

Центр превентивной
медицины Ассоциации
онкологов-гинекологов
Санкт-Петербурга

*Имея определенное
представление
о механизме вирусного
канцерогенеза в развитии
дисплазии и рака шейки
матки, мы не имеем пока
средств «точечных»
противовирусных
воздействий, которые могли
бы обладать свойствами
этиопатогенетического
лечения.*

*В этом состоит парадокс
проблемы ВПЧ-инфекции,
который, будем надеяться,
найдет свое разрешение в
ближайшее время.*

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ

А.С. Вишнеvский, проф., Н.Р. Сафронникова, канд. мед. наук

А. Общая оценка возможностей этиотропного лечения ВПЧ-инфекции

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – инфекция, заключающая в себе много парадоксов. Действительно, примерно 80% людей, ведущих активную половую жизнь, контактируют с ВПЧ на протяжении длительного периода своей сексуальной активности [4,10]. При этом факторами риска инфицирования ВПЧ служат – раннее начало половой жизни, промискуитет, незащищенный половой контакт и контакт с партнером, имеющим генитальные кондиломы. Полагают, что примерно 10–15% сексуально-активных людей в возрасте от 18 до 28 лет заражаются ВПЧ, хотя истинную распространенность ВПЧ-инфекции трудно оценить, поскольку данный вид инфекции не подлежит обязательной регистрации как венерическое заболевание. Примерно, у 1% ВПЧ-инфицированных определяются генитальные кондиломы [1,4]. При этом развитие кондилом не обязательно следует в определенные сроки после полового контакта, они могут развиваться в пределах нескольких недель, месяцев или даже лет после этого события. С другой стороны, допускается возможность отсутствия кондилом гениталий у ВПЧ-инфицированных лиц [6].

Недавние исследования показали, что у 90% молодых женщин, инфицированных неонкогенными типами ВПЧ, и 70% инфицированных онкогенными типами ВПЧ, может отмечаться спонтанное исчезновение инфекции [6,7]. Тем не менее, по распространенности ВПЧ в развитых странах последний расценивается как наиболее частый вид инфекции, передаваемый половым путем, и уровень инфицированности которым превосходит зараженность гонококком, хламидиями или дрожжевой инфекцией. В США частота выявления новых случаев ВПЧ-инфекции составляет 5,5 млн. в год (106,5 на 100 000), что составляет одну треть от общего числа инфекций, передаваемых половым путем [7,10].

Перинатальное инфицирование ВПЧ наблюдается редко. Среди подростков, начавших половую жизнь, патологические мазки с экто-эндцервикса отмечены у 1–3% обследованных. Определение ДНК ВПЧ в этих же группах показало её наличие у 13–38% обследованных [10].

ВПЧ – один из наиболее распространенных видов инфекции, передаваемой преимущественно половым путем. ВПЧ представлен более, чем 230 различными генотипами и инфицирует клетки плоского эпителия тканей половой системы и кожных покровов. Морфологическим проявлением ВПЧ-инфекции служит развитие плоских или остроконечных папиллом кожи, часто с преимущественной локализацией поражений в промежности, на наружных половых органах и шейке матки. На кожно-слизистых покровах гениталий ВПЧ вызывает развитие диспластических изменений многослойного плоского эпителия (МПЭ), клиническими проявлениями которых является появление различных типов кондилом.

Молекулярными методами исследования, выполненными в течение последних двух десятилетий, доказана этиологическая роль онкоген-

ных типов ВПЧ (16 и 18 типов) в развитии дисплазии многослойного плоского эпителия (МПЭ) шейки матки, могущей прогрессировать в преинвазивный и инвазивный рак шейки матки (РШМ). Ключевыми доказательствами такой патогенетической связи явилось выделение ДНК ВПЧ из ткани генитальных кондилом, опухолевой ткани рака шейки матки и клеточной линии рака шейки матки [11]. Вместе с тем, обращает на себя внимание, что применяемые схемы лечения ВПЧ-инфекции часто не согласуются с нашим пониманием молекулярной патологии. Так, 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.

