УДК 616.5 [618.1+616.64/.67]-022.7:578.827.1]-07-08-092-036.1

ГЕНІТАЛЬНА ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ РОЗВ'ЯЗАННЯ

Р.Л. Степаненко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: генітальна папіломавірусна інфекція, епідеміологія, етіопатогенез, перебіг і клінічні вияви, діагностика, терапія.

Генітальна папіломавірусна інфекція, за даними вітчизняних та зарубіжних авторів, є нині однією з найпоширеніших із групи інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом [10, 18, 22, 32, 39, 46, 52, 55, 62, 68, 88, 128].

Етіологічним чинником генітальної папіломавірусної інфекції (ПВІ) є низка типів вірусу папіломи людини (ВПЛ). Передаються вони, як правило, під час статевих контактів із хворим або вірусоносієм через мікропошкодження епітелію (механічні, бактеріальні та інші), коли їхня глибина досягає базального шару епідермісу. ВПЛ інфікує проліферативні епітеліальні клітини базального шару епідермісу слизових оболонок і шкіри сечостатевих органів та характеризується високим ступенем тропізму до відповідного типу клітин. Інфіковані ВПЛ клітини базального шару в подальшому є постійним джерелом інфікування інших епітеліальних клітин, що проходять послідовні стадії функціонування з персистуючим вірусом. ВПЛ чинить на епітелій продуктивну або трансформівну дію. Внаслідок продуктивної дії ВПЛ виникають доброякісні новоутворення, зокрема різні види кондилом і папілом слизових оболонок та шкіри, а під час трансформівної дії — дисплазії тяжкого ступеня [19, 41, 71, 123].

Захворювання сечостатевих органів і тканин, асоційовані з ВПЛ, привертають увагу дерматовенерологів і акушерів-гінекологів у зв'язку зі значним зростанням інфікованості цим збудником та високою його контагіозністю, а також здатністю трансформувати епітеліальні клітини, спричинюючи злоякісну патологію. Крім того, ВПЛ може передаватися від матері до плоду й призводити до самочинних викиднів [16, 17, 30, 36, 49, 89, 93].

Враховуючи переважно статевий шлях передання ВПЛ (у тому числі анальний секс і орально-генітальні контакти), основний період інфікування — молодий сексуально-активний вік у жінок і чоловіків.

Генітальна ПВІ може бути багатовогнищевою і асоційованою (більше ніж з одним типом ВПЛ та/або з іншими збудниками інфекцій, що передаються статевим шляхом). Один або кілька типів ВПЛ виявляють майже у 50 % молодих жінок, які живуть активним статевим життям. При цьому ПВІ доволі часто є нерозпізнаною внаслідок субклінічного або асимптомного її перебігу.

У 60 % випадків зараження ВПЛ відбувається під час перших статевих контактів. Серед осіб, які живуть активним статевим життям, зокрема у віці до 30 років, урогенітальну ПВІ з однаковою частотою діагностують як у жінок, так і в чоловіків [46, 57].

У 1996 році спеціалісти Міжнародного агентства з вивчення раку ВООЗ висловили одностайну думку: як з біологічної, так і з епідеміологічної точки зору існують переконливі докази того, що папіломавіруси є канцерогенами для людини. В численних молекулярних та епідеміологічних дослідженнях, які було проведено протягом останніх десятиліть, встановлено, що цервікальне зараження деякими типами ВПЛ є провісником виникнення цервікальних новоутворень [126, 137]. Підтвердженням важливості медичного та медико-соціального значень проблем, пов'язаних з генітальною папіломавірусною інфекцією, є присудження Нобелівської премії 2008 року в галузі медицини і фізіології німецькому спеціалістові Гаральду цур Хаузену за відкриття провідного значення ВПЛ у виникненні раку шийки матки в жінок.

Як свідчать статистичні дані, щороку в світі реєструють 500 тисяч нових та 300 тисяч летальних випадків, спричинених раком шийки матки, ризик виникнення якого асоціюється з деякими типами ВПЛ [104].

Окремі зарубіжні дослідники вказують, що частота інфікування ВПЛ у групі осіб віком від 16 до 29 років коливається від 45 до 81 % [63, 68]. Інші дослідники називають такі цифри — від 36 % серед жінок віком до 25 років до 2,8 % у жінок віком 45 років і старших [19]. З віком у людей простежується поступове зниження інфікування ВПЛ [74]. Такий поділ рівня інфікованості властивий усім відомим типам ВПЛ. Встановлена залежність інфікування ВПЛ від віку вказує на важливість чинника взаємодії організму людини та цього вірусу [76]. Механізм такої взаємодії залишається недостатньо з'ясованим.

Деякі дослідники висловлюють припущення щодо можливості набуття імунітету до цієї інфекції, який формується в організмі людини протягом життя [28, 94].

За даними російських дослідників, протягом останнього десятиліття частота діагностування генітальної ПВІ в населення різних регіонів Російської

Федерації коливається від 5 до 87,9 % [18, 23]. Такі суттєві коливання показників пояснюють різним рівнем застосованих діагностичних методів та обліку спектра клінічних форм і перебігу цієї інфекції. Згідно з офіційними статистичними даними, в 2005 році у Російській Федерації захворюваність на гострокінцеві кондиломи аногенітальної локалізації, асоційовані з ПВІ, становила 32,1 % на 100 тисяч населення [40].

За статистичними даними Центру контролю за інфекційними захворюваннями в Атланті (США), гострокінцеві кондиломи аногенітальної локалізації, асоційовані з ВПЛ, мають до 20 млн мешканців США. Вказується також, що в цій країні щороку виявляють приблизно 5 млн нових випадків уражень органів сечостатевої системи, асоційованих з ВПЛ [52, 128].

Гострокінцеві кондиломи аногенітальної локалізації виявляють з однаковою частотою як у жінок, так і в чоловіків, які ведуть активне статеве життя. У 65—70 % випадків хворобу діагностують в обох статевих партнерів. Найвищий рівень захворюваності на гострокінцеві кондиломи реєструють у чоловіків віком від 20 до 24 років та в жінок від 19 до 23 років [1, 32, 49, 154].

В Україні дотепер немає статистично достовірної інформації про поширеність генітальної ПВІ серед різних груп населення. Немає також вірогідного статистичного аналізу рівня захворюваності за час запровадження в Україні статистичного обліку інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом. Водночас в окремих публікаціях вітчизняних дослідників акцентується увага на зростанні кількості випадків генітальної ПВІ [30, 32, 51, 53].

Для лікарів-дерматовенерологів значний науковий та практичний інтерес становить продуктивна стадія генітальної ПВІ з різними клінічними виявами. В спеціальній літературі не знайдено загальноприйнятої класифікації клініко-морфологічних типів вияву продуктивної форми перебігу генітальної ПВІ. Окремі дослідники [1] розрізняють кілька клініко-морфологічних типів вияву генітальної ПВІ: гострокінцеві кондиломи, папілярні різновиди кондилом (з екзофітним ростом), плескаті кондиломи (з ендофітним ростом), гігантська кондилома Бушке — Левенштейна.

В.А. Молочков і співавтори [36] за клінічними ознаками виділяють чотири типи генітальних бородавок: гострокінцеві кондиломи, кератотичні бородавки, папульозні бородавки, плескаті бородавки. Інші дослідники [52] називають чотири типи гострокінцевих кондилом: типові, гіперкератотичні, папульозні, плескаті.

Водночас профільні спеціалісти висловлюють одностайну думку, що серед існуючих типів генітальних бородавок (кондилом) найпоширенішими є гострокінцеві кондиломи [2, 32, 36, 49, 129, 132].

Особливості біології папіломавірусу людини

На сьогодні ідентифіковано та введено в таксономію понад 140 різних типів папіломавірусів, 75 з яких молекулярно клоновано та повністю секвеніровано [149]. Крім того, понад 300 нових ідентифікованих папіломавірусів ще не включено в таксономію [87]. Папіломавіруси належать до родини Papovaviridae (паповавіруси), що є найдрібнішими з усіх вірусів, які містять дволанцюгову ДНК. Родина паповавірусів об'єднує два роди: Papillomavirus (віруси папіломи) та Polyomavirus (віруси поліоми). Папіломавіруси та поліомавіруси є збудниками низки хвороб у тварин, зокрема птахів, рептилій та ссавців. Встановлено також, що понад 70 типів папіломавірусів є збудниками різних хвороб людини [54, 60]. Типування вірусів папіломи людини (ВПЛ) базується на ДНК-гомології. Класифікація здійснюється відповідно до послідовності нуклеотидів у ДНК, де кожний тип більше ніж на 10 % відрізняється від найближчого генетичного родича. Типи ВПЛ пронумеровані згідно з порядком ідентифікації. У межах кожного типу є підтипи, які відрізняються на 2—10 %, а також варіанти, що мають відмінності 1—2 %. ДНК вірусу папіломи кільцеподібної форми, діаметр віріона становить від 45 до 55 нм. Вірусні частки складаються із 72 капсомерів, організованих за симетрією T = 7 [158].

Геном ВПЛ складається з циркулярної дволанцюгової ДНК. Розмір генома різних типів папіломавірусів орієнтовно становить 8000 нуклеотидних пар та містить 9 відкритих рамок підрахунку.

Реплікація і складання відбувається в ядрі клітини. Встановлено, що цей вірус здатний інфікувати тільки клітини базального шару епітелію. Під час диференціювання епітеліальних клітин відбувається реплікація ДНК та експресія ранніх білків і вірусу. Зріла вірусна частка утворюється в ядрі тільки на останній стадії диференціювання епітеліальної клітини. За генетичною структурою всі відомі ВПЛ доволі схожі [17, 138]. У процесі генерації вірусу геном ВПЛ утворює від 8 до 10 білкових продуктів, з яких два — L1 і L2 — кодують структурні білки віріона. Решта генів, зокрема E1—E7, є ранніми вірусними генами, які контролюють функції репродукції [81, 85]. На сьогодні встановлено ферментативну функцію тільки одного з цих ранніх білків. Так, E1 володіє функціями хелікази та АТФази. Доведено, що хеліказа є ферментом, який розплітає ДНК, а також є мішенню для хіміотерапевтичних препаратів.

Незважаючи на доволі просту організацію генома ВПЛ становить особливу загрозу, що зумовлено його виразними онкогенними властивостями. ВПЛ може існувати як у вільній епісомальній формі, так і в інтегрованій, зокрема за умов включення вірусної ДНК в ядерний матеріал клітин господаря. До злоякісної трансформації здатна тільки інтегрована форма ВПЛ. Вірусна ДНК здійснює контроль за клітинним генетичним матеріалом, зокрема за виробленням ВПЛ-кодованих білків. Неінтегрована інфекція є продуктивною формою інфекції, з якою виробляються непошкоджені вірусні частки. За умов інтеграції ДНК ВПЛ вірусні частки не виробляються. Ця форма папіломавірусної інфекції називається непродуктивною. У цьому аспекті окремі дослідники акцентують увагу на певній парадоксальності перебігу деяких клінічних форм геніталь-

ної ПВІ. Так, парадоксальним є те, що продуктивна форма інфекції призводить до утворення гострокінцевих кондилом, які мають дуже низьку вірогідність трансформації у передрак або рак. Непродуктивна форма, зокрема плескаті бородавки, які зазвичай неможливо виявити неозброєним оком, є загрозливішими в плані онкогенності [17, 41].

У разі інтеграції вірусної ДНК у клітинний геном хазяїна відбувається продукція двох онкопротеїнів, зокрема Е6, Е7. При взаємодії їх з ендогенними клітинними регуляторними протеїнами (p53 та pRb105) відбувається дерегуляція циклу клітинної прогресії, що є критичним ступенем цервікального плоскоклітинного канцерогенезу [96, 144].

Процеси реплікації ВПЛ, складання вірусних часток та звільнення їх із клітини дотепер неповністю з'ясовані. Встановлено два шляхи реплікації ВПЛ: постійна реплікація епісомного генома в базальному шарі епідермісу та вегетативна реплікація у більше диференційованих клітинах гранулярного шару. Реплікація епісомного генома триває постійно, але кількість копій ДНК незначна. Вегетативна реплікація відбувається в ядрах клітин, де генерується потомство. Вірусні частки звільняються під час дегенерації десквамованих клітин [152].

Дослідженнями останніх років встановлено, що після інфікування ВПЛ цикл реплікацій у клітинах обмежений. Після нього копій генома ВПЛ збільшується до 20—100 на клітину. Ця кількість копій підтримується відповідною кількістю раундів реплікацій, що відбувається синхронно з клітинним поділом. Після інфікування ВПЛ у клітинах порушується нормальний процес диференціювання. Це виявляється у різних його напрямках. Найвиразнішим є порушення клональною експансією інфікованих ВПЛ клітин базального шару, які пройшли тільки первинну стадію диференціювання у шипуватому шарі епідермісу. Ця клональна експансія пов'язана з їхньою трансформацією. Трансформація клітин епідермісу контролюється генами ВПЛ, що кодують ранні білки Е6 і Е7. На морфологічному рівні спостерігається деформація внутрішніх шарів епідермісу та загальне потовщення певної ділянки шкіри. Пухлинні клітини характеризуються значною кількістю мутацій, виникненню яких сприяють гени Е6 та Е7. Мутації можуть пошкоджувати ділянки клітинного гена і хромосоми, які контролюють розмноження клітин [79].

