

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Вестник

Ежеквартальное
издание

№ 2
2022

ФЕРОНА



*Папилломавирусная инфекция:
возможности применения интерферонов
в профилактике и лечении*



ООО «ФЕРОН», российская фармацевтическая компания полного цикла:

разработка, производство, продвижение противовирусных иммуномодулирующих препаратов ВИФЕРОН®.



Производственные площадки, расположенные в Москве и Лобне,

оснащены новейшим оборудованием, выпускают продукцию в соответствии с международными стандартами качества GMP.

Лабораторный комплекс контроля качества

проводит контроль всех поступающих партий сырья, материалов и выпускаемой готовой продукции более чем по 250 показателям.



Для медицинских работников и фармацевтов.

P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01



Ферон

| +7 (495) 646-12-19

| viferon.ru



Уважаемые коллеги!

Новый номер нашего журнала посвящен терапии заболеваний, которые вызывает вирус папилломы человека (ВПЧ). Некоторые типы этого вируса опасны тяжелыми последствиями, среди которых – рак шейки матки (РШМ), одно из наиболее частых онкологических заболеваний у женщин. Эта проблема имеет важное значение и мировой масштаб – научное открытие роли ВПЧ в развитии РШМ было удостоено в 2008 году Нобелевской премии. Дальнейшие исследования подтвердили, что 99% случаев этого злокачественного новообразования возникают в связи с инфицированием папилломавирусом.

Лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний – сложный и длительный процесс, в котором важную роль играет подбор эффективной и бережной терапевтической тактики,

позволяющей сохранить женское здоровье, особенно тогда, когда заболевание протекает в период беременности.

В этом номере мы предлагаем вам познакомиться с практическими результатами исследований ведущих российских специалистов, современными методами терапии ВПЧ-ассоциированных патологий, возможностями и преимуществами препаратов интерферона в профилактике и лечении папилломавирусной инфекции. Данные клинических исследований подтверждают, что применение интерферона в свечах и местных формах совместно со стандартной этиотропной терапией позволяет добиться таких важных эффектов, как сдерживание развития папилломавирусной инфекции без деструктивного лечения, а также оказать защитное влияние на фетоплацентарную систему и предотвратить инфицирование плаценты и ребенка.

В рубрике «Между коллегами» мы публикуем интервью с заместителем директора по научной работе ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» доктором медицинских наук, профессором РАН Ниной Викторовной Зароченцевой, которая поделилась современными подходами к лечению цервикальной интраэпителиальной неоплазии у беременных женщин.

В этом году исполнилось 130 лет с даты, которую в мировом научном сообществе принято считать датой открытия вирусов и зарождения вирусологии как науки. Не случайно героем рубрики «Персона» стал родоначальник этого направления Дмитрий Иосифович Ивановский, исследования которого позволили установить инфекционную природу многих заболеваний и дали импульс развитию микробиологии и новым направлениям медицины.

Надеюсь, что материалы этого номера будут полезны в вашей ежедневной клинической практике!

С уважением,
главный редактор журнала «Вестник Ферона»,
научный руководитель компании «Ферон»
доктор биологических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ **В.В. Малиновская**



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

В.В. Малиновская, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, дважды лауреат Премии Правительства РФ, почетный доктор ДНКЦИБ ФМБФ России, заведующая лабораторией онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ

Г.А. Гилезов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ

И.Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ

М.В. Дегтярева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

О.В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета

Л.Н. Мазанкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ

Г.А. Самсыгина, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, председатель редакционного совета журнала «Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского»

Х.С. Ибишев, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73
Тел.: 8 (499) 193-07-03, e-mail: info@viferon.ru
сайт: <http://www.viferon.ru>

Издатель: ООО «Медиа-Сервис»,
111116, г. Москва, ул. Энергетическая, дом 16,
корпус 2, этаж 1, пом. 67, комн. 1.
Тел.: +7 (495) 988-18-06 | vashagazeta.com
E-mail: ask@vashagazeta.com

Фото: Shutterstock/FOTODOM
Обложки: 1 - klyaksun/Shutterstock/FOTODOM,
xrender/Shutterstock/FOTODOM; 3 - Evgeny
Atamanenko/Shutterstock/FOTODOM
Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-40988 от 16 июля 2010 г.

Тираж: 3000 экз.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Отпечатано в типографии: ООО «Юнион Принт», 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2

Аудитория: 18+

ACTUALIZATIO / Актуально

Вирус папилломы человека: факты и цифры.....3
Human papillomavirus: facts and figures

CONSILIUM / Консилиум

Аногенитальные бородавки: современный взгляд на проблему.....6
Г.Р. Байрамова, И.И. Баранов,
Д.А. Добровольская, В.А. Пронина,
А.О. Андреев, В.В. Малиновская, А.Н. Шувалов.....6

Anogenital Warts: A Modern view on the Problem/

G.R. Bayramova, I.I. Baranov, D.A. Dobrovolskaya,
V.A. Pronina, A.O. Andreev, V.V. Malinovskaya, A.N. Shuvalov

Опыт применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами у пациентов с положительными результатами скрининга ВПЧ.....16
Д.Г. Ким, А.А. Халдин.....16

Experience of recombinant interferon alpha-2b and antioxidants usage in patients with positive HPV screening results/

D.G. Kim, A.A. Khalidin

Комплексное применение препаратов интерферона альфа-2b у пациенток с ВПЧ-инфекцией в сочетании с квадριвалентной вакциной против повторного инфицирования.....24
Н.В. Зароченцева, Ю.М. Белая.....24

Complex use of alpha-2b interferon medications in patients with HPV infection in combination with a quadrivalent vaccine against re-infection/

N.V. Zarochentseva, J.M. Belaiya

INTER COLLEGAS / Между коллегами

Не навреди: современные принципы лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии во время беременности.....34
Интервью с Ниной Викторовной Зароченцевой.....34

Do no harm: modern principles of cervical intraepithelial neoplasia treatment during pregnancy/

Interview with N.V. Zarochentseva

ACTUALIZATIO / Актуально

Чем грозит папилломавирусная инфекция во время беременности?.....39
What is the threat of human papillomavirus infection during pregnancy?

PERSONA / Персона

Д.И. Ивановский: родоначальник новой науки – вирусологии.....40
D.I. Ivanovsky: The founder of a new science - virology

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА: факты и цифры

ВПЧ передается половым или контактным путем, а вирус может распространяться даже при отсутствии клинических проявлений

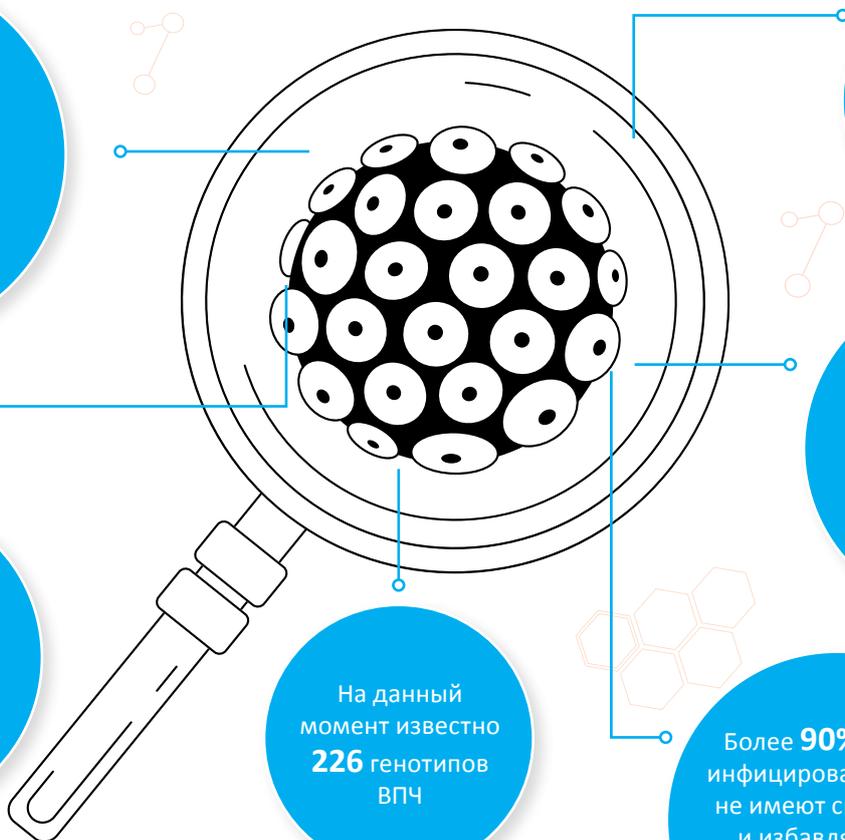
Более **30%** женского населения России инфицировано ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР)

По данным ВОЗ, на сегодняшний день ВПЧ инфицировано не менее **660** млн населения. Это **12%** населения планеты

Большинство людей инфицируются ВПЧ вскоре после того, как начинают вести половую жизнь

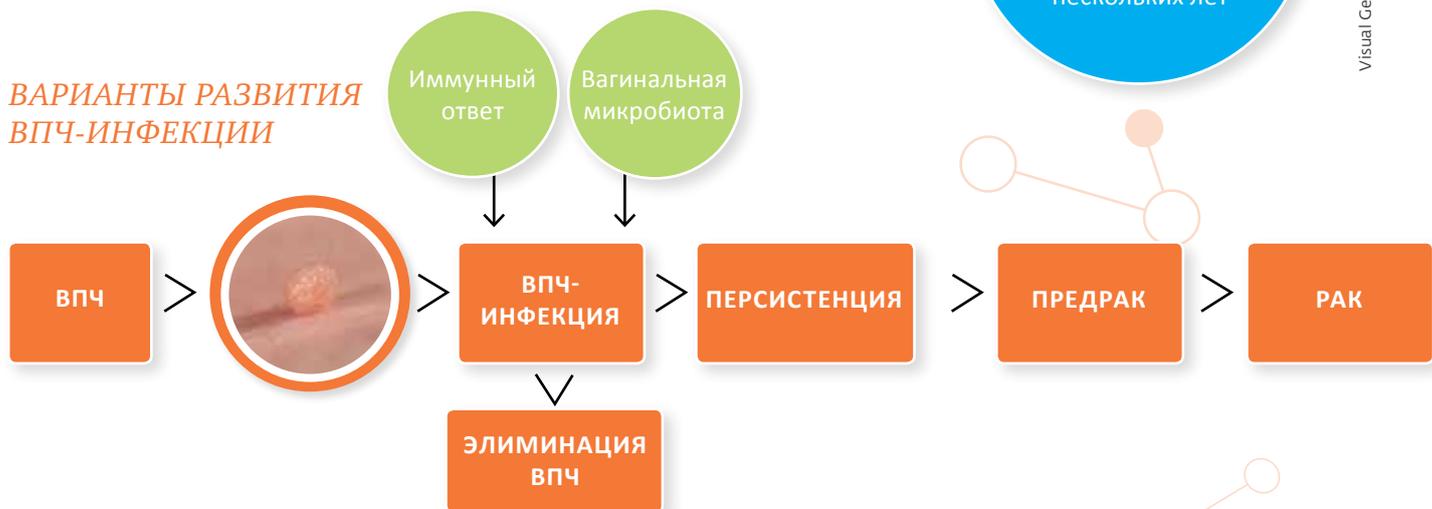
На данный момент известно **226** генотипов ВПЧ

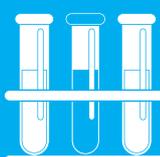
Более **90%** людей, инфицированных ВПЧ, не имеют симптомов и избавляются от вируса в течение нескольких лет



Visual Generation/Shutterstock/FOTODOM

ВАРИАНТЫ РАЗВИТИЯ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ




 ВПЧ ускользает от иммунных механизмов организма благодаря следующим свойствам:

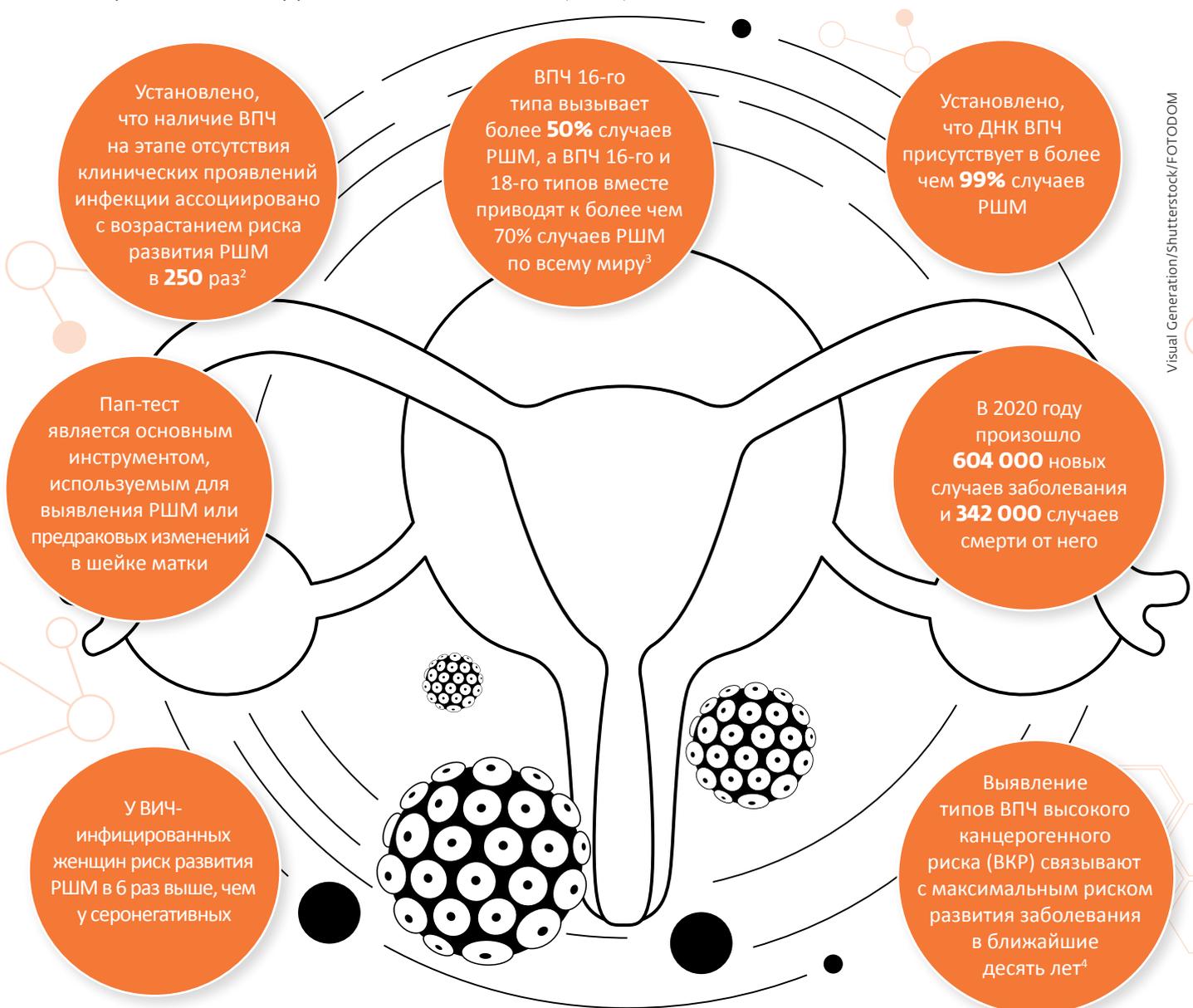
- репликационный цикл ограничен эпителием;
- нет виремии;
- нет цитолиза;

- нет воспаления;
- местная иммуносупрессия за счет действия вирусных белков.



ОНКОГЕННЫЙ РИСК ВПЧ. Рак шейки матки

В РФ РШМ является распространенным заболеванием. Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в 2017 году составил 15,8 случая на 100 тыс. женщин, что существенно превышает соответствующие показатели в развитых странах – около 5,0 на 100 тыс. женщин (в Финляндии – 3,7) и даже по сравнению с развивающимися странами – 8,0. Удельный вес больных с РШМ, выявленных активно, от количества пациенток с впервые установленным диагнозом составляет 41,8%, и у каждой третьей женщины (32,6%) опухоль диагностируется на поздних стадиях (III–IV).¹



Visual Generation/Shutterstock/FOTODOM

1. Каприн А.Д., 2019.

2. Аминодова И.П. и др., 2015; Дубровина С.О., 2015; Кузнецова Л.Э., 2016; Fernandez de Casadevante V, et al., 2015; Crossley B, et al., 2017.

3. Wang X, et al., 2018.

4. Клинышкова Т.В. и др., 2015; Rogovskaya S.I. и др., 2016; Crossley B, et al., 2017.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВПЧ	ТИПЫ ВПЧ
КОЖНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ	
Подошвенные бородавки	1, 2, 4
Обычные бородавки	2, 4, 26, 27, 29, 57
Плоские бородавки	3, 10, 28, 49
Бородавки Бютчера	7
Бородавчатая эпидермодисплазия	5, 8, 9, 10, 12, 15, 19, 36
Небородавчатые кожные поражения	37, 38
ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ГЕНИТАЛИЙ	
<i>Condylomata accuminata</i>	6, 11, 42, 43, 44, 54
Некондилломатозные поражения	43, 51, 52, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 64, 67, 68, 69, 70
Карцинома	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66, 68
ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК НЕ ГЕНИТАЛИЙ	
Папиллома гортани	6, 11, 30
Карцинома шеи, языка	2, 6, 11, 16, 18, 30

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВПЧ

- Экономически эффективным методом профилактики рака шейки матки является вакцинация против ВПЧ в сочетании со скринингом и лечением предраковых поражений.
- Вакцина против ВПЧ может помочь защитить от рака ротоглотки (горла), который чаще встречается у мужчин.
- Вакцины против ВПЧ не лечат ВПЧ-инфекцию, и в настоящее время нет специфического лекарственного средства от ВПЧ-инфекции.
- Вакцинированные женщины должны продолжать регулярно проходить плановые скрининги Папаниколау, потому что вакцина не защищает от всех типов ВПЧ.
- Лица, инфицированные ВПЧ, все равно должны пройти вакцинацию, поскольку вакцина может защитить от дополнительных штаммов ВПЧ; однако для получения максимальной пользы вакцинация должна проводиться до того, как человек станет сексуально активным и подвергнется воздействию вируса.