Необходимость удаления первичного клинически выраженного поражения (кондиломы шейки матки) очевидна. Но какая должна быть тактика по отношению к скрытой или субклинической ВПЧ-инфекции остается несколько противоречивой, что нашло отражение и в дискуссии на страницах специализированных изданий [3,4,10]. 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.

Наиболее частой патологией, обусловленной ВПЧ, являются кондиломы. Хотя этот вид ВПЧ-инфекции передается обычно половым путем, описаны случаи передачи инфекции и заболевания от матери к ребенку, когда развивались папилломы гортани у маленьких детей. Определенные генотипы ВПЧ, относимые к высокому онкогенному риску (16, 18 типы) вызывают предопухолевые и опухолевые изменения в плоском эпителии (CIN 2–3), могущие прогрессировать в инвазивный рак [5].

Полагают, что цикл развития ВПЧ в организме инфицированного человека может быть представлен двумя относительно независимыми вариантами исхода инфекции: 1) репликация ВПЧ и 2) злокачественная трансформация инфицированной клетки. С учетом этого, максимальная задача лечения состоит в том, чтобы повлиять на эти циклы таким образом, чтобы добиться излечения ВПЧ-инфекции и предупредить развитие рецидива заболевания. ВПЧ инфицирует только многослойный плоский эпителий. Развитие инфекции начинается в базальном слое эпителия, где ВПЧ

внедряется в клетку. Внутри клетки геномы ВПЧ реплицируются как нуклеарные эписомы одновременно с репликацией хромосом клетки-хозяина. Сохранение ВПЧ-инфекции внутри клетки требует её полного цикла деления. Координированная репликация вирусной и клеточной ДНК в процессе пролиферации клеток поддерживает относительно постоянное число вирусных геномов в каждой инфицированной клетке и создает клеточный пул, продуцирующий вирусные частицы. Это состояние определяется как латентная инфекция, когда ВПЧ и клиническая выраженная патология ещё не регистрируются [4,11]. На этой стадии латентной инфекции два вирусных белка Е6 и Е7 угнетают активность гена р53 клетки хозяина, подавляющего развитие опухоли, способствуя таким путем опухолевой трансформации клетки, в которой реплицируются вирусные геномы. Прогрессия генитальной кондиломы в злокачественную опухоль обычно сопровождается интеграцией вирусной ДНК с геном клетки-хозяина и продолжающейся экспрессией белков Е6 и Е7. Образование ВПЧ (продуктивная фаза инфекции) наблюдается только в процессе дифференцировки инфицированных эпителиальных клеток. И только в зрелых эпителиальных пластах происходит репликация ДНК ВПЧ в больших количествах и образование вирионов. Эти новые ВПЧ могут затем инициировать новую инфекцию, когда инфицированные эпителиальные клетки или выделяемые ими вирионы приходят в контакт с восприимчивыми к ВПЧ-инфекции тканями. Таким путем ВПЧ распространяется из первичного очага инфекции на соседние клетки и ткани или в более отдаленные места генитального тракта или передается другому индивидууму.

Не все типы ВПЧ одинаковы, так что инфицирование одним типом вируса может иметь более серьезные последствия, чем заражение другим типом. Степень различий в последовательности нуклеотидов ДНК одного типа ВПЧ от другого типа вируса лежит в основе их разделения по генотипам. В случае генитальной инфекции, тип локального поражения, его анатомическая локализация и предрасположенность к озлокачествлению – все эти свойства в большой степени определяются генотипом ВПЧ (таблица).