Контроль за функцією Е6 і Е7 здійснює ділянка вірусного генома URR, що розташований безпосередньо перед цими генами. Вона складається з кількох функціональних сайтів, здатних до взаємодії з різними транскрипційними факторами. Перший з них містить фрагменти, які допомагають діяти з позитивними клітинними факторами, що викликають активацію клітинного генома. Друга ділянка — нуклеоїдні послідовності, які реагують з факторами, що пригнічують активність вірусного генома. Третя ділянка може бути мішенню для власного вірусного регулятора транскрипції — білка гена Е2 [17].

У складі генома ВПЛ є також ділянка, здатна до взаємодії з гормонами та регуляції активності вірусних генів. У зв'язку з цим використання оральних контрацептивних препаратів, які містять різні гормональні добавки, може бути одним з чинників ризику за наявності латентної ПВІ [113].

З урахуванням особливостей біологічного циклу ВПЛ було визначено етапи інфекційного процесу при папіломавірусній інфекції [17, 36]. Вони включають: первинне інфікування; персистенцію вірусного генома в епісомальній формі з продукцією вірусних часток; поліклональну інтеграцію вірусної ДК у клітинний геном; індукцію мутацій в клітинній ДНК, що призводить до нестабільності генома; селекцію клону клітин з мутантною ДНК, яка містить інтегровану вірусну ДНК; активне розмноження відповідного клону клітин та виникнення пухлини.

Патогенез папіломавірусної інфекції

Вірус папіломи людини інфікує проліферуючі епітеліальні клітини базального шару епітелію та характеризується високим ступенем тропізму до відповідного типу клітин. Інфікування епідермісу відбувається через мікропошкодження епітелію (механічні, бактеріальні та інші), коли глибина їх досягає базального шару епідермісу. Для виникнення інфекційного процесу достатньо поодиноких вірусних часток. ДНК ВПЛ реплікуються тільки в клітинах базального шару. В клітинах інших шарів епідермісу вірусні частки тільки персистують. Папіломавірусні розростання формуються у роговому шарі в локусах максимальної персистенції вірусу. Тому застосування терапевтичних методів, спрямованих на видалення поверхневого шару епідермісу без санації базального шару, є недостатньо ефективним і призводить до рецидивів клінічних виявів хвороби [36].

Проникаючи через ділянки пошкодженого епітелію, ВПЛ інфікує стовбурові клітини базального шару, які в подальшому є постійним джерелом інфікування епітеліальних клітин, що проходять послідовні стадії функціонування з персистуючим реплікативно неактивним вірусом [71].

Після інфікування ВПЛ у клітинах епідермісу порушується нормальний процес диференціювання. Зокрема, в клітинах шипуватого шару відбувається клональна експансія інфікованих ВПЛ клітин базального шару, які пройшли тільки первинну стадію диференціювання. Це пов'язано з їхньою трансформацією та подальшою малігнізацією. Малігнізація клітин епідермісу контролюється генами ВПЛ, які кодують білки Е6 і Е7. Під час дослідження популяцій клітин, в яких відбувається синтез вірусної ДНК вже на стадії розвиненої інфекції, встановлено, що клітини шипуватого шару епідермісу при переході в зернистий є найактивнішими в синтезі вірусної ДНК. Ця фаза життєвого циклу ВПЛ включає другий етап експансії вірусної інфекції в епідермісі. Внаслідок цього уражується зернистий шар. Експресії пізніх генів L1 і L2 на цьому етапі немає. Вона відбувається тільки на кінцевій стадії диференціювання у роговому шарі. При цьому здійснюється активне складання зрілих вірус-

них часток та виділення їх із клітин, а також брунькування безпосередньо на поверхні шкіри. Послідовне розмноження ВПЛ в окремих шарах епідермісу з подальшим кінцевим брунькуванням у відмираючих клітинах рогового шару вказує на тісний взаємозв'язок між життєвим циклом вірусу та фізіологічним процесом диференціювання і зміною епітеліальних клітинних елементів епідермісу або слизових оболонок відповідної локалізації [71].

Незважаючи на значну кількість досліджень, біологія ВПЛ та патогенез ПВІ залишаються недостатньо вивченими. Вважається, що для активації ВПЛ повинна існувати ціла система зв'язків, побудованих на взаємодії факторів зовнішнього середовища і хазяїна. Важлива роль належить клітинним, імунним і гормональним особливостям організму, а також іншим супутнім етіологічним агентам і факторам [115, 116, 124]. Зокрема, серед чинників, які можуть сприяти розвиткові генітальної ПВІ, такі: імунний статус реципієнта; наявність інших вірусних і мікробних інфекцій, що можуть призводити до альтерації експресії генів реципієнта і ВПЛ; локальні запальні реакції на антигени і метаболіти; вживання натуральних і синтетичних гормонів; радіаційний фактор; тютюнокуріння та інші канцерогени; механічне пошкодження, яке призводить до постійного ураження епітелію.

Провідне значення у захисті від ВПЛ належить імунній системі організму. З урахуванням тропізму ВПЛ до багатошарового плескатого епітелію важливе значення має система місцевого захисту сечостатевих органів. У системі місцевого захисту виділяють гуморальні (інтерферони, інтерлейкіни, лізоцим, імуноглобуліни) та клітинні фактори (макрофаги, Т- і В-лімфоцити). В захисті від ПВІ важлива роль належить також мононуклеарним клітинам і клітинам Лангерганса. Ефективність антигенпрезентувальної функції цих клітин визначається рівнем експресії молекул адгезії і типом антигенів головного комплексу гістосумісності, які беруть участь у презентації вірусних антигенів Т-лімфоцитами [103]. Згідно з літературними повідомленнями [83], при цервікальних інтраепітеліальних неоплазіях у жінок місцеві порушення антигенпрезентувальної спроможності епітелію цервікального каналу супроводжуються змінами активності клітинної ланки імунної системи. Характерною є активація Т-лімфоцитів. Встановлено також, що цитотоксична дія Т-лімфоцитів спрямована на руйнування клітин цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, які презентують білки Е6 і Е7 ВПЛ 16-го типу.

На думку окремих дослідників [120], активація клітинної ланки імунної системи при ВПІ може виявлятися шляхом пришвидшення лімфопроліферативної відповіді мононуклеарних клітин периферичної крові, а також шляхом залучення до вогнища інфекції клітин запального інфільтрату. Нині проводять дослідження щодо механізму міграції у вогнища ПВІ макрофагів та інших ефекторних клітин.

Літературні повідомлення містять суперечливі дані стосовно значення гуморальних факторів, зокрема й імуноглобулінів (Ig) у захисті організму від ПВІ [115]. Окремі дослідники вказують на суттєве підвищення вмісту IgA і IgG до окремих типів ВПЛ [147].

Таким чином, ПВІ впливає на численні компоненти імунітету на системному та локальному рівнях. Зокрема, може спостерігатися проліферація, хемотаксис, активація і зміни популяцій, а також перебудова інтенсивності продукції специфічних імуноглобулінів.

Провідне значення в регуляції імунної відповіді належить цитокінам, що являють собою численну групу факторів міжмолекулярної взаємодії. Зокрема, до неї входять інтерферони, інтерлейкіни (ІЛ), ростові фактори. Синтез цитокінів можуть здійснювати різні клітини. Найсуттєвіше значення у противірусному захисті належить клітинам, які перебувають у прямому контакті з ВПЛ [12]. Доведено, що система цитокінів є складною взаємопов'язаною мережею, кожний компонент якої може дублювати, доповнювати, посилювати або пригнічувати дію інших цитокінів. Цитокіни поділяються на групи відповідно до назви клітин, які є її головними продуцентами (лімфокіни, монокіни, цитокіни типу Th_1 і Th_2), а також відповідно до основних принципів або об'єктів їхньої дії (хемокіни, про- і протизапальні цитокіни). Лімфоцити типу Th_1 виробляють прозапальні цитокіни, інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-2), ІФН, фактор некрозу пухлин (ФНП) — фактор противірусного протипухлинного, антибактеріального захисту. Лімфоцити типу Th_2 виділяють ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-9, ІЛ-10, ІЛ-12, при цьому ІЛ-10 володіє виразними протизапальними та імуносупресивними властивостями [12].

У дослідженнях встановлено, що співвідношення рівнів продукції ІЛ-12/ІЛ-10 клітинами крові пацієнтів, які мали спричинену ПВІ цервікальну неоплазію, знижене. Змін у секреції ІФН і ІЛ-4 не виявлено. Інші дослідники спостерігали в цієї категорії хворих зниження продукції ІЛ-2 і зростання продукції ІЛ-4 і ІЛ-10 [156]. Доведено, що функція ІЛ-2 полягає у підтриманні проліферації Т-лімфоцитів, активації В-лімфоцитів і природних кілерів. Окремі автори повідомляють про пригнічення продукції цитокінів типу Th_1 ІФН і ІЛ-12 у хворих із генітальною ПВІ з ураженням цервікального епітелію [118]. Крім того, у цих пацієнтів встановлено зростання рівня ІЛ-4 і ІЛ-5, функція яких полягає в активації продукції В-лімфоцитів та еозинофілів, а також зниження рівня ІЛ-10. Вважається, що ІЛ-10 є імуносупресивним цитокіном, який інгібує проліферацію Т-клітин і продукцію цитокінів типу Th_1. Водночас було встановлено, що ІЛ-10 у поєднанні з ІЛ-2 підвищує активність цитотоксичних Т-лімфоцитів у жінок з ПВІ і цервікальною неоплазією [114]. Зокрема, під дією ІЛ-10 на поверхні цитотоксичних Т-лімфоцитів підвищувалася експресія CD8 і CD56 рецепторів. Крім того, ІЛ-10 у поєднанні з ІЛ-2 викликав зростання рівня продукції цитокінів типу Th_1. Припускається, що підвищення експресії ІЛ-1 перешкоджає утворенню пухлин. ІЛ-1 і ФНП інгібують проліферацію епітеліальних клітин шийки матки та стимулюють проліферацію відповідних клітин, інфікованих ВПЛ 16 типу, ВПЛ 18-го типу,

підвищуючи рівень транскрипції і стабілізуючи мРНК Е6 і Е7 [114]. Висловлюється припущення, що можливим механізмом сповільнення антипроліферативної і цитотоксичної дії ФНП на трансформовані ВПЛ клітини є підвищення вмісту розчинного рецептора ФНП у крові пацієнтів з урогенітальною ПВІ з клінічними ураженнями аногенітальних ділянок.

ФНП продукується переважно нормальним цервікальним епітелієм та практично не виявляється в клітинах, уражених інтраепітеліальною неоплазією [78].

Виявлено зміни рівня локальної проліферації цитокінів протизапального (ІЛ-10) і прозапального (ФНП) у деяких пацієнток з генітальною ПВІ на відміну від практично здорових жінок [105]. Зокрема вказується, що при ПВІ в цервікальному слизі реєстрували істотне підвищення рівня ФНП, що автори пов'язують з активізацією запалення. Вказується також, що з підвищенням рівня ФНП змінювався характер продукції інших цитокінів і їхній субпопуляційний склад та активність клітин епітелію, інфікованих ВПЛ. Це призводило до активації прозапальних цитокінів та підвищення рівня експресії ІЛ-10.

Доведено, що система ІФН забезпечує неспецифічний противірусний захист організму [12]. До складу системи ІФН входить гетерогенний клас білків, які виробляються у відповідь на дію різних агентів (індукторів), та здатні пригнічувати репродукцію численних мікроорганізмів. Встановлено також, що ІФН беруть участь у захисті організму від проникнення чужорідної генетичної інформації та в підтриманні гомеостазу. Крім того, ІФН є імуномодуляторами і можуть виявляти як стимулювальний, так і сповільнювальний ефекти залежно від дози і тривалості дії на організм [12].

Аналіз результатів багатьох досліджень останніх десятиріч вказує, що генітальна ПВІ розвивається на тлі змін у системі ІФН. Зокрема, при ПВІ встановлено суттєве зниження продукції ІФН-γ і продукції мРНК [142]. Висловлюється думка, що ІФН-γ і ІФН-β сприяють підвищенню рівнів продукції РНК антигенів HLA класу I в інфікованих ВПЛ клітинах [95]. Встановлено також, що лінії цервікальних кератиноцитів, інфікованих ВПЛ, у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією є чутливими до дії клітинних кілерів, активованих лімфокінами, а ІФН-γ підвищує їхній цитостатичний ефект (G. Gazzetti, 1995).

