

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**Д.М. Семенов, С.Н. Занько, Т.И. Дмитраченко**

# **ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ**

**(КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ,  
ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА)**

**Учебно-методическое пособие**

**2008 г.**

**Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия ЦУМС «УО Витебский государственный медицинский университет», протокол N2 от 26 марта 2008 г.**

**Учреждение-разработчик:** УО «Витебский государственный медицинский университет».

**Авторы:** доцент кафедры акушерства и гинекологии ВГМУ, кандидат медицинских наук Д.М. Семенов, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ВГМУ, доктор медицинских наук, профессор С.Н. Занько, заведующий кафедрой инфекционных болезней ВГМУ, доктор медицинских наук, профессор Т.И. Дмитраченко.

**Рецензенты:**

зав. кафедрой акушерства и гинекологии БГМУ д.м.н. профессор Л.Ф. Можейко

д.м.н. профессор кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО О.А. Пересада

Учебно-методическое пособие посвящено вопросам этиологии, патогенеза, клиники, лечения и профилактики папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта. В пособии представлены варианты лечения папилломавирусной инфекции с использованием рекомбинантного интерлейкина – 2 человека (ронколейкина).

Пособие предназначено для врачей акушеров-гинекологов, врачей общей практики, инфекционистов, дерматовенерологов, урологов, терапевтов, педиатров и студентов медицинских вузов.

**Д.М. Семенов, С.Н. Занько, Т.И. Дмитраченко**

Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). – Учебно-методическое пособие. / Д.М. Семенов, С.Н. Занько, Т.И. Дмитраченко – 2008 г. – 73 с.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Биологические свойства вируса папилломы человека .....</b>  | <b>6</b>  |
| <b>Клинико-патогенетические особенности инфекции, обусловленной различными типами папилломавируса человека.....</b>  | <b>11</b> |
| <b>Эпидемиология и триггерные факторы, определяющие клиническое течение папилломавирусной инфекции .....</b>   | <b>17</b> |
| <b>Морфологические изменения слизистой шейки матки у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека.....</b>  | <b>36</b> |
| <b>Методы диагностики ВПЧ-инфекции.....</b>  | <b>44</b> |
| <b>Лечение женщин с ВПЧ - инфекцией .....</b>  | <b>48</b> |
| <b>Комплексная схема терапии различных клинических вариантов патологии шейки матки, обусловленных папилломавирусной инфекцией с использованием рекомбинантного интерлейкина 2 человека (ронколейкин) .....</b> | <b>56</b> |
| <b>Комплексные мероприятия по профилактике онкологических заболеваний у женщин с патологией шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией. .</b>  | <b>60</b> |
| <b>Экономическая значимость папилломавирусной инфекции .....</b>   | <b>64</b> |

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

|      |   |   |
|------|---|---|
| БВ   | – | бактериальный вагиноз   |
| ВИЧ  | – | вирус иммунодефицита человека                                   |
| ВОЗ  | – | Всемирная Организация Здравоохранения                           |
| ВПГ  | – | вирус простого герпеса  |
| ВПЧ  | – | вирус папилломы человека  |
| ГН   | – | группа наблюдения   |
| ГК   | – | группа контроля   |
| ДНК  | – | дезоксирибонуклеиновая кислота                                  |
| ДЭК  | – | диатермоэлектрокоагуляция                                       |
| ИППП | – | инфекции, передаваемые половым путем                            |
| ИФН  | – | интерферон  |
| ПЦР  | – | полимеразная цепная реакция                                     |
| МПЭ  | – | многослойный плоский эпителий                                   |
| РБТЛ | – | реакция бластной трансформации лимфоцитов                       |
| РШМ  | – | рак шейки матки   |
| ФНО  | – | фактор некроза опухоли  |
| ЦМВ  | – | цитомегаловирус   |
| ЦЭ   | – | цилиндрический эпителий   |
| СIN  | – | цервикальная интраэпителиальная неоплазия                       |
| Ig   | – | иммуноглобулин  |
| HLA  | – | (англ. Human leukocyte antigens) – антигены лейкоцитов человека |

## ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и лечение заболеваний, ассоциируемых с вирусом папилломы человека, привлекают внимание различных специалистов в связи с резким ростом инфицированности населения данным возбудителем, значительной его контагиозностью и способностью трансформировать эпителиальные клетки, вызывая злокачественную патологию [1]. Кроме того, отмечено, что вирус папилломы человека (ВПЧ) способен передаваться от матери к плоду и может приводить к развитию папилломатоза гортани у ребенка, также возможно поражение клеток трофобласта, что приводит к спонтанным абортам [2, 3].

Вирусы папилломы человека – широко распространенная и очень вариабельная группа вирусов, обладающих онкогенным потенциалом. ВПЧ передается при тесном контакте с инфицированным или пораженным эпителием. Клетками-мишенями для ВПЧ являются эпителиальные клетки кожи и слизистых оболочек. Вирусы могут оказывать на эпителий продуктивное или трансформирующее воздействие. При продуктивном воздействии возникают доброкачественные новообразования - папилломы и кондиломы кожи и слизистых оболочек. Результатом трансформирующего воздействия являются дисплазии тяжелой степени, прогрессирующее развитие которых приводит к раку [4].

В настоящее время отмечается общий рост инфицированности ВПЧ. Поскольку вирус передается половым путем, основной пик инфицирования приходится на женщин молодого, сексуально активного возраста. По данным различных исследований, частота инфицирования ВПЧ в возрастной группе 16 - 29 лет составляет 45 - 81% [5].

Уровень инфицированности ВПЧ, так или иначе, отражает частоту ВПЧ - связанных заболеваний. Показано, что частота заболеваемости раком шейки матки зависит от сексуального поведения, а риск инфицирования ВПЧ зависит от возраста начала половой жизни, количества половых партнеров, способа контрацепции, наличия сопутствующих инфекций и заболеваний урогенитального тракта. В мире ежегодно диагностируется около 500 тыс. новых случаев рака шейки матки, из них почти половина (234 тыс.) заканчивается летально [6].

Рак шейки матки (РШМ) является тяжелым, быстро прогрессирующим и трудноизлечимым заболеванием, поражающим женщин детородного и трудоспособного возраста. По данным Белорусского канцер-регистра, в республике наблюдается выраженный рост забо-

леваемости раком шейки матки с 14,2 в 1992 году, до 16,6 в 2004 году на 100 тыс. женского населения. Несмотря на эффективный арсенал хирургических, лучевых и химиотерапевтических средств для лечения рака шейки матки, используемых в качестве самостоятельных и комплексных методов, смертность от злокачественных опухолей половых органов у женщин остается высокой. Одногодичная летальность с момента установления диагноза при раке шейки матки составляет 16,3% [7].

Основными методами лечения персистентной ВПЧ-инфекции при наличии участков поражений эпителия являются различные деструктивные методы. Сформировавшиеся в последние годы тенденции в лечении недостаточно эффективны, порой агрессивны, нередко приводят к отдаленным осложнениям. Адекватная иммунотерапия способствует подавлению активности ВПЧ и его полной элиминации, что снижает частоту рецидивов.

Изученные в настоящее время иммунопатогенетические особенности персистирующей папилломавирусной инфекции убедительно указывают на нарушения клеточного иммунного ответа у данной категории больных. Многообразие иммунологических нарушений, особенности ВПЧ вызывают большие сложности в диагностике, лечении и профилактике персистирующей папилломавирусной инфекции. Только при условии изучения иммунопатологических изменений при данном заболевании возможно разработать эффективные методы лечения, способные повлиять на течение инфекции.

В настоящем пособии представлены основные сведения по клинике, диагностике, лечению и профилактике папилломавирусной инфекции, основанные на 10-летнем опыте работы авторов с данной категорией больных.

### **Биологические свойства вируса папилломы человека**

Вирус папилломы - ДНК вирус. В течение цикла жизни вирус заражает единственный тип хозяина. Общим типом хозяина для вирусов папилломы являются позвоночные животные (шимпанзе, макаки резус, коровы, олени, собаки, лошади, овцы, слоны, лоси, опоссумы, мыши, черепахи, зяблики, попугаи) и человек [8].

По классификации вирусов, принятой на 7 Международном Конгрессе по таксономии, папилломавирус образует семейство – Papillomaviridae [International Congress of Taxonomy, 2001]. Семейство

Papillomaviridae включает следующие роды: Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus, Gammapapillomavirus, Deltapapillomavirus, Epsilonpapillomavirus, Zetapapillomavirus, Etopapillomavirus, Thetapapillomavirus, Iotapapillomavirus, Каппарипапилломавирус, Лямбдапипилломавирус, Мупапипилломавирус, Нупапипилломавирус, Хипапипилломавирус, Омикронпипилломавирус, Рипапипилломавирус.

Alphapapillomavirus (HPV-2, HPV-3, HPV-6, HPV-7, HPV-10, HPV-13, HPV-16, HPV-18, HPV-26, HPV-28, HPV-32, HPV-33, HPV-34, HPV-40, HPV-42, HPV-45, HPV-52, HPV-53, HPV-54, HPV-55, HPV-57, HPV-61, HPV-66, HPV-67, HPV-68, HPV-69, HPV-71, HPV-77, HPV-81, HPV-84, HPV-cand85, HPV-cand86, HPV-cand89, HPV-cand90, HPV-cand91, HPV-94, PCPV-1, RhPV-1) Члены этого рода наиболее часто поражают слизистую лица и аногенитальной области. Для некоторых типов (ВПЧ 2, 10) более характерны кожные поражения.

Betapapillomavirus (HPV-4, HPV-5, HPV-9, HPV-12, HPV-14D, HPV-17, HPV-20, HPV-23, HPV-25, HPV-38, HPV-47, HPV-48, HPV-49, HPV-50, HPV-60, HPV-65, HPV-75 HPV-88, HPV-cand92, HPV-cand96, BPV-1, BPV-2, DPV, OvPV-1, OvPV-2). Члены этого рода наиболее часто поражают кожу. Для инфекции характерно скрытое течение и активация при развитии иммунодефицита. ВПЧ 9, 49 типов связан с веруциформной эпидермодисплазией.

Epsilonpapillomavirus (BPV (Bovine papillomavirus) -5). Инфекция вызывает кожные папилломы у рогатого скота.

Zetapapillomavirus (EcPV (Equus caballus papillomavirus) -1, EcPV). Инфекция вызывает кожные поражения у лошадей.

Etopapillomavirus (FcPV (Fringilla coelebs papillomavirus), ChPV (Chaffinch papillomavirus)). Инфекция вызывает кожные поражения у птиц.

Thetapapillomavirus (PePV (Psittacus erithacus timneh papillomavirus)). Инфекция вызывает кожные поражения у птиц.

Iotapapillomavirus (MNPV (Mastomys natalensis papillomavirus)). Инфекция вызывает кожные поражения у грызунов.

Каппарипапилломавирус (CRPV (Cottontail rabbit papillomavirus), ROPV (Rabbit oral papillomavirus)). Инфекция вызывает поражения кожи и слизистых у кроликов.

Лямбдапипилломавирус (COPV (Canine oral papillomavirus), FDPV (Felis domesticus papillomavirus)). Инфекция вызывает поражения кожи и слизистых у собак и кошек.

Мупапипилломавирус (HPV-1, HPV-63). Инфекция вызывает кожные поражения у человека.

Nurapillomavirus (HPV-41). Инфекция вызывает злокачественные поражения кожи и мягких тканей у человека.

Xirapillomavirus (BPV (Bovine papillomavirus) -3, BPV-4, BPV-6). Инфекция вызывает истинные папилломы кожи и слизистой оболочки крупного рогатого скота.

OmikronPapillomavirus (PsPV (Phocoena spinipinnis papillomavirus)). Инфекция вызывает половые бородавки у животных семейства китовых.

Ripapillomavirus (HaOPV Hamster oral papillomavirus). Инфекция вызывает поражения слизистых у хомяков.

На сегодняшний день идентифицировано более 300 новых папилломавирусов, еще не вошедших в таксономию [8]. Идентифицировано и введено в таксономию более 140 различных его типов, 75 из них молекулярно клонированы и полностью секвенированы [9]. Типирование ВПЧ основано на ДНК-гомологии. Они классифицируются в соответствии с последовательностью нуклеотидов в ДНК, где каждый тип более чем на 10% отличается от ближайшего генетического родственника. Типы ВПЧ пронумерованы в порядке идентификации. В пределах каждого типа имеются подтипы, которые отличаются на 2 - 10%, и варианты, отличающиеся только на 1 - 2%. ДНК вируса папилломы имеет кольцевую форму, вирион 55 нм в диаметре; состоит из 72 капсомеров, организованных по симметрии T=7 [10].

Геном ВПЧ представлен циркулярной двуспиральной ДНК. Размер генома различных типов папилломавирусов составляет примерно 8000 нуклеотидных пар (геном ВПЧ-16 - 7904 пары оснований) и содержит 9 открытых рамок считывания (рисунок 1).

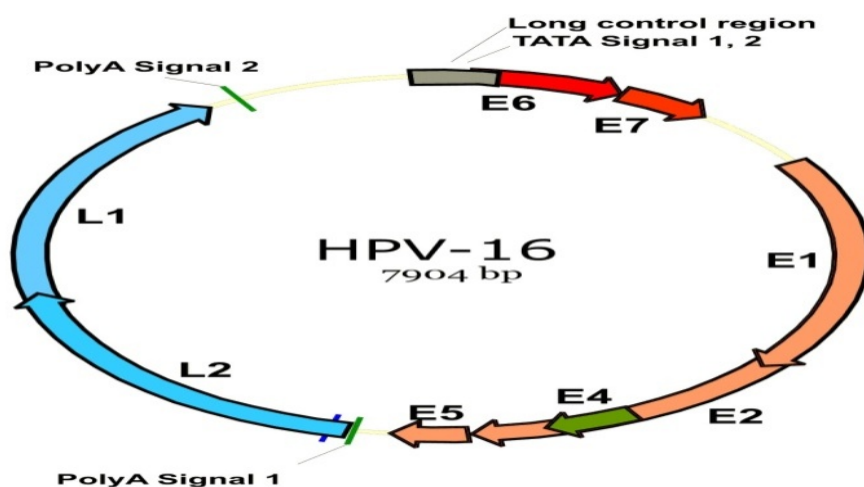


Рисунок 1 – Физическая карта генома ВПЧ – 16 [15].



Репликация вируса происходит в ядре клетки. Как установлено, вирус способен инфицировать только клетки базального слоя эпителия. При дифференцировке эпителиальных клеток происходит репликация ДНК и экспрессия ранних белков и вируса. Зрелая вирусная частица образуется в ядре только на последней стадии дифференцировки эпителиальной клетки. В процессе генерации вируса геном ВПЧ образует от 8 до 10 белковых продуктов (L1, L2 кодируют структурные белки вириона, E1 – E7 ранние вирусные гены, которые контролируют функции, необходимые для репродукции). В настоящее время только для одного из них установлена ферментативная функция. Ранний белок E1 обладает функциями хеликазы и АТФ-азы. Известно, что хеликаза – фермент, который расплетает ДНК и является известной мишенью для химиотерапевтических препаратов. В частности, известно, что к ингибиторам хеликаз относится хорошо известная оксолиновая мазь, содержащая оксолиновую кислоту [11].

Несмотря на достаточно простую организацию генома, ВПЧ представляет собой особую опасность, что обусловлено его выраженными онкогенными потенциями. ВПЧ способен существовать как в свободной эписомальной, так и интегрированной форме. При включении вирусной ДНК в ядерный материал клетки хозяина, говорят об интеграции в клетку хозяина. Известно, что только интегрированная форма ВПЧ способна к злокачественной трансформации, так как вирусная ДНК осуществляет контроль над клеточным генетическим материалом, что необходимо для производства ВПЧ-кодированных белков. Неинтегрированная инфекция является продуктивной инфекцией, так как в этом случае производятся неповрежденные вирусные частицы. В случае интеграции ДНК ВПЧ вирусные частицы не производятся, и это называется непродуктивной ВПЧ-инфекцией. Парадоксально, что продуктивная инфекция приводит к образованию остроконечных кондилом, которые имеют очень низкую вероятность развития в предрак или рак, а непродуктивные плоские кондиломы, которые обычно не видны невооруженным глазом, являются намного более опасным поражением. [4]

В случае интеграции вирусной ДНК в клеточный геном хозяина, происходит продукция двух онкопротеинов: E6 и E7, при взаимодействии которых с эндогенными клеточными регуляторными протеинами (p53 и pRb) происходит дерегуляция цикла клеточной прогрессии, что является критической ступенью цервикального плоскоклеточного канцерогенеза [12].

Процессы репликации вируса, сборки вирусных частиц и их высвобождение из клетки полностью не установлены. Описаны два способа репликации ВПЧ: постоянная репликация эписомного генома в базальном слое эпителия и вегетативная репликация в более дифференцированных клетках гранулярного слоя. Репликация эписомного генома происходит постоянно, но количество копий ДНК при этом низкое. Вегетативная репликация происходит в ядрах клеток, где генерируется потомство. В этом случае высвобождение вирусных частиц происходит в результате дегенерации десквамированных клеток [13].

После инфицирования ВПЧ проходит ограниченный цикл репликации в пермиссивных клетках, после которого число копий генома ВПЧ увеличивается до 20-100 на клетку. Это число копий поддерживается соответствующим количеством раундов репликации, которые осуществляются сопряженно и синхронно с клеточным делением. После инфицирования ВПЧ в клетках нарушается нормальный процесс дифференцировки. Эти нарушения проявляются в нескольких направлениях дифференцировки, наиболее выраженным из которых является нарушение дифференцировки клеток эпидермиса, которое проявляется клональной экспансией инфицированных ВПЧ клеток базального слоя, прошедших только первичную стадию дифференцировки в шиповатом слое эпидермиса. Эта клональная экспансия связана с их трансформацией и последующей иммортализацией. Трансформация и иммортализация клеток эпидермиса контролируется генами ВПЧ, кодирующими ранние белки Е6 и Е7. При этом морфологически наблюдается деформация внутренних слоев эпидермиса и общее утолщение кожи. По результатам детальных исследований популяций клеток, в которых наблюдается синтез вирусной ДНК уже в стадии развитой инфекции, а не при первичном инфицировании, клетки шиповатого слоя эпидермиса при переходе в гранулезный оказываются наиболее активными в синтезе вирусной ДНК. Эта фаза жизненного цикла ВПЧ включает в себя как бы второй этап репликативной диссеминации внутри эпидермиса. При этом экспрессия поздних генов L1 и L2 на этом этапе отсутствует. Она наступает только на конечной стадии дифференцировки в ороговевающем слое, где и наблюдается активная сборка зрелых вирусных частиц, их выделение из клеток и почкование прямо на поверхности кожи. Эти участки кожи инфекционно опасны в отношении контактного заражения. Последовательное размножение ВПЧ в отдельных слоях эпидермиса с окончательным почкованием в отживающих клетках ороговевающего

слоя представляет собой особый случай тесного сопряжения жизненного цикла вируса с физиологическим процессом дифференцировки и смены эпителиальных клеточных элементов эпидермиса или слизистых оболочек соответствующей локализации [14].

В настоящее время установлена структура регуляторного элемента негативной регуляции экспрессии поздних генов ВПЧ. Эта последовательность имеет следующую структуру: (U/A) и AUUUUAU(U/A). Клеточный белок 65-кДа специфически связывается с этим участком поздних матричных РНК ВПЧ. Данный элемент относится к структурным элементам цитоплазматических матричных РНК, определяющих их стабильность. Столь тонкий контроль на уровне стабильности матричных РНК, кодирующих поздние вирусные белки, по-видимому, и определяет особенности контроля репликации ВПЧ в процессе дифференцировки клеток эпидермиса. [15].

Однако многие авторы приходят к выводу, что инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ – необходимое, но недостаточное событие для ракового перерождения [15].

Для возникновения необратимой интраэпителиальной неоплазии необходимы:

- высокая экспрессия вирусных генов E - 6 и E - 7;
- запуск метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16,2-гидроксистерон (16,2 - ОН);
- индукция множественных повреждений ДНК хромосом в инфицированной клетке, которая заканчивает процесс перерождения.

### **Клинико-патогенетические особенности инфекции, обусловленной различными типами папилломавируса человека**

Вирусы папилломы человека относятся к антропонозным возбудителям – соответственно, передача их возможна только от человека к человеку. Установлена возможность вирусов сохраняться определенное время в отшелушенных клетках кожи. Таким образом, для некоторых заболеваний, обусловленных вирусом папилломы человека (бородавки), возможен контактно - бытовой путь передачи инфекции, реализуемый при наличии микроповреждений эпителия. Описано инфицирование через хирургический инструментарий. Медперсонал может инфицироваться ВПЧ во время лазерной деструкции генитальных бородавок, вдыхая образующийся дым [16].

Основным путем заражения ВПЧ является половой путь передачи инфекции (с учетом анального секса и орально-генитальных кон-

тактов). При этом следует учитывать, что резервуаром ВПЧ могут служить уретра, семенная жидкость и предстательная железа [17]. Передача ВПЧ во время родоразрешения через естественные родовые пути происходит путем аспирации вагинального содержимого, что может привести к возникновению респираторного (ларингеального) папилломатоза у детей и кожных поражений у младенцев. При этом инфекция в течение многих лет может персистировать в клетках слизистой оболочки рта ребенка и являться причиной рецидивирующего респираторного папилломатоза гортани. Описанные случаи респираторного папилломатоза гортани у детей, рождённых путем кесарева сечения, что свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи инфекции [18, 19],

Инкубационный период при папилломавирусной инфекции может длиться от 2-х месяцев до 2 - 10 лет. Скрытое (латентное) течение является характерным для папилломавирусной инфекции. Инфицирование человека может происходить как одним, так и несколькими типами ВПЧ. Различные экзогенные и эндогенные факторы могут способствовать активации вируса. Воздействие триггерных факторов приводит к усиленному размножению вируса, при этом болезнь переходит в стадию продуктивной инфекции, при которой развиваются клинические проявления [20]. В некоторых ситуациях (до 30 %) в течение 6 - 12 месяцев происходит самопроизвольная элиминация вируса и излечение. В других случаях наблюдается длительное рецидивирующее течение, при котором возможно развитие интраэпителиальной неоплазии и ракового процесса (характерно для типов ВПЧ, обладающих высокой трансформирующей активностью по отношению к эпителиальным клеткам) [21].

Как установлено, генитальная ВПЧ-инфекция имеет высокую контагиозность и приобретается во время первых нескольких половых контактов. Заражение при однократном половом акте происходит примерно в 60% случаев. Среди лиц, живущих активной половой жизнью, особенно в возрасте до 30 лет, ВПЧ-инфекция с одинаковой частотой поражает и мужчин, и женщин [22]. В то же время, наиболее серьезные поражения она вызывает у женщин. Так, по данным ВОЗ, в мире ежегодно фиксируется около 600 тыс. случаев рака шейки матки. Несмотря на проводимую терапию, у 45-55% больных наблюдается неблагоприятный исход [23].

Обладая высокой специфичностью, различные типы ВПЧ вызывают различные поражения кожи и слизистых. В таблице 1 приведены типы ВПЧ, встречающиеся при различных заболеваниях [24].

**Таблица 1** - Типы ВПЧ, обнаруженные при различных поражениях кожи и слизистых оболочек

| Клинические проявления                                 | ВПЧ типы  |
|--|---|
| <b>Кожные поражения</b>                                |   |
| Подошвенные бородавки                                  | 1,2,4   |
| Обычные бородавки                                      | 1,2,3,4,7,10,26,27,29,41,48,57,60,63,65,75,78                           |
| Плоские бородавки                                      | 3,10,28,49  |
| Бородавки Бютчера                                      | 7   |
| Бородавчатая эпидермодисплазия                         | 5,8,9,10,12,14,15,17,19,20,21,22,23,24,25,36,39,40,47                   |
| Верруциформная эпидермодисплазия Левандовского - Лютца | 3,5,8,9,12,14,15,17,19 <sub>в</sub> ,25,36 <sub>в</sub> ,38,46,47,49,50 |
| Небородавчатые кожные поражения                        | 37, 38  |
| Фокальная гиперплазия эпителия (болезнь Хека)          | 13, 32  |
| Болезнь Боуэна   | 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68                                  |
| Карцинома  | 5,8,14,17,20,47   |
| <b>Поражения слизистых гениталии</b>                   |   |
| Condylomata acuminata                                  | 6,11,30,31,33,35,39,40,42,43,44,45,51,52,54,55,58,59,61,64,68,79        |
| Гигантская кондилома Бушке - Левенштейна               | 6,11  |
| Некондилломатозные поражения                           | 43,51,52,55,56,57,58,59,64,67,69,70                                     |
| Карцинома  | 16,18,31,33,35,39,45,51,52,54,56,66,68                                  |
| <b>Поражения слизистых оболочек не гениталий</b>       |   |
| Папиллома гортани                                      | 6,11,30   |
| Карцинома миндалина                                    | 16,33   |
| Карцинома шеи, языка                                   | 2,6,11,16,18,30   |

Спектр клинических проявлений генитальной ВПЧ-инфекции варьирует от субклинических признаков до рака шейки матки. В настоящее время описано несколько вариантов течения болезни [9].