Преобладающее число остроконечных кондилом содержат ВПЧ 6 или 11 генотипа, редко выявляемого в опухолевой ткани рака шейки матки. Генотипы ВПЧ 31,33,35,51 и 52 представляют собой промежуточный риск злокачественной трансформации клетки, и все они выявляются при различных степенях CIN. В противоположность этому, в преобладающем числе наблюдений CIN низкой степени дифференцировки и рака шейки мат-

Виды поражений генитального тракта ВПЧ в зависимости от генотипа вируса

0èï ï ï ðàæáí èÿ	Ááí ï ðèï ÁÏ ×
1. Èï í àeeí ì ù ï ðòí èí í á+í ùá è ï èí ñeeá (í ï +àñòí ðá ï çèí èá+áñòáeáí èÿ): - rááeáÿ - cðááí ÿÿ - áùñí eáÿ	6, 11, 34,39,41-44, 51-55 30, 31, 33, 35, 45, 56 16, 18
2. ï èí ñèí eéáòí +í ùá èí èðáÿí eðáèèàèÿí ùá í áí ï eáçèè (CIN): - G1-2 - G3	6, 11, 42, 43, 44 16, 18

ки определяются 16,18,45 и 56 генотипы ВПЧ. При этом ВПЧ 18 типа, который выявляется приблизительно в 20% случаев рака шейки матки и вульвы, достоверно чаще, чем ВПЧ 16 типа, ассоциируется с быстрой прогрессией опухоли. Следует отметить, что этот ряд генотипов ВПЧ продолжает пополняться новыми типами вируса с патогенным потенциалом.

Комплексная диагностика ВПЧ-инфекции применительно к патологии шейки матки хорошо разработана и предполагает использование трех методов. 1. Поскольку клинически выраженные маркеры ВПЧ-инфекции в виде кондилом не всегда присутствуют у ВПЧ-инфицированных пациенток, существенное значение в распознавании инфекции имеет *цитологический метод*, позволяющий выявить специфические клетки, характерные для ВПЧ-инфекции (койлоциты) на субклинической стадии заболевания, равно как и при развернутой клинической картине поражения. 2. *Расширенная кольпоскопия* после обработки слизистой оболочки влажной порции шейки матки раствором уксусной кислоты позволяет выявить типичную и атипичную зоны превращения, шиповидные выросты эпителия, мозаику, пунктацию, немые йод-негативные участки, атипические сосуды. Одним из признаков плоских кондилом можно считать неравномерное поглощение йодного раствора Люголя беловатым после обработки уксусом участком эпителия. 3. Разработка молекулярных методов определения ДНК ВПЧ в клетках и тканях полового тракта (*полимеразная цепная реакция, Hybrid Capture*) существенно повысила точность диагностики ВПЧ-инфекции, особенно при скрытом её течении, а при клинически выраженных поражениях помогла провести типирование генетических вариантов ВПЧ.

Применяемые методы лечения ВПЧ-инфекции в настоящее время нельзя признать вполне удовлетворительными. Действительно, 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. Ре-

цидивы заболевания в разные сроки после завершения лечения – частое явление (в пределах 25% независимо от применяемого метода) [3]. Отсутствуют веские доказательства, 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 [1,5,8].

Лечебные подходы к лечению ВПЧ-инфекции в зависимости от типа лечебного учреждения значительно разнятся. 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, ограниченным шейкой матки. В другой, коммерческой и 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: 1) лечение, назначаемое при клинически выраженных проявлениях ВПЧ-инфекции (кондиломы шейки матки) и 2) лечение, проводимое у пациенток с выявленной ВПЧ-инфекцией в виде клеточной атипии (дисплазии) шейки матки в ходе цитологического скрининга.

Б. Лечение плоских и остроконечных кондилом

Локализация кондилом и степень их распространения – главные факторы, позволяющие прогнозировать эффективность лечения. В целом проце-

дура, направленная на разрушение или удаление патологических образований, обеспечивает излечение примерно в 75% наблюдений и в 25% случаев отмечаются рецидивы. Пациентов следует предупредить, что ВПЧ-инфекция передается половым путем, поэтому лечение проводится обоим партнерам, и на период лечения и в течение 3 мес после его завершения необходимо прибегать к барьерной контрацепции с использованием презерватива.