Потрібно зазначити, що дотепер не повністю з'ясовано механізму безпосереднього впливу інтерферонів на ВПЛ. Окремі дослідники висловлювали думку, що ІФН сприяє зниженню вмісту в клітинах мРНК-вірусу та виявляє антипроліферативний ефект на трансформовані клітини хазяїна [142]. На думку інших авторів, ІФН-γ має сповільнювальний ефект на експресію генів Е6 і Е7 ВПЛ в епітеліальних клітинах, а також на проліферацію цих клітин [77]. У крові жінок, інфікованих ВПЛ, виявлено активацію експресії генів ІФН ВПЛ, що сприяло підвищенню рівня ІФН [98]. Найбільшу активацію системи ІФН викликали типи ВПЛ високого онкогенного ризику. Водночас залишається нез'ясованим питання: продукція різних цитокінів є причиною чи наслідком проліферації і трансформації інфікованих ВПЛ клітин?

Подальші дослідження ролі цитокінів у регуляції імунної відповіді, спрямованої проти інфекційних і непластичних процесів, сприятимуть розробленню методів раціональної терапевтичної імунокорекції в комплексному лікуванні хворих з генітальною ПВІ.

Останніми роками серед профільних спеціалістів активно дискутується питання щодо значення гормонального статусу організму як можливого сприятливого чинника ризику інфікування ВПЛ, а також щодо впливу гормональних порушень на характер перебігу генітальної ПВІ. Зокрема, чимало дослідників з урахуванням результатів проведених спостережень вказують на зростання частоти клінічних проявів генітальної ПВІ у жінок, які довготривало застосовували оральні протизаплідні препарати [109, 110]. Разом з тим, інші дослідники не підтверджують можливості відповідного взаємозв'язку [56].

Є повідомлення про зростання ризику виникнення клінічних виявів ПВІ в осіб, інфікованих ВПЛ, внаслідок недостатності в організмі вітаміну А, β-каротину, вітаміну С і фолієвої кислоти [56].

За результатами епідеміологічних досліджень було встановлено, що поєднаний перебіг генітальної ВПІ з однією або кількома інфекціями, що передаються переважно статевим шляхом, підвищує ризик розвитку цервікальної дисплазії та раку шийки матки в інфікованих жінок [125]. У попередні десятиріччя, ще до виявлення вірусу папіломи людини, дискутувалося питання щодо значення генітальної герпетичної інфекції в розвитку дисплазії та раку шийки матки. В подальшому було з'ясовано, що вірус простого герпесу (ВПГ) може змінювати ріст клітин, інфікованих ВПЛ 16-го та 18-го типів, а також інфікувати епітеліальні клітини шийки матки і викликати трансактивуючу експресію генів Е6 і Е7 [75]. За даними окремих авторів [98], інфікування ВПГ 2-го типу поглиблює тяжкість клінічних виявів генітальної ПВІ.

Встановлено також здатність цитомегаловірусу людини (ЦМВ) та вірусу Епштейна — Барр посилювати трансформацію клітин, інфікованих ВПЛ [136]. Водночас механізм взаємодії ЦМВ і вірусу Епштейна — Барр з ВПЛ залишається нез'ясованим.

Результати досліджень останніх років [148] демонструють високий рівень поширеності генітальної ПВІ серед ВІЛ-інфікованих осіб. Висловлюється припущення, що підвищення ризику розвитку цервікальної дисплазії у ВІЛ-інфікованих жінок може зумовлюватися ВІЛ-індукованою імуносупресією, яка прискорює прогресування уражень, або прямою взаємодією ВІЛ і ВПЛ [108].

Є окремі повідомлення про особливості перебігу генітальної ПВІ у поєднанні з аденовірусною інфекцією [56]. Вказується, що аденовірусна інфекція

сприяє розвитку клінічних виявів генітальної ВПІ, зокрема продуктивної форми інфекції (кондиломи).

Проведено також дослідження особливостей клінічного перебігу генітальної ПВІ у жінок за умов мікст-інфекційного ураження збудниками інших урогенітальних інфекцій, зокрема *Chlamidia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealiticum, Gardnerella vaginalis,* грибами роду *Candida* [5, 6, 37]. Відповідно до результатів порівняльних досліджень, у групі жінок, інфікованих ВПЛ (341 пацієнтка), супутні урогенітальні інфекції діагностовано в 78,6 % випадків, зокрема в 12,3 % — одна супутня інфекція, у 39 % — дві, у 27,3 % — три. Вказується, що в цих жінок ризик розвитку продуктивних виявів ПВІ (кондиломи) та цервікальних неоплазій значно зростає [6].

Аналіз особливостей клінічного перебігу інфекційного процесу в обстежених з моноінфекційним ураженням ВПЛ, а також з поєднаним інфікуванням ВПЛ та іншими збудниками урогенітальних інфекцій дав змогу виявити певні відмінності [49]. Зокрема встановлено, що при монопапіломавірусній інфекції переважала латентна форма перебігу хвороби (61,6 % хворих), а при мікст-інфекційному ураженні, крім латентної форми, доволі високий відсоток (30,6 %) становила субклінічна форма перебігу інфекції.

Деякі автори [61] виявили бактеріальний вагіноз та кандидоз у 56 % жінок, хворих на кондиломатоз шийки матки. З урахуванням результатів досліджень автори припускають, що високий відсоток поєднання бактеріального вагінозу і генітального кандидозу в пацієнток з кондиломатозом шийки матки може бути пов'язаним зі спільними механізмами розвитку цих хвороб (порушення вагінального мікробіоценозу і місцевих чинників захисту). Це дає змогу характеризувати їх як клінічні вияви імунологічної недостатності при генітальній ПВІ.

Окремі дослідники [110, 130] акцентують увагу на існуванні певних генетичних чинників, що можуть впливати на певні клінічні вияви ураження шкіри і слизових оболонок при ПВІ, зокрема фокальної гіперплазії (хвороба Хека) та бородавчастої епідермодисплазії. Фокальна гіперплазія епітелію, спричинена ВПЛ 13-го і 22-го типів, та бородавчаста епідермодисплазія, яка пов'язується з ВПЛ 5-го типу, доволі поширені серед ескімосів та американських індіанців, але практично не зустрічаються в осіб кавказької національності. Крім того, доведено, що ВПЛ 5-го типу є найпоширенішим серед хворих на псоріаз.

Серед чинників, які сприяють інфікуванню ВПЛ та прогресуванню інфекційного процесу, називають також тютюнокуріння [67, 72, 73]. Похідні нікотину виявлено в цервікальному слизі жінок-курців. Встановлено, що під дією цих речовин у шийці матки зменшується кількість клітин Лангерганса, які є важливою складовою Т-лімфоцитарної ланки клітинно-опосередкованого імунітету і протистоять проникненню ВПЛ. Доведено також, що тривале тютюнокуріння стимулює експресію мутантного гена p53.

Особливості перебігу, спектр клінічних виявів та морфологічних змін епітелію при папіломавірусній інфекції генітальної і екстрагенітальної локалізації

Віруси папіломи людини є антропонозними збудниками. Основним шляхом інфікування ВПЛ є статевий (з урахуванням анального сексу і орально-генітальних контактів). Резервуаром ВПЛ можуть бути: сечівник, передміхурова залоза, сім'яна рідина. Враховуючи здатність ВПЛ зберігатися певний час у відлущених клітинах шкіри, можливим є контактно-побутовий шлях передачі інфекції, зокрема через пошкоджений епітелій. Ймовірне також інфікування ВПЛ новонароджених під час пологів шляхом аспірації піхвового вмісту. Інфекція роками може персистувати в клітинах слизової оболонки рота з подальшим розвитком рецидивуючого папіломатозу гортані. В окремих літературних повідомленнях вказується на можливість трансплацентарної передачі ПВІ [139].

Проникаючи в організм людини, ВПІ інфікує базальний шар епітелію. Генітальні типи ВПЛ можуть уражувати різні ділянки сечостатевого каналу, зокрема в жінок це: вуздечка статевих губ, статеві губи, клітор, сечівник, лобок, промежина, періанальна ділянка, присінок піхви, вхід у піхву, дівоча перетинка, піхва, шийка матки. У чоловіків генітальні типи ВПЛ можуть інфікувати головку статевого члена, внутрішній листок крайньої плоті, вінцеву борозенку, тіло статевого члена, мошонку, пахвинні ділянки, лобок, промежину, періанальну ділянку. Крім того, зручною мішенню для генітальних бородавок у чоловіків є передній сечівник. Генітальні бородавки можуть утворюватися в ділянці головчастого відділу та на всій довжині висячого відділу переднього сечівника. Поширення генітальних бородавок у задній сечівник та сечовий міхур відбувається у разі імуносупресії.

Ураження, асоційовані з ВПЛ, можуть регресувати, персистувати або прогресувати.

В інфікованій клітині ВПЛ може існувати у різних станах: епісомна форма (поза хромосомами клітини), що вважається доброякісною формою; інтегрована форма (вбудована в геном клітини), що розцінюється як злоякісна форма персистування вірусу [5, 6].

Інкубаційний період при ПВІ може тривати від 2 міс до 2—10 років. Властивим для ПВІ є прихований (латентний) перебіг. Інфікування людини можливе як одним, так і кількома типами ВПЛ. Активізації вірусу сприяють також різні екзогенні та ендогенні чинники. Під впливом сприятливих чинників ВПЛ активно розмножується, і хворба переходить у стадію продуктивної інфекції з клінічними виявами [123]. У деяких випадках протягом 6—12 міс відбуваються самовільна елімінація вірусу і одужання. Іноді спостерігається тривалий рецидивуючий перебіг з розвитком інтраепітеліальної неоплазії, що притаманно типам ВПЛ з високим ризиком онкогенності [141].

Генітальній ПВІ властива висока контагіозність, що зумовлює можливість інфікування під час пер-

ших статевих контактів. Серед осіб, які живуть активним статевим життям, особливо у віці до 30 років, папіломавірусну інфекцію однаково часто діагностують як у жінок, так і в чоловіків [155]. Однак тяжчі ураження ПВІ спричинює у жінок [27, 28]. Висока специфічність різних типів ВПЛ призводить до різних уражень шкіри та слизових оболонок [47, 48]. Перелік уражень слизових оболонок та шкіри, які спричинюються різними типами ВПЛ, представлено в табл. 1.

Усі відомі на сьогодні ВПЛ розділені на дві групи з урахуванням їхньої трансформівної активності щодо епітеліальних клітин [82]. Зокрема, до групи ПВЛ з низьким онкогенним ризиком належать віруси типів 1, 2, 3, 5, 6, 11, 30, 40, 42, 43, 44, 53, 61. Папіломавірусна інфекція, спричинена вірусами низького онкогенного ризику, найчастіше виявляється продуктивною формою ураження.

До групи ПВЛ високого онкогенного ризику зараховано віруси типів 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Потрібно також зазначити, що перелік типів ВПЛ високого онкогенного ризику поступово доповнюється за рахунок уточнення будови ДНК цих вірусів та визначення нових типів середнього онкогенного ризику. Інші відомі типи ВПЛ не включено в цю класифікацію, це зумовлено тим, що вони не мають чіткої належності до одного з вказаних класів.

Згідно з аналізом результатів низки досліджень визначено спектр варіантів перебігу, клінічних виявів та морфологічних змін епітелію при ПВІ [149].

Латентний перебіг визначається як персистенція папіломавірусу в базальному шарі епітелію. При цьому вірус перебуває в епісомальній формі і не призводить до патологічних змін у клітинах. Латентний перебіг ПВІ характеризується відсутністю клінічних виявів, а також патологічних змін під час цитологічного, кольпоскопічного та гістологічного досліджень. У разі латентного перебігу наявність ПВІ визначається ДНК-методами, зокрема методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Продуктивна форма ПВІ передбачає виникнення клінічних виявів інфекції (кондиломи, бородавки, папіломи). При цьому ВПЛ існує в епісомальній формі та копіюється в інфікованих клітинах. Одночасно відбувається розмноження клітин базального шару епітелію, що призводить до прогресування інфекції та утворення вегетацій. Клінічно продуктивна інфекція визначається як бородавки або папіломи. Вірус виявляється методом ПЛР. Гістологічне дослідження показує гіперкератоз.