1. **Латентное течение** определяется как персистенция папилломавируса в базальном слое эпителия. При этом вирус находится в эписомальной форме и не приводит к патологическим изменениям в

клетках. Латентное течение инфекции характеризуется отсутствием клинических проявлений, кольпоскопической, цитологической и гистологической нормой. Наличие ВПЧ-инфекции определяется ДНК методами (ПЦР).

2. **Продуктивная инфекция** предусматривает клинические проявления инфекции (папилломы, бородавки, кондиломы). При этом вирус, существующий в эписомальной форме, копируется в инфицированных клетках. Одновременно происходит усиленное размножение клеток базального слоя эпителия, что ведет к прогрессированию инфекции и появлению вегетаций. Клинически продуктивная инфекция определяется как бородавки или папилломы. Вирус выявляется методом ПЦР. При гистологическом исследовании определяются явления гиперкератоза [11].

3. **Дисплазия (неоплазия)** развивается при интеграции ДНК вируса в геном клетки. При неоплазии происходят изменения в структуре эпителиальных клеток (койлоцитоз). Койлоцитоз развивается в поверхностных слоях эпителия. Ядро клетки становится неправильной формы и приобретает гиперхромную окраску. При цитологическом исследовании в цитоплазме появляются вакуоли. Наиболее часто поражения локализуются в переходной зоне шейки матки. На стыке многослойного плоского и цилиндрического эпителия базальные клетки, чувствительные к вирусной инфекции, находятся в непосредственной близости к поверхностным слоям, что облегчает контакт с вирусом при инфицировании. ВПЧ-инфекция подтверждается при гистологическом обследовании и кольпоскопии.

4. **Карцинома** - инвазивная опухоль. При данной форме вирус в клетке существует в интегрированной форме. При этом выявляются измененные «атипичные» клетки, свидетельствующие о злокачественности процесса. Наиболее частая локализация – переходная зона шейки матки. Выявляется при кольпоскопическом и гистологическом исследовании.

В клинической практике по своей трансформирующей активности по отношению к эпителиальным клеткам все известные папилломавирусы разделены на две основные группы [25]:

Папилломавирусы низкого онкогенного риска (в основном ВПЧ 1, 2, 3, 5, 6, 11, 30, 40, 42, 43, 44, 53, 61)

Папилломавирусы высокого онкогенного риска (ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) Перечень типов ВПЧ высокого онкогенного риска расширяется за счет уточнения строения ДНК и

появления новых типов промежуточного риска. Остальные типы не включены в классификацию, вследствие того, что четко не прослеживается их явная принадлежность к одному из этих классов.

Папилломавирусная инфекция, обусловленная вирусами низкого онкогенного риска, наиболее часто проявляет себя продуктивной формой инфекции.

**Вульгарные бородавки** (Common warts) обусловлены папилломавирусом 2 типа. Путь передачи инфекции – контактно-бытовой. Инфекция возникает наиболее часто в детском и подростковом возрасте. Вульгарные бородавки представляют собой эпидермально-дермальные папулы серо-бурого цвета с характерными сосочковыми разрастаниями с ороговением и «бородавчатой» поверхностью. Наиболее часто вульгарные бородавки локализуются на тыльной поверхности кистей и пальцев рук [26].

**Плоские бородавки** (Plane warts) обусловлены папилломавирусом 3 и 5 типа. Плоские бородавки представляют собой узелки до 3-5 мм в диаметре с плоской поверхностью. Наиболее частая локализация лицо и тыльная поверхность кистей рук. Инфекция возникает преимущественно в подростковом возрасте (юношеские бородавки).

**Подошвенные бородавки** (Plantare warts) обусловлены папилломавирусом 1 типа. Представляют собой утолщение рогового слоя эпителия величиной 5 - 8 мм, иногда неправильной формы, при надавливании болезненны. Развиваются в местах давления обувью.

**Остроконечные кондиломы** (Condylomata acuminata) обусловлены папилломавирусом 6, 11 типов. Основной путь передачи - половой. Согласно Международной классификации болезней (МКБ), остроконечные кондиломы отнесены к инфекциям, передающимся половым путем [27, 28]. Остроконечные кондиломы определяются как образования мягковатой консистенции, имеющие дольчатое строение, по форме напоминающие «цветную капусту». Обычно расположены на узком основании («ножке»). У мужчин наиболее частая локализация - крайняя плоть, венечная борозда головки полового члена. Для женщин наиболее частая локализация - преддверие влагалища, малые и большие половые губы, область заднего прохода. Описано несколько разновидностей остроконечных кондилом [29]:

Так называемые **кератотические бородавки** представляют собой себорейный кератоз, напоминающий по структуре «цветную капусту». Наиболее частая локализация у женщин - большие половые губы, у мужчин - тело полового члена и мошонка.

**Папулезные бородавки** куполообразно приподняты над поверхностью кожи и достигают в диаметре 1 - 4 мм. Папулезные бородавки имеют гладкую поверхность красно бурого цвета.

**Кондилома Бушке - Левенштейна** – представляет собой гигантскую кондилому. Данная патология наиболее часто развивается на фоне снижения клеточного иммунитета. В гинекологической практике встречается при беременности.

Папилломы шейки матки часто сочетаются с генитальными кондиломами. Клинически выделяют:

**Экзофитные папилломы** (кондиломы) структурно аналогичны аногенитальным кондиломам, при гистологическом исследовании койлоцитоз, иногда цервикальные интраэпителиальные неоплазии I, II степени.

**Эндофитные папилломы** (плоские кондиломы) локализуются в толще эпителия, диагностируются при кольпоскопическом исследовании. Эндофитные папилломы склонны к озлокачествлению. Злокачественная трансформация развивается у 4 – 10% женщин в течение 3 - 5 лет [30].

**Бородавчатая эпидермодисплазия** (Epidermodysplasia Verruciformis) проявляется множественными полиморфными плоскими папулами розового или красного цвета с умеренно выраженной бородавчатой поверхностью. Заболевание обычно возникает в юношеском возрасте. Считается, что предрасполагающим фактором является наследственность. Различают две группы эпидермодисплазии [31]:

- эпидермодисплазия с высоким онкогенным риском обусловлена ВПЧ 5, 8, 47 типами. Рак кожи, ассоциированный с эпидермодисплазией, содержит эти вирусы более чем в 90% случаев.

- эпидермодисплазия с низким онкогенным риском обусловлена ВПЧ 14, 20, 21, 25 типов. Эти типы вирусов определяются при доброкачественных поражениях кожи.

**Ларингеальный папилломатоз** (Laryngeal papillomatosis) обусловлен ВПЧ 6, 11 типа. Наиболее часто инфицирование происходит во время беременности и родов. Обсуждается возможность инфицирования при орально-генитальных контактах. Наиболее часто заболевание развивается в возрасте 4 - 5 лет. Клинически ларингеальный папилломатоз проявляется осиплостью голоса и затруднением глотания [32].

Для папилломавирусной инфекции, обусловленной ВПЧ высокого онкогенного риска, характерно развитие бовеноидного папулеза и плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий шейки матки [33].



**Бовеноидный папулез** (Bowenoid papulosis) может быть обусловлен ВПЧ 16, 18, 31, 35, 39, 42, 48, 51, 54 типов. Наиболее часто клинически проявляется куполообразными и плоскими папулами. Иногда определяются пятна с гладкой или бархатистой поверхностью. В очагах поражения слизистой элементы приобретают серовато-белый цвет с коричневатым или оранжево-красным оттенком. В очагах поражения располагающихся на коже элементы имеют цвет от пепельно-серого до коричневатого-черного. Бовеноидный папулез описан у лиц, имеющих множество половых партнеров, что может свидетельствовать о половом пути передачи инфекции. Течение заболевания обычно доброкачественное, тенденция к инвазивному росту отмечается редко.

Легкая неоплазия шейки матки LSIL (Low - grade Squamous Intraepithelial Lesions) цервикальная интраэпителиальная неоплазия I (CIN I) и ВПЧ-индуцированные морфологические изменения (койлоцитоз), умеренная неоплазия шейки матки HSIL (High - grade Squamous Intraepithelial Lesions), CIN-II, выраженная неоплазия или интраэпителиальный рак (in situ) - CIN-III, рак шейки матки (плоскоклеточная карцинома, Cervical cancer) – формы течения инфекционного процесса, которые диагностируются при кольпоскопическом и (или) гистологическом исследованиях [34].

### **Эпидемиология и триггерные факторы, определяющие клиническое течение папилломавирусной инфекции**

Многочисленные эпидемиологические исследования позволили определить распространенность ВПЧ-инфекции в различных странах мира [35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57]. (Таблица 2).

Согласно литературным данным, у женщин Европы и Америки превалирует папилломавирус 16 типа [38, 39, 40, 50, 51, 58], тогда как в Индонезии более чем у 50% инфицированных женщин обнаруживается папилломавирус 18 типа [43].

Более высокая распространенность РШМ, связанного с ВПЧ 45 типа, была выявлена в Африке [52], ВПЧ 52 и 58 типов - в Китае и Японии [46]. ВПЧ 13 и 32 типов, вызывающие фокальную гиперплазию эпителия (болезнь Хека), распространены, главным образом, в Центральной и Южной Америке, штате Аляска и острове Гренландия [41, 50].

**Таблица 2 - Распространение ВПЧ высокого онкогенного риска**

| Страна (регион)                      | Количество обследованных | Выявлено |
|--------------------------------------|--------------------------|----------|
| Бельгия (Антверпен) [35]             | 963                      | 32,6%    |
| Бразилия [36]                        | 975                      | 27%      |
| Венгрия [37]                         | 1121                     | 34,8%    |
| Италия [38]                          | 1239                     | 50,2%    |
| Франция [39]                         | 3091                     | 36,6%    |
| Хорватия [40]                        | 1874                     | 64%      |
| Великобритания [41]                  | 2011                     | 46,5%    |
| Вьетнам [42]                         | 765                      | 22,3%    |
| Китай (Гонконг) [43]                 | 2080                     | 37,9%    |
| Китай (Пекин) [44]                   | 852                      | 40%      |
| Корея [45]                           | 685                      | 39,2%    |
| Япония [46]                          | 1928                     | 38,8%    |
| Монголия [47]                        | 567                      | 44%      |
| Тайланд [48]                         | 260                      | 48%      |
| Мексика [49]                         | 2436                     | 43,6%    |
| США, [50]                            | 3863                     | 39,2%    |
| Канада [51]                          | 2098                     | 68,8%    |
| Западная Африка Даккар (Сахара) [52] | 2065                     | 18%      |
| Кения [53]                           | 429                      | 44,3%    |
| Мали [54]                            | 97                       | 45,4%    |
| Танзания [55]                        | 660                      | 34%      |
| Россия (Московский регион) [56]      | 8533                     | 14%      |
| Белоруссия [57]                      | 687                      | 38,57%   |

Нами обследовано 1012 женщин репродуктивного возраста, проживающих в различных регионах Республики Беларусь на наличие ВПЧ 16 и 18 типов [59].

ВПЧ был обнаружен у 325 женщин (32,1%). При этом наиболее часто женщины были инфицированы 16 типом ВПЧ, который обнаружен у 174 женщин (17,2%). У 96 пациенток (9,5%) в исследуемом материале определялась ДНК ВПЧ 18 типа. Одновременное инфицирование ВПЧ 16 и 18 типов выявлено у 55 обследованных женщин (5,4%). (Таблица 3).

**Таблица 3** - Частота обнаружения ВПЧ 16, 18 типов у обследованных женщин

| ДНК ВПЧ     | Витебская область<br>(n 687) | Минская область<br>(n 183) | Гродненская область<br>(n 142) | Всего<br>(n 1012) |
|-------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------|
|             | Абс. (%±m)                   | Абс. (%±m)                 | Абс. (%±m)                     | Абс. (%±m)        |
| Нет ДНК ВПЧ | 461<br>(67,1±1,7)            | 129<br>(70,5±3,4)          | 97<br>(68,3±3,9)               | 687<br>(67,9±1,4) |
| 16 тип      | 121<br>(17,6±1,4)            | 28<br>(15,3±2,7)           | 25<br>(17,6±3,2)               | 174<br>(17,2±1,1) |
| 18 тип      | 65 (9,5±1,1)                 | 17 (9,3±2,1)               | 14 (9,9±2,5)                   | 96 (9,5±0,9)      |
| 16 + 18 тип | 40<br>(5,8±0,9)              | 9<br>(4,9±1,6)             | 6<br>(4,2±1,7)                 | 55<br>(5,4±0,7)   |

Статистически значимой разницы в инфицированности ВПЧ высокого онкогенного риска в различных регионах Республики Беларусь выявлено не было. Обнаружена достаточно высокая частота распространения ВПЧ высокого онкогенного риска (32,1%) среди женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь. Среди ВПЧ 16 и 18 типов наиболее часто выявляется ВПЧ 16 типа (17,19%). Полученные данные сопоставимы с данными эпидемиологических исследований, проведенных в других странах [37, 38, 39, 40]. Более высокая распространенность ВПЧ 16 типа, полученная при обследовании женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь характерна и для других стран Европейского региона [56].

При обследовании 687 женщин с использованием праймеров на наличие ДНК ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 35Н, 39, 45, 52, 58, 59, 67 типов, были получены соответствующие результаты (таблица 4).

При обследовании женщин репродуктивного возраста на наличие ВПЧ низкого и высокого онкогенного риска, наиболее часто обнаруживалась ДНК ВПЧ 16, 31, 35, 35Н, 52 типов. Данные типы ВПЧ выявлены нами у 194 женщин (28,2%). Обращает на себя внимание более высокая частота обнаружения ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31 типы), по сравнению типами ВПЧ низкого онкогенного риска (6, 11 типы) 28,2% и 4,8% соответственно.

На основании вариаций в последовательности ДНК онкогена Е6, выделено шесть вариантов папилломавирусов человека 16-го типа – европейский (известны два подтипа), азиатский, африканский (1 и 2), североамериканский и азиатско-американский [24].

**Таблица 4 - Распространенность ВПЧ разных типов**

| ДНК ВПЧ                           | Выявлено абс. (% ±m) |
|-----------------------------------|----------------------|
| ВПЧ 6,11                          | 33 (4,8±0,8)         |
| ВПЧ 16,31,35,35Н,52               | 141 (20,5±1,5)       |
| ВПЧ 33,58,67                      | 39 (5,7±0,9)         |
| ВПЧ 18,39,45,59                   | 75 (10,9±1,2)        |
| ВПЧ 16,31,35,35Н,52 + 18,39,45,59 | 53 (7,7±1,1)         |
| Всего                             | 341 (49,6±1,9)       |

В настоящее время многообразные клинические проявления ВПЧ, способные либо рецидивировать, либо спонтанно претерпевать обратное развитие, связывают с различными триггерными факторами, которые могут определять течение и прогноз заболевания.

Как установлено, папилломавирусная инфекция тесно связана с **сексуальным поведением**. Среди критериев рискованного сексуального поведения принято выделять следующие [60, 61]: ранее начало половой жизни (до 17 лет), количество половых партнеров в течение последнего года (больше 3), большое количество половых партнеров на протяжении сексуальной жизни (больше 6). При анализе сексуального поведения пациенток, у которых была выявлена ВПЧ-инфекция (группа наблюдения) и пациенток без ВПЧ-инфекции (группа контроля) получены данные, представленные в таблице 5 [62].

Среди женщин, инфицированных ВПЧ, рискованное сексуальное поведение определялось статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ), чем среди женщин контрольной группы, где ВПЧ - инфекция не была выявлена.

Связь между риском заражения ВПЧ, возникновением РШМ и сексуальным поведением хорошо согласуется с эпидемиологическими данными, полученными в независимых исследованиях с использованием различных методов анализа. Так, возраст при первом половом сношении (до 18 лет) повышает риск заражения ВПЧ и возникновения опухоли до 1,6 - 1,9 [63, 64]. Число сексуальных партнеров на протяжении жизни еще более существенно повышает риск возникновения опухоли. Так, при количестве половых партнеров более 3 риск возникновения опухоли 2,2 – 2,7, при количестве половых партнеров более 6 - риск заражения ВПЧ и возникновения опухоли повышается до 6,1 – 6,3 [65, 66].

**Таблица 5 - Рискованное сексуальное поведение**

| Фактор риска   | ГН (n – 341)<br>Абс. числ.<br>(%±m) | ГК (n – 346)<br>Абс. числ.<br>(%±m) | Всего<br>(n – 687) Абс.<br>числ. (%±m) |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Сексуальный дебют до 17 лет  | 73 (21,4±2,2)                       | 61 (17,6±2,1)                       | 134 (19,5±1,5)                         |
| 3 и более партнеров в течение года   | 54 (15,8±1,9)                       | 47 (13,6±1,8)                       | 101 (14,8±1,4)                         |
| Более 6 половых партнеров  | 47 (13,8±1,9)                       | 39 (11,3±1,7)                       | 86 (12,5±1,3)                          |
| Ранний сексуальный дебют + 3 и более партнеров за год                                  | 21 (6,2±1,3)                        | 18 (5,2±1,2)                        | 39 (5,7±0,9)                           |
| Раннее начало половой жизни + 6 и более половых партнеров                              | 29 (8,5±1,5)                        | 17 (4,9±1,2)                        | 46 (6,7±0,9)                           |
| 3 и более партнеров за год + 6 и более половых партнеров                               | 17 (4,9±1,9)                        | 15 (4,3±1,1)                        | 32 (4,7±0,8)                           |
| Раннее начало половой жизни + 3 и более партнеров за год + 6 и более половых партнеров | 19 (5,6±1,2)                        | 20 (5,8±1,3)                        | 39 (5,7±0,9)                           |
| Всего  | 260<br>(76,3±2,3)*                  | 217<br>(62,7±2,6)                   | 477 (69,4±1,8)                         |

*\*Статистически значимо по отношению к контрольной группе  $p < 0,001$*

Обнаружено так же, что на риск появления цервикального рака оказывает влияние сексуальное поведение партнера. Повышенный риск развития рака шейки матки был отмечен у женщин, половые партнеры которых имели половые связи с женщиной, умершей от рака шейки матки; партнеры которых имели множество половых связей; партнеры которых имели генитальные поражения, вызванные ВПЧ или карциному полового члена [67].

В настоящее время обсуждается также роль мужского обрезания (циркумцизии) как фактора, снижающего риск заражения ВПЧ и развития рака шейки матки у половых партнеров. Заслуживает внимания

исследование Castellsague X., Bosch F.X., [68] объединившее данные обследования 1913 супружеских пар в пяти странах западной Европы. Инфицирование ВПЧ было выявлено в 19,6% мужчин, не проводивших обрезание и у 5,5% мужчин, прошедших указанную процедуру. Половые партнерши мужчин, прошедших обрезание, имели достоверно более низкий риск заражения ВПЧ и развития рака шейки матки, чем женщины, половые партнеры которых не подвергались этой процедуре. Более низкий риск заражения ВПЧ и развития рака шейки матки так же наблюдался у моногамных женщин, в том случае, если их половым партнерам, имевшим множественные внебрачные половые связи (более 6 половых партнеров) было произведено обрезание. Этот факт объясняют возможность обладания канцерогенным действием белков смегмы. Однако, по мнению Ragin С.С., Taioli E.R., [69] белки-канцерогены (гистон, протамин) содержатся не в смегме, а в сперме, так как ими обнаружено, что протамин спермы в культуре тканей способен вызывать атипичию шейки матки.

**Участие иммунной системы в защите от ВПЧ** прослеживается при наблюдении за пациентками с иммунологической недостаточностью. Установлено, что распространенность ВПЧ-инфекции и цервикальных интраэпителиальных неоплазий у женщин, инфицированных ВИЧ в 2 - 4 раза выше по сравнению с ВИЧ-отрицательными [70]. Инфицированность ВПЧ и заболеваемость CIN у женщин на фоне иммуносупрессивной терапии при операциях по трансплантации возрастает в 10 - 14 раз [71].

С учетом тропности ВПЧ к многослойному плоскому эпителию важное значение имеет система местной защиты репродуктивной системы. Кожные покровы и слизистые являются механическим и функциональным барьером. В системе местной защиты принято выделять гуморальные факторы (интерфероны, интерлейкины, лизоцим, иммуноглобулины) и клеточные факторы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты). В защите от папилломавирусной инфекции важная роль принадлежит мононуклеарным клеткам и клеткам Лангерганса. По имеющимся данным эффективность их антигенпрезентирующей функции определяется уровнем экспрессии молекул адгезии и типом антигенов главного комплекса гистосовместимости, которые участвуют в презентации вирусных антигенов Т-лимфоцитами [72]. По данным литературы, при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки местные нарушения антигенпрезентирующей способности эпителия цервикального канала сопровождаются

изменениями активности клеточного звена иммунной системы. Характерна активация Т-лимфоцитов. Установлено, что цитотоксическое действие Т-лимфоцитов направлено на разрушение клеток CIN III, презентующих белки E6 и E7 папилломавируса 16 типа [73].

Активация клеточного звена иммунной системы при папилломавирусной инфекции, по мнению некоторых исследователей, может выражаться как в активации лимфопролиферативного ответа мононуклеарных клеток периферической крови, так и в привлечении в очаг инфекции клеток воспалительного инфильтрата [74]. В настоящее время активно изучается механизм миграции в очаг ВПЧ-инфекции макрофагов и других эффекторных клеток. Имеются противоречивые данные о том, какую роль в защите организма от ВПЧ-инфекции и развитии неопластических процессов играют гуморальные факторы, к числу которых относятся иммуноглобулины (Ig) [75]. В клинической практике наиболее часто используется оценка количества общих иммуноглобулинов, однако наиболее показательным представляется определение антител, специфичных по отношению к ВПЧ, так как имеются данные о значимом повышении содержания IgA и IgG к белкам ВПЧ типа 16 у пациенток с CIN по сравнению с нормой [76, 77].

Таким образом, ВПЧ-инфекция затрагивает многие компоненты иммунитета на системном и локальном уровнях. При этом может наблюдаться пролиферация, хемотаксис, активация и изменение соотношения иммунокомпетентных клеток различных популяций, а также перестройка интенсивности продукции специфических иммуноглобулинов [78].

Основную роль в регуляции иммунного ответа играют цитокины, представляющие собой большую группу факторов межмолекулярного взаимодействия. В группу входят интерфероны, интерлейкины (ИЛ), ростовые факторы. Синтезировать цитокины способны различные клетки. Наиболее существенную роль в противовирусной защите играют клетки, которые находятся в прямом контакте с вирусом [71]. В настоящее время система цитокинов представляется как сложная, взаиморегулируемая сеть, каждый компонент которой может дублировать, дополнять, усиливать или подавлять действие других цитокинов. Цитокины делятся на группы в соответствии с названием клеток – их основных продуцентов (лимфокины, монокины, цитокины типа Th1 и Th2), а также - в соответствии с главными принципами или объектами их действия (хемокины, про- и противовоспалительные

цитокины). Лимфоциты типа Th1, в основном, вырабатывают провоспалительные цитокины, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2), ИФН, фактор некроза опухоли (ФНО) – фактор противовирусной, противоопухолевой, антибактериальной защиты. Лимфоциты типа Th2 выделяют ИЛ-4, -5, -6, -9, -10, -13, причем ИЛ-10 обладает ярко выраженными противовоспалительными и иммуносупрессорными свойствами [71].