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 физио-хирургические методы (крио-, электро- и лазерное воздействие). Полагают, что, несмотря на большой выбор методов лечения, частота рецидивов ВПЧ остается высокой. Появление «рецидива» кондилом, т.е. 3 мес спустя после окончания лечения, не всегда является следствием недостаточной терапии, а часто это признаки реинфекции. Заболевание, диагностированное спустя 3–6 мес после лечения, можно рассматривать как вновь возникшее [3,4].

В кратком изложении, при лечении кондилом шейки матки применяются следующие лечебные воздействия.

I. Лекарственная терапия

1. *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 ч после аппликации. Лечение повторяется еженедельно, до 6 нед. Лечебный эффект различных партий препарата может существенно отличаться и колеблется в пределах 55–75% излечений. Частота рецидивов до 25%.

2. *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 70%.

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

4. *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 нед. Эффективность лечения составляет 33–90%. Ре-

комендуется применять в качестве адъювантного лечения после криотерапии для послеоперационной профилактики рецидива кондилом (2 раза в неделю, на ночь, в течение 6 мес).

5. *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 нед. Интерфероны рекомендуют использовать как в качестве монотерапии, так и после крио- или лазеротерапии. 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.

Интересно отметить, что по проблеме лекарственного и комбинированного лечения ВПЧ-инфекции мы не встретили ни одной работы (ознакомившись по сети Интернет с 550 рефератами статей, посвященных этой теме), в которой бы упоминались препараты – аналоги пуриновых оснований (нуклеаналоги), таких как ацикловир и другие, которые широко применяются при герпетической инфекции. По-видимому, эти соединения при ВПЧ-инфекции не эффективны.

II. Хирургические методы лечения кондилом

1. *Криотерапия жидким азотом* – рекомендуется использовать наконечник, который по площади на 2–3 мм больше, чем участок повреждения. 1–2 аппликации.

2. *Лазеротерапия* позволяет разрушать любые образования локально, под контролем кольпоскопа. Минимальное число рецидивов.

3. *Электрохирургическое иссечение* кондилом. Рецидивы 5–20%.

III. Применение лечебных и профилактических вакцин против ВПЧ

1. *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 в половине наблюдений достигалось излечение после одной вакцинации, причем не отмечено наступление рецидива заболевания [4].

2. *Применение профилактической вакцины против ВПЧ* основано на использовании структурных

белков капсиды 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. Полученные на этот антиген *нейтрализующие антитела* в ходе иммунизации, в эксперименте, защищали животных от инфицирования ВПЧ. С учетом возможности инфицирования разными генотипами ВПЧ, профилактическая вакцина должна быть поливалентной и содержать структурные белки разных типов ВПЧ, наиболее часто встречаемых и несущих высокий онкологический риск. В перспективе, должна применяться для иммунизации контингентов, относимых к группе высокого риска инфицирования ВПЧ [4].

В. ВПЧ-инфекция и фоновые заболевания шейки матки

В 1976 г. Я.В. Бохман предложил клинико-морфологическую классификацию патологических процессов шейки матки, в которой выделялись: 1) фоновые процессы (псевдоэрозия, лейкоплакия, полип, плоские кондиломы); 2) предраковый процесс – дисплазия: слабая, умеренная, тяжелая; 3) преинвазивный рак и 4) инвазивный рак шейки матки. Как видно из этой классификации, фоновые заболевания шейки матки, в преобладающем числе случаев развивающиеся в зоне трансформации шейки матки, по своей низкой степени онкологического риска противопоставлены истинно предраковому процессу дисплазии, имеющей четкие цитологические и морфологические критерии.

Эта классификация, сохраняющая свою актуальность и поныне, на основе морфологических критериев четко выделила понятие «предрак» из большого числа патологических состояний шейки матки, часто не связанных строго с онкопатологией и не имевших патогномичной цитологической или морфологической характеристик, свойственных дисплазии.