Дисплазія (неоплазія) виникає у разі інтеграції ДНК вірусу папіломи людини в геном клітини. При неоплазії відбуваються зміни в структурі епітеліальних клітин (койлоцитоз). Койлоцитоз виникає в поверхневих шарах епітелію. Ядро клітини набуває неправильної форми і гіперхромного забарвлення. Цитологічне дослідження в цитоплазмі виявляє вакуолі. Найчастіше ураження локалізується в перехідній ділянці шийки матки. На межі між багатошаровим плескатим та циліндричним епітелієм базальні клітини, які є чутливими до вірусної інфек-

Таблиця 1. **Клінічні вияви ураження слизових оболонок і шкіри, спричинені різними типами вірусу папіломи людини (ВПЛ)**

Ураження слизових оболонок сечостатевих органів	**Тип ВПЛ**
Гострокінцеві кондиломи	6, 11, 30, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54, 55, 58, 59, 61, 64, 68,79
Гігантська кондилома Бушке — Левенштейна	6, 11
Карцинома	6, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66, 68
Некондиломатозні ураження	43, 51, 52, 55, 56, 57, 58, 59, 64, 67,69, 70
Ураження слизових оболонок гортані, мигдалика, язика	**Тип ВПЛ**
Папілома гортані	6, 11, 30
Карцинома мигдалика	16, 33
Карцинома язика	2, 6, 11, 16, 18, 30
Шкірні ураження	**Тип ВПЛ**
Підошовні бородавки	1, 2, 4
Звичайні бородавки	1, 2, 3, 4, 7, 10, 26, 27, 29, 41, 48, 57, 60, 65, 75, 78
Плескаті бородавки	3, 10, 28, 49
Бородавки Бютчера	7
Бородавчаста епідермодисплазія	5, 8, 9, 10, 12,14, 15, 17,19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 39, 40, 47
Веруциформна епідермодисплазія Левандовського — Лютца	3, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 25, 36, 38, 46, 47, 49, 50
Небородавчасті шкірні ураження	37, 38
Фокальна гіперплазія епітелію (хвороба Хека)	13, 32
Хвороба Боуена	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
Карцинома	5, 8, 14, 17, 20, 47

ції, перебувають у безпосередній близькості до поверхневих шарів, що полегшує контакт з вірусом при інфікуванні. ПВІ підтверджують гістологічне дослідження та кольпоскопія.

Карцинома — інвазивна пухлина. При цій формі ВПЛ існує в клітині у інтегрованій формі. Виявляються змінені «атипові» клітини, що свідчить про злоякісність процесу. Найчастіше локалізується у перехідній ділянці шийки матки. Виявляється під час кольпоскопічного та гістологічного досліджень.

Екстрагенітальні ураження шкіри при папіломавірусній інфекції, що зумовлена ВПЛ низького онкогенного ризику, виявляються переважно продуктивною (клінічною) формою інфекції. Переважно шкірні ураження при ПВІ екстрагенітальної локалізації характеризуються виникненням звичайних, підошовних та плескатих бородавок.

Звичайні (вульгарні) бородавки спричинюються переважно ВПЛ 2-го типу. Шлях передачі інфекції — контактно-побутовий. Здебільшого вульгарні бородавки локалізуються на тильній поверхні кистей і пальців рук. Інфекція виникає переважно в дітей та підлітків. Вульгарні бородавки представлені епідермально-дермальними папулами сіро-бурого кольору з характерними сосочковими розростаннями та поверхнею, яка ороговіває [50].

Плескаті бородавки спричинюються здебільшого ВПЛ 3-го і 5-го типів. Інфекція виникає переважно в підлітковому віці (юнацькі бородавки). Найчастіше плескаті бородавки локалізуються на тильній поверхні кистей рук. Плескаті бородавки представлені вузликами діаметром від 3 до 5 мм, з пласкою поверхнею.

Підошовні бородавки зумовлені переважно ВПЛ 1-го типу. Виникають на підошвах у ділянках підвищеного тиску взуттям. Підошовні бородавки представлені потовщеним роговим шаром епітелію діаметром 5—8 мм, іноді неправильної форми, болісні при натисканні.

У клінічній практиці загальноприйнятим є поділ генітальної ПВІ на клінічну, субклінічну і латентну форми [41, 44, 101, 149, 153]. Характеристику форм перебігу та клінічних виявів генітальної ПВІ наведено в табл. 2.

Клінічна форма генітальної ПВІ характеризується утворенням генітальних бородавок, а субклінічна виявляється під час цитологічних та кольпоскопічних досліджень або на підставі характерної гістологічної картини.

Виявлення ДНК ВПЛ за відсутності клінічних і морфологічних ознак інфекції вказує на латентну або безсимптомну ПВІ [101].

Перебіг генітальної ПВІ доволі мінливий, зокрема ця інфекція може спонтанно регресувати, персистувати і рецидивувати, а також прогресувати з розвитком цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок. За результатами досліджень перебігу генітальної ПВІ, у жінок групи спостереження (341 пацієнтка) в період 1997—2007 років спонтанну елімінацію ВПЛ зареєстровано у 25,8 % випадків, персистенцію — у 52,8 %, прогресування — у 21,4 % [45]. Крім того, було встановлено залежність динаміки перебігу генітальної ПВІ від типу ВПЛ. Зокрема, при генітальній ПВІ, спричиненій типами ВПЛ з низьким онкогенним ризиком, спонтанну елімінацію вірусу реєстрували в 63,6 % пацієнток. При інфекції, зумовленій ВПЛ високого онкогенного ризику, у 54,9 % хворих спостерігалася персистенція і у 23,4 % — прогресування інфекційного процесу. Аналіз результатів цих досліджень вказує на достатньо високу частоту латентного і субклінічного перебігу генітальної ПВІ, спричиненої ВПЛ високого онкогенного ризику, що потребує проведення комплексу діагностичних заходів, спрямованих на своєчасне виявлення інфікованості, а також здійснення терапевтичних заходів, які унеможливлюють розвиток передракових і ракових хвороб.

Найспецифічнішими клітинами для генітальної ПВІ є койлоцити [41]. Ці клітини утворюються внаслідок цитопатичної дії ВПЛ та представлені клітинами багатошарового плескатого епітелію проміжного типу зі збільшеними ядрами, нерівною зморшкуватою мембраною і гіперхроматозом. Цитоплазма зберігається тільки на периферичних ділянках клітини, утворюючи перинуклеарне галло (навколоядерна зона просвітлення, утворена за рахунок дегенеративних змін і некрозу зруйнованих цитоплазматичних органел). Другою за специфіч-

Таблиця 2. **Форми перебігу та клінічні вияви генітальної ПВІ**

Форма перебігу ПВІ	Клінічні вияви ПВІ
Клінічна форма інфекції — встановлюють за наявності клінічних виявів, помітних неозброєним оком, а також за відсутності клінічних виявів, помітних неозброєним оком, але за наявності відповідної симптоматики	Бородавки (кондиломатоз, плескаті кондиломи, вульгарні бородавки) Симптоматичні внутрішньоепітеліальні неоплазії на ранніх стадіях, койлоцитоз, дискератоз без дисплазії (плескаті кондиломи)
Субклінічна форма інфекції — встановлюють у випадках відсутності помітних неозброєним оком клінічних виявів і безсимптомного перебігу; діагностують тільки під час кольпоскопії або цитологічного та гістологічного досліджень	Асимптоматичні внутрішньоепітеліальні неоплазії на ранніх стадіях, койлоцитоз, дискератоз без дисплазії (плескаті кондиломи)
Латентна форма інфекції — встановлюють за відсутності морфологічних або гістологічних відхилень та виявлення ДНК ВПЛ методом молекулярної гібридизації	Немає

ністю клітиною при ПВІ вважається дискератоцит. Дискератоцити — це дрібні клітини багатошарового плескатого епітелію з пікнотичними ядрами різної форми і розміру та інтенсивною еозинофільною цитоплазмою, які розміщуються комплексами в поверхневих шарах епітелію.

Згідно з аналізом результатів досліджень окремих авторів [41], структура ВПЛ-асоційованої патології у 16,9 % обстежених жінок була представлена гострокінцевими і плескатими кондиломами, у 28,2 % — різними змінами метапластичного чи плескатого епітелію шийки матки за наявності поодиноких клітин з койлоцитозом, у 16,9 % — цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями в поєднанні з плескатими кондиломами, у 27,4 % — цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями різного ступеня тяжкості без койлоцитів, у 10,4 % спостережень — раком шийки матки.

Виявами клінічної форми генітальної ПВІ є генітальні бородавки (гострокінцеві, плескаті й екзофітні кондиломи). Генітальні бородавки належать до візуальної форми ПВІ, яка має низку специфічних симптомів та помітна неозброєним оком. Встановлено, що генітальні бородавки найчастіше (80 %) асоціюються з вірусом папіломи людини низького онкогенного ризику, зокрема з ВПЛ 6-го типу [49].

Гострокінцеві кондиломи спричинюються переважно ВПЛ 6-го та 11-го типів. Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб, гострокінцеві кондиломи належать до інфекцій, що передаються статевим шляхом [106]. Гострокінцеві кондиломи представлені фіброепітеліальними утвореннями, які складаються з численних зливних вузликових елементів, що за формою нагадують цвітну капусту. Гострокінцеві кондиломи мають м'яку консистенцію і розміщуються на вузькій основі («ніжці»). Уражують переважно слизові оболонки. В чоловіків гострокінцеві кондиломи переважно локалізуються на внутрішньому листку крайньої плоті, вінцевій борозні, зовнішньому отворі сечівника, головці статевого члена. У жінок гострокінцеві кондиломи виникають біля присінка піхви, на малих і великих статевих губах, а також у ділянці заднього проходу. Крім цього, гострокінцеві кондиломи можуть виникати на зроговілому епітелії, зокрема в пахвинній ділянці промежини, періанальній ділянці.

Дослідники [111] виділяють кілька клінічних різновидів гострокінцевих кондилом: кератотичні бородавки, папульозні бородавки, кондилома Бушке—Левенштейна.

Кератотичні бородавки являють собою себорейний кератоз, за структурою нагадують цвітну капусту. У жінок найчастіше локалізуються на великих статевих губах, а в чоловіків — на стовбурі статевого члена і мошонки.

Папульозні бородавки мають куполоподібну форму і досягають у діаметрі 1—4 мм. Поверхня гладенька, червоно-бурого кольору, розміщуються на епітелії, який повністю зроговів.

Кондилома Бушке—Левенштейна являє собою гігантську кондилому. Ця патологія може виникати в осіб зі зниженим рівнем клітинного імунітету або у деяких жінок під час вагітності.

Генітальні кондиломи в жінок часто поєднуються з папіломами шийки матки. Клінічно виділяють: екзофітні папіломи (кондиломи), ендофітні папіломи (плескаті кондиломи).

Екзофітні папіломи (кондиломи) структурно аналогічні аногенітальним кондиломам. Під час гістологічного дослідження виявляється койлоцитоз, а іноді — цервікальні інтраепітеліальні неоплазії I, II ступенів.

Ендофітні папіломи (плескаті кондиломи) локалізуються у товщі частково або повністю зроговілого епітелію. У більшості випадків ці папіломи, невидимі неозброєним оком, діагностують під час кольпоскопічного дослідження. Ендофітні папіломи мають схильність до злоякісної трансформації. Зокрема, у 4—10 % жінок із цими папіломами протягом 3—5 років виникає злоякісне переродження [135].

Субклінічна форма ПВІ характеризується різними морфологічними змінами плескатого епітелію без зовнішніх розростань і може виявлятися під час кольпоскопічного та мікроскопічного обстеження тканин [37]. Гістологічне дослідження показує плескату кондилому, вкриту плескатим або метапластичним епітелієм, з паракератозом і акантозом. Сполучнотканинні сосочки з центрально розміщеними капілярами пронизують товщу епітелію, періодично майже досягаючи поверхні епітеліального пласту, що нагадує «мозаїку і пунктуацію». У проміжному шарі епітелію зустрічаються скупчення одноядерних і двоядерних клітин з койлоцитозом.

Гістологічна картина цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок залежить від ступеня тяжкості ураження і визначається численністю недиференційованих (атипових) клітин у товщі багатошарового плескатого епітелію, починаючи від базальної мембрани. Цитологічна діагностика цервікальної інтраепітеліальної неоплазії утруднена, що зумовлено патологічними змінами клітин тільки у глибоких шарах епітелію, тому атипові клітини можуть не потрапляти в мазок для дослідження [150].

До латентної форми генітальної ПВІ належить безсимптомне ВПЛ-носійство, що діагностують молекулярно-біологічними методами.

Таким чином, аналіз наведеного вище огляду літератури вказує на актуальність проблеми генітальної папіломавірусної інфекції, що потребує подальшого поглибленого дослідження її поширення, етіології та патогенезу, а також особливостей клінічних виявів та перебігу.

Діагностика генітальної папіломавірусної інфекції

Найпростішим у діагностуванні генітальної ПВІ є клініко-візуальний метод. Огляд зовнішніх статевих органів, періанальної ділянки в жінок і чоловіків, а також огляд піхви і шийки матки з використанням гінекологічного дзеркала та застосування тесту з розчином Люголя і 3—5 % оцтової кислоти дає змогу виявляти більшість клінічних і субклінічних форм генітальної ПВІ. Але цим методом не-

можливо визначати характер і прогноз перебігу патологічного процесу.