Установлено, что соотношение уровней выработки ИЛ-12 / ИЛ-10 клетками крови пациентов с CIN было снижено. Это свидетельствует об угнетении Th1-звена цитокинов. При этом не было выявлено изменений в секреции ИФН и ИЛ-4 [79]. В то же время, другие авторы наблюдали снижение продукции ИЛ-2 и рост продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 у пациентов с CIN. По мере прогрессирования CIN и развития рака, отмечено снижение уровня локальной секреции ИЛ-2, достигавшее высоких значений в 35% образцов нормального эпителия и только в 7% образцов рака [80]. Известно, что функция ИЛ-2 заключается в поддержании пролиферации Т-лимфоцитов, активации В-лимфоцитов и естественных киллеров. Об угнетении продукции цитокинов типа Th1 ИФН и ИЛ-12, сопровождающем озлокачествление цервикального эпителия, свидетельствуют данные разных авторов [81, 82]. Отмечается возрастание количества ИЛ-4 и ИЛ-5, роль которых заключается в активации собственной продукции В-лимфоцитов и эозинофилов, и уменьшение содержания ИЛ-10. Считается, что ИЛ-10 является иммуносупрессорным цитокином, ингибирующим пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов типа Th1. Однако было показано, что ИЛ-10 в сочетании с ИЛ-2 повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов у пациенток с цервикальной неоплазией [83]. При воздействии ИЛ-10 на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов повышалась экспрессия CD8 и CD56 рецепторов. ИЛ-10 в сочетании с ИЛ-2 вызывал увеличение уровня продукции цитокинов типа Th1. Предполагается, что повышение уровня экспрессии ИЛ-1 препятствует образованию опухоли. В то же время было обнаружено, что ИЛ-1 и ФНО ингибируют пролиферацию эпителиальных клеток шейки матки и стимулируют пролиферацию этих же клеток, инфицированных ВПЧ 16-го или 18-го типов, повышая уровень транскрипции и стабилизируя мРНК E6 и E7 [83]. Возможным механизмом ингибирования антипролиферативного и цитолитического действия ФНО на трансформированные ВПЧ клетки является повышение содержания растворимого рецептора ФНО в крови больных при предраковых и раковых аногенитальных поражениях, что приво-



дит к его связыванию. Слабый ингибирующий эффект данного цитокина на рост трансформированных ВПЧ кератоцитов наблюдали и другие авторы, причем его эффект усиливался действием ИФН [84]. По данным Vieira K.V. и соавт. [85], ФНО продуцируется преимущественно нормальным цервикальным эпителием, в то время как в образцах CIN I - III степени его практически нет. Высокий уровень продукции ФНО был выявлен в ряде образцов CIN с интенсивным апоптозом, что подтверждает важную роль этого фактора в индукции программированной гибели клеток [86].

Ряд исследователей отмечают изменения уровня локальной продукции цитокинов противовоспалительного (ИЛ-10) и провоспалительного (ФНО) ряда у пациенток с ВПЧ-инфекцией по сравнению с нормой [87]. У пациенток, инфицированных ВПЧ, в цервикальной слизи наблюдалось значимое повышение количества ФНО. Повышение ФНО исследователи связывали с активацией воспалительного процесса. При повышении уровня ФНО менялся характер продукции других цитокинов, количество, субпопуляционный состав и активность клеток эпителия шейки матки, инфицированной ВПЧ. При этом повышение уровня ФНО приводит к активации провоспалительных цитокинов и повышению уровня экспрессии гена ИЛ-10. В ряде исследований установлено снижение количества ИЛ-10 в шеечной слизи пациенток с ВПЧ-инфекцией по сравнению с нормой, что, по видимому, является следствием влияния ВПЧ на продукцию провоспалительных цитокинов [88].

В многочисленных исследованиях установлено, что система ИФН обеспечивает неспецифическую противовирусную защиту организма. ИФН представляет гетерогенный класс белков, продуцируемых в ответ на воздействие различных агентов (индукторов) и способных подавлять репродукцию широкого круга микроорганизмов. ИФН выполняют такие функции, как защита организма от проникновения чужеродной генетической информации и поддержание гомеостаза. ИФН являются эффективными иммуномодуляторами и могут оказывать на иммунную систему как стимулирующий, так и ингибирующий эффекты в зависимости от дозы и продолжительности воздействия на организм [71].

Многообразие функций ИФН свидетельствует о том, что они являются элементами сложной сети цитокинов, гормонов, простагландинов и регуляторов апоптоза, действие которых взаимно регулируется и частично дублируется.

Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что ВПЧ-инфекция развивается на фоне изменений в системе ИФН. Так, установлено, что продукция ИФН $\gamma$  и уровень продукции мРНК у больных ВПЧ-инфекцией значительно снижены [89]. Хотя другие авторы считают, что уровень ИФН $\gamma$  в крови пациентов с CIN не меняется [90]. Существует мнение, что ИФН $\gamma$  и ИФН $\beta$  повышают в инфицированных ВПЧ клетках уровень продукции мРНК антигенов HLA класса I, не влияя на количество антигенов на клеточной мембране [76]. В то же время, отмечено, что ИФН $\gamma$  индуцирует продукцию мРНК антигенов HLA класса II. ИФН $\beta$  выступает при этом антагонистом ИФН $\gamma$ . Установлено, что линии цервикальных кератиноцитов из образцов CIN, инфицированных ВПЧ, чувствительны к воздействию клеточных киллеров, активируемых лимфокинами, а ИФН $\gamma$  повышает их цитотоксический эффект [86].

Остается до конца не ясным вопрос о механизме непосредственного воздействия интерферонов на ВПЧ. Считают, что ИФН вызывает снижение содержания в клетках мРНК вируса, оказывает антипролиферативный эффект на трансформированные клетки хозяина, повышая уровень экспрессии гена онкосупрессора ретинобластомы. После воздействия ИФН $\gamma$  на линии клеток цервикальных кондилом, инфицированных 6, 11 типами ВПЧ, и карцином, трансформированных 16 типом ВПЧ, значительно возрастает продукция мРНК TGF  $\beta$ 1, ИФН $\beta$  и онкосупрессора ретинобластомы. Медиаторами действия ИФН $\gamma$  считаются TGF $\beta$ 1 и ИФН $\beta$ , активирующие продукцию онкосупрессора ретинобластомы [89]. По мнению ряда исследователей, ИФН $\gamma$  оказывает ингибирующий эффект на экспрессию генов E6 и E7 ВПЧ в эпителиальных клетках шейки матки, и на пролиферацию самих клеток [91].

Рядом авторов отмечена активация экспрессии генов ИФН ВПЧ, что приводило к повышению содержания ИФН в крови пациенток, инфицированных ВПЧ. При этом наибольшую активацию системы ИФН вызывали типы ВПЧ высокого онкологического риска. У большинства пациенток (91,1%) содержание ИФН превышало верхнюю границу нормы, установленную для содержания ИФН в крови. Имеются данные о значительном снижении способности клеток крови отвечать продукцией ИФН на воздействие индукторов. Это расценивалось как наличие длительного периода гипореактивности, свидетельствовавшего о тяжелом, хроническом воспалительном процессе у обследованных пациенток [92].

До настоящего времени не установлено, что изменение интенсивности продукции различных цитокинов является причиной или следствием пролиферации и неопластической трансформации инфицированных папилломавирусом клеток. Дальнейшие исследования роли цитокинов в регуляции иммунного ответа, направленного против инфекционных и неопластических процессов, предоставляют возможность разработки систем физиологической иммунокоррекции, позволяющих избежать химиотерапии и хирургического вмешательства.

Обсуждается **роль гормонального статуса** как возможного триггерного фактора, влияющего на риск инфицирования и течение ВПЧ-инфекции. В ранних исследованиях было показано увеличение частоты клинических проявлений ВПЧ-инфекции и повышенный риск возникновения рака шейки матки у лиц, использующих контрацептивы [93]. Сравнительно недавние исследования так же показали, что повышение риска заболевания происходит, главным образом, при длительном использовании гормональных противозачаточных препаратов [94]. Эти данные, однако, не получили подтверждения в двух больших исследованиях [95, 96]. В одном из этих исследований [95] была обнаружена взаимосвязь между оральными контрацептивами и раком *in situ* (главным образом среди женщин, использующих пилюли недавно), но не инвазивным раком. Этот вывод был интерпретирован как возможный индикатор для установления склонности к возникновению заболевания, так как те, кто использует оральные контрацептивы, подвергаются более частому и более основательному гинекологическому осмотру, который, в свою очередь, повышает уровень выявления ранней стадии болезни, чем те, кто не использует их. В результате исследований, проведенных в латиноамериканских странах [95], было обнаружено, что использование оральных контрацептивов ведет, в основном, к повышению риска возникновения аденокарциномы, а не плоскоклеточной кондиломы.

Эстрогенная насыщенность организма влияет на выработку IgA в цервикальном секрете, напряженность клеточного иммунного ответа и на транскрипцию генома ВПЧ. По-видимому, эстрогены уменьшают восприимчивость к первичной ВПЧ-инфекции, но в случае постоянной ВПЧ-инфекции половые стероидные гормоны повышают риск возникновения рака шейки матки. [97].

Исследование роли эстрогенов как фактора, ведущего к опухолевой трансформации при ВПЧ-инфекции было предпринято группой ученых под руководством Koren Huborn [99]. Авторы использовали

культуру клеток креатиноцитов человека, которую инфицировали ВПЧ 16 типа. В результате проведенных исследований было установлено, что инфицированные вирусом клетки приобретают способность образовывать колонии на мягком агаре, что указывало на их повышенную пролиферативную активность. Кроме того, клеточная культура, содержащая вирус, обеспечивала конверсию эстрадиола в 16 $\alpha$ -гидроксистерон. Однако, несмотря на высокую пролиферативную активность, клетки не имели опухолевого фенотипа при микроскопическом исследовании. Добавление в культуральную среду экзогенного 16 $\alpha$ -гидроксистерона приводило к превращению эпителиальных клеток в раковые.

Рядом исследователей было отмечено увеличение риска поражения ВПЧ при недостаточности в организме витамина А,  $\beta$ -каротина, витамина С и фолиевой кислоты. В литературе имеются данные о защитной роли каротиноидов при канцерогенезе. [98]

Эпидемиологические данные указывают на то, что наличие, по меньшей мере, одной, а возможно и нескольких ИППП (**инфекции, передаваемые половым путем**) ускоряет развитие цервикальной дисплазии и является фактором риска развития рака шейки матки [99]. Наряду с доказанной ролью ВПЧ в генезе цервикального рака значимость других инфекционных агентов в качестве кофакторов в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии остается неясной. В 1989 г. Popescu N. и DiPaolo J. предположили, что интеграция ВПЧ в геном млекопитающих может вызывать генетическую нестабильность и неконтролируемое деление клеток, делая их более уязвимыми для других вирусов, способных содействовать неопластической трансформации клеток. [100]

Еще до обнаружения ВПЧ обсуждалась роль герпетической инфекции, поскольку в ряде исследований было показано, что до 80% женщин, больных раком шейки матки, имели признаки предшествующей инфекции ВПГ (вирус простого герпеса)-2 [101, 102]. Однако герпетическая инфекция половых органов не была ассоциирована со случаями цервикального рака в 100% случаев. Имеющиеся факты не исключают, но и не подтверждают полностью прямой зависимости и возможной роли вируса герпеса как активатора эндогенных РНК, содержащих онковирусы, их взаимного канцерогенного действия [103]. Однако показано, что у женщин с герпес-вирусной инфекцией половых органов наблюдалось приблизительно 2-4-кратное повышение риска последующего развития рака шейки матки [104].

Рядом исследователей показано, что ВПГ может изменять рост клеток, immortalizированных ВПЧ 16/18 [105, 106]. Было установлено, что ВПГ способен инфицировать эпителиальные клетки шейки матки и вызывать трансактивирующую экспрессию генов E6 и E7 [107]. Установлено, что и ВПЧ, и ВПГ, особенно ВПГ 2, способны индуцировать плоскоклеточную карциному. Согласно данным Chow VT. [108] инфекция ВПГ 2 предшествует ВПЧ, однако, более многочисленные исследования, позволяют предположить, что ВПГ 2 оказывает действие на поздних стадиях канцерогенеза [109, 110].

В развитии рака шейки матки и взаимодействия с ВПЧ играют роль и другие вирусы герпеса. Показано, что цитомегаловирус человека (ЦМВ) также способен усиливать трансформацию клеток, инфицированных ВПЧ *in vitro*, и может участвовать в развитии цервикальных неоплазий [111]. Присутствие в биоптатах из аногенитальных поражений геномного материала ВПЧ и ЦМВ говорит о том, что эти два вируса могут быть взаимосвязанными онкогенными факторами [112]. Обнаружение с помощью гибридизации *in situ* транскриптов гена IE ЦМВ и ВПЧ 6 или 11 в некоторых клетках при кондиломатозных поражениях так же подтверждает возможную активацию транскрипции ВПЧ в присутствии ЦМВ [113].

Определение в диспластичных клетках цервикального эпителия и в ткани инвазивной плоскоклеточной карциномы ДНК вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) предполагает потенциальную роль инфекции ВЭБ в инициации канцерогенеза шейки матки, связанную с повреждением мембран клеток при клеточной трансформации, что создает благоприятный фон для взаимодействия с другими вирусами [114, 115]. Однако причинная связь между цервикальным раком и присутствием ВЭБ еще не установлена, так же как и способность вируса к механическому взаимодействию с ВПЧ.

В недавних исследованиях было показано, что среди женщин со сходными факторами риска цервикальная дисплазия чаще обнаруживается у тех, кто инфицирован вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [116]. Распространенность ВПЧ-инфекции среди ВИЧ инфицированных в 4 раза больше по сравнению с ВИЧ-отрицательными, т.е. в случаях с глубокими нарушениями клеточного иммунитета [117, 118]. Предполагается, что при ВИЧ-инфекции может развиваться дисплазия, которая прогрессирует быстрее, чем обычно [119]. Согласно гипотезе, предложенной для объяснения повышенного риска развития цервикальной дисплазии и РШМ у ВИЧ-инфицированных

женщин, ВИЧ-индуцированная иммуносупрессия может ускорять прогрессию предшествующих поражений в более тяжелые состояния, либо ВИЧ и ВПЧ могут взаимодействовать напрямую [120].

Имеются также данные исследования течения сочетанной ВПЧ и аденовирусной инфекции [121]. Результаты этих исследований свидетельствуют, что при определенных условиях (состояниях) аденовирусная инфекция способствует развитию клинических проявлений ВПЧ-инфекции, ускоряет цикл развития вируса с формированием продуктивной инфекции (кондиломы). Однако не получено данных об увеличении риска развития CIN при сочетанной аденовирусной и ВПЧ-инфекции.

Помимо вирусов, среди микроорганизмов, наиболее часто встречающихся у женщин с CIN, такие агенты сексуально передаваемых заболеваний, как *Gardnerella vaginalis*, *Candida species*, *Mycoplasma Hominis*, *Ureaplasma Urealiticum*, *Chlamidia trachomatis*, представляют наибольший интерес [122]. Наличие клеточных атипий у пациенток с перечисленными инфекциями достигает 28% [123]. В то же время, у больных с подозрением на онкогинекологическую патологию шейки матки, бактериальный вагиноз (БВ) обнаруживается чаще (50,3%) по сравнению с практически здоровыми женщинами (41,2%), как отмечено в литературе [124, 125]. У женщин без цитологически подтвержденных изменений шейки матки БВ чаще протекает в виде моноинфекции (75%). У пациенток, дополнительно инфицированных другими инфекционными агентами (хламидии, уреа- и микоплазмы и др.), риск развития изменений эпителия шейки матки значительно повышается. Ассоциация между БВ и CIN рассматривается в свете продукции бактериями нитрозаминов, обладающих канцерогенными свойствами и способных играть если не основную роль в развитии CIN, то, по крайней мере, выступать в качестве кофакторов при взаимодействии с вирусами папилломы человека [126, 127].

Вместе с тем, литературные данные относительно прогностического значения ИППП не всегда однозначны. Так, Mayer Н.О. и соавт. [128], обнаружили, что наиболее часто связана с CIN III только *Gardnerella vaginalis*, а *Mycoplasma hominis* и *Chlamidia trachomatis* – с CIN II, *Candida species* – с CIN I, в связи с чем авторы делают предположение, что агенты ИППП встречаются наиболее часто при низких степенях CIN, которые склонны к регрессии, поэтому их наличие является благоприятным прогностическим признаком. Geppert М. и соавт. [129], обнаружили увеличение гистологических признаков ин-

фекции, но не признаков злокачественности среди пациенток с хламидийными цервицитами. Becker ТМ. и соавт. [130] путем монофакторного, так и многофакторного анализа показали, что наличие антител ко всем инфекционным агентам, кроме ВПЧ, не связано с риском цервикальной неоплазии.

В то же время наблюдения, проведенные рядом исследователей, показали, что плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки сопровождаются существенными качественными и количественными изменениями вагинальной микрофлоры [131]. Это проявилось, прежде всего, снижением частоты выделения доминирующих представителей микробиоценоза влагалища и шейки матки здоровых женщин – лактобактерий и бифидобактерий. Дефицит лактобактерий наблюдается у всех пациенток с интраэпителиальными поражениями шейки матки.

Наряду с этим, у больных с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки отмечалось повышение частоты выделения и избыточный рост представителей условно-патогенной микрофлоры. Энтеробактерии высевались в два с половиной раза, а энтерококки и стафилококки – в два раза чаще, чем у здоровых женщин [132].

Частота обнаружения таких неспорообразующих анаэробных бактерий, как клостридии, превышала контрольные данные в 1,7-1,8 раза. Во много раз возросла частота обнаружения грамположительных анаэробных кокков (пептострептококков). Актиномицеты – бактерии, не характерные для нормальной цервико-вагинальной флоры, выделялись в два раза чаще у больных с выраженными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки. Кроме того, для всех пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями, особенно с низкой их степенью, характерна высокая частота выделения *Gardnerella vaginalis* (58% у больных, при норме 3%). И, наконец, отмечалась значительная контаминация влагалища и шейки матки дрожжеподобными грибами рода *Candida* (40% у больных, при норме 3%) [133].

При сравнении наличия сопутствующей инфекции у женщин, инфицированных ВПЧ и ВПЧ-отрицательных пациенток, получены данные (Таблица 6) [134, 135]. Из 341 пациентки группы наблюдения сопутствующая инфекция была выявлена у 268 женщин (78,6%), среди них у 42 (12,3%) пациенток выявлена моноинфекция, у 133 (39%) – два инфекционных агента, у 93 (27,3%) – три инфекции. В группе контроля инфекционная патология была выявлена у 236 пациенток

(68,2%), моноинфекция выявлена у 69 (19,9%), два инфекционных агента - у 84 (24,3%), у 83 (23,9%) - три инфекции.

**Таблица 6** - Частота выявления ИППП у ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных женщин

| ИППП                  | ГН (n 341)<br>Выявлено абс. (%±m) | ГК (n 346)<br>Выявлено абс. (%±m) |
|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Ch. trachomatis       | 65 (19,1±2,1)*                    | 34 (9,8±1,6)                      |
| M. hominis            | 53 (15,5±1,9)                     | 49 (14,2±1,9)                     |
| U. urealiticum        | 112 (32,8±2,6)                    | 129 (37,3±2,6)                    |
| ВПГ                   | 54 (15,8±1,9)**                   | 33 (9,5±1,6)                      |
| ЦМВ                   | 39 (11,4±1,7)                     | 25 (7,2±1,4)                      |
| Бактериальный вагиноз | 164 (48,1±2,7)*                   | 123 (35,6±2,6)                    |
| Trichomonas vaginalis | 19 (5,6±1,2)                      | 13 (3,8±1,1)                      |
| N. gonorrhoeae        | 5 (1,5±0,7)                       | 7 (2±0,8)                         |
| Candida albicans      | 76 (22,3±2,3)                     | 73 (21,1±2,2)                     |

\* Статистически значимо по отношению к группе контроля  $p < 0,001$

\*\* Статистически значимо по отношению к группе контроля  $p < 0,05$

Необходимо отметить, что в группе пациенток, инфицированных ВПЧ, статистически значимо чаще выявлялись различные ИППП. Хламидиоз был выявлен у 65 (19,1%) пациенток ГН и 34 (9,8%) пациенток ГК, ВПГ был выявлен у 54 (15,8%) пациенток ГН и 33 (9,5%) пациенток ГК, бактериальный вагиноз был выявлен у 164 женщин (48,1%) ГН и у 123 (35,6%) пациенток ГК. Частое сочетание хламидиоза, бактериального вагиноза и генитального герпеса у пациенток с ВПЧ инфекцией может свидетельствовать о наличии единых механизмов в генезе этих заболеваний (нарушение вагинального микробиоценоза и местных факторов защиты), что позволяет характеризовать их как клинические проявления иммунологической недостаточности при ВПЧ-инфекции.

При анализе клинического течения инфекционного процесса при моно инфекции и при сочетании ВПЧ с другими ИППП, выявлены статистически значимые различия (Таблица 7). Для моно инфекции характерна латентная форма течения заболевания (45 пациенток 61,6%). При микст-инфекции помимо латентной формы достаточно высока частота субклинической инфекции (82 пациентки 30,6%).



**Таблица 7 –** Формы течения инфекционного процесса при ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска

| ВПЧ                           | Клиническая абс. (% ±m) | Субклиническая абс. (% ±m) | Латентная абс. (% ±m) |
|-------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|
| ВПЧ моно инфекция. (n - 73)   | 15 (20,6±4,8)           | 13 (17,8±4,5)*             | 45 (61,6±5,7)         |
| ВПЧ микст инфекция. (n - 268) | 44 (16,4±2,3)           | 82 (30,6±2,8)              | 142 (53±3,1)          |

*\*Статистически значимо по отношению к группе пациенток с микст инфекцией  $p < 0,05$*

При анализе клинических проявлений ВПЧ–инфекции, при микст инфекции статистически значимо чаще, по сравнению с моно инфекцией ВПЧ, выявлялись CIN различной степени выраженности (у 39 пациенток (30,9%) с микст-инфекцией и у 4 пациенток (14,3%) с моноинфекцией) (Таблица 8).

**Таблица 8 -** Клинические проявления ВПЧ–инфекции

|  | Моно инфекция Абс %±m (28) | Микст инфекция Абс %±m (126) |
|--|----------------------------|------------------------------|
| Клинические проявления ВПЧ-инфекции (экзофитные кондиломы больших половых губ, малых половых губ, клитора, преддверия влагалища, промежности, перианальной области, влагалища, устья уретры, шейки матки) (59) | 15 (53,6±9,6)              | 44 (34,9±4,3)                |
| Субклинические (плоские) папилломавирусные поражения шейки матки и влагалища, включая кондиломатозный цервицит и вагинит (52)  | 9 (32,1±8,9)               | 43 (34,1±4,2)                |
| Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (43)   | 4 (14,3±6,7)*              | 39 (30,9±4,1)                |

*\*Статистически значимо по отношению к группе пациенток с микст инфекцией  $p < 0,05$*

Более высокая частота встречаемости CIN при сочетанной инфекции может свидетельствовать об утяжелении течения ВПЧ-инфекции и ухудшении прогноза заболевания.

Таким образом, полученные данные о состоянии микрофлоры влагалища и шейки матки у больных с цервикальными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями, свидетельствуют о наличии дисбактериоза влагалища, проявляющегося в значительном снижении частоты выделения нормальных представителей вагинального микробиоценоза – лактобактерий и бифидобактерий – на фоне избыточного роста условно-патогенной флоры.

Результатами экспресс-диагностики, включающей клиническую оценку характера влагалищных выделений, определение рН вагинального отделяемого, аминный тест и выявление «ключевых» клеток при микроскопии, наличие бактериального вагиноза было подтверждено у 56% из 430 обследованных пациенток. Частое сочетание бактериального вагиноза и генитального кандидоза у больных с кондиломатозом шейки матки свидетельствует о наличии единых механизмов в генезе этих заболеваний (нарушение вагинального микробиоценоза и местных факторов защиты), что позволяет характеризовать их как клинические проявления иммунологической недостаточности при ВПЧ шейки матки [136].

Наличие **генетических факторов**, влияющих на ВПЧ-инфекцию, описано для фокальной гиперплазии эпителия (болезнь Хека) и бородавчатой эпидермодисплазии. Фокальная гиперплазия эпителия, связанная с ВПЧ 13 и 32 типов, и бородавчатая эпидермодисплазия, связанная с ВПЧ 5 типа, являются широко распространенными заболеваниями среди американских индейцев и эскимосов, но практически не встречается среди людей кавказской национальности. ВПЧ 5 типа наиболее распространен среди людей, страдающих псориазом [137, 138].

Имеются данные об увеличении риска развития рака шейки матки у женщин с антигеном DQw3 по системе HLA (человеческий лейкоцитарный антиген) классов I и II, связанных с иммунореактивностью. [139].

Увеличение риска развития рака шейки матки при инфицировании ВПЧ 16 типа также описано для женщин с антигеном DRB1\*1001, DRB1\*1101, DRB1\*0401, и DQB1\*0301. Снижение риска развития рака шейки матки описано у женщин с антигеном DRB1\*0301, DRB1\*13, DBQ1\*0603, DQB1\*02, DQB1\*06 [140].

Среди факторов, способствующих инфицированию ВПЧ и прогрессированию инфекционного процесса, ряд авторов [141] выделяет **курение**. Производные никотина и другие производные дыма (3-4-бензпирен, антрацен) были обнаружены в цервикальной слизи курильщиков [142]. Под действием этих веществ в шейке матки уменьшается число клеток Лангерганса, являющихся важнейшей частью Т-лимфоцитарного звена клеточно-опосредованного иммунитета, противостоящего внедрению онкогенных факторов, в частности - ВПЧ. В исследовании Munoz N H. At al., [143] показано, что продолжительное курение стимулирует экспрессию мутантного гена p53.