Комплексная борьба с РШМ включает первичную профилактику (вакцинацию против ВПЧ), вторичную профилактику (скрининг и лечение предраковых поражений), третичную профилактику (диагностику и лечение инвазивного рака шейки матки) и паллиативную помощь

ВПЧ может вызывать рак полового члена, анального отверстия, полости рта и горла

Рак шейки матки можно вылечить, если диагностировать его на ранней стадии и незамедлительно начать лечение

90% новых случаев заболевания и смерти от РШМ в 2020 году имело место в странах с низким и средним уровнем дохода

Рост ВПЧ-ассоциированных заболеваний в период пандемии COVID-19 связан со следующими факторами:

- снижение иммунитета в период пандемии;
- ограничение или прекращение программ скрининга и вакцинации.



Аногенитальные бородавки: современный взгляд на проблему

Г.Р. БАЙРАМОВА, д. м. н., профессор, заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ

И.И. БАРАНОВ, д. м. н., профессор, заведующий организационно-методическим отделом Службы научно-организационного обеспечения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ

Д.А. ДОБРОВОЛЬСКАЯ, врач акушер-гинеколог, аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ

В.А. ПРОНИНА, клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ

А.О. АНДРЕЕВ, клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ

В.В. МАЛИНОВСКАЯ, д. б. н., профессор, руководитель лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава РФ

А.Н. ШУВАЛОВ, к. м. н., младший научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава РФ

ЦЕЛЬ ОБЗОРА: расширить представления о возможностях комплексной персонифицированной терапии аногенитальных бородавок (АБ).

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ. Вирус папилломы человека (ВПЧ) – широко распространенная вирусная инфекция, приводящая к развитию предрака и рака органов репродуктивной системы. ВПЧ низкого онкогенного риска способен клинически проявляться аногенитальными бородавками, терапия которых, несмотря на доброкачественное течение процесса, должна быть многокомпонентна, комплексна и индивидуализированна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Многочисленные исследования доказали высокую клиническую эффективность и безопасность отечественного препарата ВИФЕРОН®, который активно применяют в самых различных областях медицины, в том числе в акушерстве и гинекологии. В настоящее время консервативная тактика в сочетании с другими хирургическими и нехирургическими методами является основополагающей для лечения пациентов с АБ.

Ключевые слова: аногенитальные бородавки, вирус папилломы человека, ВПЧ, остроконечные кондиломы вульвы, рак шейки матки.

Впервые эта статья была опубликована в журнале «Доктор.Ру».

Библиографическая ссылка: Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Добровольская Д.А., Пронина В.А., Андреев А.О., Малиновская В.В., Шувалов А.Н. // Аногенитальные бородавки: современный взгляд на проблему. // Доктор.Ру. – 2021. – 20 (8). – 28–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-28-35

В настоящее время вирус папилломы человека (ВПЧ) и ассоциированные с ним заболевания занимают лидирующие позиции в структуре гинекологической заболеваемости. Ежегодно ВПЧ инфицируются более 14 млн человек повсеместно, при этом около 80% приходится на сексуально активное население планеты [1]. Вирус обладает тропностью к эпителиоцитам человека вне зависимости от их локализации, проникает в ткань через микроскопические трещины и дости-

гает базального слоя эпителия кожи и слизистых оболочек, внедряясь в высокопролиферирующие стволовые клетки [29].

Одним из наиболее частых проявлений папилломавирусной инфекции (ПВИ) являются аногенитальные бородавки (АБ). АБ – это заболевание, обусловленное ВПЧ, передаваемое преимущественно половым путем, характеризующееся появлением экзофитных и эндофитных разрас-

таний на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки и перианальной области [4].

По данным Европейских рекомендаций по лечению АБ, ежегодно регистрируется 0,13–0,16% новых случаев заболевания [5]. Результаты масштабного систематического обзора С.С. Loraschuk и соавт. 2013 года продемонстрировали, что АБ встречаются по крайней мере у 1% населения планеты в возрасте от 15 до 49 лет [3, 30]. Наиболее часто АБ регистрируются у женщин 20–40 лет, при этом клинические проявления ПВИ наблюдаются у 14,6–64,2% инфицированных женщин¹ [4, 5].

По данным Российских клинических рекомендаций, заболеваемость АБ среди людей в возрасте 15–17 лет составляет 21,1 случая на 100 тыс. человек и 22,8 случая среди людей старше 18 лет². Вместе с тем данные международных и российских эпидемиологических исследований не отражают истинного уровня распространенности АБ ввиду недостаточной диагностики и регистрации новых случаев заболевания.

На сегодняшний день полностью секвенированы и описаны более 220 типов ВПЧ, которые поражают разные локусы эпителиальных клеток³. Известно, что в соответствии с потенциалом к канцерогенезу **ВПЧ подразделяют на высоко- и низкоонкогенные типы, при этом в 90% случаев АБ ассоциированы с ВПЧ низкого онкогенного риска, в частности с 6-м или 11-м типами** (см. таблицу) [6]. Следует отметить, что **в 10% случаев АБ могут быть ассоциированы с ВПЧ высокого онкогенного риска⁴** [3, 7]. Важно отметить, что ВПЧ может поражать не только урогенитальный тракт, но и быть причиной развития заболеваний гортани, ротовой полости, конъюнктивы и других органов и систем организма (см. таблицу).

В настоящее время среди исследователей сложилось единое мнение, что высокоонкогенным типам ВПЧ присущи свойства, которые не встречаются у ВПЧ низкого канцерогенного риска. Главным отличительным признаком в механизме развития канцерогенного потенциала разных типов ВПЧ считаются функциональные возможности онкобелков ВПЧ: Е5, Е6 и Е7. Известно, что высокоонкогенные типы ВПЧ экспрессируют поздние белки Е6 и Е7 с одного промоторного



Peakstock/Shutterstock/FOTODOM

участка; низкоонкогенные типы ВПЧ экспрессируют эти же белки, но с разных участков промотора [2]. Поэтому определение роли вирусных белков в жизненном цикле ВПЧ представляет огромный научный интерес, который влияет на подходы к диагностике и лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Многие зарубежные исследователи сходятся во мнении, что период между инфицированием ВПЧ и развитием клинических проявлений ПВИ варьирует: в среднем 2,9 месяца у женщин и 11,0 месяцев у мужчин [5]. **Среднее время между инфицированием ВПЧ и развитием АБ составляет 11–12 и 5–6 месяцев у мужчин и женщин соответственно⁵**. Вместе с тем, по данным ряда авторов, инкубационный период АБ для обоих полов составляет около 6–10 месяцев (максимально – до 18 месяцев) [1, 8].

Пациенты предъявляют жалобы на наличие образований в области наружных половых органов и расценивают их как косметическую проблему, снижающую качество их жизни⁶ [9]. Наиболее частыми проявлениями АБ являются боль, зуд, неприятные ощущения в области вульвы и вла-

1. Клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки». 2020. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Российская ассоциация колопроктологов. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1

2, 3, 4, 5, 6. Там же.



Клинические проявления заболевания	Наиболее часто ассоциированные типы вируса папилломы человека
Патологические изменения кожи	
Простая бородавка	2, 4, 57
Плоская бородавка	3, 10 (26–29, 41)
Подошвенная бородавка	1, 2, 4
Бородавчатая эпидермодисплазия	3, 5, 8, 9, 10, 14, 17, 20–25
Патологические изменения на слизистых оболочках	
Аногенитальные бородавки	6, 11 (40, 42–44, 54, 61, 72, 81, 89)
Предраковые и злокачественные аногенитальные поражения	18, 16, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Патологические изменения ротовой полости	2, 6, 7, 11, 16, 18, 32, 57, 6, 11
Папиллома ротовой полости	13, 32
Очаговая гиперплазия	16 (18)
Рак ротоглотки	
Патологические изменения гортани	6, 11
Патологические изменения конъюнктивы	11

Таблица. Клинические проявления заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека

галища, снижение либидо, а также тревога и депрессия, психоэмоциональные переживания, боязнь инфицировать полового партнера. В ряде случаев пациентки не предъявляют жалоб, и выявление АБ представляется возможным при тщательном клиническом осмотре и кольпо-, вагино- и вульвоскопии.

На сегодняшний день отсутствует общепринятая унифицированная классификация АБ. Выделяют различные клинические формы заболеваний, ассоциированных с ПВИ, которые проявляются на коже и слизистых оболочках: остроконечные кондиломы, бородавки в виде папул, поражения в виде пятен, бовеноидный папулез и болезнь Боуэна, гигантская кондилома Бушке – Левенштейна [4]. По данным ряда авторов, наиболее распространенными считаются поверхностные папулезные очаговые поражения, которые могут быть плоскими или на широком основании («на ножке»), одиночными или множественными. Следует отметить, что нередко множественные АБ сливаются и образуют крупные бляшки, диагностируемые чаще при иммунодефицитных состояниях или при отсутствии правильного лечения. Гигантские кондиломы чаще характеризуются

доброкачественным характером течения. Вместе с тем клиницист должен обладать онкологической настороженностью ввиду потенциально возможной злокачественной трансформации.

Как правило, клинический диагноз АБ не вызывает сомнений и не требует гистологического подтверждения [10]. Если поставить диагноз на основании визуального осмотра затруднительно, то при наличии пигментированных образований, некротических изменений в области вульвы, рецидивирующего течения АБ и отсутствия эффекта терапии целесообразно провести прицельную биопсию измененного участка с дальнейшим гистологическим исследованием полученного материала⁷ [5]. При обнаружении гигантских кондилом Бушке – Левенштейна биопсия является обязательной для исключения инвазивного процесса [11, 12]. Так, исследование P. Kumar и соавт. 2017 года продемонстрировало, что клиническая картина АБ в ряде случаев симулирует злокачественный процесс по внешним признакам [13]. Вместе с тем результаты данного исследования не показали статистически значимых различий между частотой возникновения диспластических изменений вульвы и повышением уровня

7. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention. 2019. URL: <https://www.cdc.gov/nchhstp/default.htm>

экспрессии маркера клеточной пролиферации p53 у пациентов с АБ [13].

В Российской Федерации диагностика АБ основывается на двух методах: визуальной оценке аногенитальной области при расширенной вульво-, вагино-, аноскопии и ВПЧ-тестировании методом ПЦР⁸. Данный молекулярно-генетический способ верификации ВПЧ является наиболее чувствительным и специфичным, что позволяет определить не только тип вируса, но и степень вирусной нагрузки, а также диагностировать и прогнозировать течение заболевания. В клинической практике широко используется ВПЧ-тестирование «Квант-21». Данная тест-система оценивает количество ДНК-копий ВПЧ на 105 эпителиоцитов и является маркером персистирующей ВПЧ-инфекции при уровне ДНК-копий вируса от 103 до 105. Следует отметить, что 105 ДНК-копий вируса и более может трактоваться как высокий риск прогрессии заболевания [14, 44].

Нередко АБ сочетаются с другими инфекционными заболеваниями урогенитального тракта. В этих ситуациях целесообразно применять дополнительные методы обследования с включением:

- микробиологического исследования содержимого влагалища и цервикального канала;
- бактериологического исследования микрофлоры влагалища;
- обследования на инфекции, передающиеся половым путем [15].

Следует отметить, что в ряде случаев целесообразна аноскопия при локализации АБ в области ануса [5].

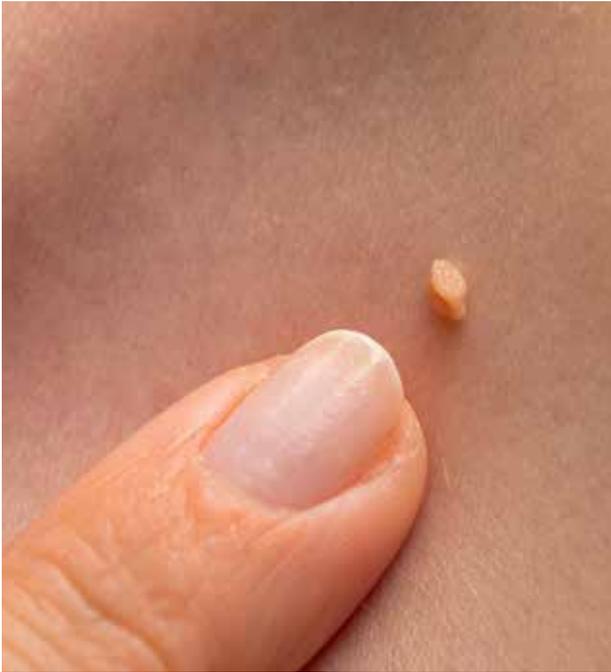
Исследования ряда авторов показали, что у каждой третьей пациентки АБ сочетаются с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) [3, 16]. Так, в исследовании M. Blomberg и соавт. 2019 года показано, что у женщин с АБ риск развития CIN2+ статистически значимо выше, чем у женщин без АБ (отношение рисков: 2,43; 95%-ный ДИ: 2,30–2,56). Из 918 609 женщин, включенных в исследование, у 32 218 (3,5%) были диагностированы АБ. Анализ полученных результатов свидетельствует, что CIN2+ обнаруживался в 3 раза чаще у пациенток с АБ, чем у женщин без них, что составило 926 и 358 случаев на 100 тыс.

В 10% случаев аногенитальные бородавки могут быть ассоциированы с ВПЧ высокого онкогенного риска

человек соответственно. В исследовании также было показано, что более высокий риск развития CIN наблюдался у пациенток с резистентностью к лечению АБ (отношение рисков: 1,20; 95%-ный ДИ: 1,01–1,43). При этом среди пациенток с АБ в 20% случаев диагноз CIN2+ был поставлен в течение первого года наблюдения, в 14% – через 1–2 года, в 13% – через 2–3 года, в 12% – через 3–4 года и в 40% случаев – более чем через 4 года после постановки диагноза АБ [18]. Авторы приходят к выводу, что необходимо тщательно наблюдать группу пациентов с выявленными АБ не менее 4 лет.

Результаты вышеупомянутого датского исследования основываются на более ранних работах, D.L.M. Monteiro и соавт. 2013 года и L. Тао и соавт. 2014 года, которые продемонстрировали, что у женщин с АБ в 4 раза выше риск развития CIN в течение первых 2 лет после постановки диагноза АБ [18, 19]. Крупномасштабное клиническое исследование, проведенное на базе Пекинского университета, также подтвердило, что АБ являются серьезным фактором риска развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений тяжелой степени (CIN2+) [19, 20]. Особую трудность представляет ведение пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL), которые включают в себя сочетанные субклинические формы ПВИ, АБ и CIN I. Необходимость их деструктивного лечения дискуссионна, так как без полного гистологического исследования всего аномального эпителия невозможно исключить поражение более тяжелой степени [21]. Исходя из всего вышеизложенного, тщательный динамический контроль состояния шейки матки,

8. Клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки». 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1



включая жидкостную цитологию, ВПЧ-тестирование и расширенную кольпоскопию, необходимо проводить всем пациенткам с АБ⁹.

За последние несколько лет парадигма лечения АБ претерпела ряд изменений. **Главной целью современного подхода к терапии АБ является не только устранение клинических проявлений заболевания, но и профилактика рецидивов АБ.** Оптимального лечения АБ до сих пор не существует. Выбор терапии АБ должен базироваться на данных доказательной медицины. Эффективное лечение зависит от понимания основного процесса заболевания и возможных вариантов терапии в каждом конкретном случае [22, 23]. По данным Американских рекомендаций 2019 года, выбор оптимального лечения зависит от локализации, размеров и данных морфологического исследования АБ¹⁰. В клинической практике наиболее широко применяют физические методы деструкции АБ, к которым относятся электрокоагуляция, криодеструкция, лазерное и радиохирургическое лечение. Хирургический метод терапии АБ является наиболее эффективным, однако частота рецидивов после хирургического лечения составляет около 20–30% [5, 10, 24]. Кроме того, деструктивные методы лечения АБ воздействуют только на участок эпителия, где есть клиническая манифестация ПВИ, а окружающие этот участок ткани продолжают оставаться резервуаром ВПЧ в латент-

ном или субклиническом состоянии, что, в свою очередь, приводит к развитию рецидива АБ [25].

Методы диагностики и лечения АБ были унифицированы в международных клинических рекомендациях 2019 года, разработанных группой экспертов [10]. Консервативные методы как один из возможных вариантов терапии АБ включают цитотоксические (5-фторурацил или подофиллин) и иммуномодулирующие препараты, а также концентрированные соли и кислоты (уксусную и азотную). Эти препараты применяют длительно и многократно, что вызывает местные воспалительные реакции: эритему, эрозии и даже язвенные дефекты слизистой вульвы и перианальной области. Эти побочные реакции могут стать серьезным основанием для того, чтобы ограничить использование некоторых терапевтических средств. Американское общество косметологов и дерматовенерологов рекомендует оценивать эффективность лечения АБ по основным критериям: регресс и частота рецидивов АБ¹¹. В этой связи выбор метода терапии должен основываться на данных анамнеза, клинической картины заболевания и данных лабораторных методов обследования. Необходима дальнейшая оценка методов лечения, учитывая ограниченную эффективность большинства методов и частоту возникновения рецидивов АБ. Ни один из известных методов лечения АБ не обеспечивает предсказуемое, полноценное удаление АБ с низким процентом рецидивов [26].