Загальноприйнятим методом виявлення цервікальної онкологічної патології у жінок є цитологічний аналіз мазка. Однак цей метод має низку суттєвих недоліків, зокрема складність виконання, необ'єктивність трактування результатів, а також складність стандартизації та високі вимоги до рівня кваліфікації лікаря-цитолога.

Високоінформативним методом діагностики хвороб шийки матки є кольпоскопія. Найчастіше використовують розширену кольпоскопію, яка включає огляд і ревізію стану слизової оболонки шийки матки, піхви, вульви зі збільшенням мікроскопа у 7—30 разів, а також застосування деяких епітеліальних тестів, за допомогою яких оцінюється реакція тканин у відповідь на оброблення їх певними медикаментозними засобами. Типові екзофітні кондиломи при кольпоскопічному дослідженні мають характерний вигляд з пальцеподібним випинанням та наявністю петлі судини в кожному з них. Складною є кольпоскопічна діагностика субклінічних форм папіломавірусної інфекції, які характеризують вірусні ураження слизових оболонок шийки матки, піхви і вульви [80, 97]. Це зумовлено різноманітністю виявів субклінічних форм генітальної ПВІ. Тому точна діагностика внутрішньоепітеліальних кондилом за допомогою тільки кольпоскопічного методу є можливою за умов виразного зроговіння або в разі поєднання плескатих форм кондилом з екзофітними.

Гістологічний метод діагностики генітальної ПВІ можна вважати золотим стандартом діагностики ВПЛ. Водночас висока вартість цього дослідження та не завжди прицільно точний забір матеріалу обмежують його застосування [15].

Серологічні тести (визначення антитіл у крові) на сучасному етапі не мають клінічного значення. Це зумовлено тим, що антитіла до ВПЛ з'являються тільки у 7—70 % інфікованих [119].

Методи імуноферментного аналізу спрямовані на визначення онкобілка Е7 у цервікальному матеріалі, що є маркером малігнізування епітеліальних клітин, які містять інтегровану копію генома ВПЛ, доволі трудомісткі для застосування в клінічних лабораторіях [36]. На сучасному етапі в лабораторній діагностиці ПВІ поширеними є ДНК-методи. Існує три основні категорії лабораторних методів визначення ДНК ВПЛ: неампліфікаційні (дот-блот, саузерн-блот, гібридизація, гібридизація in situ на фільтрі й у тканині), ампліфікаційні (полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), лігазна ланцюгова реакція (ЛЛР), сигнальні ампліфікаційні (система гібридної пастки Digene Hybrid Capture System II) [6].

Неампліфікаційні методи виявлення ДНК або РНК безпосередньо в препараті або на носії є трудомісткими, що обмежує використання їх у практиці [41, 44]. Система гібридизації в розчині Hybrid Capture System передбачає ампліфікацію не ділянки ДНК, а хемілюмінесцентного сигналу від молекули зонда, зв'язаного з молекулою генома вірусу. Відповідна процедура передбачає 5 етапів: лізис клітин і денатурація ДНК в пробірці для взяття зразків; гібридизація — утворення гібриду між вірусною ДНК і РНК-зондом; захоплення утвореного гібриду моноклональними антитілами; зв'язування захопленого гібриду міченими антитілами; вимірювання хемолюмінесценсії. Серед сигнальних ампліфікаційних методів перспективною є система подвійної генної пастки [65]. Вона забезпечує: кількісний аналіз; комп'ютерну інтерпретацію результатів, що унеможливлює суб'єктивізм оцінки; відтворення і достовірність результатів; повний цикл досліджень протягом одного робочого дня; абсолютну специфічність.

Серед ампліфікаційних методів найпоширенішим є метод полімеразної ланцюгової реакції. Він передбачає багаторазовий повтор циклів синтезу (ампліфікацію) специфічної ділянки ДНК-мішені в присутності термостабільної ДНК-полімерази, дезоксинуклеозидтрифосфатів (dНТФ), відповідного сольового буфера і олігонуклеотидних затравок-праймерів, які визначають межі ділянки реплікації, що ампліфікується. Кожний цикл складається з трьох стадій з різними температурними режимами. На першій стадії при температурі 94 °С відбувається ділення ланцюгів ДНК, потім, при 54—58 °С — приєднання (відпалювання) праймерів до гомологічних послідовностей на ДНК-мішені, а при температурі 72 °С — синтез нових ланцюгів ДНК шляхом подовження праймера в напрямку 5'-3'.

У кожному циклі відбувається подвоєння кількості копій ділянки, яка ампліфікується, що дає змогу за 25—40 циклів опрацювати ДНК відповідного розміру цієї ділянки в кількості, достатній для її детекції електрофорезом.

Метод ПЛР має велике діагностичне значення і дає змогу ідентифікувати окремі типи ВПЛ. Однак застосування цього методу як діагностичного критерію для неопластичних процесів шийки матки може призводити до гіпердіагностики. Це зумовлено тим, що в низці випадків інфікування ВПЛ має короткочасний характер і завершується спонтанним одужанням та елімінацією вірусу [157]. Таким чином, позитивний результат дослідження на ДНК ВПЛ не дозволяє у деяких випадках прогнозувати розвиток неоплазії. Водночас позитивний результат ПЛР має вагоме прогностичне значення при дисплазії епітелію піхви або шийки матки, що визначає ступінь канцерогенного ризику.

Діагностична важливість виявлення ДНК ВПЛ і типів цього вірусу зумовлюється тим, що у 15—28 % пацієнток з ДНК ВПЛ протягом 2 років виникає інтраепітеліальна неоплазія [127].

На сучасному етапі тест на ДНК ВПЛ рекомендують застосовувати для проведення первинного скринінгу разом з цитологічними дослідженнями у жінок віком від 30 років і старших, а також на другому етапі після цитологічного дослідження для прояснення сумнівних результатів [59].

Водночас дослідники [25] вказують, що скринінг надійності тестування на ДНК ВПЛ має задовольняти низку вимог: виявлення широкого спектра генотипів ВПЛ високого онкогенного ризику (не

менш як 10 найпоширеніших типів); виявлення ВПЛ низького онкогенного ризику, що знижує специфічність дослідження. Крім того, в окремих літературних повідомленнях останніх років [65] значну увагу приділено вірусній завантаженості й визначенню порогу клінічно значимої кількості вірусу. Зокрема, було доведено, що виявлення вірусу в кількості, яка не перевищує певний пороговий рівень, має несуттєве клінічне значення і вказує на високу вірогідність спонтанного вилікування. Висловлюється припущення, що під час скринінгу на ДНК ВПЛ як позитивні результати слід враховувати тільки випадки, коли встановлено перевищення порогу вірусного завантаження.

Таким чином, для діагностування ВПЛ-асоційованих хвороб можуть застосовуватися різні методи: клініко-візуальний (зокрема, уретроскопія та кольпоскопія), цитологічний, гістологічний, імуноцитологічний, ДНК-методи, електронно-мікроскопічні методи для виявлення зрілих віріонів у клітинах.

Лікування генітальної папіломавірусної інфекції

На сучасному етапі лікування геніальної ПВІ є складним завданням для лікарів-дерматовенерологів і акушерів-гінекологів, що зумовлено відсутністю терапевтичних засобів, спрямованих на досягнення повної елімінації ВПЛ з організму [104, 145]. Методи лікування ПВІ поділяються на локальні та системні.

Існуючі локальні методи лікування хворих з генітальною ПВІ спрямовані на видалення різних типів генітальних бородавок (гострокінцевих кондилом) та атипово зміненого епітелію. З цією метою залежно від локалізації використовують різні види хімічних коагулянтів і цитостатиків, а також фізіохірургічні методи: кріо-, електро-, лазеротерапія та хірургічне видалення [3, 10, 11, 32, 36, 49, 58, 104]. Однак ці заходи не передбачають системного противірусного ефекту на внутрішньоклітинні механізми реплікації ВПЛ, що часто зумовлює рецидив хвороби незадовго після видалення первинного патологічного осередку.

Механізм виникнення рецидивів генітальних бородавок не повністю з'ясований. Висловлюються припущення, що вони можуть рецидивувати внаслідок локального імунодефіциту або реактивації ВПЛ [3, 38]. Немає також вагомих доказів того, що місцеве видалення генітальних бородавок знижує можливість передання ПВІ здоровому статевому партнеру [49].

Нині тривають дискусії щодо терапевтичної тактики при субклінічній та латентній формах генітальної ПВІ [35, 38, 49, 55, 58, 100, 122]. Не існує також єдиного стандарту тактики лікування пацієнтів з генітальною ПВІ [35, 49, 100].

На сьогодні є низка локальних методів лікування при ПВІ. До традиційних хіміотерапевтичних локальних препаратів, які застосовують для видалення гострокінцевих кондилом, належить подофілін (екстракт смоли рослинного походження). Подофілін застосовують місцево на кондиломи у вигляді 25 % розчину з подальшим ретельним змиванням через 1—4 год після аплікації. Аплікації роблять 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів [32]. Доведено, що подофілін володіє цитотоксичною дією, зокрема припиняє поділ клітин і проліферацію тканин. Згідно з окремими літературними даними, терапевтичний ефект різних партій цього препарату істотно відрізняється і коливається в межах 55—75 %, а частота рецидивів становить 25 % [151]. Інші автори [29, 117] повідомляють, що ефективність лікування кондилом подофіліном становила від 22 до 56 %, а частота рецидивів — 67 %. Крім того, вказано на недоцільність застосування цього препарату при клінічних виявах ПВІ, які локалізуються в піхві, сечівнику та на шийці матки в жінок, що зумовлено високою резорбтивною токсичністю цього лікарського засобу [1].

Є повідомлення [2, 29] про вищу терапевтичну ефективність при кондиломах препарату подофілотоксин («Кондилін»), що є одним з головних біологічно активних похідних подофіліну. Подофілінотоксин (0,5 % розчин) застосовують у вигляді аплікацій на кондилому, 2 рази на добу протягом 3 днів. Через 1 добу проводять другий відповідний цикл лікування, на курс їх потрібно 4—6. Ефективність лікування при кондиломах препаратом подофілотоксин становить 55—70 %.

Ряд авторів [41, 134] застосовували для лікування хворих з кондиломами препарат «Солкодерм». Активною складовою його водного розчину є продукт взаємодії органічних кислот (оцтової, щавелевої, молочної) та іонів металів з концентрованою азотною кислотою. Цей препарат забезпечує миттєву фіксацію і девіталізацію тканин у ділянці нанесення. «Солкодерм» призначають при деструкції екзофітних кондилом на зовнішніх статевих органах і періанальних ділянках. Ефективність лікування становить 86 % [134].

Як альтернативний місцевий засіб при подофілінрезистентних кондиломах дослідники пропонують використовувати трихлороцтову кислоту (10—20 % розчин). Позитивний результат становить 70—80 % [3, 133]. Є повідомлення про позитивні результати лікування пацієнтів з генітальними кондиломами препаратом 5-фторурацил (крем). Це антагоніст піримідину, який порушує синтез клітинної і вірусної ДНК. Для лікування кондилом 5-фторурацил призначають хворим у вигляді крему один раз на добу на ніч протягом 7 днів або 1 раз на тиждень 10 тижнів. Ефективність лікування становить 33—90 % [41, 99].

Доволі високу терапевтичну ефективність при генітальних кондиломах у разі місцевого застосування виявляє препарат кератолітичної дії «Колломак» (розчин, що містить 20 % саліцилової кислоти і 5 % молочної кислоти) [2, 3, 4, 53]. Препарат рекомендують наносити на кондиломи 1 раз на тиждень протягом 4—6 тижнів. За умови дотримання режиму лікування позитивного терапевтичного результату досягають у 80 % випадків.

Протягом останнього десятиріччя опубліковано значну кількість наукових праць, присвячених використанню при ПВІ неспецифічного фактора за-

хисту — інтерферону (ІФН) [13, 14, 30, 42, 48, 84, 92, 140]. Пацієнтам з кондиломами інтерферони призначають у вигляді аплікацій, свічок або внутрішньокондиломно. Для внутрішньокондиломного введення (обколювання вогнищ ураження) запропоновано інтерферон-альфа 2b по 5 млн МО 3 рази на тиждень протягом 3 тижнів. Для ректального введення використовували «Віферон» (рекомбінантний інтерферон-альфа) у дозі 1—1,5 млн ОД на добу протягом 7—10 днів [7, 21]. Інтерферони рекомендують для лікування кондилом як монотерапію, так і після кріо- або лазеротерапії [13, 14].

Є повідомлення [129,143] про застосування препарату іміквімод (5 % крем) при гострокінцевих кондиломах, вказано на його достатню терапевтичну ефективність. Доведено, що препарат іміквімод стимулює вироблення інтерферону, інтерлейкіну-12, фактора некрозу пухлин, а також стимулює клітинний імунітет. Цей препарат рекомендують наносити місцево у вигляді аплікацій на кондиломи 3 рази на тиждень на ніч, а вранці змивати водою з милом. Максимальна тривалість лікування 16 тижнів. В Україні іміквімод поки що не зареєстрували.