За прошедшие почти три десятилетия эта классификация сыграла существенную роль в совершенствовании ранней диагностики рака шейки матки, ориентируя патологов и врачей на точные морфологические критерии дисплазии. Вместе с тем, результаты исследований молекулярной онкологии, выполненные в последние десятилетия и подтвердившие этиологическую роль ВПЧ в развитии предрака и рака шейки матки, позволяют расширить понятие «предрак», включив в него в качестве молекулярного маркера наличие ДНК ВПЧ онкогенного типа, определяемой в материале мазков, взятых из зоны трансформации шейки матки.

Следуя этой логике, можно полагать, что обнаружение клеток – койлоцитов с ДНК ВПЧ онко-

генных типов в эпителии зоны трансформации шейки матки дает основание рассматривать эту ситуацию как ассоциированную с высоким риском развития опухоли еще до развития признаков дисплазии.

При ретроспективном морфологическом анализе материала конусовидной эксцизии шейки матки было выявлено, что наиболее уязвимой для ВПЧ является зона трансформации – участок замещения цилиндрического эпителия плоским. По-видимому, такая «тропность» ВПЧ к клеткам, претерпевающим метаплазию, связана с их повышенной чувствительностью к ВПЧ-инфекции [4,9].

С учетом этих особенностей, у пациенток с фоновыми заболеваниями шейки матки при доказанных цитологических и молекулярных данных о наличии ВПЧ-инфекции 16 и 18 генотипа показано выполнение деструкции этих патологических процессов методами крио- или лазеро-воздействия с последующим цитологическим и лабораторным контролем (ДНК ВПЧ) на протяжении 6 мес, на фоне проведения системной противовирусной терапии.

Г. Лечение ВПЧ-инфекции и ассоциированной с ней дисплазии шейки матки

ВПЧ-инфекция вызывает нарушение процессов дифференцировки в метапластическом эпителии зоны трансформации и многослойном плоском эпителии шейки матки, обозначаемое как дисплазия. Дисплазия характеризуется интенсивной пролиферацией атипических клеток с нарушением нормального расположения слоев эпителия шейки матки, но без вовлечения в процесс поверхностного слоя и стромы. Не будучи излеченной и в условиях ослабленного противовирусного иммунитета, дисплазия может прогрессировать в преинвазивный рак (распространение атипической пролиферации на всю толщину эпителиального пласта, с вовлечением в процесс поверхностного слоя) или со временем с прорастанием атипических клеток в строму, что означает начало микроинвазии. На этой стадии развития событий ДНК ВПЧ уже полностью интегрируется в геном клетки-хозяина, и начинается экспрессия онкобелков ВПЧ – Е6 и Е7, запускающая весь процесс опухолевой трансформации эпителиальных клеток зоны трансформации.

Применяемый комплекс диагностических средств в виде цитологического исследования мазков, кольпоскопии и прицельной биопсии позволяет оценить степень выраженности дисплазии (цервикальной интраэпителиальной неоплазии – CIN) и прогрессирование её в пре- и инвазивный рак шейки матки.

Дисплазия слабой степени может регрессировать, сохраняясь длительное время в неизменном виде или прогрессировать в умеренно выраженную или тяжелую дисплазию. При *дисплазии легкой степени* обычно проводится наблюдение, тщательный цитологический контроль и системное противовирусное лечение. При *дисплазии умеренной и тяжелой степени*, часто ассоциирующихся с ВПЧ онкогенного типа (16,18), показано выполнение конусовидной электро- или лазерной эксцизии шейки матки и морфологическое исследование удаленного конуса для уточнения диагноза в отношении возможно имеющегося пре- или микроинвазивного рака шейки матки. Здесь важно отметить, что преобладающее число инвазивных карцином шейки матки (до 95%) развиваются в метапластическом плоском эпителии зоны трансформации шейки матки. Поэтому полное удаление зоны трансформации (границы определяются при предварительном кольпоскопическом исследовании) с диспластическим эпителием надежно устраняет локализованный очаг ВПЧ-инфекции, что может рассматриваться как профилактика рака шейки матки. По последним данным, электрокоагуляция шейки матки позволяет добиться полного излечения локальной ВПЧ-инфекции в 94% случаев [8]. С другой стороны, если ВПЧ-инфекция продолжает сохраняться после этого лечения, то имеется весьма высокий риск рецидива дисплазии (8,6%) [9]. В этом плане важно проведение дополнительной системной противовирусной лекарственной терапии, лечебный эффект которой доказывается отрицательными данными в отношении содержания вирусной ДНК, полученными методами молекулярного анализа (ПЦР) при исследовании материала мазков и соскобов со слизистой оболочки влажной порции шейки матки.