Известно, что оптимальным методом лечения АБ является комбинированная терапия, основанная на сочетании деструкции видимых поражений и активаторов противовирусного иммунитета (интерферонов, ИФН), поскольку они обладают высокой эффективностью и снижают частоту возникновения рецидивов [27]. Так, по данным М.А. Гомберга и соавт. 2008 года, иммуномодулирующие препараты могут быть рекомендованы при рецидивирующем течении АБ, в случаях локализации процесса, вызванного ВПЧ как высокого, так и низкоонкогенного риска [27].

Сочетанное использование деструктивных методов лечения АБ и препаратов с иммуномодулирующим действием позволяет повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов заболевания. Так, по данным Европейских клинических рекомендаций и систематических обзоров, использование ИФН в сочетании с хирургическими методами лечения АБ приводит к снижению рецидивов заболевания [28]. В систе-

9. Клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки». 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1

10. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. 2019. URL: <https://www.cdc.gov/nchhstp/default.htm>

11. Там же

матическом обзоре М.Е. Muse и соавт. 2020 года **сравнительный анализ эффективности и безопасности лечения АБ показал, что цитотоксические и иммуномодулирующие местные препараты имели равную или более высокую эффективность (66–94%) по сравнению с хирургическими методами лечения и концентрированными солями и кислотами** [29].

Иммунный статус пациента имеет решающее значение при развитии АБ. Следует отметить, что, по данным литературы, **самоизлечение при АБ наблюдается в 40–60% случаев в течение 9–12 месяцев благодаря механизмам врожденного иммунного ответа** [30]. В крупномасштабном систематическом обзоре М. Costa-Silva и соавт. 2017 года показано, что целесообразно проводить терапию АБ в течение первых 2 лет при отсутствии регресса заболевания [6]. Однако данные выводы не распространяются на группы пациентов с ослабленным иммунитетом и иммунодефицитными состояниями [31].

Взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитетов является важным фактором иммунной защиты. В свою очередь, врожденный иммунитет не имеет специфической памяти, но активирует необходимый иммунный ответ со стороны цитотоксических клеток [32]. Таким образом, при повреждении клетки вирусом включается механизм врожденного иммунного ответа и активируются сенсорные механизмы (Toll-подобные рецепторы и цитозольные рецепторы), вызывающие воспалительный ответ [33]. ВПЧ влияет на межклеточное взаимодействие и, как следствие, приводит к изменению синтеза регуляторных белков иммунной системы – цитокинов [32]. В свою очередь, вышеописанное изменение нарушает врожденную иммунную защиту и дезактивирует клетки местной паренхимы и фагоцитов, которые синтезируют цитокины и другие протективные элементы, привлекающие еще больше клеток-эффекторов к месту воспаления. В этой связи формируется порочный круг нарушения регуляторных механизмов, что приводит к дезадаптации иммунного ответа [34].

В настоящее время проведены многочисленные исследования с целью изучения местных и системных ИФН для лечения АБ [35–37]. По данным Европейских клинических рекомендаций, системный ИФН не продемонстрировал значительного клинического эффекта по сравнению с его локальным использованием в лечении АБ [5]. Проведенный метаанализ эффективности локального ИФН показал более высокий процент достижения клинического эффекта по сравнению с группой плацебо. В систематиче-

Использование деструктивных методов лечения АБ и препаратов с иммуномодулирующим и противовирусным действием позволяет повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов заболевания

ском обзоре J. Yang и соавт. 2018 года было выдвинуто предположение, что иммуномодулирующую терапию препаратами **ИФН следует рассматривать в качестве основного метода комплексной терапии в случае неэффективности других методов лечения** [31]. По данным мировой и отечественной литературы, иммуномодулирующая терапия является эффективным методом лечения и может применяться в качестве моно- и комбинированной терапии АБ [38]. Следует дифференцированно подходить к тактике ведения пациентов с АБ в зависимости от количества выявленных АБ: пациенткам с 1–5 бородавками рекомендовано первоначальное применение хирургических методов с последующей иммунотерапией. Вместе с тем пациенткам с 5 и более АБ рекомендована иммунотерапия в течение первых 2 месяцев с последующим хирургическим воздействием и повторным 2-месячным курсом иммуномодуляторов [10].

В последние годы в России появилось целое поколение иммуномодуляторов, способных оказывать воздействие на иммунную систему¹².

12. Клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки». 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1



Уже через месяц от начала лечения у 63,3% пациенток наблюдалось отсутствие остроконечных кондилом

Известно, что широко используемые для лечения различных гинекологических заболеваний три типа человеческого ИФН обладают иммуностимулирующими, противовирусными и антипролиферативными свойствами¹³ [17, 23, 39].

В организме человека ИФН – это эндогенные цитокины, продуцируемые Т-клетками, фибробластами и другими клетками в ответ на вирусную инфекцию и прочие биологические агенты. В многочисленных публикациях описано, что **ИФН связывается со специфическими рецепторами на клеточных мембранах и индуцирует активацию ферментов, подавление пролиферации клеток, ингибирование вирусной репликации, усиление фагоцитарной активности макрофагов и цитотоксической активности Т-лимфоцитов. Таким образом, активированные CD8+ Т-лимфоциты и NK-клетки усиливают дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию ими антител, активируя моноцитарно-макрофагальную систему и фагоцитоз, что увеличивает вероятность распознавания вирусных частиц клетками иммунной системы** [40].

Одним из отечественных препаратов, зарегистрированных и широко используемых в клинической практике для лечения АБ, является препарат ВИФЕРОН®, содержащий рекомбинантный ИФН альфа-2b и активные компоненты – витамины С и Е. Входящие в состав препарата высокоактивные антиоксиданты – аскорбиновая кислота и альфа-токоферола ацетат – обладают мембраностабилизирующим эффектом и оказывают потенцирующее действие на выработку собственного

ИФН, таким образом, усиливая выработку ИФН в 10–14 раз, что приводит к более выраженному клиническому эффекту и предотвращает развитие рецидивов заболевания. Препарат подавляет репликацию ДНК- и РНК-содержащих вирусов, усиливает иммуностимулирующий эффект на клеточное и гуморальное звено иммунитета, что крайне важно в регуляции воспаления в очаге поражения. Согласно официальной инструкции, препарат имеет широкий спектр показаний к применению и может быть использован для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний [41].

В качестве комплексной терапии при лечении АБ этот препарат используют в виде ректальных суппозиторий в дозе 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней, соблюдая интервал в 12 часов, а также в виде геля, который наносят на локальные участки кожи и слизистые оболочки наружных половых органов 2 раза в сутки в течение 30 дней. Ректальное введение рекомбинантного ИФН альфа-2b обеспечивает наибольшую концентрацию и увеличивает время нахождения ИФН альфа-2b в крови по сравнению с парентеральным введением. В то же время препарат ВИФЕРОН® в форме геля формирует защитную пленку на поверхности пораженных участков и минимизирует рецидивы инфицирования базального слоя эпидермиса, блокирует повторную сборку вируса в поверхностных слоях кожи, а также стимулирует местный иммунитет [41].

Авторы статьи имеют собственный опыт применения препарата ВИФЕРОН® в лечении АБ. В исследовании были включены 30 пациенток с выявленными АБ в возрасте 18–45 лет (средний возраст женщин составил $28,8 \pm 5,8$ года), обратившихся на консультативный прием в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Всем пациенткам провели комплексное клинико-лабораторное обследование: визуальный осмотр, ВПЧ-тестирование (ПЦР-тест «Квант-21»), микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, расширенную кольпо-, вульвоскопию, жидкостную цитологию, гистологическое исследование и выскабливание цервикального канала (по показаниям).

По результатам визуального осмотра и кольпо- и вульвоскопического исследований наиболее частой клинической формой АБ были единичные и множественные остроконечные кондиломы в области вульвы и преддверия влагалища и в 3 случаях АБ были распространены в перианальной области.

13. Там же



У одной пациентки была выявлена гигантская кондилома Бушке – Левенштейна в области вульвы и наружных половых органов. Признаки цервицита и вульвовагинита выявлены у 12 (40%) пациенток, что подтверждалось данными микроскопического исследования: у 5 (16,6%) пациенток – вульвовагинальный кандидоз, у 4 (13,3%) пациенток – бактериальный вагиноз, у 3 (10%) пациенток – сочетание обоих заболеваний.

ВПЧ-тестирование выявило низкоонкогенные типы ВПЧ в большинстве наблюдений: 6-й тип встречался у 19 (63,3%) женщин, 11-й тип – у 4 (13,3%), 16-й тип – у 3 (10%), 51-й и 33-й типы – у 2 (6,6%), 15, 58 и 31-й типы – у 2 (6,6%) пациенток. АБ сочетались с CIN шейки матки в 7 (23,3%) случаях: у 4 (57,1%) пациенток цитологическое заключение соответствовало CIN 1; у 2 (28,6%) – CIN 2 и у 1 (14,3%) – CIN 3. С учетом результатов исследований всем пациенткам была рекомендована комплексная терапия АБ: ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные, 3 000 000 МЕ, 1 раз в сутки в течение 30 дней (курсовая доза – 90 000 000 МЕ) в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® Гель 36 000 МЕ/г для наружного и местного применения на область вульвы и перианальную область на очаги поражения по 2 грамма 2 раза в сутки в течение 30 дней.

На фоне лечения при контрольном осмотре через месяц у 63,3% пациенток наблюдался полный клинический эффект (отсутствие остроконечных кондилом), в 36,6% случаев – частичный клинический эффект (остроконечные кондиломы уменьшились в размерах). У пациентки с гигантской кондиломой Бушке – Левенштейна на фоне лечения препаратом ВИФЕРОН® отмечалось уменьшение образования, что позволило уменьшить объем хирургического вмешательства.

На втором этапе пациенткам, у которых наблюдался частичный клинический эффект на фоне лечения препаратом ВИФЕРОН®, было проведено деструктивное лечение с применением CO₂-лазера, затем они продолжили использовать ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиториях в дозе 1 000 000 МЕ 1 раз в сутки в течение 30 дней (курсовая доза – 30 000 000 МЕ) в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® Гель 36 000 МЕ/г для наружного и местного применения на струп 2 раза в сутки.

Пациенткам с CIN 2 и CIN 3 было проведено хирургическое лечение патологии шейки матки согласно алгоритму ведения действующих клинических рекомендаций РФ, затем был назначен ВИФЕРОН®, который пациентки применяли в течение 30 дней.

Последовавший динамический контроль через 6 месяцев не выявил рецидивов АБ ни в одном случае. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата ВИФЕРОН® в виде ректальных суппозиториях и геля для наружного и местного применения в лечении АБ различных клинических форм.

Следует отметить, что применение многих иммуномодулирующих препаратов и деструктивных методов лечения АБ во время беременности крайне ограничено. Доказано, что беременность является фактором риска развития ПВИ и способствует репликации и персистенции ВПЧ [42]. Основная задача терапии во время беременности – подавить распространение и прогрессирование ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища [6]. Рекомбинантный ИФН альфа-2b входит в список жизненно важных лекарственных средств, разрешен к применению детям с первых дней жизни и беременным с 14-й недели гестации [6].

Так, в исследовании Н.В. Зароченцевой и соавт. 2017 года наблюдали 65 девочек и девушек в возрасте от 4 до 17 лет с АБ наружных половых органов и влагалища. В исследовании применяли ВИФЕРОН® в сочетании с радиоволновой хирургией и химической деструкцией раствором «Солковагин».

Препарат ВИФЕРОН® назначали в форме ректальных суппозиториях по 500 000 МЕ два раза в сутки в течение 10 дней в сочетании с гелем ВИФЕРОН® для пораженных участков наружных половых органов два раза в сутки в течение минимум 30 дней. На фоне лечения полное исчезновение клинических проявлений АБ наблюдалось у 44,6% пациенток, при этом рецидивов АБ выявлено не было. Таким образом, сочетание данных подходов к терапии АБ продемонстрировало положительный клинический результат и отсутствие рецидивов заболевания [7].

В ряде исследований показан благоприятный исход беременности, родов и раннего неонатального периода у беременных с АБ. Им назначали комбинированную терапию, в составе которой был ИФН альфа-2b (ВИФЕРОН®) в виде геля и суппозиториях, начиная с 14-й недели беременности, с повторными курсами на 22–24-й и 32–34-й неделях. Исследователи отмечали статистически значимое улучшение состояния местного иммунитета у беременных с АБ, ассоциированными с ВПЧ высокоонкогенного риска, у которых содержание sIgA повышалось в 4 раза, а уровень ФНО-α снижался в 3 раза [12].



Таким образом, на фоне терапии ИФН альфа-2b уменьшилось количество гестационных осложнений с 32 до 15% (внутриутробное инфицирование, фетоплацентарная недостаточность, гнойно-септические осложнения). Полученные данные свидетельствуют о высоком терапевтическом и иммуномодулирующем эффектах препарата ВИФЕРОН® у беременных с ПВИ, особенно при использовании комбинированной схемы. У пациенток статистически значимо улучшался локальный иммунитет, что способствовало снижению выраженности клинических проявлений ПВИ [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АБ продолжают занимать лидирующую позицию среди ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Несмотря на доброкачественное течение, данная патология требует комплексного персонифицированного

подхода и онконастороженности со стороны клинициста, особенно при длительно протекающем и рецидивирующем процессах. Среди основных методов лечения АБ иммуномодулирующая терапия занимает лидирующую позицию, статистически значимо снижая персистенцию и риски развития рецидивов заболевания.

Многочисленные исследования доказали высокую клиническую эффективность и безопасность отечественного препарата ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиторий и геля для наружного и местного применения, который активно используют в различных областях медицины, в том числе в акушерстве и гинекологии. В настоящее время консервативная тактика в сочетании с другими хирургическими и нехирургическими методами является основополагающей для лечения пациентов с АБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Park I.U., Introcaso C., Dunne E.F. Human Papillomavirus and Genital Warts /// A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 2015; /// 61(Suppl. 8): S849–55. DOI: 10.1093/cid/civ813
2. Doorbar J., Egawa N., Griffin H. et al. /// Human papillomavirus molecular biology and disease association. // *Rev. Med. Virol.* – 2015. – 25 (Suppl. 1). – 2–23. DOI: 10.1002/rmv.1822
3. Delmonte S., Benardon S., Cariti C. et al. /// Anogenital warts treatment options: a practical approach. // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2020. – 155 (3). – 261–8. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.06125-4
4. Kombe Kombe A.J., Li B., Zahid A. et al. /// Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. // *Front. Public Health.* 2021. – 8. – 552028. DOI: 10.3389/fpubh.2020.552028
5. Gilson R., Nugent D., Werner R.N. et al. /// 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2020. – 34 (8). – 1644–53. DOI: 10.1111/jdv.16522
6. Costa-Silva M., Fernandes I., Rodrigues A.G. et al. /// Anogenital warts in pediatric population. // *An. Bras. Dermatol.* – 2017. – 92 (5). – 675–81. DOI: 10.1590/abd1806-4841.201756411
7. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Самсыгина Г.А. и др. /// Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания. // *Лечащий врач.* – 2017. – 4. – 56.
8. Steben M., Garland S.M. /// Genital warts. // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – 28 (7). – 1063–73. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.002
9. Pennycook K.B., McCready T.A. /// Condyloma Acuminata. // *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). – StatPearls Publishing.* – 2021.
10. O'Mahony C., Gomberg M., Skerlev M. et al. /// Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2019. – 33 (6). – 1006–19. DOI: 10.1111/jdv.15570
11. Combaud V., Verhaeghe C., El Hachem H. et al. /// Giant condyloma acuminatum of the vulva: Successful management with imiquimod. // *JAAD Case Rep.* – 2018. – 4 (7). – 692–4. DOI: 10.1016/j.jdc.2018.04.007
12. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Малиновская В.В. /// Современные возможности лечения аногенитальных кондилом у девочек и девушек. // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2017. – 2. – 37–42 DOI: 10.24411/2303-9698-2017-00029
13. Kumar P., Bhari N., Gupta V. et al. /// Atypical morphology of anogenital warts is not a marker of atypical histology or of infection to the high-risk human papillomavirus genotypes. // *Int. J. Dermatol.* – 2017. – 56 (10). – 1017–21. DOI: 10.1111/ijd.13711
14. Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Кувейда Д.А. и др. /// Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции в зависимости от количественных показателей вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска. // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2014. – 90 (3). – 95–104. DOI: 10.25208/0042-4609-2014-90-3-95-104
15. Workowski K.A., Bolan G.A. /// Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. // *MMWR Recomm. Rep.* – 2015. – 64 (RR-03). – 1–137
16. Ljubojevic S., Skerlev M. /// HPV-associated diseases. // *Clin. Dermatol.* – 32(2). – 227–34. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.08.007
17. Blomberg M., Dehlendorff C., Kjaer S.K. /// Risk of CIN2+ following a diagnosis of genital warts: a nationwide cohort study. // *Sex. Transm. Infect.* – 2019. – 95 (8). – 614–8. DOI: 10.1136/sextrans-2019-054008