Ранее исследователи обнаружили, что число курящих среди пациенток с раком шейки матки было намного больше, чем среди контрольных субъектов [144]. Независимая роль курения в риске развития цервикального рака обнаружена в исследованиях, в которых была сделана попытка проследить взаимосвязь влияния возраста первого полового сношения и числа сексуальных партнеров [145].

Большинство исследований проводили в развитых странах, где уровень заболеваемости либо низкий, либо средний, а преобладание курения среди женщин сравнительно высоко. Интересно, что исследования, проведенные в странах с высоким уровнем рака шейки матки и сравнительно низким преобладанием курения среди женщин, фактор риска рака шейки матки, относящегося к курению, имеет меньшее значение [146].

Однако курение можно считать этиологическим фактором появления цервикального рака, поскольку из 33 проведенных эпидемиологических исследований по изучению такой связи лишь в семи не получено доказательств, демонстрирующих это [1]. Допускается коканцерогенная роль содержащихся в табачном дыме никотина и котинина, обладающих способностью превращаться в канцерогенные агенты нитрозамины в присутствии специфической бактериальной инфекции [147].

Два крупных широкомасштабных исследования показали достоверное **влияние числа родов** на риск возникновения рака шейки матки [147, 148]. На основании исследований, проведенных в пяти столицах штатов США и в четырех других латиноамериканских странах [149], выявлена прямая зависимость между деторождением и риском появления цервикального рака. Влияние деторождения было более четко выражено в латиноамериканских исследованиях, где исследователи имели дело с популяциями с высокой рождаемостью

и, таким образом, с достаточно высоким количеством много раз рожавших женщин [150].

В литературе имеются данные, рассматривающие урбанизацию как триггерный фактор течения ВПЧ-инфекции. По данным ряда авторов риск развития CIN и рака шейки матки достоверно выше у женщин, проживающих в крупных городах, по сравнению с женщинами, проживающими в сельских районах [151].

### **Морфологические изменения слизистой шейки матки у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека**

При попадании в организм вирус папилломы человека инфицирует базальный слой эпителия. Наиболее часто поражаемым участком является так называемая переходная зона шейки матки. В норме, в области наружного зева шейки матки, многослойный плоский эпителий влагалищной части шейки матки переходит в железистый эпителий цервикального канала. На данном участке чувствительные к ВПЧ-инфекции клетки базального слоя эпителия расположены наиболее близко к поверхности и создаются благоприятные условия для инфицирования ВПЧ. В зараженной клетке вирус может существовать в различных состояниях – эписомальная форма (вне хромосом клетки) - считается доброкачественной формой, интегрированная форма (встроена в геном клетки) - расценивается как злокачественная форма персистенции вируса [152].

Генитальные типы ВПЧ могут инфицировать любую часть генитального тракта, включая шейку матки, влагалище, вульву и перианальную область. В случае, когда поражение обнаружено в одном месте, оно часто присутствует и в других областях нижнего отдела полового тракта. Поражения могут регрессировать, персистировать или прогрессировать.

Спектр клинических проявлений генитальной ВПЧ-инфекции варьирует от клинических и субклинических признаков до рака шейки матки. В большинстве случаев ВПЧ - инфекция не манифестирует, оставаясь бессимптомной [153].

В клинической практике общепринято подразделение ВПЧ-инфекции на клиническую, субклиническую и латентную формы [154, 155] (Таблица 9).

**Таблица 9** - Аногенитальная ВПЧ - инфекция и ассоциированные заболевания

| Формы течения  | Клинические проявления   |
|--|--|
| <p><b>Клиническая форма заболевания</b> выставляется в случае наличия видимых вооруженным глазом клинических проявлений или невидимых, но при наличии соответствующей симптоматики</p>   | <p>- бородавки (кондиломатоз, плоские кондиломы, вульгарные бородавки);<br/>- симптоматические внутриэпителиальные неоплазии (ВН) на ранних стадиях, койлоцитоз, дискератоз при отсутствии дисплазии (плоские кондиломы)</p> |
| <p><b>Субклиническая форма заболевания</b> выставляется в случае отсутствия видимых вооруженным глазом клинических проявлений и бессимптомного течения; выявляемая только при кольпоскопии или цитологическом или гистологическом обследовании</p> | <p>- асимптоматические внутриэпителиальные неоплазии (ВН) на ранних стадиях, койлоцитоз, дискератоз при отсутствии дисплазии (плоские кондиломы)</p>   |
| <p><b>Латентная форма заболевания</b> выставляется при отсутствии морфологических или гистологических отклонений и обнаружении ДНК ВПЧ методом молекулярной гибридизации)</p>  | <p>-</p>   |

Манифестация генитальной ВПЧ-инфекции сопровождается появлением генитальных бородавок, тогда как ее субклиническая форма обнаруживается с помощью расширенной кольпоскопии, цитологии или устанавливается на основании характерной гистологической картины.

Отсутствие клинических и морфологических признаков инфекции при выявлении ДНК ВПЧ свидетельствует о латентной или бессимптомной инфекции [155].

Течение ВПЧ-инфекции достаточно вариабельно: она способна спонтанно регрессировать, персистировать и рецидивировать (прогрессировать с развитием CIN), соответственно характеризуется различной визуальной и кольпоскопической картиной, а также различными морфологическими признаками [156]. При анализе течения

ВПЧ-инфекции у женщин группы наблюдения (341 пациентка) за период 1997–2007 годы нами отмечена как спонтанная элиминация, так и прогрессирование инфекции (таблица 10).

**Таблица 10** – Динамика течения инфекции в зависимости от типа ВПЧ

| Типы ВПЧ                                    | элиминация<br>Абс. ч.(%±m) | персистенция<br>Абс. ч.(%±m) | Прогресси-<br>рование<br>Абс. ч.(%±m) |
|---|----------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| ВПЧ 6,11 (n-33)                             | 21 (63,7±8,5)              | 11 (33,3±4,2)                | 1 (3±3)                               |
| ВПЧ 16,31,35,35Н,52<br>(n-141)              | 32 (29,1±3,6)              | 78 (55,3±4,2)                | 31 (22±3,5)                           |
| ВПЧ 33,58,67 (n-39)                         | 15 (38,5±7,9)              | 17 (43,6±8)                  | 7 (18±6,2)                            |
| ВПЧ 18,39,45,59 (n-75)                      | 11 (14,7±4,1)              | 49 (65,3±5,5)                | 15 (20±4,7)                           |
| ВПЧ 16,31,35,35Н,52 +<br>18,39,45,59 (n-53) | 9 (16,9±5,2)               | 25 (47,2±6,9)                | 19 (35,9±6,7)                         |
| Всего (n-341)                               | 88 (25,8±2,4)              | 180 (52,8±2,7)               | 73 (21,4±2,2)                         |

Спонтанная элиминация ВПЧ произошла у 88 пациенток (25,81%), персистенция наблюдалась у 180 пациенток (52,79%), а прогрессирование заболевания - у 73 пациенток (21,41%).

Анализируя динамику течения инфекционного процесса, в зависимости от онкогенного потенциала ВПЧ, получены следующие данные (Таблица 11).

**Таблица 11** - Динамика течения инфекции при ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска

| ВПЧ                                  | элиминация<br>Абс. ч.(%±m) | персистенция<br>Абс. ч.(%±m) | прогресси-<br>рование Абс.<br>ч.(%±m) |
|--------------------------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| Низкий онкогенный<br>риск (n - 33)   | 21(63,6±8,5)*              | 11(33,3±0,8)*<br>*           | 1(3±3,6)*                             |
| Высокий онкогенный<br>риск (n - 308) | 67(21,8±2,4)               | 169(54,9±2,8)                | 72(23,4±2,4)                          |

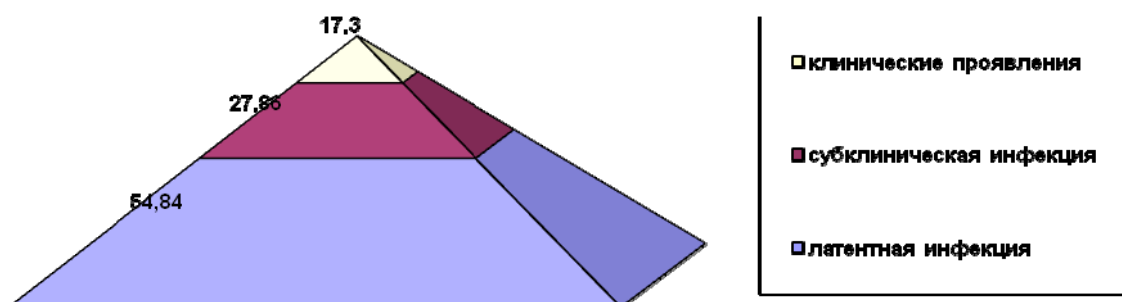
*\*Статистически значимо по отношению к группе пациенток инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска  $p < 0,001$*

*\*\*Статистически значимо по отношению к группе пациенток инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска  $p < 0,05$*

Полученные данные свидетельствуют, что динамика течения ВПЧ-инфекции зависит от типа ВПЧ. Так, при инфекции, обусловленной ВПЧ низкого онкогенного риска, высока вероятность самопроизвольной элиминации вируса (63,6%). При инфекции, обусловленной ВПЧ высокого онкогенного риска, высока вероятность персистенции (54,9%) и прогрессирования инфекционного процесса (23,4%) с развитием CIN и опухолевой трансформации.

Видимые остроконечные кондиломы встречаются относительно нечасто, значительно большая часть, приходится на субклиническую и латентную форму. Данное утверждение основано на полученных нами данных при обследовании 341 пациентки с диагностированной ВПЧ-инфекцией (Диаграмма 1).

**Диаграмма 1 - Течение ВПЧ-инфекции.**



Среди женщин с ВПЧ-инфекцией клинические проявления были выявлены у 59 пациенток (17,3±2,1%), субклиническая форма - у 95 пациенток (27,9±2,4%), латентная инфекция - у 187 женщин (54,8±2,7%).

Анализируя полученные данные, необходимо отметить высокий процент латентной (54,8%) и субклинической инфекции (27,9%), что затрудняет диагностику ВПЧ и ведет к недооценке роли вируса папилломы человека в структуре ИППП.

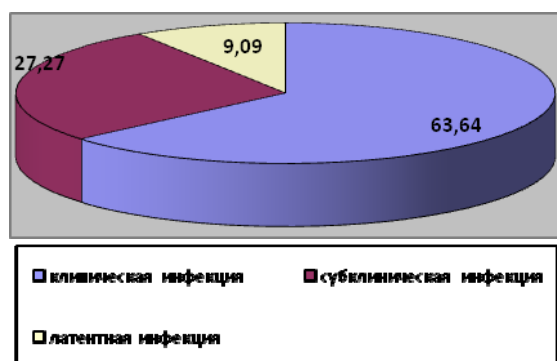
При идентификации ВПЧ в случаях клинической, субклинической и латентной инфекции нами получены данные, представленные в таблице 12.

**Таблица 12** - Типы ВПЧ при клинической, субклинической и латентной инфекции

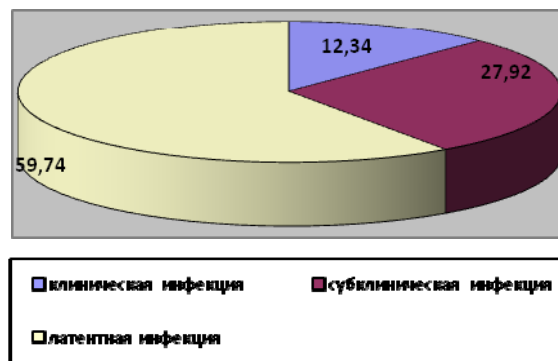
| ДНК ВПЧ                                  | Клинические проявления<br>абс. (% ±m) | Субклиническая инфекция<br>абс. (% ±m) | Латентная инфекция<br>абс. (% ±m) |
|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|
| ВПЧ 6,11 (n - 33)                        | 21 (63,6±8,5)                         | 9 (27,3±7,9)                           | 3 (9,1±5,1)                       |
| ВПЧ 16,31,35,35Н,52(n - 141)             | 7 (4,9±1,8)                           | 26 (18,4±3,3)                          | 108 (76,6±3,6)                    |
| ВПЧ 33,58,67 (n - 39)                    | 8 (20,5±6,6)                          | 18 (46,2±8,1)                          | 13 (33,3±7,7)                     |
| ВПЧ 18,39,45,59 (n - 75)                 | 7 (9,3±3,4)                           | 19 (25,3±5,1)                          | 49 (65,3±5,5)                     |
| ВПЧ 16,31,35,35Н,52+18,39,45,59 (n - 53) | 16 (30,2±6,4)                         | 23 (43,4±6,9)                          | 14 (26,4±6,1)                     |
| Всего (n - 341)                          | 59 (17,3±2,1)                         | 95 (27,9±2,4)                          | 187 (54,8±2,7)                    |

Обращает на себя внимание превалирование в структуре латентной и субклинической инфекции ВПЧ высокого онкогенного риска (Диаграмма 2).

**Диаграмма 2** – Клиническое течение ВПЧ-инфекции у пациенток, инфицированных низко онкогенными и высоко онкогенными типами вируса



**ВПЧ низкого онкогенного риска**



**ВПЧ высокого онкогенного риска**

Клинические проявления инфекции при инфицировании ВПЧ низкого онкогенного риска выявлены у 21 пациентки (63,6%), при инфицировании ВПЧ высокого онкогенного риска выявлены у 38 пациенток (12,3%). Субклиническая инфекция при инфицировании ВПЧ низкого онкогенного риска выявлена у 9 пациенток (27,3%), при инфицировании ВПЧ высокого онкогенного риска выявлена у 86 па-



циенток (27,9%). Латентная инфекция при инфицировании ВПЧ низкого онкогенного риска выявлена у 3 пациенток (9,1%), при инфицировании ВПЧ высокого онкогенного риска выявлена у 184 пациенток (59,7%) (Таблица 13).

**Таблица 13** – Формы течения инфекционного процесса при ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска

| ВПЧ                                      | Клиническая<br>абс. (% ±m) | Субклини-<br>ческая<br>абс. (% ±m) | Латентная<br>абс. (% ±m) |
|--|----------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| ВПЧ низкого онкогенного риска (n - 33)   | 21(63,6±8,5)*              | 9(27,3±7,9)                        | 3(9,1±5,1)*              |
| ВПЧ высокого онкогенного риска (n - 308) | 38(12,3±1,9)               | 86(27,9±2,6)                       | 184(59,7±2,8)            |

*\*Статистически значимо по отношению к группе пациенток инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска  $p < 0,001$*

Преобладание в структуре латентной и субклинической инфекции типов ВПЧ высокого онкогенного риска свидетельствует о высокой потенции латентной и субклинической инфекции к развитию предраковых и раковых заболеваний.

Согласно литературным данным [153], наиболее специфическими клетками для ВПЧ-инфекции являются койлоциты. Данные клетки образуются в следствии цитопатического действия ВПЧ и представляют собой клетки многослойного плоского эпителия промежуточного типа с увеличенными ядрами, неровной складчатой мембраной и гиперхроматозом. Цитоплазма сохраняется только в периферических отделах клетки, образуя перенуклеарное галло (околоядерная зона просветления, сформированная за счет дегенеративных изменений и некроза разрушенных цитоплазматических органелл).

Второй по специфичности клеткой при ВПЧ-инфекции считается дискератоцит. Дискератоциты представляют собой мелкие клетки многослойного плоского эпителия с пикнотическими ядрами различной формы и величины и интенсивной эозинофильной цитоплазмой, которые располагаются комплексами в поверхностных слоях эпителия.

Структура ВПЧ-ассоциированной патологии, согласно литературным данным, в 16,9% случаев представлена плоскими и остроконечными кондиломами, в 28,2% - различными изменениями метапластиче-

ского или плоского эпителия шейки матки при наличии единичных клеток с койлоцитозом, в 16,9% - цервикальными интраэпителиальными неоплазиям в сочетании с плоской кондиломой, в 27,4% - цервикальными интраэпителиальными неоплазиями разной степени тяжести без койлоцитов, в 10,4% наблюдений – раком шейки матки [153].

Проявлением клинической формы папиллома вирусной инфекции являются генитальные бородавки (остроконечные, плоские и эндофитные кондиломы). Генитальные бородавки обычно ассоциируются с вирусом папилломы человека низкого онкогенного риска, наиболее часто (80%) – с ВПЧ-6 [157]. Это визуальная форма ВПЧ-инфекции, которая имеет ряд специфических симптомов и видна невооруженным глазом.

Экзофитные кондиломы приподняты над поверхностью кожи или слизистой оболочки. При кольпоскопическом исследовании характеристика экзофитных кондилом различна. По внешнему виду можно условно выделить три основные формы: остроконечную, папиллярную, папуловидную [158]. Типичные остроконечные кондиломы представляют собой папиллярные выросты эпителия с васкуляризованной соединительнотканной стромой, возможно наличие ножки или широкого основания, в виде единичного узелка или множественных эпителиальных выростов, напоминающих цветную капусту. Папиллярные кондиломы напоминают бородавку-опухоль. Кольпоскопическая картина характеризуется наличием отдельных сосочков, образующих розетки, на фоне почти гладкой окружающей поверхности кондиломы. В каждом сосочке пролиферирующего плоского эпителия определяется расширенная сосудистая петля почковидной формы. Эти почковидные разнокалиберные сосуды равномерно располагаются по поверхности кондиломы и образуют повторяющийся рисунок. Поверхность кондиломы обычно покрыта белым налетом, вследствие чего сосудистая сеть выражена не очень четко; при пальпации – плотноэластической консистенции. Кондиломы в виде пятен (macules) представляют собой четко ограниченные от окружающего нормального эпителия ацетобелые участки, содержащие хорошо определяемые петли капилляров. Поверхность их обычно гладкая, немикропапиллярная или с небольшими шиповидными выпячиваниями.

Экзофитная кондилома при гистологическом исследовании представляет собой опухолевидное образование древовидной формы, поверхность которого покрыта многослойным плоским эпителием с выраженным папилломатозом, акантозом и паракератозом.

Субклиническая форма ВПЧ-инфекции представляет собой различные морфологические изменения плоского эпителия без наружных разрастаний и может быть обнаружена при кольпоскопическом и микроскопическом исследованиях ткани [159].

При гистологическом исследовании плоская кондилома представляет собой участок влагалищной части шейки матки, покрытый многослойным плоским или метапластическим эпителием, с паракератозом, дискератозом и погружением некоторых участков в подэпителиальную соединительную ткань (акантоз). В свою очередь соединительнотканые сосочки с центрально расположенными капиллярами пронизывают толщу эпителия, периодически доходя почти до поверхности эпителиального пласта (именно эти взаимные прорастания и представляют кольпоскопическую картину «мозаика и пунктуация»). При этом в промежуточном слое эпителия встречаются скопления одноядерных и двоядерных клеток с койлоцитозом.

Как известно, гистологическая картина CIN зависит от степени тяжести поражения. При CIN I недифференцированные (атипические) клетки занимают до 1/3 толщины многослойного плоского эпителия, начиная от базальной мембраны. Цитологическая диагностика CIN I затруднена, поскольку изменения наблюдаются только в глубоких слоях эпителия, а атипические клетки не всегда попадают в мазок. Кроме того, подобные изменения клеток могут наблюдаться при воспалительных, репаративных, дистрофических и иных процессах на шейке матки, в частности - при гипоэстрогенных состояниях у женщины. При CIN II атипические клетки занимают нижние 2/3 толщины эпителия, при CIN III почти вся толщина эпителия представлена недифференцированными клетками с гиперхромными атипичными ядрами и полиморфизмом клеточных элементов. Нередко в измененном эпителии наблюдаются митозы, в том числе - патологические [160].

К латентной форме ВПЧ-инфекции относят бессимптомное ВПЧ-носительство, выявляемое с помощью молекулярно-биологических методов, без каких-либо клинических проявлений.

В настоящее время не вызывает сомнений наличие прямой связи между выявлением высоко онкогенных типов ВПЧ в тканях шейки матки и более высокой степенью тяжести CIN. Таким образом, выявление ДНК ВПЧ при CIN и раке шейки матки, обнаружение койлоцитов, специфичных для цитопатического действия ВПЧ, позволяет отнести это патологическое состояние к ВПЧ - ассоциированным заболеваниям.

## Методы диагностики ВПЧ-инфекции

В лабораторной диагностике ВПЧ-инфекции применяют почти исключительно ДНК-методы. Существуют три основных категории лабораторных методов определения ДНК ВПЧ: неамплификационные (дот-блот, саузерн-блот гибридизация, гибридизация *in situ* на фильтре и в ткани), амплификационные (Полимеразная цепная реакция - ПЦР, лигазная цепная реакция – ЛЦР) и сигнальные амплификационные (Система гибридной ловушки - Digene Hybrid Capture System II) [161]

Неамплификационные методы выявления определяют наличие ДНК или РНК непосредственно в препарате или на носителе, в настоящее время с диагностической целью не используются в связи с трудоемкостью и неудобством использования. Применяются в научно-исследовательских лабораториях [153].

Амплификация сигнала, где предусматривается амплификация не участка ДНК, а хемилюминесцентного сигнала от молекулы зонда, связавшегося с молекулой генома вируса. Такой является система гибридизации в растворе Hybrid Capture System. Осуществляется вся процедура в 5 этапов: лизис клеток и денатурация ДНК в пробирке для забора образцов; гибридизация – образование гибрида между вирусной ДНК и РНК зондом; захват полученного гибрида моноклональными антителами; связывание захваченного гибрида мечеными антителами; измерение хемолуминесценции. Среди сигнальных амплификационных методов перспективна система двойной генной ловушки Digene Hybrid Capture System II [162, 163].

Система двойной генной ловушки Digene Hybrid Capture System II обеспечивает:

- количественный анализ;
- компьютерную интерпретацию результатов, что исключает субъективизм в оценке
- воспроизводимость и достоверность результатов;
- полный цикл исследования в течение одного рабочего дня;
- абсолютную специфичность.

Недостатком данного метода может быть его высокая стоимость.

Амплификационные методы, в которых с помощью ДНК-полимеразы и ДНК-лигазы получают большое количество одинаковых фрагментов ДНК, которые идентифицируют методом геля электрофореза [164].

Среди амплификационных методов наибольшее распространение получила полимеразная цепная реакция. ПЦР представляет собой

множественно повторяющиеся циклы синтеза (амплификацию) специфической области ДНК-мишени в присутствии термостабильной ДНК-полимеразы, дезоксинуклеозидтрифосфатов (дНТФ), соответствующего солевого буфера и олигонуклеотидных затравок – праймеров, определяющих границы амплифицируемого участка репликации. Каждый цикл состоит из трех стадий с различными температурными режимами. На первой стадии при 94°C происходит разделение цепей ДНК, затем при 54 - 58°C присоединение (отжиг) праймеров к гомологичным последовательностям на ДНК-мишени, и при температуре 72°C протекает синтез новых цепей ДНК путем удлинения праймера в направлении 5' - 3'. В каждом цикле происходит удвоение числа копий амплифицируемого участка, что позволяет за 25-40 циклов поработать ДНК, соответствующей размеру этого участка, в количестве, достаточном для ее детекции с помощью электрофореза.

Метод имеет большую диагностическую значимость и позволяет идентифицировать отдельные типы ВПЧ. Однако использование этого метода как диагностического критерия для неопластических процессов шейки матки приводит к значительной гипердиагностике, так как примерно в 80% случаев инфицирование имеет кратковременный характер и заканчивается спонтанным выздоровлением и элиминацией вируса [165]. Таким образом, положительный результат при лабораторном исследовании на ДНК ВПЧ не позволяет в большинстве случаев прогнозировать развитие цервикального рака. Однако он имеет большую прогностическую значимость, особенно, если на фоне ВПЧ-инфекции уже имеется картина дисплазии эпителия шейки матки, и позволяет говорить о степени канцерогенного риска.

Важность выявления ДНК ВПЧ и типирования вируса обусловлена тем, что у 15 - 28% женщин с наличием ДНК ВПЧ (при нормальной цитологии) в течение 2 лет развивается сквамозная интраэпителиальная неоплазия, а у женщин с отсутствием ДНК ВПЧ заболевание развивается лишь в 1-3% случаев [166].

На сегодняшний день рядом международных организаций (ASCCP, EUROGIN, IARC WHO) тест на ДНК ВПЧ рекомендован к использованию в следующих ситуациях [167]:

- 1) для проведения первичного скрининга совместно с цитологическим исследованием для женщин старше 30 лет (чувствительность скрининга повышается до 99-100%)

- 2) на втором этапе после цитологии, для разрешения сомнительных результатов (ASC-US),

3) контроль проведенного хирургического лечения CIN II,

4) на первом этапе скрининга до цитологии для стран и регионов, где плохо организованы программы цервикального цитологического скрининга.