Потрібно зазначити, що після проведення хворим з генітальними кондиломами місцевої моноімунотерапії інтерферонами позитивного клінічного ефекту було досягнено тільки в 30—40 % випадків, переважно при кондиломах незначних розмірів [7, 21, 62, 102].

Інші автори [95] з урахуванням аналізу результатів ефективності місцевого застосування інтерферонів у пацієнтів з генітальними кондиломами дійшли висновку, що така терапія не повністю елімінує латентний вірус у прилеглій тканині. Тому ці дослідники вважають доцільним місцеве застосування інтерферону як додаткової терапії після хірургічних методів лікування кондилом з метою запобігання поширення інфекції.

Хірургічні методи лікування хворих з генітальними папіломавірусними ураженнями включають: кріотерапію, лазеротерапію та діатермоелектрокоагуляцію. Серед цих деструктивних методів провідне місце посідає кріотерапія. Як холодовий агент застосовують рідкі гази: азот, закис азоту, вуглекислий газ. З урахуванням розміру патологічної ділянки підбирають кріозонди з наконечниками різної форми, що дає змогу індивідуалізувати процедуру кріотерапії відповідно до діаметра ураження та глибини замороження. Під дією низьких температур у ділянці уражених тканин виникає ішемічний некроз, який формується протягом 1—3 днів. Згодом відбувається демаркація з подальшим відторгненням некротичних тканин та поступовою епітелізацією. Ефективність кріотерапії у пацієнтів з генітальними кондиломами становить 67—91 % [30, 49, 86].

Лазеротерапія при генітальних кондиломах передбачає застосування CO_2-лазера. Енергія лазерного випромінювання викликає в тканинах виразні деструктивні зміни внаслідок нагрівання до 394 °С та абсорбції шляхом випарювання внутрішньоклітинної і міжклітинної рідини. Розмір некрозу визначається потужністю лазера, діаметром променя і тривалістю дії. Ефективність лазеротерапії в цих випадках коливається від 60 до 90 % [20, 34, 64, 69, 107]. Водночас окремі автори (H. Krebs, 1985; Г.Н. Минкина, 1997) зазначають, що після лазерного лікування плескатих кондилом у 12—37 % хворих протягом року спостерігалися рецидиви хвороби.

Хірургічне лікування кондилом методом діатермоелектрокоагуляції передбачає використання високочастотного струму, який викликає термічні розплавлення тканин. Електричний струм передається з утворенням тепла. На поглинанні термічної енергії ґрунтуються випарювання міжклітинної рідини і коагуляція тканин. На поверхні рани після коагуляції утворюється струп, тобто ділянка коагуляційного некрозу, яка відторгається через 5—7 днів. Епітелізація починається з периферії і завершується через 4—6 тижнів. Локальна деструкція вогнищ клінічних і субклінічних виявів генітальної ПВІ шляхом діатермоелектрокоагуляції, лазеротерапії та кріотерапії дає змогу вилікувати тільки ділянку епітелію, в якій маніфестувала інфекція [3, 111]. А в прилеглих тканинах залишається резервуар ВПЛ у неактивному стані або в недодіагностованій субклінічній формі, що є джерелом подальшого рецидиву інфекції.

В останнє десятиліття активізувалися наукові дослідження, спрямовані на розроблення вакцин проти ВПЛ [90, 146]. На сьогодні запропоновано вакцину проти ВПЛ, яка розроблена на основі використання неструктурних білків цього вірусу, зокрема Е6 і Е7, як антигенів. Нейтралізація цих білків антигенами, які продукуються Т- і В-клітинами імунної системи організму в разі введення антигену призводить до пригнічення реплікації ВПЛ та гальмування неконтрольованої проліферації пухлинного клітинного пулу. В окремих повідомленнях вказується про достатньо високу клінічну ефективність цієї вакцини при генітальних кондиломах. Водночас виявлено і низьку імуногенність цієї вакцини, що було зумовлено відсутністю презентації вірусних епітопів у асоціації з молекулами великого комплексу гістосумісництва, при поєднанні яких відбувається розпізнавання антигену [90, 104, 146].

Останніми роками на фармацевтичному ринку України з'явився новий противірусний препарат для системного (внутрішньовенного) застосування — «Панавір». Препарат є рослинним біологічно активним полісахаридом класу гексонових глікозидів. Він належить до противірусних препаратів, які діють на ДНК- і РНК-віруси.

Згідно з інструкцією, показаннями до застосування «Панавіру» є герпесвірусні, цитомегаловірусні та папіломавірусні інфекції. Противірусна дія препарату полягає в тому, що він підвищує неспецифічну резистентність організму до різних інфекцій, сприяє індукції інтерферону і гальмуванню реплікації вірусів у інфікованих клітинах. Описано доволі високу терапевтичну ефективність препарату «Панавір» при рецидивуючому генітальному герпесі та гострокінцевих кондиломах, асоційованих з ПВІ [8, 26].

Зазначене вище свідчить, що більшість сучасних методів лікування пацієнтів з ПВІ генітальної локалізації спрямована на видалення первинного вогнища і морфологічних маркерів інфекції, зокрема кондилом та дисплазії багатошарового плаского етіпелію. Місцеві терапевтичні заходи не зупиняють експресію вірусу в прилеглих тканинах, а також не дають змоги досягти елімінації латентної вірусної інфекції.

Перспективні напрями дослідження проблеми генітальної папіломавірусної інфекції

Аналіз огляду літератури вказує, що патогенез генітальної ПВІ недостатньо з'ясований. Зокрема, не визначено механізмів довготривалого рецидивуючого перебігу ПВІ, а також головних чинників, які сприяють формуванню імунодефіцитних станів в організмі людей, інфікованих ВПЛ. Не до кінця розкрито вплив перебігу ПВІ на систему інтерферону, клітинного і гуморального імунітету. Недостатньо вивчено також питання прогресування розвитку генітальних папіломавірусних уражень.

Подальше поглиблене дослідження поширеності і спектра клінічних виявів генітальної ПВІ, а також патогенетичних механізмів довготривалої персистенції ВПЛ в організмі сприятиме розробленню удосконалених комбінованих підходів до лікування цієї інфекції, в тому числі з залученням у терапевтичні схеми нових противірусних засобів. Крім того, подальшого удосконалення потребують терапевтичні та профілактичні заходи, спрямовані на запобігання клінічним рецидивам та поширенню генітальної ПВІ, а також на зменшення частоти виникнення злоякісних неоплазій генітальної локалізації, асоційованих з ВПЛ.

Для досягнення поставленої мети потрібно:

1. Провести дослідження рівня захворюваності на генітальну ПВІ серед контингенту хворих із різними запальними процесами сечостатевого каналу, які проходять обстеження і лікування в державних дерматовенерологічних закладах Києва, зокрема з урахуванням віку і статі пацієнтів та тривалості перебігу інфекції.

2. Дослідити особливості клінічного перебігу генітальної ПВІ з урахуванням локалізації й типів кондиломатозних уражень, а також їхньої тривалості.

3. Визначити рівень та характер асоційованих мікст-інфекційних уражень сечостатевого каналу у хворих з генітальною ПВІ.

4. Оцінити рівень діагностичної інформативності цитоморфологічних методів у виявленні персистенції ПВІ при доброякісних типах кондиломатозних уражень генітальної локалізації.

5. З використанням методу ПЛР у біоптатах з різних типів генітальних кондилом визначити специфічні послідовності ДНК в окремих типів вірусів папіломи людини, зокрема 6, 11, 18, 31, 33.

6. Дослідити ультраструктуру слизових оболонок і шкіри ділянок сечостатевих органів з клінічними виявами ПВІ та визначити ультраструктурні частки віріонів при різних типах кондиломатозних уражень.

7. З'ясувати вплив перебігу генітальної ПВІ на показники неспецифічної противірусної резистентності організму, клітинного і гуморального імунітету, а також на цитокіновий профіль організму хворих.

8. З урахуванням результатів дослідження клініко-морфологічних та імунологічних особливостей перебігу генітальної ПВІ патогенетично обґрунтувати основні принципи лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на підвищення ефективності терапії.

9. На підставі аналізу результатів комплексних клінічних, імунологічних і ультраструктурних досліджень розробити математичні моделі діагностування та прогнозування ефективності лікування пацієнтів з генітальними кондиломатозними ураженнями, асоційованими з ПВІ.

10. Розробити удосконалену, патогенетично обґрунтовану тактику комбінованої терапії при генітальній ПВІ з урахуванням різних клінічних виявів та форм перебігу, що дасть змогу зменшити кількість рецидивів та злоякісної трансформації кондиломатозних уражень.

З огляду на актуальність проблеми генітальної папіломи вірусної інфекції вирішення поставлених завдань матиме наукове та практичне значення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Адаскевич В.П.* Инфекции, передаваемые половым путем.— М.: Медицинская книга, 2004.— 424 с.
2. *Айзятулов Р.Ф.* Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек.— К., 2003.— 128 с.
3. *Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С.* Практическая дерматокосметология.— М.: Медицина, 2008.— 400 с.
4. *Бахметьева Т.В.* Колломак в лечении остроконечных кондилом // Вестн. дерматол. и венерол.— 2003.— № 3.— С. 52—53.
5. *Башмакова М.А., Савичева А.М.* Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей.— М.: Медицинская наука; Н. Новгород, 1999.— 16 с.
6. *Башмакова М.А., Савичева А.М.* Папилломавирусна инфекция: Пособие для врачей.— М.: Медицина, 2003.— 38 с.
7. *Буданов П.В., Вороной С.В., Асланов А.Г.* Принципы лечения папилломавирусной инфекции // Вопр. гинекол., акуш. и перенатол.— 2004.— Т. 3, № 4.— С. 70—75.
8. *Герасимчук Е.В.* Опыт применения панавира при герпесвирусной и папилломавирусной инфекции // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 4.— С. 77—80.
9. *Гончаров Я.А.* Вірус папіломи людини та шкірний канцерогенез // Дерматол. та венерол.— 2005.— № 2 (28).— С. 28—33.
10. *Дмитриев Г.А., Биткина О.А.* Папилломавирусная инфекция.— М.: Медицинская книга, 2006.— 80 с.
11. *Дмитриев Г.А., Кисилев В.И., Латыпова М.Ф. и др.* Проблема ранней диагностики папилломавирусной инфекции // Клин. дерматол. и венерол.— 2006.— № 1.— С. 38—43.
12. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология.— М.: Медицинское информационное агентство, 2003.— С. 113—127.
13. *Дубенский В.В.* Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции и методы лечения // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней.— 2001.— № 1.— С. 51—55.
14. *Дубенский В.В.* Урогенитальная папилломавирусная инфекция: Методическое пособие.— Тверь, 2000.— 38 с.

15. *Железнов Б.И.* Опухоли женского полового тракта. Паталогоанатомическая диагностика опухолей человека.— М.: Медицина, 1993.— С. 198—263.

16. *Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И.* Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. В кн.: Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна.— М.: МедиаСфера, 2007.— С. 448—513.

17. *Киселева В.И., Киселев О.И.* Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки.— М.: Медицина, 2003.— 42 с.

18. *Ключарева С.В., Лялина Л.В. Данилов С.И., Кяткявичене Е.В.* Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней.— 2007.— № 4.— С. 66—70.

19. *Козлова В.И., Пухнер А.Ф.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий.— СПб: Ольга, 2000.— 571 с.

20. *Коколина В.Ф., Харбина Е.И., Карталишев А.В.* Эффективность комбинированного лазерного воздействия и противовирусной терапии в комплексном лечении онкогенитальных кондилом у девочек // Рос. вестн. акушеров-гинекологов.— 2005.— № 5.— С. 49—51.

21. *Кривошеев Б.Н., Криницина Ю.М.* Терапевтическая эффективность солкодерма у больных с папилломавирусными поражениями кожи и слизистых оболочек // Рос. журн. кож. и венер. болезней.— 2001.— № 3.— С. 10—13.

22. *Кубанов А.А.* Современные методы диагностики вируса папилломы человека // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 1.— С. 26—35.

23. *Кубанов А.А.* Факторы риска инфицирования вирусом папилломы человека и молекулярные механизмы злокачественной трансформации инфицированных тканей // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 3.— С. 34—36.

24. *Кубанов А.А.* Характеристика интерферонового статуса у больных с папилломавирусной инфекцией // Вестн. дерматол. и венерол.— 2005.— № 2.— С. 26—29.

25. *Кузнецова Ю.Н.* Особенности лечения остроконечных кондилом // Вестн. дерматол. и венерол.— 2004.— № 1.— С. 47 — 49.

26. *Кузовкова Т.В., Герасимова Н.М., Кунгуров Н.В. и др.* Иммунотропная терапия рецидивирующего генитального герпеса // Клин. дерматол. и венерол.— 2005.— № 4.— С. 4—6.