18. Monteiro D.L.M., Sodré D.C.B., Russomano F.B. et al. *Incidence of genital warts in adolescents and their association with cervical intraepithelial lesions.* // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2013. – 168 (1). – 80–2. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.032
19. Tao L., Han L., Li X. et al. *Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing.* // BMC Public Health. – 2014. – 14. – 1185. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1185
20. Роговская С.И., Короленкова Л.И. *Вирус папилломы человека и цервикальная интраэпителиальная неоплазия: лечить или не лечить? // Женское здоровье и репродукция: сетевое издание. – 2019. – 11 (42)–12 (43).*
21. Moscicki A.-B., Flowers L., Huchko M.J. et al. *Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection.* // J. Low. Genit. Tract Dis. – 2019. – 23 (2). – 87–101. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000468
22. Wiley D.J., Douglas J., Beutner K. et al. *External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention.* // Clin. Infect. Dis. – 2002. – 35 (Suppl. 2). – S. 210–24. DOI: 10.1086/342109
23. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Байрамова Г.Р. и др.; Прилепская В.Н., ред. *Заболевания шейки матки и генитальные инфекции.* // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – раздел 11. – с. 3.
24. Роговская С.И., Липова Е.В., ред. *Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательство журнала StatusPraesens. – 2016. – 236–7.*
25. Werner R.N., Westfechtel L., Dressler C. et al. *Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials.* // Sex. Transm. Infect. – 2017. – 93 (8). – 543–50. DOI: 10.1136/sextrans-2016-053035
26. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. *Остроконечные кондиломы: современные возможности терапии и проблема комплаенса пациентов.* // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – 2 (2). – 96–101. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-96-101
27. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Чернова Н.И. *Методы лечения аногенитальных бородавок.* // Медицинский совет. – 2008. – 11–12. – 54–61.
28. Lacey C.J.N., Woodhall S.C., Wikstrom A. et al. *2012 European guideline for the management of anogenital warts.* // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2013. – 27 (3). – e263–70. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04493.x
29. Muse M.E., Stiff K.M., Glines K.R. et al. *A review of intralesional wart therapy.* // Dermatol. Online J. – 2020. – 26 (3). DOI: 10.5070/D3263048027
30. Lopaschuk C.C. *New approach to managing genital warts.* // Can. Fam. Physician. – 2013. – 59 (7). – 731–6
31. Yang J., Pu Y.-G., Zeng Z.-M. et al. *Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review.* // BMC Infect. Dis. – 2009. – 9: 156. DOI: 10.1186/1471-2334-9-156
32. Полетаев А.Б. *Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины).* // М: МИКЛОШ. – 2010. – 220 с.
33. Рахматулина М.Р., Семененко А.В. *Сравнительный анализ методов диагностики и терапии клинических проявлений папилломавирусной инфекции.* // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – 91 (1). – 46–53. DOI: 10.25208/0042-4609-2015-91-1-46-53
34. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. *Иммунология. Норма и патология: учебник для студентов медицинских вузов и университетов. – М: Медицина. – 2010. – 3-е изд. – 752 с.*
35. Higgins J.P.T., Altman D.G., Gøtzsche P.C. et al. *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials.* // BMJ. – 2011. – 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
36. Guyatt G., Oxman A.D., Sultan S. et al. *GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes.* // J. Clin. Epidemiol. – 2013. – 66 (2). – 151–7. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.006
37. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. *GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence – inconsistency.* // J. Clin. Epidemiol. – 2011. – 64 (12). – 1294–302. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017
38. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Арсланян К.Н. и др. *Заболевания нижних отделов гениталий, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: радикальное лечение или иммунотерапия? // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2017. – 4 (18). – 13–19.*
39. Westfechtel L., Werner R.N., Dressler C. et al. *Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon: a systematic review and meta-analysis.* // Sexual. Trans. Infect. – 2017. – 94 (1). – 21–9. DOI: 10.1136/sextrans-2017-053150
40. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Роговская С.И. и др. *Применение интерферона-α в форме суппозитория для лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии низкой степени.* // Эффективная фармакотерапия. – 2009. – 14. – 14–21.
41. Araújo M.G., Magalhães G.M., Garcia L.C. et al. *Update on human papillomavirus – Part II: complementary diagnosis, treatment and prophylaxis.* // An. Bras. Dermatol. – 2021. – 96 (2). – 125–38. DOI: 10.1016/j.abd.2020.11.005
42. Зароченцева Н.В., Малиновская В.В., Торшина З.В. *Особенности иммунокорректирующей терапии у беременных с папилломавирусной инфекцией.* // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – 14 (3). – 57–63.
43. Зароченцева Н.В., Ефанов А.А., Бочарова И.И. и др. *Клиническое наблюдение: беременность, инфекция вирусом папилломы человека и гигантские кондиломы Бушке – Левенштейна.* // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – 17 (4). – 62–67. DOI: 10.17116/rosakush201717462-67
44. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Асатурова А.В. и др. *Современные представления о предикторах и методах профилактики рецидивов цервикальной интраэпителиальной неоплазии после петлевой электроэксцизии.* // Акушерство и гинекология. – 2020. – 12. – 81–8. DOI: 10.18565/aig.2020.12.81-88



Опыт применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами у пациентов с положительными результатами скрининга ВПЧ

Д.Г. КИМ, заведующий Центром вирусной патологии кожи ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения Москвы, Россия

А.А. ХАЛДИН, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения Москвы, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Аногенитальная папилломавирусная инфекция является наиболее распространенной вирусной инфекцией, передаваемой половым путем. В большинстве случаев инфекция протекает в латентной или субклинической форме, что не исключает вероятности ее передачи при сексуальных контактах, а при инфицировании высококанцерогенными генотипами вируса – ее прогрессии в дисплазию и рак *in situ*.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить эффективность применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (α-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) в форме ректальных суппозиториях у пациентов с субклиническими и латентными формами папилломавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В исследование включены 140 пациентов. Материалом для проведения молекулярно-биологического исследования у мужчин служил биологический материал уретры, у женщин – влагалища и цервикального канала. Пациентам с положительными результатами тестов скрининга на ВПЧ при отсутствии клинических проявлений аногенитальной папилломавирусной инфекции проводили курсовую терапию препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b в комплексе с антиоксидантами.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Эффективность проведенной курсовой интерферонотерапии у пациентов в настоящем исследовании составила 92,8 и 91,6% для мужчин и женщин соответственно, лечение не сопровождалось развитием значимых побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Курсовая терапия пациентов с положительными результатами тестов скрининга ВПЧ и отсутствием клинических проявлений инфекции рекомбинантным интерфероном альфа-2b с антиоксидантами в форме ректальных суппозиториях показала хороший профиль эффективности и безопасности, позволила сократить возможность прогрессии клеточных изменений, связанных с ВПЧ-инфекцией высокого онкогенного риска, в дисплазию и рак, а также снизить вероятность полового пути передачи инфекции, поскольку способствовала полной или частичной элиминации ВПЧ в укороченные сроки.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, аногенитальная папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, интерферон альфа-2b.

ВВЕДЕНИЕ

Аногенитальная папилломавирусная инфекция (ПВИ) – одна из самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем [1]. Согласно проведенным исследованиям, общая распространенность инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ) по всему миру составляет приблизительно 12%, значительно различаясь в регионах [2].

Известно >200 различных генотипов ВПЧ, из которых приблизительно 40 могут поражать область половых органов [3].

ВПЧ принадлежит к семейству *Papillomaviridae* и разделен на 5 родов: *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Murpapillomavirus* и *Nurpapillomavirus*. Род α -папилломавирусов самый крупный и включает в себя преимущественно кожные и генитально-слизистые типы. В зависимости от онкогенного потенциала Международное агентство по изучению рака классифицирует α -папилломавирусы на высококанцерогенные (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66) и низкоканцерогенные (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54) типы [4].

Только наиболее частое проявление ВПЧ-инфекции – аногенитальные бородавки – подлежит статистическому учету, при этом эпидемиологические данные по числу инфицированных ПВИ ограничены. Во многом это связано с характером течения, которое нередко проходит в скрытой и бессимптомной формах [5].

Медико-социальная значимость ПВИ обусловлена ее высокой контагиозностью, достигающей 60% даже при однократном незащищенном половом контакте [6], а также онкогенным потенциалом определенных генотипов ВПЧ [7, 8]. По данным эпидемиологических и вирусологических исследований, ВПЧ является причиной 5,1% всех злокачественных новообразований [9]. При этом ВПЧ обусловлены практически 100% случаев рака шейки матки, 93% случаев рака прямой кишки, 36% рака полового члена и 63% орофарингеального рака [10]. ВПЧ уверенно удерживает второе место среди вирусов после ВИЧ по опасности прогноза и финансовым затратам на лечение.

В большинстве случаев ПВИ протекает в латентной или субклинической формах. При этом отсутствие видимых клинических проявлений заболевания не исключает возможности передачи инфекции при сексуальных контактах. Лучшим



Alexander Rathis/Shutterstock/FOTODIOM

способом предупреждения инфицирования ВПЧ является вакцинация [7]. Еще одним методом профилактики возможных неблагоприятных последствий инфицирования является обследование на ВПЧ с применением методов амплификации нуклеиновых кислот [11].

Единого подхода в тактике ведения пациентов с латентными и субклиническими формами ВПЧ-инфекции пока не существует. В большинстве случаев наблюдается спонтанная элиминация ВПЧ в течение 1–2 лет при активном участии иммунной системы организма хозяина, где одну из ключевых ролей играет система интерферона (ИФН) [12, 13].

ВПЧ высокого канцерогенного риска персистируют дольше, чем низкого, способствуя прогрессированию инфекции



Сочетание ИФН альфа-2b с высокоактивными антиоксидантами – α-токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой – позволяет повысить противовирусную активность ИФН в несколько раз и усилить его иммуномодулирующее действие

В то же время известно, что **ВПЧ высоко-го канцерогенного риска персистируют дольше, чем низкого, способствуя прогрессированию инфекции с развитием интраэпителиальных неоплазий различной локализации и при отсутствии своевременного лечения – развитию рака** [14].

По мнению специалистов, одной из основных причин персистенции ВПЧ является нарушение баланса в иммунной системе, поскольку течение инфекционного процесса во многом зависит от того, насколько быстро сформируется системный и локальный иммунный ответ организма [15]. Между тем известно, что ВПЧ является слабым иммуногенным раздражителем. Исследования показали, что только у 1/2 инфицированных ВПЧ лиц индуцируется выработка специфических антител в относительно малых количествах [16]. В настоящее время в арсенале врачей отсутствует специфический противовирусный препарат, способный полностью элиминировать ВПЧ из организма человека. Однако очевидно, что элиминация вирусов в значительной степени зависит от состояния иммунной системы хозяина, где одну из ключевых ролей играет си-

стема ИФН. В некоторых исследованиях показана эффективность применения препаратов рекомбинантного ИФН альфа-2b в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки [17, 18].

Противовирусное действие ИФН связано с его возможностью расщеплять вирусную нуклеиновую кислоту в инфицированной клетке, а также тормозить синтез ДНК вируса, что влияет на его репликацию. Кроме того, ИФН способствует экспрессии генов, которые нарушают проникновение вируса в клетку, а также запускает процесс апоптоза инфицированных клеток [19] и принимает участие в цитокиновом каскаде, индуцируя выработку фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 1, 6, 18 и других противовоспалительных факторов. ИФН обладает иммуномодулирующим свойством, увеличивая экспрессию молекул первого класса главного комплекса гистосовместимости (МНС) на всех видах клеток, способствуя распознаванию цитотоксическими Т-лимфоцитами клеток, инфицированных вирусом. ИФН также усиливает экспрессию молекул второго класса МНС на антигенпрезентирующих клетках, что улучшает представление вирусных антигенов CD4+-лимфоцитами и активирует NK-клетки (киллеры), которые уничтожают инфицированные вирусом клетки организма. Кроме того, необходимо отметить стимулирующее действие ИФН на фагоцитоз и его антипролиферативное действие [20]. В некоторых исследованиях показано, что **сочетание ИФН альфа-2b с высокоактивными антиоксидантами – α-токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой – позволяет повысить противовирусную активность ИФН в несколько раз и усилить его иммуномодулирующее действие**, а также снизить терапевтически эффективную концентрацию ИФН альфа-2b и риск развития нежелательных явлений при проведении интерферонотерапии [21–23].

Актуальность исследования обусловлена особой значимостью тактики ведения пациентов с субклиническими и латентными формами ПВИ.

Цель исследования – оценка эффективности применения препарата рекомбинантного ИФН альфа-2b с антиоксидантами (α-токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой) – ВИФЕРОН® Суппозитории – у пациентов с субклиническими и латентными формами ПВИ.

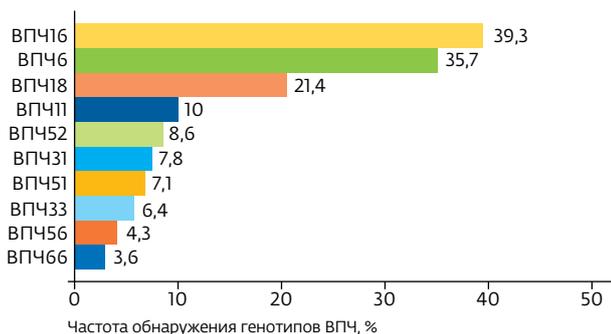


Рисунок 1. Распространенность различных генотипов ВПЧ у обследованных пациентов

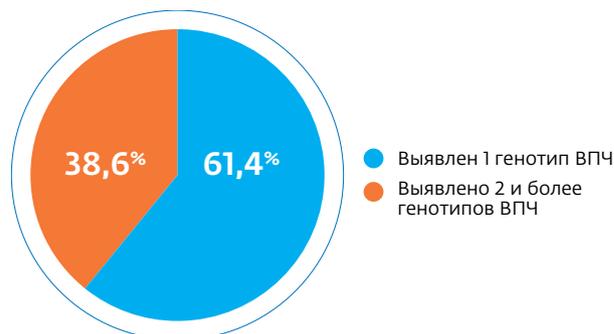


Рисунок 2. Частота выявления сочетанных генотипов ВПЧ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в рамках проспективного продольного исследования среди амбулаторных пациентов, обратившихся за медицинской помощью в Центр вирусной патологии кожи и слизистых оболочек филиала «Бабушкинский» МНПЦДК с мая 2017 года по июнь 2020 года и давших информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 140 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $29,8 \pm 6,7$ года).

Критерии включения пациентов в исследование: возраст >18 лет, наличие положительных результатов скрининга на ВПЧ.

Критерии исключения: наличие клинических проявлений аногенитальной ПВИ, отказ от участия в исследовании, тяжелая сопутствующая соматическая патология, наличие ВИЧ-инфекции.

При проведении настоящего исследования применяли:

1) Методы клинического обследования пациентов:

- для мужчин и женщин – осмотр наружных половых органов, перианальной области, слизистой оболочки полости рта, при наличии указаний на практику анальных половых контактов проводили пальцевое ректальное исследование,

- для женщин – обследование с помощью гинекологического зеркала Куско.

2) Методы лабораторной диагностики

Материалом для проведения молекулярно-биологического исследования у мужчин служил биологический материал уретры, у женщин – влагиалища и цервикального канала.

У мужчин материал из мочеиспускательного канала получали с помощью одноразового стерильного зонда, введенного в уретру на расстояние 1–2 см не ранее чем через 2–3 часа после последнего мочеиспускания.

Материал у женщин получали из заднего и боковых сводов влагиалища и цервикального канала после введения гинекологического зеркала Куско.

Пробы для проведения молекулярно-биологического исследования депонировали в стерильных пробирках с транспортной средой с муколитиком при температуре $2-8^{\circ}\text{C}$ до доставки в лабораторию МНПЦДК.

Эффективность проведенной интерферонотерапии в настоящем исследовании составила 92,8% для мужчин и 91,6% для женщин



Выявление ВПЧ проводили с помощью молекулярно-биологического исследования в режиме реального времени с предварительным выделением из проб биологического материала ДНК вируса.

Для женщин – участниц исследования проводили цитологическое исследование шейки матки при проведении консультирования акушером-гинекологом.

3) Методы инструментальной диагностики

При консультировании женщин – участниц исследования врач-гинеколог проводил кольпоскопическое исследование шейки матки.

4) Методы лечения пациентов

Лечение пациентов проводили на основании оценки клинического обследования и данных лабораторных методов исследования.