Однако, для использования в скрининге и мониторинге терапии тестирования на ДНК ВПЧ и уверенности в надежности результатов, используемый тест должен удовлетворять ряду требований [168]. Это, во-первых: выявление широкого спектра генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска (не менее 10 наиболее распространенных), во-вторых - невыявление низко онкогенных типов ВПЧ, снижающих специфичность исследования. Наконец, в работах последних лет большое внимание уделяется вирусной нагрузке и установлению порога клинически значимого количества вируса [169]. Показано, что выявление вируса в количестве, не превышающем пороговый уровень, имеет малое клиническое значение, так как говорит о высокой вероятности спонтанного излечения. Считается, что для нужд скрининга данный порог обязателен к использованию; учитываются как положительные только случаи вирусной нагрузки, превышающие порог. В ряде случаев, таких как послеоперационный мониторинг, выявление вируса даже с низкой нагрузкой может быть ранним маркером рецидива, потому введение порога не оправдано.

Таким образом, еще одной важной задачей ВПЧ-теста становится возможность определения вирусной нагрузки и отделения клинически значимого количества вируса и клинически незначимого.

В диагностике ВПЧ-ассоциированных заболеваний применяют различные методы: клинико-визуальный, кольпоскопический, цитологический, гистологический, иммуноцитохимические для обнаружения капсидного антигена ВПЧ, электронно-микроскопические для нахождения зрелых вирионов в клетках, компьютерная резонансная томография, ультразвуковое исследование (УЗИ) и др. [170].

**Клинико-визуальный метод диагностики** является наиболее простым в диагностике ВПЧ-инфекции гениталий. С помощью рутинного осмотра вульвы, промежности, перианальной области, шейки матки и влагалища с использованием теста с раствором Люголя и 3-5% уксусной кислотой, выявляется большинство клинических и субклинических форм инфекции. Однако визуальный метод не позволяет судить о характере и прогнозе течения патологического процесса [171].

**Кольпоскопия** представляет собой высокоинформативный и недорогой метод диагностики заболеваний шейки матки. Наиболее рас-

пространенной является расширенная кольпоскопия, которая включает осмотр и ревизию состояния слизистой оболочки шейки матки, влагалища и вульвы при увеличении микроскопа в 7 - 30 раз и применении некоторых эпителиальных тестов, при которых оценивается реакция тканей в ответ на их обработку различными медикаментозными средствами. Для более детального осмотра сосудистой сети применяются различные фильтры [172]. Типичные экзофитные кондиломы не представляют особых трудностей в диагностике. Кольпоскопически они имеют характерный вид с пальцеобразным выпячиваниями и наличием петли сосуда в каждом из них. Большие трудности представляет собой диагностика субклинических форм папилломавирусной инфекции и выявление кольпоскопических признаков, характеризующих вирусные поражения слизистой оболочки шейки матки, влагалища и вульвы. Это сложно еще и потому, что участки ВПЧ-инфекции могут сочетаться с другими доброкачественными и злокачественными образованиями эпителия [173]. В связи с большим разнообразием проявлений субклинической инфекции, специфического комплекса кольпоскопических признаков нет. Точно диагностировать внутриэпителиальные кондиломы с помощью только кольпоскопического метода возможно только при выраженном ороговении или при сочетании плоских форм кондилом с экзофитными.

С помощью только кольпоскопии весьма трудно отличить зоны доброкачественной ВПЧ-инфекции и CIN. Чувствительность кольпоскопии для диагностики цервикальных интраэпителиальных поражений составляет 60-70%. [174]. Ряд данных свидетельствуют о том, что кольпоскопическое исследование может давать до 50% ложноположительных результатов, 25% тяжелых поражений эпителия расцениваются как легкие [175].

Достоинством кольпоскопии, несмотря на ее неспецифичность, является возможность выявления различных типов эпителия, оценки размеров и качества патологических образований, состояния сосудистого рисунка, качества шейных желез и возможность прицельно произвести биопсию ткани с наиболее атипично измененных участков [176].

Общепринятыми и широко распространенными на сегодняшний день методом выявления цервикальной онкологической патологии является **цитологический анализ** мазка. Однако, длительный опыт его использования в России, Беларуси и ряде других стран мира показал, что данный метод не лишен ряда существенных недостатков. К ним могут быть отнесены сложность исполнения, необъективность

трактовки результатов, сложность стандартизации и высокие требования к квалификации врача-цитолога. В конечном итоге результатом этого становится низкая воспроизводимость (конкорданс результатов от 11 до 80%) и низкая чувствительность метода (40-60%), что не может соответствовать требованиям, предъявляемым к скрининговым тестам [177, 178].

**Гистологический метод** диагностики ВПЧ-инфекции мог бы служить золотым стандартом диагностики вируса папилломы человека, однако высокая стоимость, невозможность частого проведения, не всегда точный прицельный забор материала ограничивают его использование. При этом четкие признаки ВПЧ-инфицирования не всегда понятны даже при гистологическом исследовании, особенно при дифференцировке картины CIN и ВПЧ-инфекции, которые часто сопровождаются воспалительным процессом [179, 180].

Серологические тесты (определение антител в крови) пока не имеют клинического значения, поскольку антитела к ВПЧ появляются только у 7 - 70% инфицированных [181].

Методы иммуноферментного анализа направленные на определение онкобелка E7 в цервикальном материале как маркера, свидетельствующего о начавшемся процессе малигнизации эпителиальных клеток, содержащих интегрированную копию генома ВПЧ, в настоящее время слишком трудоемки для клинических лабораторий [182].

### **Лечение женщин с ВПЧ-инфекцией**

По данным литературы, современные методы лечения преимущественно направлены на удаление физическими методами поражений, обусловленных ВПЧ, но эти воздействия часто не предусматривают системного противовирусного эффекта на внутриклеточные механизмы репликации вируса, что может обуславливать наступление рецидива заболевания в короткий срок после удаления первичного патологического очага [183].

Необходимость удаления первичного клинически выраженного поражения (кондиломы шейки матки) очевидна. Тактика по отношению к скрытой или субклинической ВПЧ-инфекции остается несколько противоречивой, что нашло отражение и в дискуссии на страницах специализированных изданий [183, 184, 185]. Следует отметить, что у значительного числа ВПЧ-инфицированных пациентов инфекция может регрессировать спонтанно. Но вместе с тем, серьезные последствия могут наблюдаться в меньшем числе наблюдений,



где ВПЧ сохраняется нераспознанным или лечение оказалось неэффективным [186]. Применяемые методы лечения ВПЧ-инфекции в настоящее время нельзя признать вполне удовлетворительными. Основная группа лечебных воздействий направлена на разрушение патологической ткани (кондилом, CIN), но эти методы часто не избавляют пациентку от ВПЧ. Значительное число поражений мультифокальны и всегда имеют скрытый компонент. Рецидивы заболевания в разные сроки после завершения лечения - частое явление (в пределах 25%, независимо от применяемого метода) [184]. Отсутствуют веские доказательства, того, что лечение снижает вероятность передачи инфекции здоровому партнеру. Существует значительный разброс мнений по поводу лечебной тактики в отношении ВПЧ-инфекции, и нет единого стандарта лечения [187, 188, 189].

Лечебные подходы к лечению ВПЧ-инфекции, в зависимости от типа лечебного учреждения, значительно различаются. Например, в обычной женской консультации лечение может быть проведено по простой схеме, когда после получения цитологического заключения, исключающего клеточную атипию, проводится воздействие трихлоруксусной кислотой или методом криотерапии, ограниченное шейкой матки. В другой, хорошо оснащенной клинике, помимо цитологического и кольпоскопического обследования, проводится молекулярная диагностика наличия ДНК ВПЧ, обязательная биопсия слизистой оболочки шейки матки с последующим лазерным воздействием на все очаги мультифокусного поражения, в условиях кольпоскопического контроля.

Существенное значение на выбор схемы лечения имеет и локализация ВПЧ-инфекции. Наиболее частая локализация ВПЧ-инфекции - шейка матки, но одновременно с ней в процесс могут быть вовлечены слизистые оболочки влагалища и вульвы.

На практике все виды лечения ВПЧ-инфекции можно условно разделить на две категории воздействий, применяемых у двух групп пациенток [190]:

1) лечение, назначаемое при клинически выраженных проявлениях ВПЧ-инфекции (кондиломы шейки матки).

2) лечение, проводимое у пациенток с выявленной в ходе цитологического скрининга ВПЧ-инфекцией в виде клеточной атипии (дисплазии) шейки матки.

При лечении плоских и остроконечных кондилом процедура, направленная на разрушение или удаление патологических образова-

ний, обеспечивает излечение примерно в 75% наблюдений и в 25% случаев отмечаются рецидивы [191].

Все виды локального лечения направлены на удаление кондилом и инфицированного эпителия шейки матки. Для этих целей используются различные виды химических соединений, вызывающих коагуляцию белка, цитостатики и физиохирургические методы (крио-, электро- и лазерное воздействия). Полагают, что, несмотря на большой выбор методов лечения, частота рецидивов ВПЧ остается высокой. Появление «рецидива» кондилом через 3 месяца после окончания лечения не всегда является следствием недостаточной терапии, а часто это признаки реинфекции. Заболевание, диагностированное спустя 3 - 6 месяцев после лечения, можно рассматривать как вновь возникшее [192].

При лечении кондилом шейки матки применяются следующие лечебные воздействия.

### **I. Лекарственная терапия.**

- **Аппликации подофиллина.** Подофиллин останавливает митозы, тем самым прекращая деление клетки и пролиферацию тканей. Препарат применяется местно на кондиломы, в виде 25% раствора и смывается тщательно спустя 1 - 4 часа после аппликации. Лечение повторяется еженедельно, до 6 недель. Лечебный эффект различных партий препарата может существенно отличаться и колеблется по данным литературы в пределах 55-75% излечений. Частота рецидивов до 25% [193].

- **Подофилокс (или кондилилин)** - один из главных биологически активных производных подофиллина. Применяется в виде аппликации 0,5% раствора, специальной петлей, строго на кондилому, 2 раза в день, в течение 3 дней. Пропустив один день, проводят второй цикл лечения. На курс – 4-6 циклов. Применяют также 20% мазь. Эффективность данного метода составляет 55-70%.

- **Трихлоруксусная кислота** вызывает химическую коагуляцию поражений. Применяемые растворы (10-20%) непосредственно апплицируются на кондиломы. Эффективность лечения составляет 70%.

- **5-Фторурацил**, антагонист пиримидина, нарушающий синтез и клеточной, и вирусной ДНК. Для лечения кондилом применяется в виде 5% крема, один раз в день на ночь, в течение одной недели, или один раз в неделю, в течение 10 недель. Эффективность лечения составляет 33-90%. Рекомендуется применять в качестве адъювантно-

го лечения после криотерапии для послеоперационной профилактики рецидива кондилом (2 раза в неделю, на ночь, в течение 6 месяцев).

- Солкодерм представляет собой водный раствор, активной составляющей которого выступают продукты взаимодействия органических кислот (уксусной, щавелевой и молочной) и ионов металлов с концентрированной азотной кислотой. Обеспечивает немедленную фиксацию и девитализацию тканей в месте нанесения. Применяют для деструкции экзофитных кондилом наружных половых органов, перианальной области и нижней трети влагалища. Эффективность лечения составляет 86% [194]

- Солковагин - комбинированный препарат для местного лечения доброкачественных поражений эпителия влагалищной части шейки матки. Представляет собой смесь органических и неорганических кислот. После аппликации препарата на пораженный участок некротизируется эктопированный цилиндрический эпителий и субэпителиальная строма эрозии. Многослойный и устойчивый плоский эпителий шейки матки и влагалища при этом сохраняется. Некротизированная ткань сохраняется и образует защитный слой, который через несколько дней замещается собственным плоским эпителием. Применяется для лечения шейки матки при эктопии с небольшой зоной трансформации без выраженных атипических признаков и ороговения. Эффективность лечения составляет 82-88% [195]

- Местное введение интерферонов (альфа- или бета- интерфероны) внутрь кондилом. С этой целью предложен интрон-А фирмы «Шеринг-Плау», по 5 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель [196]. Интерфероны рекомендуют использовать как в качестве монотерапии, так и после крио- или лазеротерапии [197]. Ректальное введение виферона (рекомбинантный человеческий альфа-интерферон) также полностью соответствует этой цели. Препарат вводится в дозе 1-1,5 млн. ЕД в сутки, в течение 7-10 дней. Было показано, что моноиммунотерапия повышает частоту регрессии ВПЧ-инфекции, однако эффективность такой терапии остается невысокой. Значительная иммунологическая эффективность не сопровождалась выраженным клиническим эффектом, который не превышал 40% и имел место только при проявлениях ВПЧ-инфекции небольших размеров, что заставляет продолжать поиски средств повышения эффективности лечения [198]. В литературе имеются лишь единичные данные о влиянии локального применения иммуномодуляторов на уровень цитокинов ФНО, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-10 в цервикальном канале при ВПЧ-

инфекции [199]. Показано, что активное течение ВПЧ-инфекции в эпителии влагалища и шейки матки характеризуется выраженным “провоспалительным” характером локальной продукции цитокинов, о чем свидетельствует активная продукция ФНО–фактора, играющего существенную роль в воспалительных реакциях. Применение локального иммуномодулятора виферона, содержащего ИФН и антиоксиданты, приводило к изменению характера экспрессии генов цитокинов на более соответствующий норме, для которого является типичным высокий уровень продукции ИЛ-10 – ингибитора синтеза ФНО и других цитокинов провоспалительного ряда [200].

**II. Хирургические методы лечения** кондилом. Методы эксцизии включают в себя иссечение атипически измененного эпителия шейки матки, выполняемое хирургическим, лазерным или ультразвуковым скальпелем, диатермической петлей, электрорадиоволновым прибором [201]. Успешные результаты конизации, по данным разных авторов, получены в 71-88%. К осложнениям эксцизии и конизации шейки матки относят кровотечения во время операции и после нее (особенно после иссечения глубиной больше 1 см), развитие инфекции, стеноз шейки матки, сочетающийся с широким или высоким иссечением и эстрогенной недостаточностью [202].

- Криотерапия. В качестве хладагента используют жидкие газы: азот (температура кипения -  $-196^{\circ}\text{C}$ ), закись азота ( $-89^{\circ}\text{C}$ ) и углекислого газа ( $-78^{\circ}\text{C}$ ). Применяют криозонды с наконечниками различной формы, которые подбирают в соответствии с размерами патологического участка, что позволяет индивидуализировать воздействие по площади поражения и глубине замораживания. Время замораживания определяется давлением хладагента в системе. Глубина некроза составляет 5 мм. Криодеструкцию рекомендуется проводить на 6-8 дни менструального цикла (для исключения возможной беременности). Под действием низких температур в тканях наступает ишемический некроз, формирующийся в течение 1-3 суток, затем происходит демаркация с последующим отторжением некротических масс и постепенной эпителизации. Полное заживление наступает через 6-8 недель, эффективность метода 67-88%. Эффективность криодеструкции тем выше, чем ниже степень дисплазии и меньше площадь поражения. Осложнения: эндометриоз-13%, укорочение шейки матки на 10-50% [203].

- Лазеротерапия. В гинекологической практике используют  $\text{CO}_2$ -лазер. Энергия лазерного излучения вызывает в тканях выра-

женные деструктивные изменения вследствие резкого нагревания до 394°C и абсорбции путем выпаривания внутри и межклеточной жидкости. Выпаривание проводят под контролем операционного кольпоскопа. На влагалищную часть шейки матки обычно используют энергию 500-1000 Вт/см<sup>2</sup>, мощность излучения 20-25 Вт. Величина некроза определяется мощностью лазера, диаметром луча и длительностью воздействия. Рекомендуемая глубина деструкции не менее 7 мм, что соответствует локализации наиболее глубоких желез, в которых, как правило, диспластические изменения наиболее выражены. Перед манипуляцией с помощью кольпоскопии и окраски раствором Люголя определяют локализацию поражения. Патологический участок выпаривают, захватывая 3-5 мм нормальной ткани. Через 4-5 недель наступает полная эпителизация. Оптимальное время для проведения процедуры – первая фаза менструального цикла (для исключения возможной беременности). Эффективность метода при лечении CIN, по данным разных авторов, варьирует от 60 до 90 % [204]. К преимуществам лазерной абляции относят возможность точного определения площади и глубины патологического участка, минимальное воздействие на окружающую здоровую ткань, отсутствие смещения зоны трансформации в цервикальный канал. Частота осложнений составляет 3 %, они представлены воспалением и кровотечением.

- Диатермоэлектрокоагуляция (ДЭК) основана на использовании высокочастотного тока, который вызывает термическое расплавление тканей. При этом в электрическую цепь включается организм человека, и генерация тепла происходит в самой шейки матки. Электрический ток течет с образованием тепла. На поглощении термической энергии основаны испарение межтканевой жидкости и коагуляция тканей. Для профилактики эндометриоза, ДЭК проводят за 5-7 дней до менструации. Рекомендуемая глубина деструкции – не менее 6-7 мм для достижения участков неоплазии в цервикальных железах и криптах. На раневой поверхности после коагуляции образуется струп, который представляет собой очаг коагуляционного некроза и отторгается через 5-7 дней. Эпителизация начинается с периферии и заканчивается через 6-8 недель. Абсолютным противопоказанием к ДЭК является наличие кардиостимулятора и нарушение сердечного ритма органического происхождения. Эффективность ДЭК - 55-85%. Осложнения: имплантационный субэпителиальный эндометриоз (46-55%), кровотечения (15%), стриктуры цервикального канала (40%), синдром коагулированной шейки матки (нарушения менструального

цикла, болевой синдром, длительное течение репаративных процессов, образование экстравазатов, телеангиоэктазий и субэпителиальных гематом) [205].

Очевидно, что локальная деструкция очагов клинического и субклинического проявления ВПЧ-инфекции позволяет излечить только участок эпителия, где произошла манифестация инфекции. При этом в окружающих тканях остается резервуар ВПЧ в неактивном состоянии или недиагностированной субклинической форме, который является основой для дальнейшего развития инфекции. По данным разных авторов, адекватная иммунотерапия способствует подавлению активности ВПЧ и его полной элиминации, снижая частоту рецидивов.

### **III. Применение лечебных и профилактических вакцин против ВПЧ.**

- Лечебная рекомбинантная вакцина против ВПЧ разработана на основе использования неструктурных белков ВПЧ, а именно: Е6 и Е7 в качестве антигенов. Нейтрализация этих белков антителами, вырабатываемых Т-, В-клетками иммунной системы организма при введении антигена, приводит к подавлению репликации ВПЧ и торможению неконтролируемой пролиферации опухолевого клеточного пула. Доказана клиническая эффективность такой вакцинации: у больных с генитальными кондиломами, однако, отмечена низкая иммуногенность вакцины в связи с отсутствием презентации вирусных эпитопов в ассоциации с молекулами большого комплекса гистосовместимости, в контексте которого происходит распознавание антигена [206].

- Применение профилактической вакцины против ВПЧ основано на использовании структурных белков ВПЧ, которые вводятся в качестве антигена. Введение такого антигена безопасно, так как эти вирусные частицы не содержат геном вируса и потому не являются инфекционным фактором. В настоящее время зарегистрирована профилактическая квадριвалентная рекомбинантная вакцина (6, 11, 16, 18 типов ВПЧ) компании Merck & Co гардасил [207]. Квадριвалентная вакцина против вируса папилломы человека представляет собой стерильную суспензию для внутримышечного введения, приготовленную из смеси высокоочищенных вирусоподобных частиц (ВВЧ) рекомбинантного основного капсидного белка (L1) ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. Белки L1 продуцируются путем отдельной ферментации в рекомбинантных *Saccharomyces cerevisiae* CANADE C-5 (штамм 1895) и образуют ВВЧ путем самосборки. ВВЧ для каждого типа

очищаются и адсорбируются на алюминий содержащем адъюванте (аморфный гидроксифосфатсульфат алюминия). Активные вещества - иммуногены: Рекомбинантные антигены: L1-белок вируса папилломы человека в следующих соотношениях: тип 6 (20 мкг), тип 11 (40 мкг), тип 16 (40 мкг), тип 18 (20 мкг). Период клинических наблюдений за вакцинированными пациентками на сегодняшний день составляет 5 лет. Хотя согласно заявлению управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA), новая вакцина обладает «почти 100% эффективностью» против четырех основных разновидностей папилломавируса человека, заражение которым может привести к появлению злокачественных новообразований, данное утверждение должно пройти проверку более длительным периодом времени.

В последнее время уделяется большое внимание диете пациенток с ВПЧ - инфекцией. В этом плане важно указать на индольное соединение (индол-3-карбинол - ИЗК), обнаруженное в овощах семейства крестоцветных (капуста брокколи, брюссельская капуста, цветная капуста). Это соединение обладает антиэстрогенными, противоопухолевыми свойствами, а также способностью подавлять клеточную пролиферацию и способствовать апоптозу. Антиэстрогенная активность ИЗК делает это соединение перспективным для включения в схемы лечения ВПЧ-инфекции, если учесть, что преобладающее число патологических изменений МПЭ при этой инфекции определяется в зоне трансформации шейки матки, наиболее чувствительной к эстрогенному влиянию [208].

Несмотря на то, что большинство современных методов лечения ВПЧ-инфекции направлено на удаление её первичного очага и морфологических маркеров инфекции (кондиломы, дисплазия многослойного плоского эпителия), эти локальные лечебные воздействия не останавливают экспрессию вируса в окружающих тканях или элиминацию скрытой вирусной инфекции. Значительное число современных подходов к решению проблемы ВПЧ-инфекции ставит себе целью выработать методы торможения экспрессии вирусного генома на различных стадиях развития. Полагают, что такие системные подходы, независимо от того, первичное это лечение или дополнительное, эффективно способствуют излечению ВПЧ-инфекции или предупреждают её рецидивы.

## **Комплексная схема терапии различных клинических вариантов патологии шейки матки, обусловленных папилломавирусной инфекцией с использованием рекомбинантного интерлейкина 2 человека (ронколейкин)**

Целью лечения является удаление генитальных бородавок (в том числе протекающих субклинически), а также латентной ВПЧ-инфекции. При этом, важное значение в предотвращении рецидива и приостановке процесса канцерогенеза имеет элиминация ВПЧ.

Лечение пациенток с ВПЧ-инфекцией подчинено общим принципам терапии инфекционных больных. Оно должно быть комплексным, этиологическим, патогенетическим, симптоматически обоснованным и дифференцированным в соответствии с видом инфекции, клинической формой и характером поражений, а также тяжестью и продолжительностью заболевания, угрозой или наличием осложнений и клинических последствий.

Выявленные нами при обследовании 341 пациентки с ВПЧ-инфекцией были пролечены по разработанной этапной схеме лечения. Такой подход позволил разделить всех пациенток на группы, в зависимости от клинического варианта течения ВПЧ-инфекции (схема 1), что дало возможность сформировать общую концепцию в лечении для каждой группы.

**1 этап – лечебно-диагностический.** Выявление и лечение других генитальных инфекций, включая ВИЧ-инфекцию, сифилис, и дисбиоз влагалища. Кольпоскопия и выявление ВПЧ в цервикальном канале шейки матки с определением его типа. Биопсия из очагов поражения слизистой шейки матки (по показаниям) или цитологическое исследование. Обследование и лечение (при необходимости) половых партнеров. Исследование иммунологического статуса.

**2-й этап – лечение ВПЧ-инфекции.** Выбор тактики лечения и/или наблюдения осуществлялся дифференцированно, в зависимости от результатов обследования.

Показаниями для наблюдения являлись: латентная форма при типировании ВПЧ низкого онкогенного риска, вестибулярный папилломатоз. Периодическое обследование включало: кольпоскопию, цитологическое исследование и ВПЧ-тест (ПЦР). Кратность проведения - 1 раз в год.

Показаниями для лечения являлись: клинические, субклинические формы ВПЧ-инфекции, CIN и рак шейки матки, латентная инфекция при наличии ВПЧ высокого онкогенного риска. Комплексное лечение проводилось с учетом характера и локализации очагов ВПЧ, а также состояния иммунной системы.



При выявлении типичных экзофитных кондилом (клиническая форма) проводилась локальная деструкция (криодеструкция). В качестве хладагента при криодеструкции использовался жидкий азот (температура кипения:  $-196^{\circ}\text{C}$ ). Применялись криозонды с наконечниками различной формы, которые подбирались в соответствии с размерами патологического участка, что позволяло индивидуализировать воздействие по площади поражения и глубине замораживания. Использовались наконечники, рабочая поверхность которых на 2-2,5 мм превышала площадь очага поражения. Время замораживания определялось давлением хладагента в системе. Глубина некроза составляла 5 мм. Результат оценивался через 6 - 8 недель.