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

28. *Кулаков В.И., Аполихина И.А., Прилепская В.Н. и др.* Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга рака шейки матки // Практ. гинекол.— 1999.— Т. 1, № 2.— С. 24—29.

29. *Лакатош В.П.* Порівняльна оцінка деструктивних та консервативних методів лікування кондиломатозу геніталій / Матер. конф. мол. вчених «Актуальні питання акушерства та гінекології»: Тез. доп.— Вінниця, 1996.— С. 100—101.

30. *Лакатош В.П.* Сучасні підходи до діагностики, лікування та прогнозування захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2001.— 24 с.

31. *Мавров Г.И.* Половое инфицирование вирусом папилломы человека от бессимптомного носительства до злокачественных опухолей // Журн. дерматол. и венерол.— 1998.— № 2.— С. 14—17.

32. *Мавров И.И.* Половые болезни.— Харьков: Факт, 2002.— 788 с.

33. *Маныкин А.А., Завалишина Л.Э., Франк Г.А. и др.* Идентификация типов вируса папилломы человека в биопсиях шейки матки и гортани методами гибридизации in situ и ПЦР // Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родственные проблемы.— 1999.— Т. 3, № 1.— С. 43—47.

34. *Минкина Г.Н.* Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: Авторефер. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 1999.— 23 с.

35. *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.

36. *Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н.* Папилломавирусная инфекция — клиника, диагностика, лечение.— М.: Русский врач, 2004.— 36 с.

37. *Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г.* Инфекции, передаваемые половым путем, и экзоцервикс.— М.: Медицина, 2002.— С. 34—59.

38. *Прилепская В.Н.* Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы.— М.: Медпресс, 2000.— 432 с.

39. *Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Кошель Е.Н. и др.* Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска (обзор литературы) // Проблемы репродукции.— 2008.— № 1.— С. 18—21.

40. *Рахматулина М.Р., Нечаева И.А.* Клинические аспекты папилломавирусной инфекции аногенитальной области у детей // Вестн. дерматол. и венерол.— 2007.— № 6.— С. 45—47.

41. *Роговская С.И.* Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки.— М.: Гэотар-Медицина, 2005.— 141 с.

42. *Роговская С.И., Логинова Н.С., Файзулин Л.З., Сухих Г.Т.* Препараты интерферона и интерфероногены в лечении заболеваний половых органов, вызванных папилломавирусной инфекцией // Забол., передаваемые половым путем.— 1998.— № 5.— С. 27—30.

43. *Роговская С.И., Прилепская В.Н., Межевитикова А.Е., Костава М.И.* Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 6.— С. 48—51.

44. *Роговская С.И., Прилепская В.Н.* Папилломавирусная инфекция у женщин: клинические особенности (в помощь практическому врачу) // Проблемы репродукции.— 2006.— № 5.— С. 51—53.

45. *Семенов Д.М.* Клинико-патогенетические аспекты папилломавирусной инфекции в акушерско-гинекологической практике. Сборник научных трудов ВГМУ.— Витебск, 2004.— С. 43—45.

46. *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.

47. *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.

48. *Семенов Д.М., Дмитраченко Т.И., Воробьев И.А., Занько С.Н.* Частота папилломавирусной инфекции гениталий среди женщин фертильного возраста в Республике Беларусь // Медиц. новости.— Минск, 2006.— С. 17—20.

49. *Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И.* Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика).— Беларусь: Витебский гос. мед. университет.— 2008.— 84 с.

50. *Скрипкин Ю.К.* Лечение генитальных бородавок (остроконечных кондилом) кондилином // Вестн. дерматол. и венерол.— 1996.— № 2.— С. 45—47.

51. *Федорич П.В., Степаненко Р.Л., Федорич Л.Я.* Лікування папіломавірусної генітальної інфекції препаратом «Панавір» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 4 (31).— С. 93—96.

52. *Хандсвилд Х.* Заболевания, передающиеся половым путем / Пер. с англ. под ред. А.А.Кубановой.— М.: Бином, 2006.— 295 с.

53. *Чернишов П.В.* Лікування та профилактика захворювань, спричинених папіломавирусами людини // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 1 (12).— С. 71—72.

54. *Четина Е.В., Шевлягин В.Я.* Роль вирусов папилломы в индукции первичных опухолей человека // Вопросы вирусол.— 1989.— № 3.— С. 267—274.

55. *Шперлинг Н.В., Зуев А.В., Венгеровский А.И., Шперинг И.А.* Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения больных с папилломавирусной инфекцией гениталий // Клин. дерматол. и венерол.— 2008.— № 5.— С. 22—25.

56. *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.— Vol. 297, N 2.— P. 203—210.

57. *Altekruse S.F., Lacey J.V. Jr., Brinton L.A.* 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.— Vol. 188, N 3.— P. 657—663.

58. *Auborn K.J.* Treatment of HPV-infection // Clin. Lab. Med.— 2000.— Vol. 20, N 2.— P. 407—421.

59. *Autillo-Touati A., Joannes M.* HPV typing by in situ hybridization on cervical cytologic smears with ASCUS // Acta. Cytol.— 1998.— Vol. 42, N 3.— P. 631—638.

60. *Baer H., Allen S., Braun L.* Knowledge of human papillomavirus infections among yong adult men and woman: Implications for health education and research // J. Community health.— 2000.— Vol. 25, N 1.— P. 67—78.

61. *Benedet J.L., Cabero-Roura L.* Strategies for the modification of risk factors in gynecological cancers // Eur. J. Gynaecol. Oncol.— 2002.— Vol. 23, N 1.— P. 5—10.

62. *Bergman A.* Interferon as an adjuvant treatment for genital condyloma acuminatum // Int. J. Gynaecol. Obstet.— 2005.— Vol. 49, N 2.— P. 171—174.

63. *Bernard Y.U.* The clinical importance of nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses // J. Clin.Virol.— 2005.— Vol. 2.— P. 1—6.

64. *Bombeccari G.P., Pallotti F., Guzzi G., Spadali F.* Diode Laser therapy for Heck's disease associated with HPV 13 infection // J. Eur. Acad. Dermat. Venerol.— 2009.— Vol. 23, N 4.— P. 197—198.

65. *Bory J.P., Cucherousset J., Lorenzato M.* Recurrent human papillomavirus indirection 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.— Vol. 102, N 5.— P. 519—525.

66. *Brabin L.* Interactions of the female hormonal environment, susceptibility to viral infections, and disease progression // AIDS Patient Care STDS.— 2002.— Vol. 16, N 5.— P. 211—221.

67. *Brisson J., Morin C., Fortier M.* Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions // Am. J. Epidemiol.— 1994.— Vol. 140, N 8.— P. 700—710.

68. *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.— Vol. 191.— P. 182.

69. *Buffet A., Aunaud O., Roman P. et al.* Laser-CC > 2 treatment of human papil- 25. lomavirus (HPV) associated ajiogenital le sions: retrospective study on 106 patients relaps type analysis // Ann. Dermatol. Venereol.— 2002.— Vol. 129.— P. 22.

70. *Burk R.D., Kelly P., Feldman J. et al.* Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factor // Sex. Transm. Dis.— 1997.— Vol. 23, N 4.— P. 333—341.

71. *Castle P.E., Schiffman M., Gravitt P.E. et al.* Comparisons of HPV DNA detection by MY09/11 PCR methods // J. Med. Virol.— 2002.— Vol. 68, N 3.— P. 417—423.

72. *Chan P.K., Chang A.R., Cheung J.L.* Determinants of cervical human papillomavirus infection: differences between high- and low-oncogenic risk types // J. Infect. Dis.— 2002.— Vol. 185, N l.— P. 28—35.

73. *Chan P.K., Chang A.R., Tarn W.H.* Prevalence and genotype distribution of cer-vical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls // J. Med.Virol.— 2002.— Vol. 67, N 4.— P. 583—588.

74. *Chardonnet Y., Bejuithvolet F., Viac J.* Squamous epithelia and human papillomavirus infection // Pathologie biologie.— 1992.— Vol. 40, N 3.— P. 247—256.

75. *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.

76. *Christen N.D., Neil D., Reed C.* Immunization with virus particles induces long-term protection of rabbits ageinst challendge with conttontial rabbit papillomavirus // J. Virol.— 1996.— Vol. 10, N 2.— P. 960—965.

77. *Coleman N., Birley H.D., Renton A.M.* Immunological events in regressing genital warts // Am. J. Clin. Pathol.— 1994.— Vol. 102, N 6.— P. 768—774.

78. *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.— Vol. 143, N 2.— P. 355—367.

79. *Dalal S., Gao Q., Androphy E., Band V.* Mutational analysis of human papillomavirus type 16 E6 demonstrates that p.53 degradation in necessary for immortalization of mammary epithelial cells // J. Virol.— 1996.— Vol. 70.— P. 683—688.

80. *Davidson J., Marty J.* Detecting premalignant cervical lesions: contribution of screening colposcopy to cytology // J. Repr. Med.— 2004.— Vol. 5.— P. 408—410.

81. *Delius Hajio, Saegling Bettina, Bergmann Krister et al.* The genomes of three of four novel HPV types, defined by differences of their L1 genes, show hight conservation of the E7 gene and the URR // J. Med. Virol.— 2000.— Vol. 82, N 2.— P. 392—398.

82. *Dillner J., Meijer C.J., von Krogh G., Horenblas S.* Epidemiology of human papillomavirus infection // Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.— 2000.— Vol. 205.— P. 194—200.

83. *Dillner L., Fredriksson A., Persson E.* Antibodies against papillomavirus antigens m cervical secretions from condyloma patients // J. Clin. Microbiol.— 1993.— Vol. 31, N 2.— P. 192—197.

84. *Dinsmore W., Jordan J. Omahony C. et al.* Recombinate human interferon-bets in the treatment of condylomata acuminate // Int. J. Std.— 1997.— Vol. 8, N 10.— P. 622—628.

85. *Dupuy C.C., Buzoni Gatel D., Touze A. et al.* Cell mediated immunity induced in mice by HPV16 L1 virus-like particles // Microbiol. Pathogenesis.— 1997.— Vol. 22, N 4.— P. 219—225.

86. *Eron L.J., Alder M., O'Rourke J. et al.* Recurents of condylomata acuminate following cryotherapy is not prevented by systemical administered interferon // Genitourin Med.— 1993.— Vol. 69.— P. 91—93.

87. *Fauquet C.M.,Maoy M.A., Maniloff J. et al.* Version 4 is based on Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses / 8th ICTV Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.— Academic Press, 2005.— 1259 p.

88. *Fox P.A., Tung M.* Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost consideration // Am. J. Clin. Dermatol.— 2005.— Vol. 6.— P. 365—381.

89. *Francenschi S., Castellsague X., Dal Maso L.* Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in women // Br. J.Cancer.— 2002.— Vol. 86, N 5.— P. 705—711.

90. *Galloway D.A.* Papillomavirus vaccines in clinical trials // Lancet. Infect. Dis.— 2004.— Vol. 3, N 8.— P. 469—475.

91. *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.— Vol. 40, N l.— P. 52—56.

92. *Gross G., Rogozinski T., Schofer H. et al.* Recombinant interferon-beta gel as adjuvant in the treatment of recurrent genital warts results of a placebo-controlled double-blind-study in 120 patient // Dermatol.— 1998.— Vol. 196, N 3.— P. 330—334.

93. *Hamidi A.E., Liu H., Zhang Y.* Archival cervical smears: a versatile resource for molecular investigations // Cytopathology.— 2002.— Vol. 13, N 5.— P. 291—299.

94. *Higgins G.D., Davy M., Roder D. et al.* Increases age and mortality associated with cervical carcinomas negative for human papillomavirus RNA // Lancet.— 1991.— Vol. 338.— P. 910—913.

95. *Horner M.* Interferon in anogenital infections with human papillomavirus // Wien. Med. Wochenschr.— 1993.— Vol. 143, N 16.— 17.— P. 464—468.

96. *Indinnimeo M., Cicchini C., Stavi A. et al.* Human papillomavirus infection and p53 nuclear overepression in anal carcinoma // J. Exp. Clin. Cancer Res.— 1999.— Vol. 18, N 1.— P. 47—52.

97. *Jenkins D.* Diagnosing human papillomaviruses: recent advances // Curr. Opin. Infect. Dis.— 2001.— Vol. 14, N l.— P. 53—62.

98. *Kjaer S.K., Engholm G., Dahl C.* Case-control study of risk factors for cervical squamous-cell neoplasia in Denmark. Role of oral contraceptive use // Cancer. Causes. Control.— 1993.— Vol. 4, N 6.— P. 513—519.

99. *Krupp P., Bohm J.* 5-Fluoruracil topical treatment of in situ vulvar cancer // Am. J. Obstet. Gynecol.— 1987.— Vol. 151, N 6.— P. 702—706.

100. *Kucera E., Sluitz G., Czervenka K.* Is high risk HPV-infection associated with cervical intraepithelium neoplasia? // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.— 2001.— Vol. l00, N l.— P. 72—76.