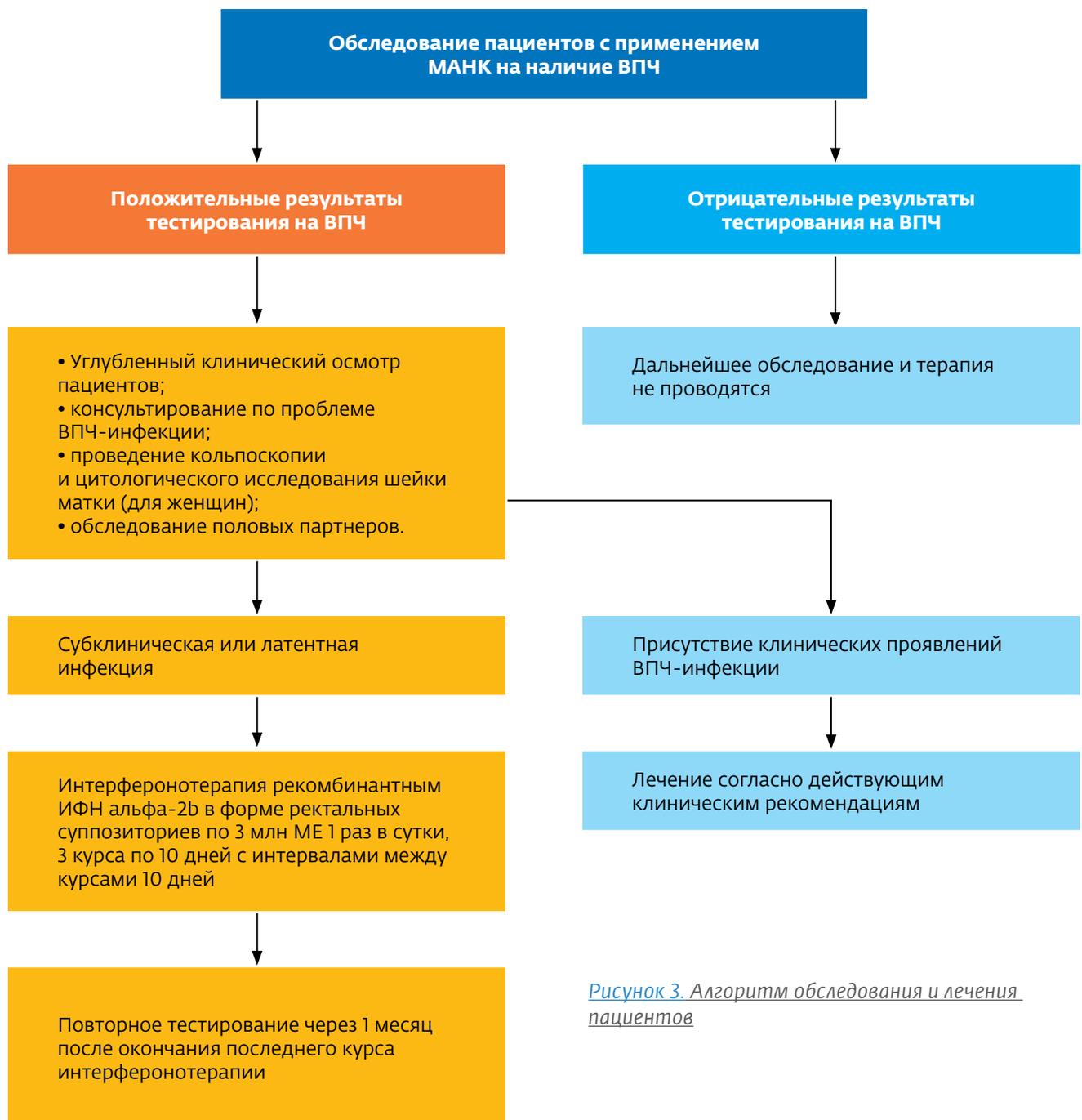


Рисунок 3. Алгоритм обследования и лечения пациентов



Результаты проведенной терапии	Мужчины	Женщины
Полная элиминация выявленных генотипов ВПЧ	46 (66,7%)	22 (61,1%)
Частичная элиминация 1 или нескольких генотипов ВПЧ	18 (26,1%)	11 (30,5%)
Сохранение присутствия генотипов ВПЧ в полном объеме	5 (7,2%)	3 (8,4%)

Таблица. Результаты повторного тестирования пациентов на ВПЧ после проведенной терапии

Пациентам с положительными результатами тестов скрининга на ВПЧ при отсутствии клинических проявлений аногенитальной ПВИ назначали препарат рекомбинантного ИФН альфа-2b в комплексе с антиоксидантами (α-токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой) ВИФЕРОН® Суппозитории по 3 млн МЕ 1 раз в сутки на ночь в общей сложности 3 курса по 10 дней с интервалами между курсами 10 дней.

Контрольное клиничко-лабораторное исследование выполняли через 4 недели после окончания последнего курса. Для оценки эффективности лечения использовали лабораторные методы, аналогичные тем, которые применяли до начала терапии.

Критериями эффективности проводимой терапии являлись полная или частичная элиминация ВПЧ при обследовании пациентов с применением тестов МАНК на наличие ВПЧ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ распространенности различных генотипов ВПЧ у пациентов

Наиболее часто выявляли тип 16 ВПЧ – 55 (39,3%) пациентов. Следующим по частоте обнаружения был тип 6 ВПЧ – 50 (35,7%) пациентов. В тройку ге-

нотипов ВПЧ с наибольшей частотой выявления вошел также тип 18 ВПЧ – 30 (21,4%) пациентов. Далее в порядке убывания следовали тип 11 ВПЧ – 14 (10,0%) пациентов, тип 52 – 12 (8,6%), тип 31 – 11 (7,8%), тип 51 – 10 (7,1%), тип 33 – 9 (6,4%), тип 56 – 6 (4,3%) и тип 66 – 5 (3,6%) (рис. 1).

Установлено, что у 86 (61,4%) пациентов выявлен только 1 генотип ВПЧ, тогда как у 54 (38,7%) – 2 типа и более (рис. 2).

Результаты терапии пациентов с положительными результатами тестов скрининга ВПЧ

Исследование проведено согласно разработанному алгоритму обследования и лечения пациентов, представленному на рис. 3.

Из 140 пациентов, включенных в исследование, на контрольное обследование явились 69 (79,3%) мужчин и 36 (67,9%) женщин. Контрольные исследования проводили через 1 месяц после окончания последнего курса интерферонотерапии рекомбинантным ИФН альфа-2b с применением методов обследования, аналогичных тем, которые применяли до начала терапии.

Результаты проведенной терапии представлены в таблице.

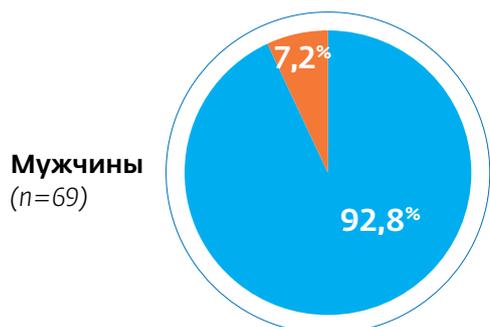


Рисунок 4. Эффективность лечения у мужчин

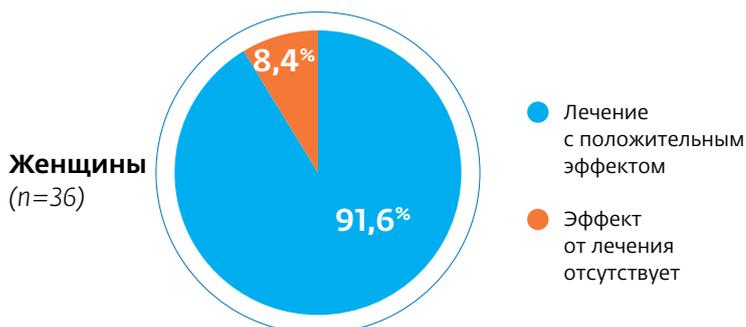


Рисунок 5. Эффективность лечения у женщин



Как следует из таблицы, из числа вернувшихся на контрольное обследование после проведения терапии пациентов **полную элиминацию выявленных до проведения терапии генотипов ВПЧ наблюдали у 46 (66,7%) мужчин и 22 (61,1%) женщин.** Частичная элиминация одного или нескольких генотипов ВПЧ отмечена у 18 (26,1%) мужчин и 11 (30,5%) женщин. Только у 5 (7,2%) мужчин и 3 (8,3%) женщин зарегистрировано сохранение изначально диагностированных генотипов ВПЧ.

Таким образом, эффективность проведенной интерферонотерапии в настоящем исследовании составила 92,8% для мужчин и 91,6% для женщин. Суммарная эффективность терапии составила 92,4% (рис. 4 и 5).

В целом проведенная терапия не сопровождалась развитием значимых побочных эффектов. Только 2 (1,4%) мужчин отметили легкий зуд в перианальной области в процессе лечения, который самостоятельно купировался в течение нескольких дней и не потребовал отмены терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее распространенными генотипами ВПЧ у пациентов, включенных в исследование, являлись ВПЧ типов 16, 6 и 18, из них 2 типа (ВПЧ 16, 18) относятся к генотипам с высоким канцерогенным риском. Риск инфицирования указанными генотипами ВПЧ может быть существенно снижен при применении зарегистрированной на территории РФ профилактической тетравалентной вакцины, содержащей вирусоподобные структуры ВПЧ генотипов 16, 18, 6, 11, что еще раз подчеркивает целесообразность включения гендернезависимой вакцинации против ВПЧ в на-

циональный календарь профилактических прививок. Установлено также, что более чем у 30% пациентов, принявших участие в исследовании, наблюдалось сочетанное присутствие нескольких генотипов ВПЧ.

Курсовая терапия препаратом рекомбинантного ИФН альфа-2b с антиоксидантами ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиторий по 3 млн МЕ пациентов с положительными результатами тестов скрининга на ВПЧ и отсутствием клинических проявлений аногенитальной ПВИ показала хороший профиль эффективности, поскольку полная или частичная элиминация выявленных генотипов ВПЧ после окончания курсовой интерферонотерапии у пациентов происходила в необычно короткие сроки и отмечена у 92,8% мужчин и 91,6% женщин. Кроме того, такая терапия показала высокий профиль безопасности, поскольку не сопровождалась развитием статистически значимых побочных эффектов у большинства пациентов.

Курсовая терапия препаратом рекомбинантного ИФН альфа-2b с антиоксидантами (α-токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой) ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиторий по 3 млн МЕ у пациентов с положительными результатами тестов скрининга на ВПЧ позволяет сократить возможность прогрессии клеточных изменений, связанных с ВПЧ-инфекцией высокого онкогенного риска, в цервикальную, перианальную, анальную или другую кожную дисплазию и рак *in situ*, а также снизить вероятность полового пути передачи инфекции, поскольку способствует полной или частичной элиминации ВПЧ в укороченные сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. */// Human papillomavirus laboratory manual. First edition. 2009. // Accessed Dec 02, 2020. https://www.who.int/immunization/hpv/learn/hpv_laboratory_manual__who_ivb_2009_2010.pdf.*
2. Bruni L., Diaz M., Castellsaguer X., Ferrer E., Bosch F.X., de Sanjoser S. */// Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. // J Infect Dis. – 2010. – 202: 1789–1799. PMID: 21067372. <https://doi.org/10.1086/657321>.*
3. Saraiya M., Unger E.R., Thompson T.D., Lynch C.F., Hernandez B.Y., Lyu C.W., Steinau M., Watson M., Wilkinson E.J., Hopenhayn C., Copeland G., Cozen W., Peters E.S., Huang Y., Saber M.S., Altekruse S. and Goodman M.T. */// HPV Typing of Cancers Workgroup. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. // J Natl Cancer Inst. – 2015. – 107: djv086.*
4. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F. et al. */// WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of humancarcinogens. – Part B: biological agents. // Lancet Oncol. – 2009. – 10 (4): 321–322.*
5. Лопухов П.Д. */// Научно-методическое обоснование направлений оптимизации эпидемиологического надзора и профилактики папилломавирусной инфекции: Дисс. на соиск. степени канд. мед. наук. – Москва, 2018.*



6. Kiviat N., Koutsky L.A., Paavonen J. */// Sexually Transmitted Diseases*. 3rd ed. Eds Holms K.K. et al. – New York. 1999. – 811–831.
7. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J., Bosch F.X., de Sanjosé S.ICO/IARC. */// Information Centre on HPV and Cancer (HPV In-formation Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019.*
8. Ducatman B.S. */// The Impact and Burden of Human Papillomavirus-Associated Disease. // Arch Pathol Lab Med.* – 2018. – 142 (6): 686–687. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0084-ED>.
9. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. */// Global cancer statistics, 2002. // CA Cancer J Clin.* – 2005. – 55: 74–108. PMID: 15761078. <https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>.
10. Cobos C., Figueroa J.A., Mirandola L., Colombo M., Summers G. et al. */// The role of human papillomavirus (HPV) infection in non-anogenital cancer and the promise of immunotherapy: a review. Int Rev Immunol.* – 2014. – 33: 383–401.
11. Глухова Ю.К., Волченко Н.Н. */// Проект программы национального цитологического скрининга рака шейки матки // Новости клинической цитологии России.* – 2018. – №22 (3–4). – С. 22–30.
12. Koshiol J., Lindsay L., Pimenta J.M., Poole C., Jenkins D., Smith J.S. */// Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. // Am J Epidemiol.* – 2008. – 168 (2): 123–137.
13. Evander M., Edlund K., Gustafsson A., Jonsson M., Karlsson R., Rylander E., Wadell G. */// Humanpapillomavirus infection is transient in young women: A population-based cohort study. // J Infect Dis.* – 1995. – 171 (4): 1026–1030.
14. Jaisamrarn U., Castellsague X., Garland S.M., Naud P., Palmroth J., Del Ro-sario_Raymundo M.R., Wheeler C.M. */// Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study. // PLoS One.* – 2013. – 8 (12): e79260. <https://doi.org/10.1371/annotation/cea59317-929c-464a-b3f7-e095248f229a>.
15. Amador_Molina A., Hernandez_Valencia J.F., Lamoyi E., Contreras_Pare-des A., Lizano M. */// Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune re-sponse. // Viruses.* – 2013. – 5 (11): 2624–2647.
16. Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Фадеев И.Е., Дамиров М.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. */// Папилломавирусная инфекция в акушерстве и гинекологии: руководство для врачей.* – М.: ГЭОТАР Медиа. – 2012.
17. Misson D.R., Abdalla D.R., Borges A.M., Shimba D.S., Adad S.J., Michelin M.A., Murta E.F. */// Cytokine serum levels in patients with cervical intraepithelial neo-plasia grade II_III treated with intralesional interferon_α 2b. // Tumori.* – 2011. – 97 (5): 578–584.
18. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А., Петрунин Д.Д. */// Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени. // АГ инфо.* – 2008. – №3. – С. 15–21.
19. Ершов Ф.И. */// Система интерферонов в норме и при патологии.* – М.: Медицина. – 1998.
20. Yang J., Pu Y.G., Zeng Z.M. et al. */// Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. BMC Infect Dis.* – 2009. – 9: 156.
21. Васильев А.Н. */// Оценка влияния антиоксидантов на специфическую противовирусную активность интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного в отношении вируса простого герпеса в культуре клеток. // Антибиотики и химиотерапия.* – 2010. – №55 (7–8). – С. 21–25.
22. Васильев А.Н., Дерябин П.Г., Галегов Г.А. */// Противовирусная активность антиоксидантов и их комбинаций с интерфероном альфа-2b человеческим рекомбинантным в отношении вируса гриппа птиц А/Н5N1. // Цитокины и воспаление.* – 2011. – №10 (2). – С. 27–32.
23. Look M.P., Gerard A., Rao G.S., Sudhop T. */// Interferon/antioxidant combina-tion therapy for chronic hepatitis C – a controlled pilot trial. // Antivirul re-search.* – 1999. – 43: 113–122.



Комплексное применение препаратов интерферона альфа-2b у пациенток с ВПЧ-инфекцией в сочетании с квадринагентной вакциной против повторного инфицирования

Н.В. ЗАРОЧЕНЦЕВА, д. м. н., профессор РАН, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИИАГ по научной работе, город Москва, Россия

Ю.М. БЕЛАЯ, к. м. н., научный сотрудник ГБУЗ МО МОНИИАГ, город Москва, Россия

АННОТАЦИЯ. Папилломавирусная инфекция является наиболее распространенной вирусной инфекцией урогенитального тракта и является причиной предраковых поражений, ВПЧ-ассоциированных раков различной локализации. Несмотря на то что большинство поражений, вызванных ВПЧ, у молодых женщин протекают бессимптомно и спонтанно регрессируют, постоянное присутствие ВПЧ в организме может привести к развитию онкозаболевания. Особо актуальными являются возможность повторного инфицирования вирусом папилломы человека в течение жизни, наличие множественных типов ВПЧ у одной пациентки, что неизбежно повышает риск развития и ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний у молодых женщин.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оптимизация тактики ведения ВПЧ-положительных молодых женщин путем применения интерферона-альфа и квадринагентной вакцины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: в исследовании принимали участие пациентки в возрасте от 16 до 25 лет, инфицированные вирусом папилломы человека. В группах сравнения проводились наблюдение, вакцинация квадринагентной вакциной и применение интерферона альфа-2b в сочетании с вакцинацией.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ: исследование показало, что тактика ведения ВПЧ-положительных девушек, включающая применение интерферона-альфа и квадринагентной вакцины, способствует увеличению степени элиминации вируса и предотвращает рецидивы вирусной инфекции и ВПЧ-ассоциированных заболеваний по сравнению с пациентками из групп сравнения.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, ВПЧ-ассоциированные заболевания, молодые женщины, интерферон-альфа, квадринагентная вакцина.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным Всемирной организации здравоохранения, папилломавирусная инфекция (ПВИ) встречается во всех регионах земного шара, ежегодно отмечается около 6 млн случаев инфицирования ВПЧ. Однако оценить ее истинную распространенность не представляется возможным, так как большинство случаев инфицирования протекают бессимптомно и заканчиваются самоизлечением. Источником возбудителя инфекции является больной человек. Ведущий механизм передачи ВПЧ – контактный, основной путь передачи возбудителя – половой (генитально-генитальный, мануально-генитальный, орально-генитальный), однако возможна передача и при непосредственном соприкосновении (кожный контакт). Пик инфицирования ВПЧ у женщин приходится на 16–25 лет и снижается с возрастом; у мужчин, напротив, пик пораженности ПВИ приходится на более старший возраст, чем у женщин, и остается постоянным или незначительно уменьшается по мере взросления. Статистические данные о распространенности ПВИ в России представлены исследованиями из отдельных регионов, так как в целом по стране не отлажена система массового скрининга на типирование ВПЧ и предраковых поражений шейки матки.

По данным исследований, проведенных в России, **признаки ПВИ выявляются у 15–34,4% женщин в общей популяции [1]. Заболеваемость генитальным кондиломатозом в некоторых регионах России достигает 120–150 на 100 тыс. населения [2]. ВПЧ-инфекция наиболее распространена среди подростков 15–19 лет. Пик частоты распространения ПВИ у женщин наблюдается в возрасте от 18 до 24 лет, при этом частота выявления ПВИ у женщин моложе 24 лет в 2 раза выше, чем у женщин старше 35 лет [2, 3].** Обладая высокой специфичностью, различные типы ВПЧ вызывают различные поражения кожи и слизистых. Клинические проявления генитальной ВПЧ-инфекции варьируются от субклинических признаков до рака шейки матки. Результатом трансформирующего воздействия вируса являются дисплазии тяжелой степени, прогрессирующее развитие которых приводит к раку [4]. Доказанный факт прогрессии папилломавирусной инфекции в злокачественное новообразование позволил оценить масштаб проблемы ВПЧ-ассо-

Заболеваемость генитальным кондиломатозом в некоторых регионах России достигает 120–150 на 100 тыс. населения

цированных заболеваний и рака разной локализации.