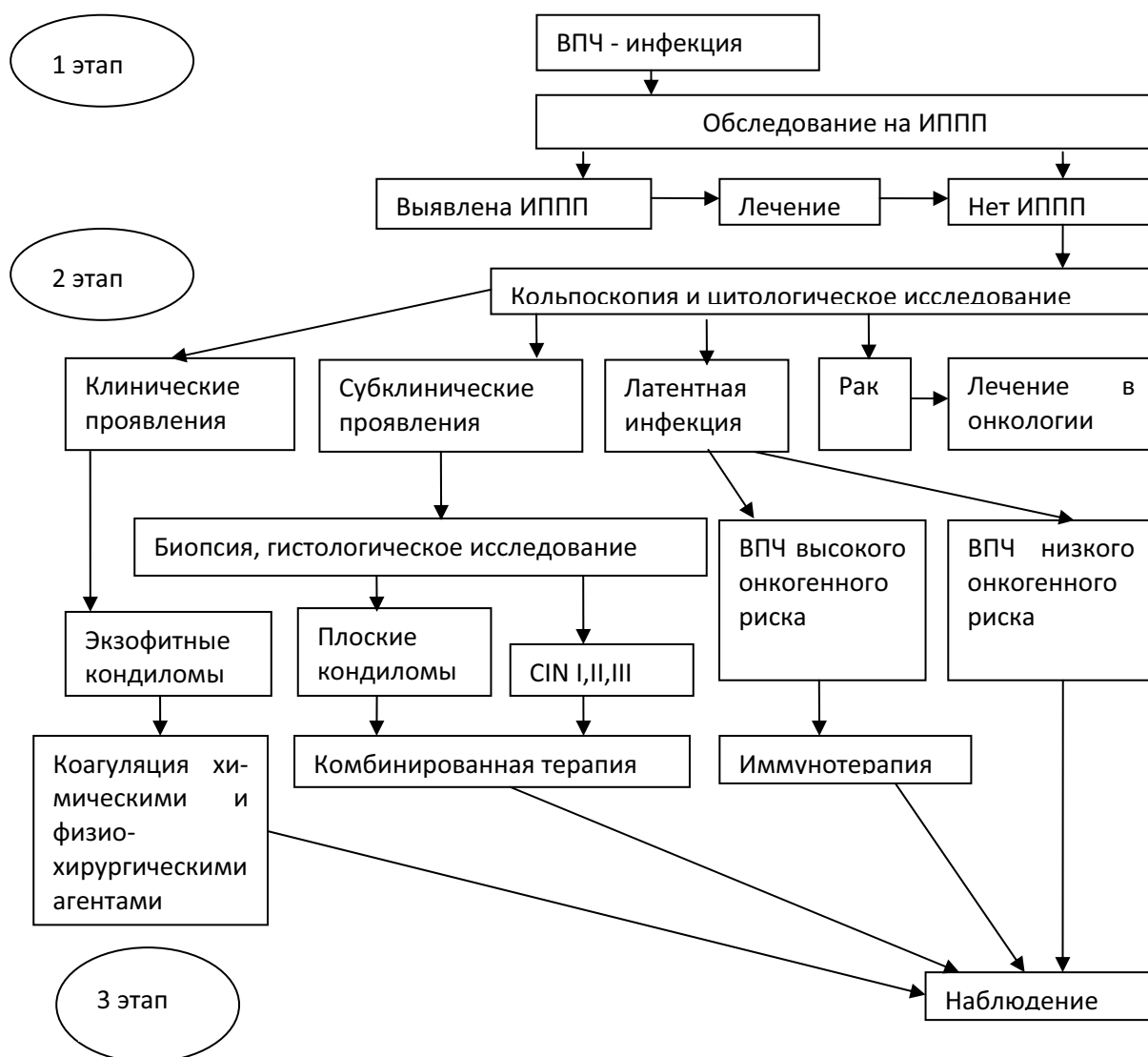
При субклинических проявлениях проводилось комбинированное лечение: иммунотерапия ронколейкином подкожно по 500 000 ЕД через 2-3 дня, на курс 5 инъекций, и криодеструкция очагов по описанной выше методике. При CIN использовалась тактика ведения женщин, предложенная Международной группой экспертов [240]. При наличии гистологического подтверждения CIN II и CIN III применялись методы эксцизии или деструкции.

При латентной форме ВПЧ-инфекции и выявлении высоко онкогенных типов ВПЧ проводилась иммунотерапия ронколейкином подкожно по 500 000 ЕД через 2-3 дня, на курс 5 инъекций. При латентной форме ВПЧ-инфекции и выявлении низко и средне онкогенных типов ВПЧ проводилась диспансерное наблюдение.

**3-й этап – диспансерное наблюдение** и обследование через год. Обследование включало кольпоскопию, цитологическое исследование и ВПЧ-тест. В последующем кратность наблюдения определялась результатами обследования. Рекомендовалось использовать барьерные методы контрацепции в течение 1 года.

Персистирующее носительство ВПЧ первоначально диагностированных типов отмечено у 180 (52,8%) женщин. У 88 пациенток (25,8%) произошла самопроизвольная элиминация ВПЧ. Вместе с тем, результаты, полученные нами при пятилетнем наблюдении, свидетельствуют о возможной прогрессии латентной ВПЧ-инфекции в клиническую или субклиническую форму почти в каждом пятом случае (73 пациенток – 21,4%). Важно подчеркнуть тот факт, что клиническая манифестация вирусной инфекции происходит у женщин с персистенцией ВПЧ и, как правило, на фоне дисбаланса показателей иммунитета. Патология шейки матки при этом чаще развивается у женщин, инфицированных высоко онкогенными типами ВПЧ, патология влагалища и наружных гениталий – у носительниц низко онкогенных штаммов.

**Схема 1 - Комплексная этапная схема терапии различных клинических вариантов патологии шейки матки, обусловленных папилломавирусной инфекцией.**



Эти данные делают оптимальной тактику диспансерного наблюдения за пациентками – носительницами ВПЧ низкого онкогенного риска и проведение иммунотерапии у женщин - носителей ВПЧ высокого онкогенного риска.

Нами было пролечено 47 пациенток с латентным течением инфекции индуктором интерферона ронколейкином подкожно по 500 000 ЕД через 2 - 3 дня, на курс 5 инъекций (Таблица 14). Элиминация ВПЧ была достигнута у 24 пациенток (74,4%), прогрессирование ВПЧ-инфекции наблюдалась у 3 пациенток (6,4%).

**Таблица 14** - Течение инфекционного процесса у пациенток с латентной ВПЧ - инфекцией

| Эффективность лечения                                   | Проведено лечение (47 чел.)<br>абс. (%±m) | Лечение не проводилось (140 чел.)<br>абс. (%±m) |
|---|---|---|
| Элиминация ВПЧ  | 35 (74,4±6,3)*                            | 31 (22,1±3,5)                                   |
| Прогрессирование в субклиническую или клиническую форму | 3 (6,4±3,6)                               | 32 (22,9±3,6)                                   |

*\*Статистически значимо по отношению к группе пациенток у которых лечение не проводилось  $p < 0,001$*

Статистически значимо более высокая элиминация ВПЧ при проведении иммунотерапии способствует снижению риска развития предраковых заболеваний и рака шейки матки у пациенток с латентной ВПЧ - инфекцией.

Эффективность комбинированного лечения интерлейкином-2 (ронколейкином) подкожно по 500 000 ЕД через 2-3 дня, на курс 5 инъекций, за 7-10 дней до деструкции очагов была изучена нами в рандомизированном клиническом исследовании 95 женщин с субклиническими формами ВПЧ-инфекции и CIN I - III. Все пациентки слепым методом были разделены на 2 группы: в 1-й группе применили комбинированное лечение, 2-ая была контрольной, в которой производили только локальную деструкцию очагов (криодеструкция). Ее производили на 6 - 9 день менструального цикла. Эффект лечения оценивался через 6 - 8 недель (Таблица 15).

**Таблица 15** - Результаты лечения пациенток с клиническими и субклиническими формами ВПЧ-инфекции и CIN I – III

| Эффективность лечения                     | Основная группа (n - 54)<br>Выявлено абс. (%±m) | Группа контроля (n - 41)<br>Выявлено абс. (%±m) |
|---|---|---|
| Клиническое выздоровление, элиминация ВПЧ | 45 (83,3±5,1)*                                  | 25 (60,98±7,71)                                 |
| Рецидив ВПЧ-инфекции                      | 8 (14,8±4,9)**                                  | 19 (46,3±7,9)                                   |
| Повторная патология шейки матки           | 2 (3,7±2,6)                                     | 3 (7,3±4,1)                                     |

*\*Статистически значимо по отношению к группе контроля  $p < 0,05$*

*\*\*Статистически значимо по отношению к группе контроля  $p < 0,001$*

Полученные данные показывают, что эффективность лечения с применением ронколейкина была статистически значимо выше. Клиническое выздоровление и элиминация ВПЧ произошла у 45 пациенток (83,3%), в то время как при проведении только деструкции у 25 пациенток (60,9%). Частота рецидивов ВПЧ-инфекции через 1 год составляла 14,8 и 46,3 %, а повторная патология шейки матки была обнаружена у 2 (3,7%) и 3 (7,3%) женщин соответственно.

Представляется очевидным, что локальная деструкция очагов с клиническим и субклиническим проявлением ВПЧ-инфекции позволяет воздействовать на участок эпителия, где произошла клиническая манифестация инфекции. В окружающих тканях остается резервуар ВПЧ в латентном состоянии или в субклинической форме, которые могут являться источником дальнейшего развития инфекции. Корректная иммунотерапия способствует полной элиминации ВПЧ, что исключает возможность рецидивов.

### **Комплексные мероприятия по профилактике онкологических заболеваний у женщин с патологией шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией.**

В результате проведенных эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека.

Кроме персистирующей ВПЧ – инфекции важную роль в генезе рака шейки матки играют другие факторы риска: раннее начало половой жизни, наличие большого числа и частая смена половых партнеров, наличие других инфекций, передающихся половым путем, активное и пассивное курение, иммунодефицитные состояния.

Первичная профилактика РШМ предполагает проведение мероприятий в отношении лиц, не имеющих признаков заболевания, с целью предотвращения его развития в дальнейшем. Классическим примером первичной профилактики любого заболевания является вакцинация.

Вторичная профилактика развития РШМ предполагает раннее выявление и лечение лиц, имеющих фоновые и предраковые заболевания шейки матки с целью предупредить в последующем развитие инвазивного рака.

Третичная профилактика этого заболевания представляет собой комплексное или комбинированное лечение, включающее оперативное вмешательство в сочетании с лучевой и химиотерапией.

На основании результатов ряда международных и собственных контролируемых клинических и эпидемиологических исследований [6, 209, 210] нами были определены основные направления первичной профилактики ВПЧ - ассоциированных заболеваний и рака шейки матки:

- вакцинация
- образовательные программы для населения, популяризация безопасного сексуального поведения.

При анализе существующих профилактических вакцин, с учетом эпидемиологических данных распространенности и структуры ВПЧ-инфекции в Республике Беларусь [211], наиболее целесообразно и экономически выгодно использование квадривалентной вакцины Гардасил. Вакцина направлена против четырех типов папилломавируса человека, имеющих наибольшее клиническое значение. Два типа - 16 и 18 - ответственны примерно за 70% случаев рака шейки матки, другие два - 6 и 11 - ответственны за 90% случаев генитальных бородавок.

Вакцина показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения следующих заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18:

- рака шейки матки, вульвы и влагалища.
- остроконечных кондилом (*condiloma acuminata*).

Предраковых диспластических состояний:

- аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS)
- цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 2 и 3 степени (CIN 2/3)
- внутриэпителиальной неоплазии вульвы 2 и 3 степени (VIN 2/3)
- внутриэпителиальной неоплазии влагалища 2 и 3 степени (VaIN 2/3)
- цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 1 степени (CIN 1)

Профилактическая массовая вакцинация против ВПЧ предоставляет реальную возможность предотвратить развитие ВПЧ - ассоциированных заболеваний и рака шейки матки.

В основе вторичной профилактики в нашей стране существует цитологический скрининг. Скрининг доступен бесплатно по месту жительства женщины. ВПЧ-тест доступен во всех регионах и оплачивается пациентками.

По результатам проведенного нами анализа эффективности традиционных программ скрининга рака шейки матки (цитологическое исследование), статистически значимо более информативным методом для диагностики фоновых и предраковых заболеваний шейки матки явилась кольпоскопия (Таблица 16). Критерием информативности метода диагностики являлась подтверждение диагноза на основании результата гистологического исследования.

**Таблица 16** - Сравнительная информативность методов диагностики фоновых и предраковых заболеваний шейки матки

|  | Кольпоскопия    | Цитология      |
|--|-----------------|----------------|
| Гистологическая верификация диагноза абс. (% ±m) | 76 (71,7±4,4%)* | 31 (33,3±4,9%) |

*\*Статистически значимо по отношению к цитологической диагностике  $p < 0,001$*

Из 106 женщин, у которых, была произведена кольпоскопия, гистологически диагноз подтвердился у 76 пациенток (71,7±4,4%). Цитологический метод диагностики показал относительно низкую эффективность. Из 93 пациенток, обследованных цитологически, гистологически, диагноз подтвердился у 31 пациентки (33,3±4,9%).

Достаточно низкая эффективность цитологического скрининга определяет необходимость выделения групп женщин с высоким риском развития рака шейки матки и дополнения скрининговых программ в группе высокого риска альтернативными методами диагностики.

Анализ полученных нами данных позволяет предложить схему мероприятий по профилактике папилломавирусной инфекции и рака шейки матки, которая позволяет повысить эффективность существующего скрининга (Схема 2).

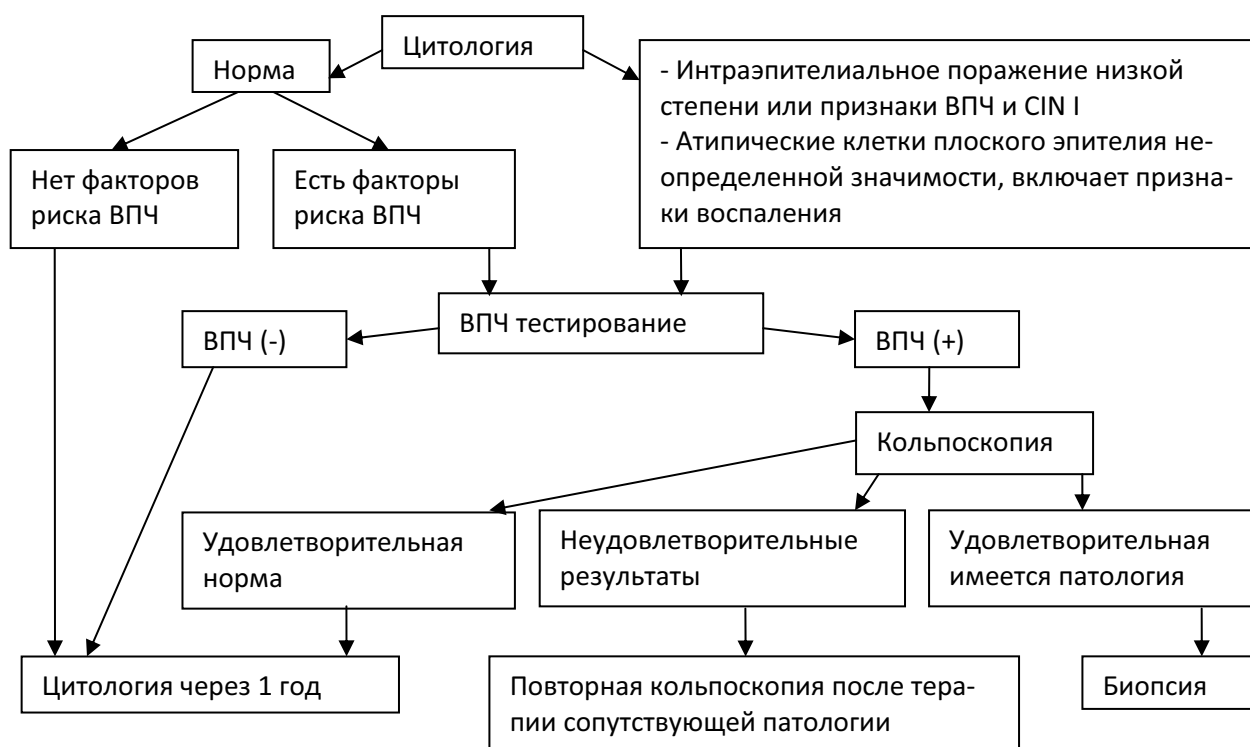
Внедрение ПЦР теста в программу скрининга для выявления рака шейки матки приведет к повышению эффективности профилактических мероприятий за счет более точного и специфичного отбора пациенток, угрожаемых по развитию рака шейки матки.

Как видно из схемы 2, при цитологических аномальных признаках типа LSIL (цервикальные интраэпителиальные поражения низкой степени или признаки ВПЧ-инфекции и CIN I) или ASCUS (атипиче-

ские клетки плоского эпителия неопределенной значимости, включая воспаление) рационально проведение ПЦР теста на ВПЧ. При наличии онкогенных типов ВПЧ показано проведение кольпоскопии, при отсутствии – повторный цитологический анализ через 1 год.

Учитывая широкое распространение ВПЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста, преимущественно латентное течение и отсутствие специфических жалоб у ВПЧ - инфицированных женщин, создается ситуация, когда часть женщин, угрожаемых по развитию предраковых заболеваний и рака шейки матки, выпадает из группы нуждающихся в профилактике рака шейки матки.

## Схема 2 – Тактика врача при проведении скрининга



При цитологической норме целесообразно выделение группы женщин, имеющих факторы риска наличия ВПЧ-инфекции. Согласно полученным нами данным и данным других исследователей [25, 62, 96, 108] в группу риска ВПЧ-инфекции включены:

- Женщины, которым ранее проводилось лечение влагалищной части шейки матки (консервативное, тот или иной вид коагуляции, хирургическое лечение) без предварительного углубленного обследования.
- Женщины с ранним сексуальным дебютом (до 17 лет).
- Женщины, ведущие половую жизнь с частой сменой поло-

вых партнеров (три и более половых партнера в течении последнего года, более шести половых партнеров на протяжении жизни).

- Женщины, в анамнезе у которых перенесенные ИППП.
- Женщины с заболеваниями, сопровождающимися нарушением иммунитета.

Выявление ВПЧ у женщин с нормальной цитологической картиной при исследовании шеечных мазков дает возможность проведения этиотропной терапии. Проведение профилактических и санационных мероприятий в этой группе позволяет им избавиться от присутствия ВПЧ-инфекции и предотвратить возникновение предраковых заболеваний и рака шейки матки.

Полученные и накапливаемые в настоящее время данные позволяют рассматривать вакцинацию как реальный путь борьбы с раком шейки матки. Будучи эффективной мерой предупреждения острой и персистирующей инфекции, цитологических изменений, а также CIN, вакцина способна существенно снизить заболеваемость раком шейки матки.

Скрининговые программы, направленные на выявления рака шейки матки, позволяют значительно снизить заболеваемость и смертность от этого заболевания. Эффективные программы, нацеленные на соответствующие группы населения и использующие чувствительные и специфичные скрининговые тесты (ВПЧ тест, кольпоскопия), способны обеспечить адекватное наблюдение за женщинами с сомнительными или позитивными результатами.

### **Экономическая значимость папилломавирусной инфекции**

Согласно резолюции WNA58.22 ВОЗ о профилактике рака и борьбе с ним, рак шейки матки является распространенным видом рака среди женщин. В 2005 году приходилось до 500 000 новых случаев заболевания и до 257 000 случаев смерти. Согласно прогнозам ВОЗ, число случаев смерти от рака шейки матки увеличится до 320 000 в 2015 году и до 435 000 в 2030 году [212].

Исследование Мирового банка в 1993 году показало, что скрининг женщин каждые пять лет и последующее стандартное наблюдение за женщинами с выявленной патологией, обходится в 100 долларов США за каждый год жизни, отнятый от прогнозируемого числа лет в связи с нетрудоспособностью (DALY - показатель сокращения жизни в результате ранней смерти или инвалидности) [213]. В то же время, лечение инвазивного рака и паллиативная помощь на поздней стадии обходятся в 2 600 долларов США (DALY) [214].



Таким образом, для того, чтобы профилактические мероприятия действительно спасали человеческие жизни, и присутствовал экономический эффект, необходимы программы, в которых учтены принципы естественного развития РШМ (этиология).

Нами произведен расчет экономической эффективности комбинированной терапии различных вариантов течения ВПЧ-инфекции с использованием рекомбинантного интерлейкина 2 человека (**ронколейкин**) в расчете на одного больного в выборочной группе больных. Преимущество данного способа лечения представлено прогнозируемыми показателями предотвращенного экономического ущерба и коэффициентом эффективности затрат в расчете на объем внедрения для региона, исходя из частоты зарегистрированных случаев заболевания данной нозологической единицы.

В виду отсутствия опубликованных оценок стоимости одного клинического случая ВПЧ-инфекции для определения расходов на диагностику и лечение ВПЧ – ассоциированных заболеваний, нами создана модель анализа ожидаемых затрат на вновь выявленные случаи ВПЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста.

Определение экономической эффективности использования предлагаемых способов лечения проводилось на основании следующих методических документов:

Постановление Совета Министров Республики Беларусь № 637 от 18.05.2002 г. Об утверждении инструкции по оценке эффективности использования в народном хозяйстве республики результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и опытно-технологических работ. Минск 2002 г [215].

Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении. МЗ Республики Беларусь, Минск 2003, инструкция по применению [216].

В исследовании проводилась оценка затрат на скрининг рака шейки матки, затрат на наблюдение и лечение пациенток с ВПЧ – ассоциированными заболеваниями и раком шейки матки согласно клиническим протоколам диагностики и лечения гинекологических болезней (приказ МЗ РБ от 05.02. 2007г. № 66). Базовые данные для расчета стоимости одного клинического случая ВПЧ-инфекции составлены по материалам экономического отдела клинического родильного дома № 2 г. Витебска на основании инструкции о порядке исчисления себестоимости медицинской помощи и других услуг, оказываемых организациями здравоохранения, финансируемых из бюджета [217] (Таблица 17).

**Таблица 17** - Расчетные данные стоимости одного клинического случая ВПЧ–инфекции

| Стоимость по ценам 2007 года в условных единицах по отношению к доллару США | Количество лечебно-диагностических процедур |                       |       |        |         |                 |
|---|---|-----------------------|-------|--------|---------|-----------------|
|   | Латентная ВПЧ - инфекция                    | Генитальные кондиломы | CIN I | CIN II | CIN III | Рак шейки матки |
| Прием врача (4,5 у.е.)  | 4   | 6                     | 6     | 6      | 8       | 8               |
| Общеклиническое обследование* (67 у.е.)                                     | 1   | 1                     | 1     | 1      | 1       | 2               |
| Цитологическое исследование (2 у.е.)  | 2   | 2                     | 2     | 2      | 2       | 2               |
| Биопсия (1,3 у.е.)  | -   | 1                     | 2     | 2      | 2       | 2               |
| Раздельное диагностическое выскабливание (2,4у.е.)                          | -   | -                     | -     | 1      | 1       | 1               |
| Гистологическое исследование (4 у.е.)                                       | 1   | 1                     | 2     | 2      | 2       | 2               |
| Кольпоскопия (1,8 у.е.)   | 1   | 1                     | 2     | 3      | 3       | 3               |
| ВПЧ тест (14 у.е.)  | 2   | 2                     | 2     | 2      | 2       | -               |
| Противовирусное лечение (170 у.е.)  | 1   | 1                     | 1     | 1      | 1       | -               |
| Химическая цитодеструкция (11 у.е.)   | -   | 1                     | -     | -      | -       | -               |
| Малое хирургическое вмешательство (крио терапия, ДЭК) (14 у.е.)             | -   | -                     | 1     | 1      | 1       | -               |
| Дневной стационар (22,3 – 66,9 у.е.)  | -   | 1                     | 1     | 1      | -       | -               |
| Стационарное лечение в онкодиспансере (240 - 930 у.е.)                      | -   | -                     | -     | -      | -1      | 1               |
| Итого (у.е.):   | 288,8                                       | 336,4                 | 394,4 | 395,6  | 627,7   | 1122,4          |

*\*Общеклиническое обследование (анализ крови общий, анализ мочи общий, флюорография, ИФА-ВИЧ, анализ крови на RW, комбинированная провокация с микроскопическим исследованием из уретры и цервикального канала на гонорею и трихомонады 3-хкратно, бактериологический посев на гонорею, уреаплазму, микоплазму, обследование полового партнера на ВПЧ, хламидии).*

При оценке экономической эффективности комбинированного лечения различных вариантов клинического течения ВПЧ-инфекции шейки матки и первичной профилактики заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста, обусловленных папилломавирусной инфекцией путем вакцинации, оценивались следующие показатели:

**1. Народохозяйственный ущерб (1)** от одного случая ВПЧ-ассоциированного заболевания рассчитывался по формуле:

$$У = Л + П + НС + Ур \quad (1)$$

Где У – Народохозяйственный ущерб

Л – Затраты на диагностику и лечение одного клинического случая ВПЧ-инфекции.

