопутствующую соматическую патологию, сопутствующие урогенитальные инфекции, локализацию патологического процесса, характер патологических изменений на шейке матки, предшествующую противовирусную терапию. При этом всегда нужно помнить о том, как теперь говорят: «профилактика дешевле, чем лечебные мероприятия». Поэтому самым многообещающим и перспективным направлением является, бесспорно, применение профилактической вакцинации против ВПЧ тех типов, которые являются самыми частыми виновниками рака шейки матки, рака вульвы, рака влагалища, интраэпителиальных неоплазий этой локализации и генитального кондиломатоза: ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов. Первая в мире и единственная лицензированная квадριвалентная рекомбинантная вакцина против этих четырёх типов ВПЧ зарегистрирована в России 24 ноября 2006 г. (**От редакции:** эта тема подробно рассмотрена в №№ 5–6 журнала за 2006 г.).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Burchell A N, Winer R L, de Sanjose S, Franco E L. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection // *Vaccine*. — 2006. — V. 21. — S3: S52–561.
- Молочков В.А., Киселёв В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей. — М.; ИД «Русский врач», — 2004.
- Dunne EF, Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection // *Clin Infect. Dis.* — 2006. — V. 1; № 5. — P. 624–629.
- Киселёв В.А., Киселёв О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: Генетические и патогенетические механизмы // *Цитокины и воспаление*. — 2003. — Вып. 4. — С. 31–38.
- Stanley M. ВПЧ and Pathogenesis of cervical cancer. — *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2006. — V. 14.
- DiMaio D., Liao J.B. Human papillomaviruses and cervical cancer // *Adv Virus Res.* — 2006. — V. 66. — P. 125–59.
- Irwin K., Montano D., Kaaspirik D., et al. Cervical cancer screening, abnormal cytology management, and counselling practices in the United States // *Obstet Gynecol.* — 2006. — V. 108, № 2. — P. 397–409.
- Colombo N. The wider impact womens health More than cervical cancer // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2006. — V. 14.
- Oriel J. D. Natural history of genital warts // *Br. J. Vener. Dis.* — 1971. — № 47. — P. 1.
- Meisels A., Fortin rrR. Condylomatous lesions of cervix and vagina I Cytologic patterns // *Acta Cytol.* — 1976. — № 20. — P. 505.
- Purola E., Savia E. Cytology of gynecologic condiloma acuminatum // *Acta Cytol.* — 1977. — № 21. — P. 26.
- Syrjanen K. J. Morphologic survey of the condylomatous lesions in dysplastic and neoplastic epithelium of the uterine cervix // *Arch. Gynec.* — 1979. — № 227. — P. 153.
- Баткаев Э.А., Кицак В.Я., Корсунская И.М., Липова Е.В. Вирусные заболевания кожи и слизистых: учебн. пособие. — М., 2001.
- Биткина О.А., Овсяникова Р.Д. Заболевания, вызываемые вирусом папилломы человека. — М., 2004.
- Hamada K, Shirakawa T, Gotoh A, Roth J A, Follen M. Adenovirus mediated transfer of human papillomavirus 16 E6/E7 antisense RNA and induction of apoptosis in cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — V. 12.
- Garnett TO, Duerksen-Hughes PJ. Modulation of apoptosis by human papilloma virus (HPV) oncoproteins // *Arch. Virol.* — 2006. — V. 27.
- Gupta A, Arora R, Gupta S, Prusty BK, Kailash U, Batra S, Das BC. Human papillomavirus DNA in urine samples of women with jr without cervical cancer and their male partners compared with simultaneously collected cervical/penile smear or biopsy specimens. — *J Clin Virol.* — 2006. — V. 21.
- Finan RR, Musharrafieh U, Almawi WY. Detection of Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus type 1 or 2 in cervical samples in human papillomavirus (HPV)-positive and HPV – negative woman // *Clin Microbiol Infect.* — 2006. — V. 12, № 9. — P. 927–930.
- Frega A., Baiocco E., Pace S., Palazzo A., Lacovelli R., Blemontil A., Moscarini M., Stentella P. Regression rate of clinical HPV infection of the lower genital tract during pregnancy after laser CO2 surgery // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2006. — V. 33, № 2. — P. 93–95.
- Castro T P, Bussoloti Filho I. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx // *Rev. Bras. Otarrinolaringol.* — 2006. — V. 72, № 2. — P. 272–282.
- Munoz N, Castellsaque X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in etiology of human cancer // *Vaccine*. — 2006. — V. 21–24. — S3, — S10.

# РАК ШЕЙКИ МАТКИ

## МОЖЕТ ЛИ ЭТО ОЖИДАТЬ ВАШИХ ПАЦИЕНТОК В БУДУЩЕМ?

ПО ПРИБЛИЗИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ, КАЖДЫЙ ГОД В МИРЕ<sup>1</sup>:

- ▶ **490,000** женщин **ставится диагноз** "рак шейки матки"
- ▶ **240,000** женщин **умирают** от рака шейки матки.

**РАК ШЕЙКИ МАТКИ** ВЫЗЫВАЕТСЯ ВИРУСОМ **ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА** <sup>a,1,2</sup>

- ▶ С высокой степенью вероятности **БОЛЕЕ ПОЛОВИНЫ** сексуально активных женщин будут инфицированы Вирусом Папилломы Человека в течение своей жизни. <sup>b,3</sup>

**В группе риска находятся, практически, все Ваши юные пациентки: подростки, девушки, молодые женщины.**<sup>3</sup>

*Помощь уже в пути.*

<sup>a</sup> Рак шейки матки вызывают определенные типы вируса папилломы человека.<sup>1</sup>

<sup>b</sup> Большая часть папилломатозных инфекций и легких дисплазий самоизлечиваются и не являются предикторами более серьезных заболеваний.<sup>4,5</sup>

**Литература:** **1.** World Health Organization. Initiative for Vaccine Research. Human papillomavirus. Available at: [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/viral\\_cancers/en/index3.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index3.html). Accessed January 26, 2006. **2.** Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12–19. **3.** World Health Organization. Report of the consultation on human papillomavirus vaccines. Geneva, Switzerland, April 2005. Available at: [http://www.who.int/entity/vaccine\\_research/documents/816%20HPV%20meeting%20finalfinalfinalFINALEDIT.pdf](http://www.who.int/entity/vaccine_research/documents/816%20HPV%20meeting%20finalfinalfinalFINALEDIT.pdf). Accessed January 18, 2006. **4.** Sellors JW, Sankaranarayanan R, eds. An introduction to cervical intraepithelial neoplasia (CIN). In: *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2005:1–5. Available at: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?wlang=1&chap=2>. **5.** Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12:186–192.