У большинства инфицированных со временем вирус элиминируется, по данным разных авторов, от 10 до 90% [5]. Доказательствами транзитности ВПЧ-инфекции у молодых женщин служат результаты проспективных исследований персистенции ВПЧ [6]. В то же время для подростков характерен промискуитет, поэтому есть риск повторного инфицирования теми же или другими типами вируса.



Shutterstock/FOTODOM



В последнее время регистрируются случаи инвазивного рака шейки матки у молодых женщин до 25 лет. Ряд авторов отмечает тенденцию к увеличению числа беременных, у которых были выявлены предрак и рак шейки матки. Возраст первородящих в мире увеличился за последнее десятилетие, в связи с этим и средний возраст больных раком шейки матки в сочетании с беременностью достигает 30 лет.

Молодые женщины имеют высокую вероятность инфицирования ВПЧ и развития ВПЧ-ассоциированной CIN, однако цитологические находки у них характеризуются низкой

ПВИ выявляется у 15–34,4% женщин в общей популяции. Пик частоты распространения ПВИ у женщин наблюдается в возрасте от 18 до 24 лет, при этом частота выявления ПВИ у женщин моложе 24 лет в 2 раза выше, чем у женщин старше 35 лет

степенью поражения, а ВПЧ-инфекция является транзиторной [7], что ложится в основу выбора тактики ведения молодых пациенток [8]. Современные методы лечения преимущественно направлены на удаление физическими методами поражений, их нельзя признать вполне удовлетворительными и часто не избавляют пациентку от ВПЧ [4].

Цель исследования: оптимизировать тактику ведения молодых женщин с папилломавирусной инфекцией путем комбинации интерферонотерапии и вакцинопрофилактики повторного инфицирования квадριвалентной вакциной.

Задачи исследования: провести обследование и оценить его результаты у ВПЧ-позитивных молодых женщин, определить тактику ведения ВПЧ-позитивных пациенток и оценить эффективность применения выбранной тактики в группах сравнения в конце исследования.

Материалы и методы. На базе Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии в научно-консультативном отделении проведено обследование 3 групп пациенток (n = 150) в возрасте 16–25 лет. Период исследования составил 3 года.

1-ю группу (группу ретроспективного наблюдения) составили пациентки, у которых в анамнезе вирус папилломы человека был обнаружен, однако лечения они не получали, и через 3 года проведено контрольное обследование.

2-я группа – пациентки с установленной ВПЧ-инфекцией, которым в ходе исследования совместно с антибактериальной и противовоспалительной терапией (при выявлении сопутствующей урогенитальной инфекции) проведена вакцинация квадριвалентной вакциной (по схеме 0–2–6 месяцев) с целью профилактики реинфицирования.

3-я группа – пациентки с установленной ПВИ, которым была назначена **интерферонотерапия препаратом интерферона альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН® Суппозитории ректально 1 млн МЕ 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом, а также при наличии аногенитальных кондилом – местное применение ВИФЕРОН® Геля 2 раза в день в течение 1 месяца) и проведена вакцинация квадριвалентной вакциной (по схеме 0–2–6 месяцев).**

Пациентки 1-й группы оказались под наблюдением спустя 2 года от момента диагностирования у них вируса папилломы человека, однако лечения по этому поводу они не получали, в связи с чем оказались в группе ретроспективного наблюдения.

Типы вирусов	1-я группа % (абс.)	2-я группа % (абс.)	3-я группа % (абс.)
ВПЧ (общая инфицированность)	100 (50)	100 (50)	100 (50)
ВПЧ ВКР	78 (39)	84 (42)	64 (32)
16-й тип	70 (35)	64 (32)	58 (29)
18-й тип	58 (29)	76 (38)	52 (26)
6-й тип	34 (17)	20 (10)	50 (25)
11-й тип	22 (11)	16 (8)	14 (7)
31-й тип	20 (10)	16 (8)	26 (13)
33-й тип	18 (9)	12 (6)	22 (11)
58-й тип	14 (7)	10 (5)	22 (11)
49-й тип	14 (7)	6 (3)	10 (5)

Таблица 1. Распределение ВПЧ у пациенток 1, 2 и 3-й групп в начале исследования (авторы)

Пациентки 2-й группы при обнаружении у них вируса папилломы человека получили при необходимости лечение сопутствующей урогенитальной инфекции и дисбиоза влагалища, а также они были вакцинированы квадριвалентной вакциной по схеме 0–2–6 месяцев, после чего через 2 и 3 года проведено контрольное обследование, включающее ПЦР-диагностику ВПЧ, онкоцитологию и кольпоскопию.

Тактика ведения пациенток 3-й группы была идентичной, как и у женщин 2-й группы, однако дополнительно они получили курс интерферонотерапии по вышеуказанной схеме. Через 2 и 3 года было проведено контрольное обследование.

Известно, что система ИФН обеспечивает неспецифическую противовирусную защиту организма. Многообразие функций ИФН свидетельствует о том, что они являются элементами сложной сети

цитокинов, гормонов, простагландинов и регуляторов апоптоза, действие которых взаимно регулируется [9, 10, 11]. **Комплексный состав препарата ВИФЕРОН® обуславливает ряд эффектов: в сочетании с мембраностабилизирующими препаратами противовирусная активность рекомбинантного интерферона возрастает в 10–14 раз, усиливается его модулирующее действие на Т- и В-лимфоциты, нормализуется содержание иммуноглобулина Е, отсутствуют побочные эффекты. ВИФЕРОН® Гель, кроме того, обладает выраженным местным иммуномодулирующим действием, также способствует увеличению локально образующихся антител класса секреторных IgA, препятствующих фиксации и размножению патогенных микроорганизмов на слизистых оболочках, что обеспечивает лечебный эффект пролонгированного действия.**

Вакцинация квадριвалентной вакциной была обоснована способностью иммунной защиты против 6, 11, 16 и 18-го типов



	1-я группа % (абс.)	2-я группа % (абс.)	3-я группа % (абс.)
Цитологическая картина			
NILM	14 (7)	16 (8)	12 (6)
ASC-US	56 (28)	62 (31)	66 (33)
LSIL	24 (12)	18 (9)	16 (8)
HSIL	6 (3)	4 (2)	6 (3)
Кольпоскопическая картина			
Аномальная кольпоскопическая картина	62 (31)	54 (27)	58 (29)
ИППП	42 (21)	64 (32)	52 (26)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	10 (5)	8 (4)	12 (6)
<i>Mycoplasma hominis</i>	26 (13)	22 (11)	30 (15)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	18 (9)	14 (7)	10 (5)
<i>Ureaplasma urealyticum/ Ureaplasma parvum</i>	32 (16)	28 (14)	22 (11)
<i>Herpes simplex virus</i>	14 (7)	8 (4)	16 (8)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	2 (1)	-	4 (2)

Таблица 2. Результаты обследования пациенток 1, 2 и 3-й групп в начале исследования (авторы)

у пациенток в будущем. А положительный опыт применения вакцинного препарата у ВПЧ-позитивных пациенток отражен только в единичных зарубежных исследованиях [12, 13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И РАССУЖДЕНИЯ

Средний возраст обследуемых в группах составил 18 лет. Все пациентки были сексуально активны. По результатам обследования у всех пациенток был обнаружен вирус папилломы человека (таблица 1).

Аногенитальные кондиломы были обнаружены у 22% пациенток 1-й группы, 14% женщин 2-й группы и у 34% обследуемых 3-й группы. Размеры образований были от 2 до 10 мм, количество – от единичных до множественных.

По результатам цитологического исследования мазков с экзо- и эндоцервикса и ПЦР-диагностики статистически значимых различий между группами сравнения в начале исследования не обнаружено (табл. 2).

При выявлении инфекций, передаваемых половым путем, пациенткам назначалась антибактериальная терапия в соответствии с клиническими стандартами.

Учитывая, что пациентки 1-й группы оказались в группе ретроспективного наблюдения, контроль у них был проведен только через 2 и 3 года. Пациентки 2-й и 3-й групп повторно обследовались после лечения через месяц, у них наблюдались улучшение результатов цитологического исследования,

	1-я группа (n = 50)			2-я группа (n = 50)			3-я группа (n = 50)		
	В начале исследования	Через 2 года	Через 3 года	В начале исследования	Через 2 года	Через 3 года	В начале исследования	Через 2 года	Через 3 года
	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)
ВПЧ (общая инфицированность)	100 (50)	72 (36)	70 (35)	100 (50)	46 (23)	40 (20)	100 (50)	30 (15)	8 (4)
ВПЧ ВКР	78 (39)	62 (31)	66 (33)	84 (42)	44 (22)	38 (19)	64 (32)	26 (13)	8 (4)
16-й тип	70 (35)	62 (31)	58 (29)	64 (32)	26 (13)	24 (12)	58 (29)	16 (8)	4 (2)
18-й тип	58 (29)	28 (14)	26 (13)	76 (38)	42 (21)	38 (19)	52 (26)	20 (10)	2 (1)
6-й тип	34 (17)	34 (17)	30 (15)	20 (10)	14 (7)	6 (3)	50 (25)	-	-
11-й тип	22 (11)	-	18 (9)	16 (8)	10 (5)	8 (4)	14 (7)	4 (2)	-
31-й тип	20 (10)	20 (10)	18 (9)	16 (8)	12 (6)	8 (4)	26 (13)	-	-
33-й тип	18 (9)	-	14 (7)	12 (6)	12 (5)	6 (3)	22 (11)	-	-
58-й тип	14 (7)	14 (7)	14 (7)	10 (5)	-	-	22 (11)	2 (1)	2 (1)
49-й тип	14 (7)	14 (7)	12 (6)	6 (3)	-	-	10 (5)	-	-
Другие типы ВПЧ	-	24 (12)	34 (17)	-	-	-	-	-	-

Таблица 3. Распределение ВПЧ у пациенток 1, 2 и 3-й групп в динамике (авторы)

а также эрадикация возбудителей бактериальной инфекции. Кроме этого, **у 10 пациенток 3-й группы (20%) через 1 месяц применения препарата ВИФЕРОН® Гель исчезли аногенитальные кондиломы, у оставшихся 7 пациенток кондиломы уменьшились в размерах, за ними продолжено наблюдение.**

Следует отметить, что уже через 2 года от начала исследования наибольшая частота элиминации вируса папилломы человека произошла у пациенток 3-й группы, подобная тенденция отмечена и в конце исследования. Новые типы вируса были обнаружены в 1-й группе пациенток, которым вакцинация и интерферонотерапия не проводились, а также наличие множественных типов ВПЧ у большинства пациенток и наибольшая персистенция вируса. Более активная элиминация

зарегистрирована среди носителей низкоонкогенных типов, причем во всех группах исследования, что согласуется с мировыми данными о более частой элиминации вирусов низкого канцерогенного риска. В то же время через 3 года именно у пациенток 1-й группы после элиминации вновь выявляли некоторые типы ВПЧ (табл. 3).

Аногенитальные кондиломы через 2 года были обнаружены у 13 пациенток 1-й группы (26%), у 6 пациенток 2-й группы (12%) и не выявлены ни у одной пациентки из 3-й группы. У пациенток 1-й и 2-й групп использованы деструктивные методы удаления кондилом.

В конце наблюдения в 3-й группе ИППП не было обнаружено ни у одной пациентки



	1-я группа (n = 50)			2-я группа (n = 50)			3-я группа (n = 50)		
	В начале исследования	Через 2 года	Через 3 года	В начале исследования	Через 2 года	Через 3 года	В начале исследования	Через 2 года	Через 3 года
	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)
NILM	14 (7)	10 (5)	18 (9)	16 (8)	60 (30)	84 (42)	12 (6)	92 (46)	96 (48)
ASC-US	56 (28)	58 (29)	68 (34)	62 (31)	38 (19)	14 (7)	66 (33)	8 (4)	4 (2)
LSIL	24 (12)	22 (11)	6 (3)	18 (9)	2 (1)	-	16 (8)	-	-
HSIL	6 (3)	10 (5)	8 (4)	4 (2)	-	2 (1)	6 (3)	-	-

Таблица 4. Результаты обследования пациенток 1, 2 и 3-й групп в конце исследования (авторы)

Наибольшая частота элиминации ВПЧ высокого канцерогенного риска (56%) произошла у пациенток, в терапии которых использовались препараты ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель

по сравнению с пациентками 1-й и 2-й групп, что подтверждает положительное влияние интерферонотерапии в комплексе с антибактериальной терапией на состояние иммунитета.

Результаты контроля цитологического исследования показали, что статистически значимого улучшения у пациенток из 1-й группы не было. А повторное выявление HSIL (CINII) потребовало проведение биопсии шейки матки под контролем кольпоскопии и применение деструктивных методов лечения. В 2-й и 3-й группах уже через 2 года результаты цитологического исследования показали уменьшение частоты признаков цервицита, а также цервикальной неоплазии. В конце исследования у пациенток 3-й группы отмечена стабилизация нормальной цитологической картины по сравнению с пациентками 2-й группы (табл. 4).

В конце исследования аногенитальные кондиломы были обнаружены у 10 и 5 пациенток 1-й и 2-й групп соответственно (10 и 5%). Причем рецидив кондилом установлен у 7 пациенток 1-й группы.

Суммируя результаты исследования, стоит еще раз отметить, что в сравниваемых группах **наибольшая частота элиминации ВПЧ высокого канцерогенного риска произошла именно у пациенток 3-й группы (56%) по сравнению с пациентками 1-й и 2-й групп (12 и 46% соответственно). Персистенция вируса всех типов в наибольшей степени отмечена у пациенток 1-й группы (70%), а у пациенток 3-й группы оказалась минимальной и составила 8%**; у пациенток 2-й группы персистенция вируса всех типов составила 20%. Новые типы ВПЧ в ходе наблюдения обнаружены только у пациенток 1-й группы. Также наилучший результат в отношении аногенитальных кондилом получен у пациенток 3-й группы, а наибольшая частота рецидивов – в 1-й группе. Увеличение частоты ВПЧ-ассоциированного цервицита и прогрессирование цервикальной неоплазии также обнаружено у пациенток 1-й группы в большей степени в отличие от пациенток 2-й группы, а в 3-й группе был отмечен регресс предраковых поражений (табл. 5).

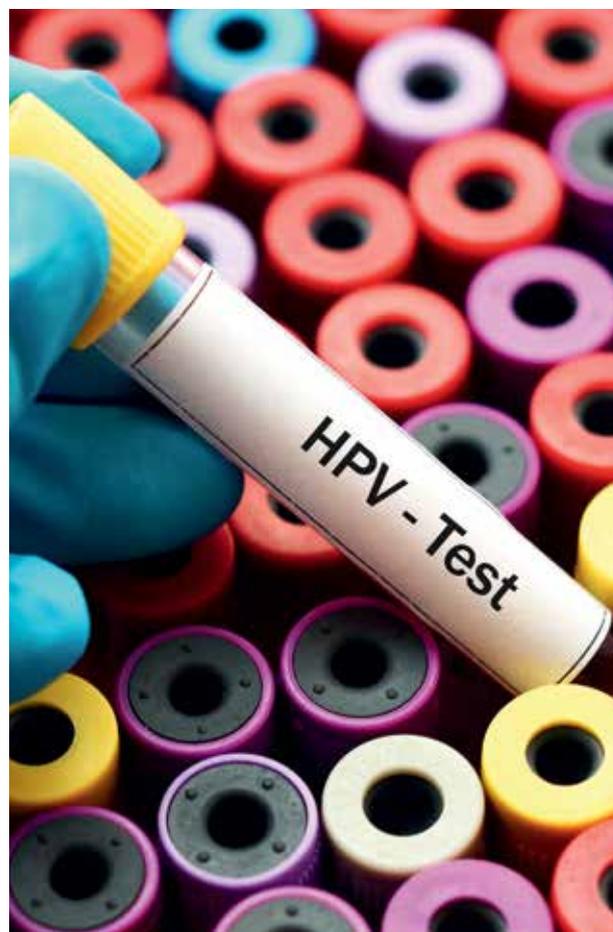
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения подчеркивает серьезность проблемы заболеваний, вызываемых ВПЧ, для международного общественного здравоохранения и рекомендует включить ВПЧ-вакцины в национальные программы иммунизации. Следует напоминать женщинам о том, что вакцинация не отменяет необходимость проведения регулярных гинекологических осмотров для проведения вторичной профилактики. Необходимо также разработать алгоритм проведения профилактических осмотров с оповещением всего женского населения регламентируемого возраста, с удобной логистикой, получением и интерпретацией результатов исследования.

Проведенное наблюдение за течением ВПЧ-инфекции показало, что выбранная тактика ведения пациенток с латентной и субклинической формами инфекции, включающая применение иммуномодулирующего препарата интерферона альфа, а также применение вакцинопрофилактики квадριвалентной вакциной в группе наблюдения, по сравнению с группами сравнения дает более выраженный положительный эффект. Сочетанный поло-

жительный эффект основан на том, что вакцинация квадριвалентной вакциной защищает пациенток от инфицирования и повторного заражения вирусами 6, 11, 16 и 18-го типов, а интерферонотерапия способствует активации иммунной системы для борьбы с имеющимися вирусами. Выбранная тактика ведения ВПЧ-положительных девушек, включающая вакцинацию и применение интерферона, позволила достичь лучших результатов в элиминации вируса, снижении частоты цервикальной неоплазии и ВПЧ-ассоциированного цервицита у пациенток, а также предотвращает реинфицирование вирусом и рецидивы аногенитальных кондилом.