Ур – Народохозяйственный ущерб от одного случая рецидива заболевания.

П – Выплаты пособий по временной утрате трудоспособности за счет средств Фонда социальной защиты населения.

НС – недопроизведенная новая стоимость (потери ВВП, вследствие временной утраты трудоспособности) средний размер выработанного валового продукта на одного работающего в день, занятого в народном хозяйстве.

При оценке затрат на диагностику и лечение рецидива заболевания мы исходили из предпосылки рецидивирования ВПЧ-инфекции в 46% случаев после проведения терапии [11].

**2. Предотвращенный экономический ущерб (2)** в расчете на один случай ВПЧ-ассоциированного заболевания рассчитывался по формуле:

$$Пу = У - З \quad (2)$$

Где Пу – Предотвращенный экономический ущерб.

У - Народохозяйственный ущерб от одного случая заболевания.

З – затраты на проведение вакцинации, включая обследование согласно протоколам диагностики и лечения гинекологических болезней и ВПЧ тест в расчете на одного человека.

### **3. Предотвращенный экономический ущерб (3) в расчете на 1000 женщин репродуктивного возраста**

$$Pu = Y_{1000} - Z_{1000} \quad (3)$$

Где  $Y_{1000}$  - Народохозяйственный ущерб в расчете на 1000 женщин репродуктивного возраста.

$Z_{1000}$  - затраты на проведение вакцинации, включая обследование согласно протоколам диагностики и лечения гинекологических болезней и ВПЧ тест в расчете на 1000 женщин репродуктивного возраста.

При оценке предотвращенного экономического ущерба в расчете на 1000 женщин репродуктивного возраста мы исходили из предпосылки, что персистирующая ВПЧ- инфекция наблюдается у 23% женщин репродуктивного возраста. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии развиваются у 6% женщин репродуктивного возраста, рак шейки матки - в 0,016% случаев [218].

Предотвращенный экономический ущерб при иммунотерапии латентной инфекции был рассчитан на основании снижения затрат на диагностику и лечение пациенток с латентной инфекцией у которых происходит прогрессирование в субклиническую и клиническую форму.

Согласно литературным данным и результатам собственных исследований, прогрессирование ВПЧ-инфекции в субклиническую и клиническую форму происходит в 11% случаев [218], а проведение иммунотерапии статистически значимо снижает риск прогрессирования инфекционного процесса до 2%.

Предотвращенный экономический ущерб при иммунотерапии субклинической инфекции был рассчитан на основании снижения затрат на диагностику и лечение пациенток, у которых происходит рецидив ВПЧ-инфекции. В базовом варианте лечения рецидив наблюдается в 40% [218], при проведении комбинированной терапии статистически значимо ниже и составляет 14%.

### **4. Коэффициент эффективности затрат (4) (экономия, получаемая на каждый рубль вложенных денег) среднегодовая экономия при проведении вакцинации в расчете на 1000 женщин репродуктивного возраста.**

$$K_{\text{эф}} = \text{Эгод} / Z \quad (4)$$

Где  $K_{\text{эф}}$  – коэффициент эффективности затрат.

Эгод – среднегодовая экономия при проведении вакцинации.

Z – совокупные затраты на реализацию вакцинации.

Базовые данные для расчета экономической эффективности первичной профилактики заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста, обусловленных папилломавирусной инфекцией представлены в таблице 18.

**Таблица 18** - Базовые данные для расчета экономического эффекта

| Показатель | Источник информации                            | Расчетные данные |
|------------|--|------------------|
| НС         | Минск. Министерство статистики и анализа [231] | 23,4 у.е.        |
| П          | Областной фонд социальной защиты населения     | 7,3 у.е.         |

Прогнозируемые затраты на проведение вакцинации в расчете на одного человека представлены в таблице 19. В расчетные показатели не вошли экономические издержки, связанные с раком вульвы и влагалища, потому как доля данных заболеваний до сих пор четко не определена. В расчетные показатели так же не вошли затраты на дополнительное обследование при ложноположительных данных клинических анализов, затраты на самолечение в домашних условиях. Эти материальные затраты не подлежат количественному учету, хотя составляют существенную часть семейного бюджета пациентки.

**Таблица 19** - Прогнозируемые затраты на проведение вакцинации в расчете на одного человека

| Стоимость по ценам 2007 года в условных единицах по отношению к доллару США | Количество лечебно-диагностических процедур |
|---|---|
| Прием врача (4,5 у.е)   | 3   |
| Общеклиническое обследование (47 у.е.)                                      | 1   |
| Цитологическое исследование (2 у.е.)  | 1   |
| ВПЧ тест (14 у.е.)  | 1   |
| Вакцинопрофилактика (600 у.е.)  | 1   |
| Итого:  | 674,5                                       |

Проведенные исследования показали достаточно высокие затраты на диагностику и лечение различных клинических вариантов течения папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста. (Таблица 20).

**Таблица 20 - Экономические потери при ВПЧ-инфекции**

|  | Латентная ВПЧ - инфекция | Генитальные кондиломы | CIN I  | CIN II | CIN III | Рак шейки матки |
|--|--------------------------|-----------------------|--------|--------|---------|-----------------|
| Народохозяйственный ущерб от одного случая заболевания | 570,7                    | 860,4                 | 1174,1 | 1174,7 | 1742,3  | 3382,4          |

Годовой народохозяйственный ущерб одного случая латентной папилломавирусной инфекции с учетом ее прогрессирования в клиническую и субклиническую форму составляет 570,7 у.е., при наличии клинической формы течения (генитальные кондиломы) народохозяйственный ущерб составляет 860,4 у.е. Наиболее значимые экономические потери возникают при прогрессировании ВПЧ-инфекции и развитии CIN.

При проведении иммунотерапии (ронколейкин) латентной инфекции, обусловленной высоко онкогенными типами ВПЧ, возможно предотвратить экономический ущерб. При расчете на 1000 пролеченных пациенток предотвращенный экономический ущерб составляет 85 660 у.е. в год. При проведении комбинированной терапии у пациенток с субклиническими проявлениями ВПЧ-инфекции и CIN, предотвращенный экономический ущерб составляет 10 888 у.е. в год.

При этом коэффициент эффективности затрат при расчете на 1000 с латентной ВПЧ - инфекцией составляет 4,28 у.е. При комбинированной терапии, у пациенток с субклиническими проявлениями ВПЧ-инфекции и CIN, коэффициент эффективности затрат при расчете на 1000 пролеченных составляет 0,54 у.е. (Таблица 21).

**Таблица 21 – Экономический эффект иммунотерапии (ронколейкин) ВПЧ-инфекции**

|   | Латентная ВПЧ - инфекция | Субклинические проявления ВПЧ - инфекции и CIN |
|---|--------------------------|--|
| Предотвращенный экономический ущерб в расчете на 1000 случаев | 85 660                   | 10 888   |
| Коэффициент эффективности затрат                              | 4,28                     | 0,54   |

Соответственно, при проведении иммунотерапии (ронколейкин) ВПЧ-инфекции на каждый вложенный в лечение доллар можно ожи-

дать экономию в размере 4,28 доллара при латентной ВПЧ-инфекции и 0,54 доллара при комбинированном лечении субклинической ВПЧ-инфекции и CIN.

При проведении первичной профилактики ВПЧ-инфекции путем вакцинации возможно снижение экономического ущерба, обусловленного различными клиническими вариантами ВПЧ-инфекции (Таблица 22).

**Таблица 22** - Экономический эффект первичной профилактики ВПЧ-инфекции путем вакцинации (гардасил)

|   | Латентная ВПЧ - инфекция | Генитальные кондиломы | CIN I | CIN II | CIN III | Рак шейки матки |
|---|--------------------------|-----------------------|-------|--------|---------|-----------------|
| Предотвращенный экономический ущерб в расчете на один случай заболевания при проведении вакцинации гардасилом | - 103,8                  | 186,4                 | 499,6 | 500,2  | 1067,8  | 2707,9          |

При расчете предотвращенного экономического ущерба в расчете на 1000 вакцинированных возможно ожидать снижение затрат в объеме 873 083 у.е. в год.

При этом коэффициент эффективности затрат при расчете на 1000 вакцинированных составляет 0,294, соответственно при проведении первичной профилактики ВПЧ-инфекции путем вакцинации квадريفалентной вакциной гардасил на каждый вложенный в профилактику доллар можно ожидать экономию в размере 0,29 доллара.

**Заключение.** В заключении следует отметить, что проблема ВПЧ-инфекции в гинекологии еще далека от своего решения, и многие вопросы составляют предмет проводимых в настоящее время исследований. Сложность проблемы проистекает, главным образом, из-за значительной распространенности инфекции, появления новых генотипов ВПЧ и существенных различий в их злокачественной потенции, изменений напряженности противовирусного иммунитета организма пациентки, который, в конечном счете, определяет стабильность излечения или время наступления рецидива. Накопленные знания о механизме вирусного канцерогенеза в развитии дисплазии и рака шейки матки, определяют необходимость дальнейших исследований для разработки наиболее эффективных этиопатогенетических схем лечения, обладающих способностью «точечных».

## Список использованных источников

1. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки М. Компания «Димитрейд График Групп®» 2004 С. 17 – 22.
2. Клиническая патология беременности и новорожденного / Под ред. М.Н. Кочи, Г.Л. Гилберта, Дж. Б. Брауна (пер. англ.). М. Медицина, 1996 г. – 314 с.
3. Левицкая С.К., Елиневская Г.Ф. Некоторые аспекты внутриутробного инфицирования новорожденного // Акуш. и Гин. 1991. № 11. – 5 с.
4. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. Издательская группа «ГЭОТАР – Медиа» Москва 2005. С. 15-17.
5. Brown D.R., Shew M.L., Qadadri B., et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // J Infect Dis. 2005; 191: 182.
6. Борьба с основными болезнями в Европе – актуальные проблемы и пути их решения // Факты и цифры Европейского регионального бюро ВОЗ Копенгаген [Электронный ресурс]. - 2006. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/mediacentre> - Дата доступа: 10.07.2007.
7. Методология скрининга предопухолевых заболеваний и опухолей шейки матки, тела матки и яичников / Инструкция по применению утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 3.02.2005. / И.В. Залуцкий [и др.]; Минск Дикта, 2005. – 3 с.
8. Version 4 is based on Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, 8th ICTV Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Fauquet CM., Mayo MA., Maniloff J., Desselberger U., and Ball, LA. (EDS) (2005) Elsevier / Academic Press, pp. 1259.
9. de Villiers E.M., Fauquet C., Broker TR., Bernard HU., and zur Hausen H. Classification of papillomaviruses // Virology, 2004. 324(1): 17-27.
10. Wu R., Sun S., Steinberg B.M. 2003. Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium // Molecular Medicine, 9(3/4), 77-84.
11. Human papillomavirus and genital warts // National Institute of Allergy and Infectious Diseases. [Electronic resource] July 2004. Mode of access: <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/stdhvpv.htm> Date of access: July 22, 2005.
12. Cripe T., Alderboru A., Anderson R., Pakkinen S., Bergman T., Haugen T., Peterson V. // Human papillomavirus and cervical cancer // The New Biologist, 1995, 199, 450-463.
13. Wentzensen N., Ridder R., Klaes R., Vinokurova S., Schaefer U., Doeberitz MK. Characterization of viral-cellular fusion transcripts in a large series of HPV16 and 18 positive anogenital lesions // Oncogene 2002 Jan 17;21(3):419-26.
14. Castle PE., Schiffman M., Gravitt PE., Kendall H., Fishman S., Dong H., Hildesheim A., Herrero R., Bratti MC., Sherman ME., Lorincz A., Schussler JE., Burk RD. Comparisons of HPV DNA detection by MY09/11 PCR methods // J Med Virol 2002 Nov; 68(3):417-23.
15. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М. Медицина, 2003. - 42 с.
16. Ван Крог., Лейси Д., Гросс Г. и др. Европейский курс по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ: рекомендации для врачей общей практики по диагностике и лечению аногенитальных бородавок // ЗППП. – 2001.
17. Fleischer AB Jr., Parrish CA., Glenn R., Feldman SR. Condylomata acuminata



(genital warts): patient demographics and treating physicians // *Sex Transm Dis* 2001 Nov; 28(11):643-7.

18. Smith YR., Haefner HK., Lieberman RW., Quint EH. Comparison of microscopic examination and human papillomavirus DNA subtyping in vulvar lesions of premenarchal girls // *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001 May; 14(2):81-4.

19. Peng P., Weng X., Gu Z. Detection of the asymptomatic infection by human papillomavirus in pregnant women and neonates // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000 Sep; 35(9):523-6.

20. Peyton CL., Gravitt PE., Hunt WC., Hundley RS., Zhao M., Apple RJ., Wheeler CM., Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population // *J Infect Dis.* 2001 Jun 1;183(11):1554-64.

21. Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001 Oct;15(5):663-76.

22. Woodman CB., Collins S., Winter H., Bailey A., Ellis J., Prior P., Yates M. Rolason TP., Young LS. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study // *Lancet* 2001 Jun 9;357(9271):1831-6.

23. Кулаков В.И. и соавт. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий женщин и их значение для скрининга рака шейки матки // *Гинекология.* – 2000. – № 1 (2). – С. 4-8.

24. Orth G. PAPILOMAVIRUSES – HUMAN (PAPILOMAVIRIDAE) General Features Unité des Papillomavirus, INSERM U. 190, Institut Pasteur, Paris, France. [Electronic resource] Mode of access: <http://www.pasteur.fr/applications/euroconf/> Date of access: Available online 9 June 2004.

25. Dillner J., Meijer CJ., von Krogh G., Horenblas S. Epidemiology of human papillomavirus infection // *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000;(205):194-200.

26. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей / Под редакцией Ю.К. Скрипкина М 1995. – С. 309.

27. Levert M., Clavel C., Graesslin O. Human papillomavirus typing in routine cervical smears. Results from a series of 3778 patients // *Gynecol Obstet Fertil* 2000 Oct;28(10):722-8.

28. Международная классификация болезней. Краткий вариант, основанный на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятой 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения / В.К. Овчаров [и др.]; Отдел медицинской демографии и Международной классификации болезней НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко РАМН - Москва, 1996. – 23с.

29. Mays RM., Zimet GD., Winston Y. Human papillomavirus, genital warts, Pap smears, and cervical cancer: knowledge and beliefs of adolescent and adult women // *Health Care Women Int* 2000 Jul-Aug; 21(5):361-74.

30. Serra H., Pista A., Figueiredo P. Cervix uteri lesions and human papiloma virus infection (HPV): detection and characterization of DNA/HPV using PCR (polymerase chain reaction // *Acta Med Port* 2000 Jul-Aug;13(4):181-92.

31. Slavomir O., Michel F., Jacek S. Human Papillomavirus (HPV) Types Specific of Epidermodysplasia Verruciformis Detected in Warts Induced by HPV3 or HPV3-Related Types in Immunosuppressed Patients // *Journal of Investigative Dermatology* (1992) 98, 936–941.

32. Peng P., Weng X., Gu Z. Detection of the asymptomatic infection by human papillomavirus in pregnant women and neonates // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000 Sep;35(9):523-6.

33. Wick MJ. Diagnosis of human papillomavirus infections. // Clin Lab Med 2000 Jun;20(2):271-87, vi.
34. Cviko A., Briem B., Granter SR. Adenoid basal carcinomas of the cervix: a unique morphological evolution with cell cycle correlates // Hum Pathol 2000 Jun;31(6):740-4.
35. Depuydt CE., Vereecken AJ., Salembier GM. Thin-layer liquid-based cervical cytology and PCR for detecting and typing human papillomavirus DNA in Flemish women // Br J Cancer 2003 Feb 24;88(4):560-6.
36. Nonnenmacher B., Breitenbach V., Villa LL. Genital human papillomavirus infection identification by molecular biology among asymptomatic women // Rev Saude Publica 2002 Feb; 36(1):95-100.
37. Kornya L., Cseh I., Deak J., Bak M., Fulop V. The diagnostics and prevalence of genital human papillomavirus (HPV) infection in Hungary // Eur. J Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2002 Jan. 10; 100(2): 231-6.
38. Laconi S., Greco M., Pellegrini-Bettoli P. One-step detection and genotyping of human papillomavirus in cervical samples by reverse hybridization // Diagn Mol Pathol 2001 Sep;10(3):200-6.
39. Franceschi S., Castellsague X., Dal Maso L. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in women // Br J Cancer 2002 Mar 4;86(5): 705-11.
40. Grce M., Husnjak K., Bozиков J. Evaluation of genital human papillomavirus infections by polymerase chain reaction among Croatian women // Anticancer Res 2001 Jan-Feb;21(1B):579-84.
41. Hamidi AE., Liu H., Zhang Y. Archival cervical smears: a versatile resource for molecular investigations // Cytopathology 2002 Oct;13(5):291-9.
42. Pham TH., Nguyen TH., Herrero R. Human papillomavirus infection among women in South and North Vietnam // Int J Cancer 2003 Mar 20; 104(2):213-20.
43. Chan PK., Chang AR., Cheung JL. Determinants of cervical human papillomavirus infection: differences between high- and low-oncogenic risk types // J Infect Dis 2002 Jan 1;185(1):28-35.
44. Lo KW., Wong YF., Chan MK. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a multicenter study in China // Int J Cancer 2002 Jul 20;100 (3):327-31.
45. Cho NH., An HJ., Jeong JK. Genotyping of 22 human papillomavirus types by DNA chip in Korean women: comparison with cytologic diagnosis // Am J Obstet Gynecol 2003 Jan; 188(1):56-62.
46. Sasagawa T., Basha W., Yamazaki H. High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 2001 Jan; 10(1):45-52.
47. Garland S.M., Tabrizi S.N., Chen S. Prevalence of sexually transmitted infections (Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis and human papillomavirus) in female attendees of a sexually transmitted diseases clinic in Ulaanbaatar, Mongolia // Infect. Dis Obstet Gynecol. 2001; 9(3):143-6.
48. Shannon J., Thomas DB., Ray RM. Dietary risk factors for invasive and in situ cervical carcinomas in Bangkok, Thailand // Cancer Causes Control 2002 Oct; 13(8):691-9.
49. Giuliano AR., Papenfuss M., Abrahamsen M. Human papillomavirus infection at the United States-Mexico border: implications for cervical cancer prevention and control // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2001 Nov; 10(11):1129-36.

50. Sherman ME., Schiffman M., Cox JT. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance / Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) // *J Natl Cancer Inst* 2002 Jan 16; 94(2):102-7.
51. Ratnam S., Franco EL., Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 Sep; 9(9):945-51.
52. Toure P., Critchlow CW., Hawes SE., Dembele B., Sow PS., Kiviat NB. Prevalence of specific types of human papillomavirus and cervical squamous intraepithelial lesions in consecutive, previously unscreened, West-African women over 35 years of age // *Int J Cancer* 2003 Mar 1;103(6):803-9.
53. De Vuyst H., Steyaert S., Van Renterghem L. Distribution of human papillomavirus in a family planning population in nairobi, Kenya // *Sex Transm Dis* 2003 Feb; 30(2): 137 - 42.
54. Bayo S., Bosch FX., de Sanjose S. Risk factors of invasive cervical cancer in Mali // *Int J Epidemiol* 2002 Feb;31(1):202-9.
55. Mayaud P., Gill DK., Weiss HA. The interrelation of HIV, cervical human papillomavirus, and neoplasia among antenatal clinic attenders in Tanzania // *Sex Transm Infect* 2001 Aug; 77(4):248-54.
56. Вестник дерматологии и венерологии [Электронный ресурс] / Результаты генотипирования вируса папилломы человека при скрининговом исследовании в Московском регионе // А.А. Кубанов -2005.
57. Семенов Д.М. Клиническая картина и эпидемиология папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь // *Охрана материнства и детства – 2006. - №1 (7). – С. 98 – 104.*
58. Папилломавирусная инфекция у женщин репродуктивного возраста. Клиническая картина и эпидемиология Сб. науч. тр. УО ВГМУ / Достижение фундаментальной клинической медицины и фармакологии. Д.М. Семенов. - Витебск 2006. - С. 375 – 378.
59. Семенов Д.М., Дмитраченко Т.И., Воробьев И.А., Занько С.Н. Частота папилломавирусной инфекции гениталий среди женщин фертильного возраста в Республике Беларусь. // *Медицинские новости. Минск* 2006 г.
60. Altekrose SF., Lacey JV Jr., Brinton LA. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: Northeastern United States // *Am J Obstet Gynecol* 2003 Mar;188(3):657-63.
61. Schlecht NF., Franco EL., Rohan TE. Repeatability of sexual history in longitudinal studies on HPV infection and cervical neoplasia: determinants of reporting error at follow-up interviews // *J Epidemiol Biostat* 2001; 6(5):393-407.
62. Семенов Д.М. Триггерные факторы, определяющие клиническое течение папилломавирусной инфекции, у женщин с патологией шейки матки // *Охрана материнства и детства – 2006. - №2 (8). – С. 98 – 106.*
63. Brinton L.A., Reeves W.C., Brenes M.M., Herrero R., de Brinton R.C., Gaitan E., Tenorio F., Garcia M., Rawis W.E. Prity as a risk factor for cervical cancer // *Am. J. Epidemiol.* 1999; 130: P. 486-496.
64. Syrjanen K., Human papillomavirus (HPV) infection of the female genital tract and their association with intraepithelial neoplasia and squamoces cell carcinoma // *Pathol. Ann.* 1996, 21: P. 53-89.