101. *Lacey C.J., Gross G., Barrasso R.* European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of ano-genital warts // Sex. Transm. Infect.— 2000.— Vol. 76, N 3.— P. 162—168.

102. *Larsen J., Peters K., Petersen C.S.* Interferon alpha-2b treatment of symptomatic chronic vulvodynia associated with koilocytosis // Acta. Derm.Venereol.— 2003.— Vol. 73, N 5.— P. 385—387.

103. *Lehtinen M., Hibma M.H., Stellato G.* Human T helper cell epitopes overap B cell and putative cytotoxic T cell epitopes in the E2 protein of human papillomavirus Jype 16 // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1995.— Vol. 209, N 2.— P. 541—546.

104. *Lehtinen M., Diller J.* Preventive human papillomavirus vaccination // Sex. Transm. Infect.— 2002.— Vol. 78, N 1.— P. 4—6.

105. *Lenner P., DiUner J., Wiklund F.* Serum antibody responses against human papillo-mavirus in relation to tumoil characteristics, response to treatment, and survival in carci noma of the uterine cervix // Cancer Immunol. Immunother.— 1995.— Vol. 40, N 3.— P. 201—205.

106. *Levert M., Clavel C., Graesslin O.* Human papillomavirus typing in routine cervical smears. Results from a series of 3778 patients // Gynecol. Obstet. Fertil.— 2000.— Vol. 28, N 1.— P. 722—728.

107. *Lie A.K., Skjeldestad F.E., Hagen B.* Occurrence of human papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia. A retrospective histopathological study of 317 cases treated by laser conization // APMIS.— 2005.— Vol. 103, N 10.— P. 693—698.

108. *Lipsey L.R., Northfelt D.W.* Anogenital neoplasia in patients with HIV infection // Curr. Opin. Oncol.— 2003.— Vol. 5, N 5.— P. 861—866.

109. *Madeleine M.M., Brumback B., Cushing-Haugen K.L.* Human leukocyte antigen class li and cervical cancer risk: a population-based study // J. Infect. Dis.— 2002.— Vol. 186, N 1.— P. 1565—1574.

110. *Madeleine M.M., Daling J.R., Schwartz S.M.* Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix // Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.— 2001.— Vol. 10, N 3.— P. 171—177.

111. *Mays R.M., Zimet G.D., Winston Y.* Human papillomavirus, genital warts, Pap smears, and cervical cancer: knowledge and beliefs of adolescent and adult women // Health Care Women.— 2000.— Vol. 21, N 5.— P. 361—374.

112. *Mociulschi R., Masson F.M., Brux J. et al.* Stusiu comparative asupta identificaticazii leziunilor cervical HPV-induse, realized in doua centre de depistate precoce a conserului genital // Obstet. Ginecol.— 1994.— Vol. 42, N 4.— P. 149—154.

113. *Monsonego J.* Cancer du col, progesterone et HPV // Gynecol. Obstet.— 1993.— N 283.— P. 7.

114. *Moscicki A.B., Hunter S.D., Garland S.* A simple method for the propagation of cervical lymphocytes // Clin. Diagn. Lab. Immunol.— 1995.— Vol. 2, N l.— P. 40—43.

115. *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.— Vol. 104, N 1.— P. 138—141.

116. *Muller M.* Papillomavirus capsid binding and uptake by cells from different tissue and species // J. Virol.— 1995.— N 2.— P. 948—954.

117. Munsing H. Podophyllintherapie der condyllomata acuminata. Anwendung Risiken-Alternativen // Arch. Gynec.— 1983.— Vol. 253, N 1.— P. 33—34.

118. *Nakagawa M., Stites D.P., Farhat S.* Cytotoxic T lymphocyte responses to E6 and76 E7 proteins of human papillomavirus type 16.— P. relationship to cervical intraepithelial neoplasia // J. Infect. Dis.— 1997.— Vol. 175, N 4.— P. 927—931.

119. *Nonnenmacher B., Breitenbach V., Villa L.* Genital human papillomavirus infection identification by molecular biology among asymptomatic women // Rev. Saude Publica.— 2002.— Vol. 36, N 1.— P. 95—100.

120. *Paez C.G., 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.— Vol. 170, N 2.— P. 113—121.

121. *Penna C., Fallani M., Gordigiani R.* Intralesional beta-interferon treatment of cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection // Tumori.— 2004.— Vol. 80, N 2.— P. 146—150.

122. *Perez L.A.* Genital HPV: Links to Cervical Cancer, Treatment and Prevention // Clinical. Lab. Sci.— 2001.— Vol. 14, N 3.— P. 183—186.

123. *Peyton CL., Gravitt PE., Hunt W.C. et al.* Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population // J. Infect. Dis.— 2001.— Vol. 183, N 11.— P. 1554—1564.

124. *Pollamem Raimo.* Human papillomavirus infection of the famile lower genital tract and its pathobiologic correlates // Acta Univ. Quluen.— 1996.— N 376.— P. 1—67.

125. *Popescu N.C., DiPaolo J.A.* Preferential sites for viral integration on mammalian genome // Cancer Genit. Cytogenet.— 1989.— Vol. 42.— P. 157—171.

126. *Ratnam S., Franco E.L., Ferenczy A.* Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors // Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.— 2000.— Vol. 9, N 9.— P. 945—951.

127. *Recio F.O., Sahai Srivastava B.L., 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.— Vol. 19, N 3.— P. 203—208.

128. *Rentala M.* Transmission of high-risk Human papillomavirus (HPV) between parents and infant // J. Clin. Microbiol.— 2005.— Vol. 43.— P. 376—381.

129. *Reutner K., Tyring S., Trofatter K. et al.* Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of

external genitalwarts // Antimicrob. Agents Chemother.— 1998.— Vol. 42, N 4.— P. 789—794.

130. *Robison S.W., Dietrich C.S., Person D.A.* Ethnic differences in survival among Pacific Island patients diagnosed with cervical cancer // Gynecol. Oncol.— 2002.— Vol. 84, N 2.— P. 303—308.

131. *Sano T., Oyama T., Kashiwabara K. et al.* Expression status of pl6 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions // Am. J. Pathol.— 1998.— N 153.— P. 1741—1748.

132. *Schiffman M., Castle P.* Human papillomavirus: epidemiology and public health // Arch. Pathol. Lab. Med.— 2003.— Vol. 127, N 8.— P. 930—934.

133. *Schwarts D.B., Greenberg M., Daoud Y. et al.* Genital condylomas in pregnancy: Use of trichloroacetic asid and laser therapy // Am. J. Obstet. Gynecol.— 1988.— Vol. 158, N 6.— P. 1407—1416.

134. *Sellors J.W., Jeronimo J.* Assessment of the cervix after acetic acid wash: inter-rater agreement using photographs // Obstet. Gynecol.— 2002.— Vol. 99, N 4.— P. 635—640.

135. *Serra H., Pista A., Figueiretfo P.* Cervix uteri lesions and human papilomavirus infection (HPV): detection and characterization of DNA/HPV using PCR (polymerase chain reaction // Acta. Med. Port.— 2000.— Vol. 13, N 4.— P. 181—192.

136. *Shen C.Y., Ho M.S., Chang S.F.* High rate of concurrent genital infections with human cytomegalovirus and human papillomaviruses in cervical cancer patients // J. Infect. Dis.— 1993.— Vol. 168, N 2.— P. 449—452.

137. *Sherman M.E., Schiffman M., Cox J.T.* Effects of age and human flapilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical SquStAous Cells of Undetermined Significance / Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) // J. Natl. Cancer. Inst.— 2002.— Vol. 94, N 2.— P. 102—107.

138. *Shilitoe E., May M., Patel V. et al.* Genome-wide analysis of oral cancer-early result from the Cancer Genome Anatomy Project // Org. Oncology.— 2000.— Vol. 36, N 1.— P. 8—16.

139. *Smith Y.R., Haeftier H.K., Lieberman R.W., Quint EH.* Comparison of microscopic lation and human papillomavirus DNA subtyping in vulvar lesions of premenarchal girls // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.— 2001.— Vol. 14, N 2.— P. 81—84.

140. *Stadler R.* Interferon in dermatology // Dermatologic therapy.— 1998.— Vol. 16, N 2.— P. 377—397.

141. *Stanley M.A.* Human papillomavirus and cervical carcinogenesis // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.— 2001.— Vol. 15, N 5.— P. 663—676.

142. *Steller M.A., Schiller J.T.* Human papillomavirus immunology and vaccine prospects // J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.— 1996.— Vol. 21.— P. 145—148.

143. *Stockfleth E., Rowert J., Arndt R. et al.* Detection of human papillomavirus and response to topical 5 % imuguimod in case of stucco keratosis // Br. J. Dermatol.— 2000.— Vol. 143.— P. 846—850.

144. *Tong D., Kucera E., Stimptl M.* Detection of p53 polimorphism at codom 72 by PCR and allele-specific oligonucleotide hybridization on microtiter plates // Clinical Hemistry.— 2000.— Vol. 46, N 1.— P. 124—126.

145. *Turnbull J., Husak R., Treudler R. et al.* Regression of multiple viral warts in human immunodeficiency virus-infected patient treated by triple antiretroviral therapy // Br. J. Dermatol.— 2002.— Vol. 146, N 2.— P. 330.

146. *Varsani A., Williamson A., de Villiers D. et al.* Chgimeric human papillomavirus type 16 neutrolizing epitope for the L2 minor capsid protein of HPV-6 and HPV-166 // J. Virol.— 2003.— Vol. 77, N 15.— P. 8386—8393.

147. *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.— Vol. 43, N 2.— P. 201—207.

148. *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.— 2005.— Suppl. l.— P. 121—124.

149. *Villiers E.M., Fauquet C, Broker TR. et al.* Classification of papillomaviruses // Virology.— 2004.— Vol. 324, N 1.— P. 17—27.

150. *Walboomers J.M., Meijer C.J., Steenbergen R.D.* Human papillomavirus and the development of cervical cancer: concept of carcinogenesis // Ned. Tijdschr. Geneeskd.— 2000.— Vol. 144, N 35.— P. 1671—1674.

151. *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.— Vol. 16, N 2.— P. 122—125.

152. *Wentzensen N., Ridder R., Klaes R. et al.* Characterization of viral-cellular fusion transcripts in a large series of HPV16 and 18 positive anogenital lesions // Oncogene.— 2002.— Vol. 21, N 3.— P. 419—426.

153. *Wick M.J.* Diagnosis of human papillomavirus gynecologic infections // Clin. Lab. Med.— 2000.— Vol. 20, N 2.— P. 271—287.

154. *Womack S.D., Chizenjc Z., Blymenthal P. et al.* Evaluation of human papillomavirus assay in cervical screening in Zimbabwe // Br. J. Obstet Gynecol.— 2000.— Vol. 107, N 1.— P. 33—38.

155. *Woodman C.B., Collins S., Winter H. et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study // Lancet.— 2001.— Vol. 357, N 9271.— P. 1831—1836.

156. *Woodworth C.D., Mc.Mullin E., Iglesias M. Plowman G.D.* 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. USA.— 1995.— Vol. 92, N 7.— P. 2840—2844.

157. *Wright T.C, Lorincz A., Ferris D.G.* Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears // Am. J. Obstet. Gynecol.— 1998.— Vol. 178, N 5.— P. 962—966.

158. *Wu R., Sun S., Steinberg B.M.* Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium // Molecular Medicine.— 2003.— Vol. 9, N 3/4.— P. 77—84.

ГЕНИТАЛЬНАЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ РЕШЕНИЯ

Р.Л. Степаненко

В статье представлены современные литературные данные о значительной распространенности генитальной папилломавирусной инфекции (ПВИ) среди населения разных возрастных категорий различных стран. У лиц, инфицированных отдельными типами вируса папилломы человека (ВПЧ), существенно возрастает риск развития злокачественной генитальной патологии. Детально описаны особенности биологии семейства ВПЧ, а также патогенетические аспекты генитальной ПВИ. Рассмотрены особенности форм течения и клинических проявлений генитальной ПВИ. Приведен анализ эффективности существующих методов диагностики и лечения генитальной ПВИ.

GENITAL PAPILLOMAVIRUS INFECTION: CURRENT STATE OF PROBLEM AND PROSPECTS OF ITS SOLUTION

R.L. Stepanenko

Modern literary data of the prevalence of genital papillomavirus infection (HPVI) among the population of the different age group and different countries presented in this article. Emphasize, that people, infected by some types of papillomavirus (HPV) have height risk of transformation to genital cancer. Biology and pathogenetic aspects of the genital papillomavirus infection (HPVI) are elaborated. Peculiarities of the clinical course of the genital papillomavirus infection (HPVI) are elaborated. Analysis of the efficiency of the existing methods of the HPVI diagnostics and treatment is carried out. Series of scientific and practical aims discussed.