Таким образом, профилактическая вакцинация против ВПЧ наряду с программами скрининга – это часть согласованной стратегии и тактики борьбы с РШМ и другими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, а комплексный подход к ВПЧ-положительным пациенткам с применением вакцинации и интерферонотерапии способствует элиминации



Jarun Ontakrai/Shutterstock/FOTODOM



	1-я группа (n = 50)			2-я группа (n = 50)			3-я группа (n = 50)		
	В начале исследования	Через 2 года	Через 3 года	В начале исследования	Через 2 года	Через 3 года	В начале исследования	Через 2 года	Через 3 года
	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)
ВПЧ (общая инфицированность)	100 (50)	72 (36)	70 (35)	100 (50)	46 (23)	40 (20)	100 (50)	30 (15)	8 (4)
ВПЧ ВКР	78 (39)	62 (31)	66 (33)	84 (42)	44 (22)	38 (19)	64 (32)	26 (13)	8 (4)
16-й тип	70 (35)	62 (31)	58 (29)	64 (32)	26 (13)	24 (12)	58 (29)	16 (8)	4 (2)
18-й тип	58 (29)	28 (14)	26 (13)	76 (38)	42 (21)	38 (19)	52 (26)	20 (10)	2 (1)
6-й тип	34 (17)	34 (17)	30 (15)	20 (10)	14 (7)	6 (3)	50 (25)	-	-
11-й тип	22 (11)	-	18 (9)	16 (8)	10 (5)	8 (4)	14 (7)	4 (2)	-
31-й тип	20 (10)	20 (10)	18 (9)	16 (8)	12 (6)	8 (4)	26 (13)	-	-
33-й тип	18 (9)	-	14 (7)	12 (6)	12 (5)	6 (3)	22 (11)	-	-
58-й тип	14 (7)	14 (7)	14 (7)	10 (5)	-	-	22 (11)	2 (1)	2 (1)
49-й тип	14 (7)	14 (7)	12 (6)	6 (3)	-	-	10 (5)	-	-
Другие типы ВПЧ	-	24 (12)	34 (17)	-	-	-	-	-	-
Цитологическая картина									
NILM	14 (7)	10 (5)	18 (9)	16 (8)	60 (30)	84 (42)	12 (6)	92 (46)	96 (48)
ASC-US	56 (28)	58 (29)	68 (34)	62 (31)	38 (19)	14 (7)	66 (33)	8 (4)	4 (2)
LSIL	24 (12)	22 (11)	6 (3)	18 (9)	2 (1)	-	16 (8)	-	-
HSIL	6 (3)	10 (5)	8 (4)	4 (2)	-	2 (1)	6 (3)	-	-

Таблица 5. Сравнительные данные обследования пациенток в начале и в конце исследования (авторы)



ВПЧ и существенно снижает частоту рецидивов инфекции. Кроме того, подобная тактика ведения пациенток с латентной формой и субклинической формой ПВИ позволяет провести профилактику озлокачествления процесса и снизить риск осложнений, что оказывает положительное действие на репродуктивный потенциал молодых женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Роговская С.И.** // Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2014. – 192.
2. **Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнева Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Брико Н.И., Лопухов П.Д., Сухих Г.Т., Уварова Е.В., Прилепская В.Н., Поляков В.Г., Гомберг М.А., Краснополюский В.И., Зароченцева Н.В., Костинов М.П., Белоцерковцева Л.Д., Мельникова А.А., Батыршина Л.Р.** // Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций. // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – 16 (2). – 107–117. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i2.1711>.
3. **Зароченцева Н.В., Белая Ю.М.** // Особенности течения папилломавирусной инфекции у девочек-подростков и тактика их ведения. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – 17(5). – 21–28. <https://doi.org/10.1136/bmj.k499> PMID:29487049 PMCID: PMC5826010.
4. **Tainio K., Athanasiou A., Tikkinen K.A.O., Aaltonen R., Cárdenas J., Hernández. et al.** // Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. // BMJ. – 2018. – 360: k499. <https://doi.org/10.1136/bmj.k499>.
5. **Папилломавирусная инфекция: основные направления в диагностике и лечении.** // Гинекология. – 2017. – 19 (6). – 34–37. https://doi.org/10.26442/2079-5696_19.6.34-37.
6. **Loopik D.L., Bekkers R.L.M., Massuger L.F.A.G., Melchers W.J.G., Siebers A.G., Bentley J.** // Justifying conservative management of CIN2 in women younger than 25 years – A population-based study //Gynecologic Oncology. – 2019. – 152(1). – 82–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.10.038> PMID:30413339.
7. **Paul L.** // Drugs Tetravalent recombinant vaccine against human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) (Gardasil): an analysis of the use for the prevention of precancerous rectal lesions, cervical cancer, cancer of the anal canal and genital warts. // 2014. – 74. – 1253–1283. <https://doi.org/10.2165/11204920-000000000-00000> PMID:21142263
8. **Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А. и соавт.** // Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. // Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). – М. – 2017. – 55. – 117–207. https://kraszdav.ru/assets/documents/Protokol_po_sheyke_matke_MZ_RF_ot_02.11.201707.11.2017%2014:05.pdf.
9. **Бицадзе В.О., Хамани Н.М., Макацария Н.А.** // Место иммуномодуляторов в контроле ВПЧ-ассоциированных заболеваний: проблемы и перспективы. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – 3. – 76–84. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.076-084>.
10. **Климова Р.Р., Малиновская В.В., Паршина О.В., Гусева Т.С., Новикова С.В., Торшина З.В., Зароченцева Н.В., Цибилов А.С., Куц А.А.** // Влияние вирусных инфекций на цитокиновый профиль у беременных с отягощенным акушерским анамнезом и иммунокорригирующая терапия интерфероном альфа-2β человека. // Вопросы вирусологии. – 2013. – 58. – 1. – 18–23.
11. **Роик Е.Е., Баранов А.Н., Трещева Н.Д.** // Эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции. // Экология человека. – 2015. – 5. – 21–26. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2015-5-21-26>.
12. **Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Бебнева Т.Н.** // Борьба с ВПЧ: многие грани единой задачи. Комплексная терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний: информационный бюллетень. – Москва. Редакция журнала StatusPraesens. – 2018. – 12 с.
13. **Leval A., Herweijer E., Ploner A.** // Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. // Journal of the National Cancer Institute. – 2013. – 105 (7). – 469–474. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt032> PMID:23486550 PMCID:PMC3614506.



Не навреди: современные принципы лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии во время беременности

БЕРЕМЕННОСТЬ – ОСОБОЕ ВРЕМЯ В ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ, ТРЕБУЮЩЕЕ ВНИМАТЕЛЬНОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ, КОТОРЫЕ МОГУТ БЫТЬ ОБНАРУЖЕНЫ НА ЭТАПЕ ПЛАНИРОВАНИЯ ИЛИ, КАК ЭТО ЧАСТО СЛУЧАЕТСЯ, УЖЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. В ЧАСТНОСТИ, РЕЧЬ ИДЕТ О ПАТОЛОГИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ. О СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРА-ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН РАССКАЗАЛА ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР РАН, ЗАМЕСТИТЕЛЬ ДИРЕКТОРА ПО НАУЧНОЙ РАБОТЕ ГБУЗ МО «МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НИИ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ» ЗАРОЧЕНЦЕВА НИНА ВИКТОРОВНА.



– **Нина Викторовна, в последние годы отмечается тенденция к увеличению числа беременных женщин, у которых выявляются предрак и рак шейки матки. С чем это связано?**

– Рост числа беременных женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN) отчасти связан с недостаточным выявлением заболевания до беременности. Сегодня скрининговые программы, нацеленные на выявление предрака и рака шейки матки, не достигают 100%-ного охвата. Согласно действующим приказам по скринингу рака шейки матки, начиная с 2021 года женщинам рекомендуется проходить цитологическое исследование каждые 3 года, а начиная с 30 лет рекомендовано комбинированное цитологическое исследование с ВПЧ-тестом (тест на

наличие вируса папилломы человека). Однако в России уровень охвата скринингом не превышает 30%. При этом возраст первородящих имеет общеевропейскую тенденцию к увеличению. Поэтому зачастую выявление предрака и иногда даже инвазивного рака шейки матки у беременных – результат недостаточного обследования на этапе планирования беременности.

Распространенность CIN у беременных варьирует в диапазоне от 3,4 до 10%. В мире ежегодно выявляется порядка 30 млн случаев CIN, из них дисплазия шейки матки слабой степени (CIN I) – около 22 млн, а тяжелой степени (CIN III) – около 8 млн. То есть частота тяжелых поражений действительно в несколько раз меньше, чем частота легких поражений, – эта общая закономерность выявляется и у беременных женщин.

Важно отметить, что изменения, характерные для CIN I, подвергаются регрессу после родов примерно в 60% случаев и остаются неизменными в среднем у 30% женщин. Развитие более тяжелых форм дисплазии (CIN III) отмечается редко – максимум у 6% пациенток. При CIN процент регрессии после родов является низким (около 30%), и прогрессирование наблюдается приблизительно у 10% пациенток.

– Благодаря профилактическим осмотрам стало возможным выявление патологии шейки матки на уровне CIN. Как это повлияло на тактику лечения?

– На сегодняшний день, согласно клиническим рекомендациям по ведению пациенток с CIN, при выявлении CIN I возможна наблюдательная тактика, связанная с высокой частотой регресса. Однако при выявлении CIN I пациентке в возрасте 40 и более лет может быть рекомендовано проведение эксцизии. Пациенткам с тяжелыми поражениями (CIN II, CIN III, HSIL) показаны удаление зоны поражения и дальнейшее наблюдение, включающее цитологическое исследование шейки матки и кольпоскопию, тест на вирус папилломы человека (ВПЧ) 1 раз в 6 месяцев в интервале двух визитов.

– Известно, что ключевую роль в развитии и прогрессии CIN играют ВПЧ и состояние вагинальной микробиоты. Существует мнение, что для сдерживания активности ВПЧ в период беременности достаточно провести этиотропную терапию сопутствующего дисбиоза влагалища и восстановить уровень лактобактерий. Как Вы относитесь к данной тактике?

– Да, ВПЧ – это основная этиологическая причина развития рака шейки матки. Из 200 типов вирусов выделяют наиболее значимые: ВПЧ высокого онкогенного риска, их порядка 18, и наиболее важны в этом случае 16-й, 18-й, 31-й, 33-й типы – они ответственны примерно за 70% развития инвазивного рака шейки матки. Важно отметить, что папилломавирусная инфекция (ПВИ) – самая распространенная из инфекций, которые передаются половым путем. Соответственно, она часто встречается и у беременных женщин. ВПЧ-позитивная пациентка всегда входит в группу риска развития патологий шейки матки и предрака.

При ПВИ и CIN развивается дисфункция как Т-системы, так и В-системы иммунитета, наблюдается дефект системы интерферона

При этом специфической противовирусной терапии для ВПЧ-инфекции пока в мире не разработано. Однако уже предложены профилактические методы борьбы с заболеванием – вакцинация для предотвращения инфицирования. Основная целевая группа – девушки до сексуального дебюта, в возрасте 12–14 лет. Но оптимально, чтобы вакцинация была гендерно-нейтральной, стоит вакцинировать и мальчиков, которые также имеют риск развития ВПЧ-заболеваний. Стоит отметить, что вакцинация до 14 лет не является строгим условием, применить вакцину, согласно инструкции, могут и женщины в возрасте до 45 лет.

Что касается состояния вагинальной микробиоты и его связи с риском развития и прогрессии CIN и развития ВПЧ, на сегодняшний день научные исследования подтверждают огромную роль микробиоты и ее влияние на инфицирование ВПЧ. Дисбиоз способствует персистенции ВПЧ и прогрессии CIN. При наличии вагинального бактериоза ВПЧ ведет себя крайне агрессивно и достаточно быстро дает прогрессию. В связи с этим вагинальный бактериоз расценивают как кофактор развития рака шейки матки. Еще одним из факторов, определяющих исход ВПЧ-ассоциированного заболевания шейки матки, является дисбаланс межклеточного взаимодействия локальных факторов иммунитета, механизм ре-



гуляции которых тесно связан с продукцией цитокинов. Есть данные, что при ПВИ и CIN развивается дисфункция как Т-системы, так и В-системы иммунитета, наблюдается дефект системы интерферона, происходит изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Оценка состояния иммунной системы у беременных женщин с ПВИ проводилась в нашем институте ГБУЗ МО МОНИИАГ. У беременных с персистенцией ВПЧ наблюдалось нарушение местного иммунитета (достоверное повышение содержания IgG, изменение уровней провоспалительных цитокинов, особенно выраженные при ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР). Согласно проведенному исследованию, наличие ПВИ у беременных сопровождалось резким снижением местного иммунитета, наиболее выраженным при персистенции ВПЧ ВКР, что проявляется уменьшением продукции секреторного иммуноглобулина А и увеличением продукции IgG в 2 раза и более. Создаются все условия, при которых во время беременности при име-

ющейся иммуносупрессии вирус ведет себя агрессивно, что приводит к развитию ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки, вульвы и влагалища.

В связи с этим для сдерживания активности ВПЧ в период беременности необходима не только профилактика и раннее выявление нарушения микробиоценоза, лечение генитальных инфекций, бактериального вагиноза, восстановление адекватного пула лактобактерий, но и терапия, поддерживающая местный иммунитет.

– Нина Викторовна, нам известно, что Вы проводили исследование, целью которого была оптимизация тактики ведения беременных женщин с ВПЧ-ассоциированной цервикальной неоплазией путем применения интерферона альфа-2b. Расскажите, пожалуйста, как проводилось это исследование.

– На базе ГБУЗ МО МОНИИАГ было проведено обследование и наблюдение беременных женщин с CIN в II и III триместрах гестации. Для терапии пациенток был выбран препарат ВИФЕРОН®, который содержит рекомбинатный интерферон альфа-2b и комплекс антиоксидантов. У всех пациенток ВПЧ-ассоциированная цервикальная неоплазия была диагностирована в I триместре гестации при постановке на учет в женской консультации. Исходные данные обследования пациенток показали, что ПВИ протекала на фоне вагинального бактериоза (44–49% пациенток), хламидийной инфекции (9–11% пациенток), а у 20–36% пациенток обнаружен микро-, уреоплазменный кольпит.

Оптимизация тактики ведения беременных женщин с ВПЧ-ассоциированной цервикальной неоплазией заключалась в применении иммунокоррекции препаратами интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН®) в дополнение к стандартной этиотропной терапии сопутствующих урогенитальных инфекций (УГИ), направленной на восстановление вагинальной микрофлоры. Было проведено сравнение двух сопоставимых групп беременных с различной степенью тяжести поражения шейки матки (L-SIL и H-SIL) и сопутствующей УГИ в обеих группах.

Среди женщин, получавших комбинированную терапию в виде свечей и геля (интравагинально), впоследствии не было зафиксировано случаев инфицирования ВПЧ плаценты и новорожденных

I группа – беременные женщины, которые начиная с II триместра гестации в сроках 13–14, 22–24 и 32–34 недели получили курс терапии препаратом ВИФЕРОН® 500 000 МЕ ректально 2 раза в день в течение 10 дней, а также препаратом ВИФЕРОН® Гель интравагинально 2 г 2 раза в день в течение 10 дней. II группу составили пациентки с цервикальной неоплазией, в доношенном сроке гестации, без назначения терапии интерфероном альфа-2b в течение данной беременности.

Оценка результатов исследования проводилась перед родоразрешением и через 6–8 недель после родоразрешения.

– Чем обусловлен выбор препарата ВИФЕРОН® для проведения исследований?

– Наш институт имеет значительный опыт применения этого препарата – более 25 лет. Мы применяли ВИФЕРОН® у пациенток с герпетической инфекцией, УГИ, с бронхиальной астмой, заболеваниями почек, фиксировали высокий клинический эффект благодаря противовирусным и иммуномодулирующим свойствам, обусловленным уникальной формулой препарата, сочетающей интерферон альфа-2b и высокоактивные антиоксиданты. Благодаря колоссальному опыту по изучению препарата и наличию положительных эффектов при его применении во время беременности мы понимали целесообразность его назначения пациенткам с ПВИ.

– Нина Викторовна, какие результаты Вам удалось получить в ходе исследования и в чем их практическая значимость?

– Прежде всего можно отметить улучшение иммунологических показателей и предотвращение прогрессии неоплазии в более тяжелую степень у пациенток, получавших интерферонотерапию. Было отмечено увеличение содержания секреторного иммуноглобулина А и ИЛ6, а также снижение уровня IgM, IgG, ФНО-α, ИЛ8.

Среди женщин, получавших комбинированную терапию в виде свечей и геля (интравагинально), впоследствии не было зафиксировано случаев инфицирования плаценты ВПЧ.



RossHeilen/Shutterstock/FOTODOM

В среднем у 33% пациенток, которые не получали терапии, плаценты были инфицированы ВПЧ. Дальнейшее обследование новорожденных также показало, что до 17% детей при отсутствии интерферонотерапии были инфицированы тем же типом ВПЧ, который был у матери. У женщин, получавших комбинированную терапию, дети не подверглись инфицированию ВПЧ. На сегодняшний день запатентовано комбинированное применение препарата ВИФЕРОН® (суппозитории и гель) для профилактики инфицирования плаценты и фетоплацентарной недостаточности, зафиксировано снижение частоты инфицированности новорожденных в 3 раза.

Также стоит отметить, что развитие ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний шейки матки у беременных женщин на фоне интерферонотерапии протекает менее агрессивно, что проявляется в большей час-



Развитие ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний шейки матки у беременных женщин на фоне интерферонотерапии протекает менее агрессивно, что проявляется в большей частоте случаев элиминации ВПЧ, регрессии или стабилизации цервикальной неоплазии

тоте случаев элиминации ВПЧ, регрессии или стабилизации цервикальной неоплазии.