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 (адьювантное), эффективно способствуют излечению ВПЧ-инфекции или предупреждают её рецидивы. В этом плане заслуживает внимания введение препаратов интерферонов: виферона, ректально, по 1,5–2 млн. ЕД в день, в течение

7–10 дней, или Интерферон-альфа-2β, интерферон-бета) в индивидуальных схемах, с учетом массы тела. Доказана эффективность введения индукторов образования эндогенных интерферонов, в частности неовира, по 250 мг, внутримышечно, через день, 5–7 инъекций на курс. Проводится 3–5 курсов с интервалом в две недели [2].

В последнее время уделяется большое внимание диете пациенток с ВПЧ-инфекцией. В этом плане важно указать на индолное 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 [4].

Существование перmissive связи между влиянием эстрогенов и развитием патоморфологических изменений шейки матки, обусловленных ВПЧ, подтверждается наблюдениями, что значительное число мужчин не имеют клинических проявлений ВПЧ-инфекции, хотя у них, как и у женщин, этот вид инфекции в настоящее время может рассматриваться как превалирующий (по данным определения ДНК ВПЧ в тканях гениталий). ИЗК и продукт его конденсации – дииндолметан – используются для лечения папиллом гортани, для профилактики рака молочной железы и некоторых видов эстрогензависимых опухолей [4].

Подытоживая, 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. Имея определенное представление о механизме вирусного канцерогенеза в развитии дисплазии и рака шейки матки, мы не имеем пока средств «точечных» противовирусных воздействий, которые могли бы обладать свойствами этиопатогенетического лечения.

В этом состоит парадокс проблемы ВПЧ-инфекции, который, будем надеяться, найдет свое разрешение в ближайшее время.

Литература

1. Бохман Я.В. *Руководство по онкогинекологии*. – Л.: Медицина, – 1989. – С. 195-199.
2. Михайлов И.Г., Максимов С.Я., Новик В.И. и др. Сравнительная оценка некоторых способов лечения генитальной ВПЧ-инфекции у женщин с различными генотипами вируса // *Вопр. онкол.* – 2000. – Т.46(3). – С.340-343.
3. Прилепская В.Н. (ред). *Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы*. – М: Мед.Пресс, 2000. – С.240-253.
4. Auborn K.J. *Treatment of HPV-infection* // *Clinics in Lab. Med.*. – 2000. – Vol. 20(2). – P.407-421.
5. 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.* – 1987. – Vol. 61. – P.962-968.
6. Bauer H.M. *Genital HPV-infection in female university students as determined by a PCR-based method* // *JAMA.* – 1991. – Vol.265. – P.472.
7. Kaufman R.H., Adam E., Vonka. *HPV-infection and cervical carcinoma* // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 43(2). – P.363-380.
8. Kucera E., Shultz 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.
9. Nagai Y., Maehama T., Asato T. et al. *Persistence of HPV-infection after therapeutic conization for CIN3. Persistence of HPV-infection after therapeutic conization for CIN3* // *Gynecol. Oncol.*. – 2000. – Vol.79(2). – P.294-299.
10. Perez L.A. *Genital HPV: Links to Cervical Cancer, Treatment and Prevention* // *Clinical. Lab. Sci.* – 2001. – Vol.14(3). – P.183-186.
11. zur Hausen H. *Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis* // *J.Nat. Cancer Inst.* – 2000. – Vol.92 (9). – P.690-698.