65. Thomas D.B. An epidemiologic study of carcinoma in situ and squamous dysplasia of the uterine cervix // *Am. J. Epidemiol.*, 1993; 98: P. 10-28.
66. Peters R.K., Thomas D., Hagan D.G., Mack T.M., Henderson B.E. Risk factor of invasive cervical cancer among latinas and non-latinas in Los Angeles Country // *J. Nati. Cancer Inst.* 1996; 77: P. 1063.
67. Castellsague X., Bosch FX., Munoz N. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners // *N Engl J Med* 2002 11; 346 (15):1105-12.
68. Ragin C.C., Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis // *Int J Cancer.* 2007 Jun 1; 703-7.
69. Vernon S.D., Holmes K.K., Reeves W.C. Human papillomavirus infection and associated disease in persons infected with human immunodeficiency virus // *Clin Infect Dis* 1995 Aug; 21 Suppl 1:S121-4.
70. Lewensohn-Fuchs I., Wester D. Serological responses to human papillomavirus type 16 antigens in women before and after renal transplantation // *J Med Virol* 1993 Jul; 40(3):188-92.
71. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. С. 113 – 127.
72. Lehtinen M., Hibma M.H., Stellato G. Human T helper cell epitopes overlap B cell and putative cytotoxic T cell epitopes in the E2 protein of human papillomavirus type 16 // *Biochem Biophys Res Commun* 1995 Apr 17;209(2):541-6.
73. Dillner L., Fredriksson A., Persson E. Antibodies against papillomavirus antigens in cervical secretions from condyloma patients // *J Clin Microbiol* 1993 Feb;31(2):192-7.
74. Paez CG., Yaegashi N., Sato S., Yajima A. Prevalence of serum IgG antibodies for the E7 and L2 proteins of human papillomavirus type 16 in cervical cancer patients and controls. // *Tohoku J Exp Med* 1993 Jun; 170(2):113-21.
75. Muller M., Viscidi R.P., Ulken V. Antibodies to the E4, E6, and E7 proteins of human papillomavirus (HPV) type 16 in patients with HPV-associated diseases and in the normal population // *J Invest Dermatol* 1995 Jan;104(1):138-41.
76. Horner M., Interferon in anogenital infections with human papillomavirus // *Wien Med Wochenschr* 1993;143(16-17):464-8.
77. Veress G., Konya J., Csiky-Meszaros T. Human papillomavirus DNA and anti-HPV secretory IgA antibodies in cytologically normal cervical specimens // *J Med Virol* 1994 Jun;43(2):201-7.
78. Park K., Monk BJ., Wilczynski S. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia and recurrent vulvar intraepithelial neoplasia // *Obstet Gynecol* 1994 Oct; 84(4 Pt 2):712-4.
79. Hildesheim A., Schiffman MH., Tsukui T. Immune activation in cervical neoplasia: cross-sectional association between plasma soluble interleukin 2 receptor levels and disease // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997 Oct;6(10):807-13.
80. Woodworth CD., McMullin E., Iglesias M. Plowman GD. Interleukin 1 alpha and tumor necrosis factor alpha stimulate autocrine amphiregulin expression and proliferation of human papillomavirus-immortalized and carcinoma-derived cervical epithelial cells // *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995 Mar 28; 92(7):2840-4.
81. Iglesias M., Plowman GD., Woodworth CD. Interleukin-6 and interleukin-6 soluble receptor regulate proliferation of normal, human papillomavirus-immortalized, and carcinoma-derived cervical cells in vitro // *Am J Pathol* 1995 Apr;146(4):944-52.
82. Nakagawa M., Stites DP., Farhat S. Cytotoxic T lymphocyte responses to E6 and

- E7 proteins of human papillomavirus type 16: relationship to cervical intraepithelial neoplasia // *J Infect Dis* 1997 Apr; 175 (4):927-31.
83. Moscicki AB., Hunter SD., Garland S. A simple method for the propagation of cervical lymphocytes // *Clin Diagn Lab Immunol* 1995 Jan;2(1):40-3.
84. Vieira K.B., Goldstein D.J., Villa L.L. Tumor necrosis factor alpha interferes with the cell cycle of normal and papillomavirus-immortalized human keratinocytes // *Cancer Res* 1996 May 15;56(10):2452-7.
85. Coleman N., Birley H.D., Renton A.M. Immunological events in regressing genital warts // *Am J Clin Pathol* 1994 Dec; 102(6):768-74.
86. Garzetti G.G., Ciavattini A., Butini L. Cervical dysplasia in HIV-seropositive women: role of human papillomavirus infection and immune status // *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40(1):52-6.
87. Lenner P., Dillner J., Wiklund F. Serum antibody responses against human papillomavirus in relation to tumor characteristics, response to treatment, and survival in carcinoma of the uterine cervix // *Cancer Immunol Immunother* 1995 Mar;40(3):201-5.
88. Bornstein J., Lahat N., Kinarty A. Interferon-beta and -gamma, but not tumor necrosis factor-alpha, demonstrate immunoregulatory effects on carcinoma cell lines infected with human papillomavirus // *Cancer* 1997 Mar 1;79(5):924-34.
89. Steller M.A., Schiller J.T. Human papillomavirus immunology and vaccine prospects // *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; (21):145-8.
90. Klingelutz A.J., Barber S.A., Smith PP. Restoration of telomeres in human papillomavirus-immortalized human anogenital epithelial cells // *Mol Cell Biol* 1994 Feb; 14(2):961-9.
91. Coleman N., Greenfield I.M., Hare J. Characterization and functional analysis of the expression of intercellular adhesion molecule-1 in human papillomavirus-related disease of cervical keratinocytes // *Am J Pathol* 1993 Aug; 143(2):355-67.
92. Kjaer S.K., Engholm G., Dahl C. Case-control study of risk factors for cervical squamous-cell neoplasia in Denmark. III. Role of oral contraceptive use // *Cancer Causes Control* 1993 Nov; 4(6):513-9.
93. Madeleine MM., Daling JR., Schwartz SM. Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 Mar;10(3):171-7.
94. Schiff M., Miller J., Masuk M. Contraceptive and reproductive risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in American Indian women // *Int J Epidemiol* 2000 Dec;29(6):983-90.
95. Brabin L. Interactions of the female hormonal environment, susceptibility to viral infections, and disease progression // *AIDS Patient Care STDS* 2002 May; 16(5): 211-21.
96. Hildesheim A., Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review // *Virus Res* 2002 Nov; 89(2):229-40.
97. Harper JM., Levine AJ., Rosenthal DL. Erythrocyte folate levels, oral contraceptive use and abnormal cervical cytology // *Acta Cytol* 1994 May-Jun; 38(3):324-30.
98. Agrawal N., Mane M., Chiriva-Internati M. Temporal acceleration of the human papillomavirus life cycle by adeno-associated virus (AAV) type 2 superinfection in natural host tissue // *Virology* 2002 Jun 5;297(2):203-10.
99. Popescu N.C., DiPaolo J.A. Preferential sites for viral integration on mammalian genome // *Cancer Genit. Cytogenet.* – 1989. – Vol. 42. – P. 157-171.
100. Солодовников В.М. Генитальный герпес / Заболевания, передаваемые половым путем. – Горький, 1989. – С. 227-232.

101. Spear P.G., Roizman B. Herpes simplex viruses in DNA tumor viruses // In: Tooze J., ed. Molecular biology of tumor viruses, 2nd, part 2. Cold Spring Harbor. – NY: Cold Spring Laboratory, 1980.
102. Hildesheim A., Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review // *Virus Res* 2002 Nov; 89(2):229-40.
103. Grqham S., Rawls W.E., Swanson M. et al. Sex partners and herpes simplex virus 2 in the epidemiology of cancerous the cervix // *Am. J. Epidemiol.* – 1982. – Vol. 115. – P. 729-735.
104. DiPaolo J.A., Woodworth C.D., Popescu N.C. et al. HSV 2 induced tumorigenicity in HPV-16 immortalized human genital keratinocytes // *Virology.* – 1990. – Vol. 177. – P. 777-779.
105. Dhanawada K. R., Garrett L., Smith P. et al. Characterizations of human keratinocytes transformed by high risk human papillomavirus types 16 or 18 and herpes simplex virus type 2 // *J. Gen. Virol.* – 1993. – Vol. 74. – P. 955-963.
106. Chen M., Popescu N., Woodworth C. et al. Human herpesvirus 6 infects cervical epithelial cells and transactivates human papillomavirus gene expression // *J. Virol.* – 1994. – Vol. 68. – P. 1173-1178.
107. Chow VT. Cancer and viruses // *Ann Acad Med Singapore* 1993 Mar; 22(2):163-9.
108. Macnab J.C.M. Herpes simplex virus and human cytomegalovirus: their role in morphological transformation and genital cancers // *J. Gen. Virol.* – 1987. – Vol. 68. – P. 2525-2550.
109. Kjaer SK., de Villiers EM., Caglayan H. Human papillomavirus, herpes simplex virus and other potential risk factors for cervical cancer in a high-risk area (Greenland) and a low-risk area (Denmark) a second look // *Br J Cancer* 1993 Apr;67(4):830-7.
110. Zur Hausen H. Disrupted dichotomous intracellular control of Human papillomavirus infection in cancer of the cervix // *Cancer.* – 1994. – Vol. 343. – P. 955-957.
111. Bernard C., Mouglin C., Madoz L. et al. Viral coinfections in human papillomavirus-associated anogenital lesions according to the serostatus for the human immunodeficiency virus // *Int. J. Cancer.* – 1992. – Vol.52. – P.731-735.
112. Shen CY., Ho MS., Chang SF. High rate of concurrent genital infections with human cytomegalovirus and human papillomaviruses in cervical cancer patients // *J Infect Dis* 1993 Aug;168(2):449-52.
113. Wong S.Y., Sewell H.F., Macgregor J.E. et al. Epstein-Barr virus – a possible missing link in the initiation of cervical carcinogenesis // *Med. Hypoth.* – 1991. – Vol. 35. – P. 219-222.
114. Weinberg E., Hoisington S., Eastman AY. Uterine cervical lymphoepithelial-like carcinoma. Absence of Epstein-Barr virus genomes // *Am J Clin Pathol* 1993 Feb; 99(2):195-9.
115. Vernon SD., Holmes K.K., Reeves WC. Human papillomavirus infection and associated disease in persons infected with human immunodeficiency virus // *Clin Infect Dis* 2005 Aug;21 Suppl 1:S121-4.
116. Goodkin K., Antoni MH., Helder L. Psychoneuroimmunological aspects of disease progression among women with human papillomavirus-associated cervical dysplasia and human immunodeficiency virus type 1 co-infection // *Int J Psychiatry Med* 1993;23(2):119-48.
117. Clark RA., Brandon W., Dumestre J. Clinical manifestations of infection with

- the human immunodeficiency virus in women in Louisiana // *Clin Infect Dis* 1993 Aug; 17(2):165-72.
118. Drapkin A.L., Livingston E.G., Dodge R. et al. Cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women in a southeastern US population // *South Med. J.* – 1997. – Vol. 90. – No.9. – P. 893-896.
119. Lipsey LR., Northfelt DW. Anogenital neoplasia in patients with HIV infection // *Curr Opin Oncol* 2003 Sep; 5(5):861-6.
120. Agrawal N., Mane M., Chiriva-Internati M. Temporal acceleration of the human papillomavirus life cycle by adeno-associated virus (AAV) type 2 superinfection in natural host tissue // *Virology* 2002 Jun 5; 297(2):203-10.
121. Aynaoud O., Bijaoui G., Huynh B. Genital bacterial infections associated with papillomavirus: value of screening and basis for treatment // *Contracept Fertil Sex* 1993 Feb; 21(2):149-52.
122. Kuzeva V., Kostova P., Kamarashev J. et al. Colposcopic, cytological and histological findings in female patients with STD // *Abstr. 4th Congr. Of Eur. Acad. of Dermatol. Venerol.* – Brussel, Belgium, 1995. Vol. 5 (Supple 1). – P. 1-123.
123. Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г., Инфекции, передаваемые половым путем, и зкзоцервикс. М.: Медицина, 2002. С. 34 – 59.
124. Тейлор-Робинсон Д. Бактериальный вагиноз. Осложнения вне беременности / ЗППП. – 1998.- №3. – С. 6-7.
125. Семенов Д.М., Дмитраченко Т.И., Занько С.Н. Микст инфекция в акушерстве и гинекологии // Тезисы докладов научной сессии ВГМУ. Витебск 2005.
126. Frega A., Stentella P., Sperga G. et al. Cervical intraepithelial neoplasia and bacterial vaginosis: correlation or risk factor? // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 1997. – Vol. 18. – No. 1. – P. 76-77.
127. Mayer H.O., Girardi F., Pickel H. et al. Vaginal and cervical flora in patients with cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection // *The Cervix and the lower genital tract.* – 1991. – Vol. 9. – No.2. – P. 87-90.
128. Geppert M., Hoyme U.B. Chlamydia trachomatis-histomorphologische Befunde bei Infektion der Cervix uteri // *Geburtsh und Frauenheilk.* – 1987. – Vol. 47. – P. 316-319.
129. Becker TM., Wheeler CM., McGough NS. Cigarette smoking and other risk factors for cervical dysplasia in southwestern Hispanic and non-Hispanic white women // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994 Mar; 3(2):113-9.
130. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Иммунологические и микробиологические аспекты заболеваний шейки матки // *Вестник Росс. ассоц. акуш. гинек.* – 1994. - №1. – С. 38-42.
131. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. – М. Аэрограф-Медиа – 2001. – С. 40 – 45.
132. Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г., Инфекции, передаваемые половым путем, и зкзоцервикс. М.: Медицина, 2002. С. 80 - 82.
133. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей М. Медицина 2003. С. 8 – 10.
134. Семенов Д.М., Семенов В.М., Хворик Д.Ф. Хламидийная инфекция // Издательство УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск 2006 г.
135. Semenov D.M. The frequency of Chlamydia trachomatis, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* in women with inflammatory diseases of uterus appendages. // 10<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Stockholm, Sweden. 2000.

136. Benedet JL., Cabero-Roura L. Strategies for the modification of risk factors in gynecological cancers // *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(1):5-10.
137. Robison SW., Dietrich CS., Person DA. Ethnic differences in survival among Pacific Island patients diagnosed with cervical cancer // *Gynecol Oncol* 2002 Feb; 84(2):303-8.
138. Madeleine MM., Brumback B., Cushing-Haugen KL. Human leukocyte antigen class II and cervical cancer risk: a population-based study // *J Infect Dis* 2002 Dec 1;186(11):1565-74.
139. Hildesheim A., Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review // *Virus Res* 2002 Nov; 89(2):229-40.
140. Sikstrom B., Hellberg D., Nilsson S. Smoking, alcohol, sexual behaviour and drug use in women with cervical human papillomavirus infection // *Arch Gynecol Obstet* 1995;256(3):131-7.
141. Burger MP., Hollema H., Gouw AS. Cigarette smoking and human papillomavirus in patients with reported cervical cytological abnormality // *BMJ* 1993 Mar 20; 306(6880):749-52.
142. Munoz N., Bosch FX., de Sanjose S. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia grade III/carcinoma in situ in Spain and Colombia // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993 Sep-Oct;2(5):423-31.
143. Thomas D.B. An epidemiologic study of carcinoma in situ and squamous dysplasia of the uterine cervix. *Am. J. Epidemiol.*, 1973; 98: P. 10-28.
144. Peters R.K., Thomas D., Hagan D.G., Mack T.M., Henderson B.E. Risk factor of invasive cervical cancer among latinas and non-latinas in Los Angeles County // *J. Nati. Cancer Inst.* 1986; 77: P. 1063.
145. Herrero R., Brinton L.A., Reeves M.M., Tenorio F., de Brinton R.C., Gaitan M., Rawls W.E. Invasive cervical cancer and smoking in Latin America // *J.Nati. Cancer Inst.*, 1989; 81: P. 205 - 211.
146. Brisson J., Morin C., Fortier M. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions // *Am J Epidemiol* 1994 Oct 15; 140(8):700-10.
147. Chan PK., Chang AR., Tam WH. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls // *J Med Virol* 2002 Aug; 67(4):583-8.
148. Szepietowska M., Slodzinski H., Polz-Dacewicz M. Evaluation of frequency human papillomavirus infections during pregnancy // *Ginekol Pol* 2002 Aug; 73(8):662-5.
149. Robertson DI., Paslawski D., Duggan MA. Estrogen and progesterone receptor, human papillomavirus, and DNA ploidy analysis in invasive carcinoma of the cervix in pregnancy // *Am J Clin Pathol* 1993 Jul; 100(1):18-21.
150. Smith EM., Johnson SR., Cripe T. Perinatal transmission and maternal risks of human papillomavirus infection // *Cancer Detect Prev* 1995; 19(2):196-205.
151. Boon ME. van Ravenswaay Claasen HH. van Westering RP. Kok LP. Urbanization and the incidence of abnormalities of squamous and glandular epithelium of the cervix // *Cancer* 2003 Feb 25;99(1):4-8.
152. Башмакова М. А., Савичева А. М. Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей // М.: Медицинская наука; Н. Новгород. – 1999. – 16 с.
153. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. Издательская группа «ГЭОТАР – Медиа» Москва 2005. С. 48 – 67.



154. Wick MJ. Diagnosis of human papillomavirus gynecologic infections // *Clin Lab Med* 2000 Jun;20(2):271-87.
155. Lacey CJ., Gross G., Barrasso R. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts // *Sex Transm Infect* 2000 Jun;76(3):162-8.
156. Семенов Д.М., Клинико-патогенетические аспекты папилломавирусной инфекции в акушерско-гинекологической практике // Сборник научных трудов ВГМУ. Витебск, 2004 г.
157. Железнов Б.И. Опухоли женского полового тракта. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. М. Медицина 1993. С. 198 – 263.
158. Козаченко В.П. Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции). Под ред. проф. В.Н. Прилепской. 2-е изд. М.: МЕДпресс, 2000; С. 139 – 152.
159. Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г., Инфекции, передаваемые половым путем, и зкзоцервикс. М.: Медицина, 2002. С. 34 - 59.
160. Walboomers JM., Meijer CJ., Steenbergen RD. Human papillomavirus and the development of cervical cancer: concept of carcinogenesis // *Ned Tijdschr Geneesk* 2000 Aug 26; 144(35):1671-4.
161. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей М. Медицина 2003. С. 8 – 10.
162. Bory JP., Cucherousset J., Lorenzato M. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int. J Cancer* 2002 Dec 10; 102(5):519 – 25.
163. Laconi S., Greco M. One-step detection and genotyping of human papillomavirus in cervical samples by reverse hybridization // *Diagn Mol Pathol* 2001 Sep; 10(3):200-6.
164. Clavel C., Rihet S., Masure M. DNA-EIA to detect high and low risk HPV genotypes in cervical lesions with E6/E7 primer mediated multiplex PCR // *J Clin Pathol* 1998 Jan;51(1):38-43.
165. Wright TC., Jr. Lorincz A., Ferris DG. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears // *Am J Obstet Gynecol* 1998 May; 178(5):962-6.
166. Recio FO., Sahai Srivastava BI., Wong C. The clinical value of digene hybrid capture HPV DNA testing in a referral-based population with abnormal pap smears // *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19(3):203-8.
167. Autillo-Touati A., Joannes M. HPV typing by in situ hybridization on cervical cytologic smears with ASCUS // *Acta Cytol* 1998 May-Jun; 42(3):631-8.
168. Кузнецова Ю.Н. Латентная папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин, обусловленная ВПЧ 16-го и 18-го типов. Варианты течения, тактика ведения. Автореферат кандидатской диссертации. Екатеринбург. 2003г.
169. Bory JP., Cucherousset J., Lorenzato M. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women // *Int J Cancer* 2002 Dec 10;102(5):519-25.
170. Баткаев Э.А., Кицак В.Я., Корсунская И.М., Липова Е.В. Вирусные заболевания кожи и слизистых: - Учеб. Пособие - М., 2001. -33с.

171. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии. Пер. с немецкого. Под ред. С.И. Роговской. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002. – С. 287.
172. Русакевич П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки / Минск: «Высшая школа», 1998. – 66с.
173. Kuzeva V., Kostova P., Kamarashev J. et al. Colposcopic, cytological and Histological findings in female patients with STD / Abstr. 4th Congr. Of Eur. Acad. of Dermatol. Venerol. – Brussel, Belgium, 1995. Vol. 5 (Supple 1). – P. 1-123.
174. Davidson J., Marty J. Detecting premalignant cervical lesions: contribution of screening colposcopy to cytology. *Jorn. Repr. Med* 2004; 5: 408-10.
175. Jenkins D. Diagnosing human papillomaviruses: recent advances // *Curr Opin Infect Dis* 2001 Feb;14(1):53-62.
176. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. Справочное пособие, / П.С. Русакевич; Минск: «Высшая школа», 2000. – 76с.
177. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки матки и тела матки. СПб.: SOTIS; 2000. - С. 82 - 100.
178. Mosher RE., Lee KR., Trivijitsilp P. Cytologic correlates of papillary immature metaplasia (immature condyloma) of the cervix // *Diagn Cytopathol* 1998 Jun;18(6):416-21.
179. Яковлева И.А., Кукутэ Б.Г. Морфологическая диагностика предопухольных процессов и опухолей матки по биопсиям и соскобам. Кишинев: Штиинца, 1979; 5-77.
180. Железнов Б.И. Опухоли женского полового тракта. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. М. Медицина 1993. С. 198 – 263.
181. Nonnenmacher B., Breitenbach V., Villa LL. Genital human papillomavirus infection identification by molecular biology among asymptomatic women // *Rev Saude Publica* 2002 Feb; 36(1):95-100.
182. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение / Пособие для врачей. М.: Издательский дом "Русский врач". 2004. 35с.
183. Auburn K.J. Treatment of HPV-infection // *Clinics in Lab. Med.* - 2000. - Vol. 20(2).- P.407-421.
184. Прилепская В.Н. (ред). Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. - М: Мед. Пресс, 2000. - С.240-253.
185. Perez L.A. Genital HPV: Links to Cervical Cancer, Treatment and Prevention // *Clinical. Lab. Sci.* - 2001. -Vol. 14(3). - P183-186.
186. Mateos Burguillo JF., Rodriguez Zarauz R. Diagnosis, treatment and follow-up of H.P.V. - C.I.N. // *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 16(1):48-53.
187. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. - Л.: Медицина, - 1989. - С. 195-199.
188. Baker C.C., Phelps W.C., Lingren V. et al. Structural and transcriptional analysis of HPV type 16 sequences in cervical carcinoma cell lines // *J. Virol.* - 1997. - Vol. 61. - P.962-968.
189. Kucera E., Sluitz G., Czervenka K. Is high risk HPV-infection associated with cervical intraepithelium neoplasia? // *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2001. - Vol.100(1). - P.72-76.
190. Михайлов И.Г., Максимов С.Я., Новик В.И. и др. Сравнительная оценка некоторых способов лечения генитальной ВПЧ-инфекции у женщин с различ-

- ными генотипами вируса // *Вопр. онкол.* -2000.- Т.46(3). - С.340-343.
191. Jones KD., Lehr ST. Vulvodynia: diagnostic techniques and treatment modalities // *Nurse Pract* 2004 Apr;19(4):34, 37-46.
192. Bornstein J., Sova Y., Atad J. Development of vaginal adenosis following combined 5-fluorouracil and carbon dioxide laser treatments for diffuse vaginal condylomatosis // *J Reprod Med* 2003 Jun;38(6):455-8.
193. Wang B., Wang B., Shao Y. A primary clinical trial of genital warts treated with domestic highly purified podophyllotoxin // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2004 Apr; 16(2):122-5.
194. Sellors JW., Jeronimo J., Sankaranarayanan R. Assessment of the cervix after acetic acid wash: inter-rater agreement using photographs // *Obstet Gynecol* 2002 Apr; 99(4):635-40.
195. Gall SA. Female genital warts: global trends and treatments // *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9(3):149-54.
196. Кривошеев Б.Н., Криницына Ю.М. Терапевтическая эффективность солкодерма у больных с папилломавирусными поражениями кожи и слизистых оболочек // *Рос. журн. кож. и вен. болезней.*- 2001 - № 3.- С.10 - 13.
197. Буданов П.В., Вороной С.В., Асланов А.Г. Принципы лечения папилломавирусной инфекции // *Вопросы гинекологии, акушерства и перенатологии* - том 3, № 4, 2004г. с.70 – 75.
198. Larsen J., Peters K., Petersen CS. Interferon alpha-2b treatment of symptomatic chronic vulvodynia associated with koilocytosis // *Acta Derm Venereol* 2003 Oct;73(5):385-7.
199. Penna C., Fallani MG., Gordigiani R. Intralesional beta-interferon treatment of cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection // *Tumori* 2004 Apr 30;80(2):146-50.
200. Brown TJ., McCrary M., Tying SK. Antiviral agents: Non-antiretroviral drugs // *J Am Acad Dermatol* 2002 Oct; 47(4):581-99.
201. Bergman A. Interferon as an adjuvant treatment for genital condyloma acuminatum // *Int J Gynaecol Obstet* 2005 May; 49(2):171-4.
202. Bodner K., Bodner-Adler B., Wierrani F. Is therapeutic conization sufficient to eliminate a high-risk HPV infection of the uterine cervix? A clinicopathological analysis // *Anticancer Res* 2002 Nov-Dec; 22(6B):3733-6.
203. Хэтч К., Хэкер Н. Дисплазии шейки матки, влагалища и вульвы. Гинекология по милу Новаку. Под ред. Дж. Берека, И. Адаши и П. Хиллард. Пер. с англ. М.: Практика; 2002. С. 280 – 297.
204. Lie AK., Skjeldestad FE., Hagen B. Occurrence of human papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia. A retrospective histopathological study of 317 cases treated by laser conization // *APMIS* 2005 Oct;103(10):693-8.
205. Mayerson D., Barrena N., Wild R. Electrosurgery resection of intraepithelial lesions of lower female genital tract // *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;58(2):142-6.
206. Galloway DA. Human papillomavirus vaccines: a warty problem // *Infect Agents Dis* 2004 Aug;3(4):187-93.
207. Ferlay J., Bray F., Pisani P et al, editors. *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide // IARC Cancer Base No.5. version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.*
208. Carter TH., Liu K., Ralph W Jr. Diindolylmethane alters gene expression in human keratinocytes in vitro // *J Nutr* 2002 Nov;132(11):3314-24.

209. Thomas D.B. An epidemiologic study of carcinoma in situ and squamous dysplasia of the uterine cervix // *Am. J. Epidemiol.*, 2003; 98: P. 10-28.
210. Cochrane Library [Электронный ресурс]. / Режим доступа: <http://www.cochrane.org> / - Дата доступа: 11.07.2007.
211. Семенов Д.М. Папилломавирусная инфекция у женщин репродуктивного возраста. Клиническая картина и эпидемиология. // Тезисы докладов научной сессии ВГМУ. Витебск 2005 г.
212. Cancer control knowledge into action. WHO guide for effective programmes: Module 1 - Planning. Geneva, World Health Organization, 2006. EB120/35 Add.1
213. Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide. Version 1.0. IARC Cancer Base No. 5, Lyon: IARC Press (2001).
214. Jamison DT., Mosley WH., Measham AR et al., eds. Disease Control Priorities in Developing Countries. New York: Oxford University Press, World Bank (1993).
215. Об утверждении инструкции по оценке эффективности использования в народном хозяйстве республики результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и опытно-технологических работ: Постановление Совета Министров Республики Беларусь № 637 от 18.05.2002 г. Минск 2002 г.
216. Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении. МЗ Республики Беларусь / инструкция по применению Минск 2003., С. 12 - 14.
217. Об утверждении инструкции о порядке исчисления себестоимости медицинской помощи и других услуг, оказываемых организациями здравоохранения, финансируемых из бюджета: Постановление Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 13 от 1.04.2004 г. Минск 2004 г.
218. MEDLINE [Электронный ресурс]. / (on-line версия компании PubMed, режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> - Дата доступа: 11.07.2007.