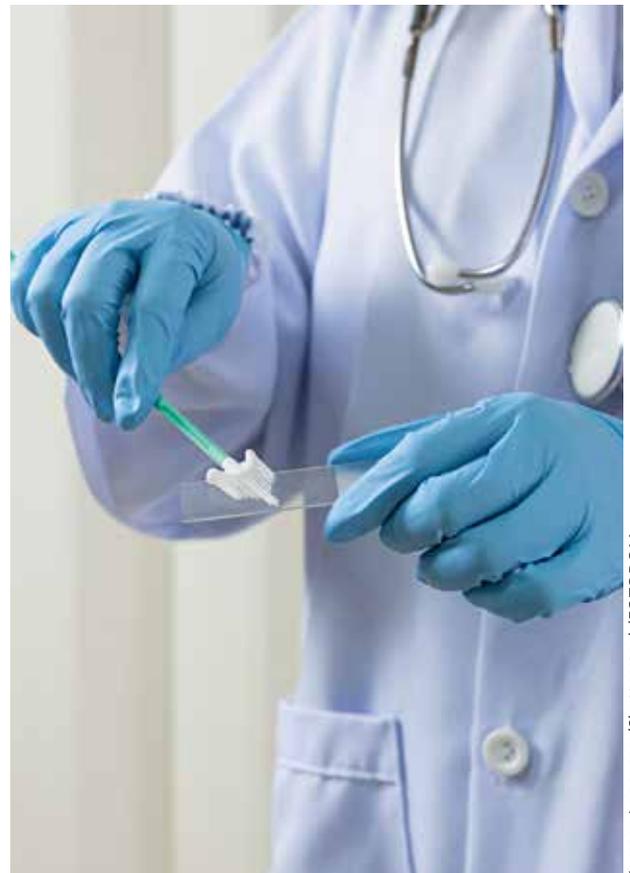
Можно отметить и еще одно преимущество применения интерферонотерапии: частота обнаружения сопутствующих УГИ выше в группе пациенток без лечения, по сравнению с беременными, получавшими комбинированную терапию препаратом ВИФЕРОН®.

– Известно, что CIN достаточно часто сочетается с аногенитальными кондиломами. Меняется ли тактика интерферонотерапии беременных пациенток при выявлении этого сопутствующего заболевания?

– При наличии аногенитальных кондилом гель ВИФЕРОН® пациентка может самостоятельно наносить до пяти-шести раз в день на пораженную область. В этом случае местное противовирусное и иммуномодулирующее

действие позволяет блокировать увеличение и распространение кондилом. Тактика сочетанного применения системной и местной интерферонотерапии препаратом ВИФЕРОН® при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях продемонстрировала возможность регресса кондилом и легких поражений шейки матки или уменьшения объема поражения, что позволяет снизить объем деструктивных вмешательств.

Подводя итоги сказанному, можно резюмировать, что у беременных женщин с ПВИ и наличием ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки, вульвы и влагалища, включая цервикальные интраэпителиальные неоплазии и аногенитальные кондиломы, целесообразно проводить комбинированную интерферонотерапию препаратом ВИФЕРОН® в виде геля и ректальных суппозиторий начиная с 14-й недели и повторять циклами, что позволяет стабилизировать состояние матери и проводить профилактику инфицирования новорожденных.



Komsan Loonprom/Shutterstock/FOTODOM

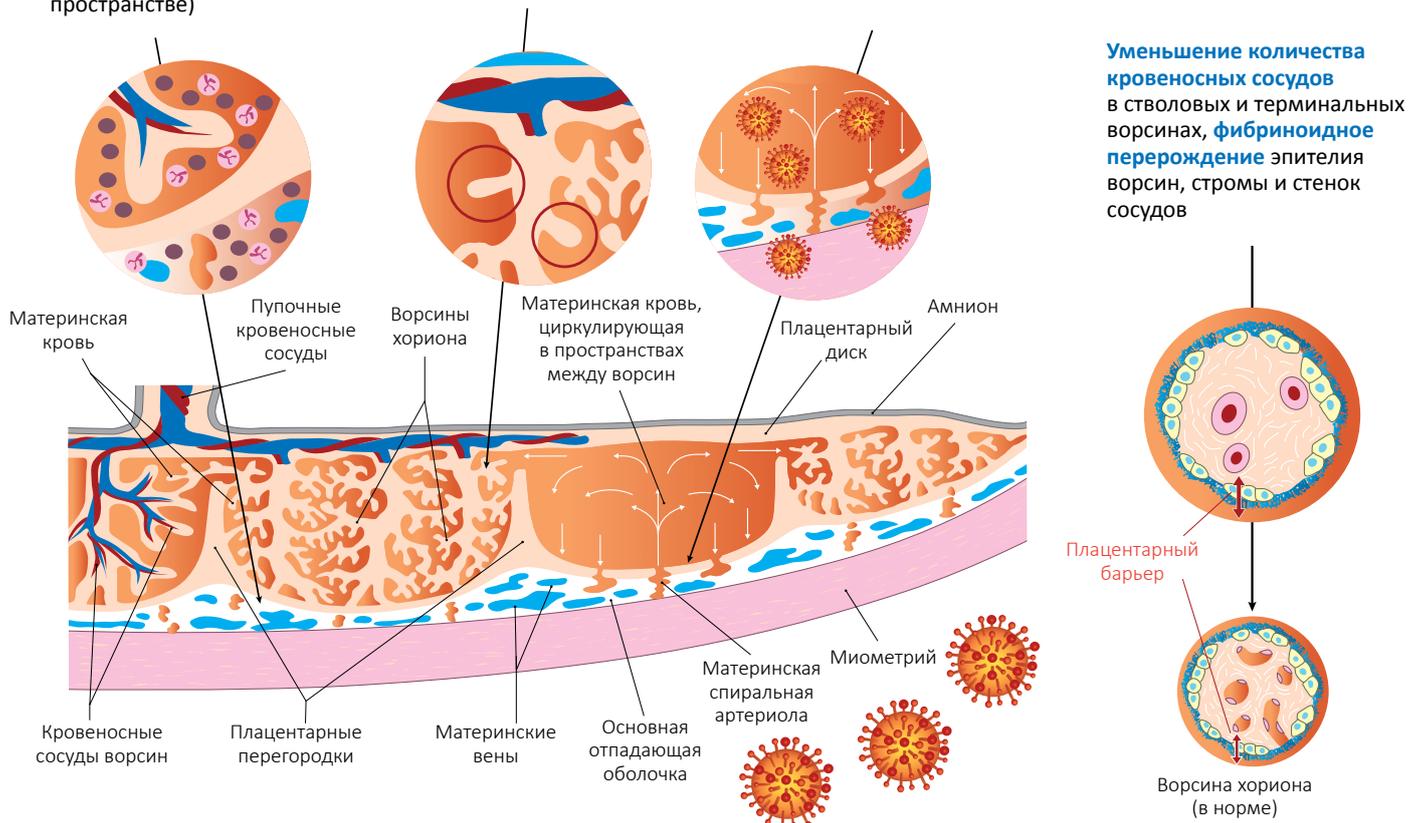


Чем грозит папилломавирусная инфекция в период беременности?

Хронический эндометрит (лимфолейкоцитарные очаги в базальной пластине и межворсинчатом пространстве)

Неравномерное созревание котиледонов, наличие склеенных и отдельных незрелых ворсин

Экспрессия вирусов в клетках эндометрия, стенок спиральных артерий, циркуляция в материнской крови и проникновение через плацентарный барьер



Уменьшение количества кровеносных сосудов в стволовых и терминальных ворсинах, **фибриноидное перерождение** эпителия ворсин, стромы и стенок сосудов

Прием препарата ВИФЕРОН® начиная с 14-й недели гестации способствует*:



- снижению объема воспаления в плаценте (в базальной пластине, межворсинчатом пространстве и строме ворсин);
- снижению объема межворсинчатых кровоизлияний и тромбов в зоне базальной пластины;
- снижению количества склеенных ворсин;
- расширению сосудов ворсин и хориальной пластины;
- увеличению компенсаторного ангиоматоза (опорных, промежуточных (до 5–8 капилляров) и терминальных ветвей);
- увеличению числа специализированных ворсин, обеспечивающих адекватную диффузионную способность плацент;
- уменьшению неравномерного созревания котиледонов.

Комплексная терапия с применением препарата ВИФЕРОН® способствует^{2,3}:

- элиминации вирусов из клеток материнской крови, эндометрия и синцитиотрофобласта;
- уменьшению частоты хронической плацентарной недостаточности I степени в 3 раза;
- достижению нормальной средней массы новорожденных.

* По данным морфометрии плацент 2,31. Петрова М.Б., Харитонова Е.А., Павлова Н.В., Костюк Н.В. // Морфологические изменения плаценты при фетоплацентарной недостаточности и урогенитальных инфекциях в анамнезе // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – С. 33.
 2. Милованов А.П., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н., Зароченцева Н.В., Кешьян Л.В., Фокина Т.В., Микаэлян А.В. // Противовоспалительный эффект препарата ВИФЕРОН® при хронической папилломавирусной инфекции беременных женщин по данным морфометрии плацент. // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – 2. – 28–33.
 3. Милованов А.П., Шувалов А.Н., Фокина Т.В., Мхитаров В.А. // Уменьшение количества вирусэкспрессирующих клеток в плацентах после лечения рекомбинантным интерфероном альфа-2b хронической микст-вирусной инфекции у беременных женщин // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – 8 (3). – 28–34.



Д.И. Ивановский: родоначальник новой науки – вирусологии

НА ПРОТЯЖЕНИИ ЖИЗНИ КАЖДЫЙ ЧЕЛОВЕК СТАЛКИВАЕТСЯ С БОЛЬШИМ КОЛИЧЕСТВОМ ВИРУСОВ И О БОЛЬШИНСТВЕ «ВСТРЕЧ» ДАЖЕ НЕ ДОГАДЫВАЕТСЯ. НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ ИЗУЧЕНО БОЛЕЕ 6 ТЫС. ВИРУСОВ, НО ИХ ГОРАЗДО БОЛЬШЕ – МИЛЛИОНЫ. МИР ВИРУСОВ СТАРШЕ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА. НО МЫ ЗНАЕМ О НЕМ СОВСЕМ НЕДАВНО. 130 ЛЕТ ИСПОЛНИЛОСЬ В ЭТОМ ГОДУ С ДАТЫ ОПУБЛИКОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ Д.И. ИВАНОВСКОГО О «ФИЛЬТРУЮЩИХСЯ МИНИ-МИКРОБАХ». ИМЕННО 1892 ГОД ПРИНЯТО СЧИТАТЬ ДАТОЙ ОТКРЫТИЯ ВИРУСОВ И ЗАРОЖДЕНИЯ ВИРУСОЛОГИИ КАК НАУКИ.



ЖЕЛАНИЕ ДЕЛАТЬ, ПРИНОСИТЬ ПОЛЬЗУ...

Дмитрий Иосифович Ивановский родился 9 ноября (28 октября по старому стилю) 1864 года в семье чиновника, проживавшей в селе Низы Лужского уезда Петербургской губернии (сейчас Новгородская область). Из-за преждевременной смерти отца многодетная семья оказалась в стесненных обстоятельствах и жила на небольшую пенсию. Несмотря на это, вдова Екатерина Александровна Ивановская придавала большое значение обучению пятерых детей. Дмитрий смог поступить в гимназию за казенный счет. Окончив гимназию с отличием, будущий русский ученый

поступил на естественно-историческое отделение физико-математического факультета Петербургского университета. Это было интересное и актуальное направление, именно в 70–80-х годах XIX века в мировом научном сообществе начала активно развиваться микробиология, стали известны работы Луи Пастера и Роберта Коха.

Мировоззрение будущего ученого формировалось под влиянием выдающихся деятелей науки, преподававших в то время в Петербургском университете: И.М. Сеченова, Д.И. Менделеева, В.В. Докучаева, А.Н. Бекетова, А.С. Фаминцына и др. После окончания

университета, в 1888 году, Д.И. Ивановский по предложению президента Академии наук был оставлен при кафедре ботаники, а с 1890 года определен на службу лаборантом ботанической лаборатории Петербургской академии наук. В дневнике тех лет Д.И. Ивановский напишет: «Счастлив человек, который, обладая силами, знает, чего он хочет... Когда я задал впервые себе этот вопрос, я был юношей, в котором зародилось лишь неопределенное желание делать, приносить пользу...»

ОТКРЫТИЕ КОНТАГИОЗНЫХ МИНИ-МИКРОБОВ

Еще в студенческие годы молодой ученый Ивановский интересовался происхождением болезней, которые в то время уничтожали в южных районах страны урожаи табака. По рекомендации научного руководителя профессора А.С. Фаминцына Петербургское общество естествоиспытателей командировало Д.И. Ивановского в Крым для изучения болезней табака.

Молодому ученому сразу удалось установить, что табак поражается двумя разными болезнями, из которых одна – рябуха – имеет грибковую природу и ее распространение связано с климатическими условиями, а другая, мозаичная болезнь, имеет иное происхождение.

**14 февраля 1892 года
в Академии наук
28-летний ученый
Д.И. Ивановский
сделал доклад
«О двух болезнях
табака». Именно это
событие принято
считать датой
открытия вирусов**



Bussakan Punlerdmatee/Shutterstock/FOTODOM

Листья, пораженные вирусом табачной мозаики

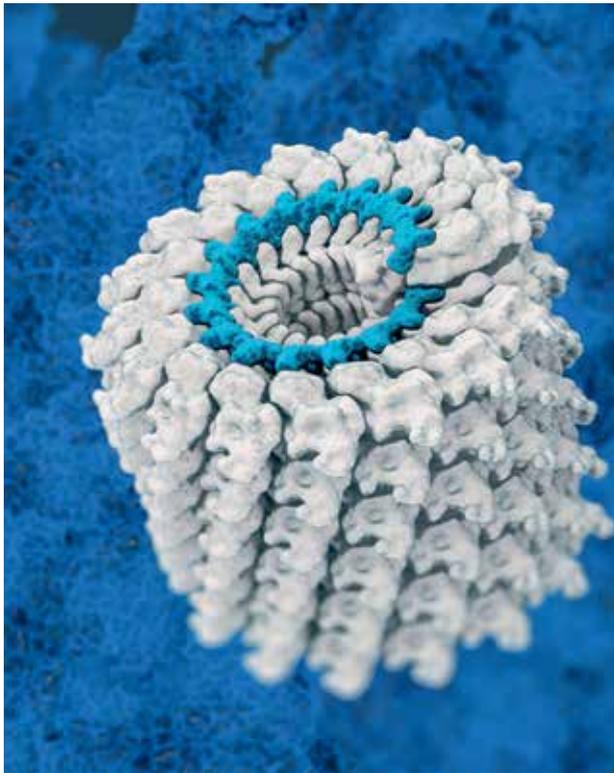
В ходе исследований Д.И. Ивановский применил мелкопористый каолиновый фильтр – свечу Шамберлана, задерживающую известные микроорганизмы. В результате выяснилось, что отфильтрованный сок больных растений сохраняет свои контагиозные свойства. Большое количество опытов подтверждало догадку ученого, что перед ним мини-микробы, главная особенность которых состоит в их микроскопическом размере. А потеря инфекционности при нагревании доказывала живую природу возбудителя болезни. Д.И. Ивановский называл новый тип возбудителя «фильтрующиеся мини-микробы».

14 февраля 1892 года в Академии наук 28-летний ученый Д.И. Ивановский сделал доклад «О двух болезнях табака». Именно это событие принято считать датой открытия вирусов. Сразу после выступления в февральском выпуске журнала «Сельское хозяйство и лесоводство» была опубликована статья Ивановского «О двух болезнях табака». Краткая версия этой статьи на немецком языке была напечатана в «Трудах Императорской академии наук Санкт-Петербурга».



ОТКРЫТИЕ ВИРУСОВ – РЕВОЛЮЦИЯ В МИРОВОЙ НАУКЕ

Революционное открытие Д.И. Ивановского не сразу было оценено по достоинству в научных кругах. Вирус табачной мозаики ученые смогли увидеть только в 1939 году после изобретения электронного микроскопа. Однако за полвека до этого Д.И. Ивановский охарактеризовал главные черты вирусов, которые



vitstudio/Shutterstock/FOTODOM

Вирус табачной мозаики

Первым вирусом, электронные фотографии которого удалось получить, был вирус табачной мозаики, — тот самый, который открыл Ивановский

отличали их от известных тогда микробов. Он, в частности, установил малые размеры и фильтруемость контагиозного начала через мелкопористый фарфоровый фильтр, который непроходим для известных микробов, описал контагиозность нового агента и способность размножаться только внутри живого организма (в листьях табака); определил их неспособность, в отличие от микробов, размножаться на искусственных питательных средах и обосновал корпускулярную природу нового класса мини-микробов, называя их в своих работах *contagium vivum fixum* («живые контагиозные частицы»).

Значение исследований Д.И. Ивановского со временем только возрастало и укреплялось, его работы заложили фундамент для дальнейшего изучения вирусной природы многими другими учеными всего мира.

Так, в 1898 году голландский микробиолог Мартин Бейеринк опубликовал статью «О живой заразной жидкости как причине мозаичной болезни табака». Он рассматривал возбудителя как жидкое заразное начало, что противоречило идее Д.И. Ивановского о корпускулярной природе. После этой публикации между учеными завязалась полемика, в результате которой голландский микробиолог признал первенство исследований Д.И. Ивановского. Приступая к своим исследованиям, он не был знаком с трудами русского ученого. Именно в дискуссиях с голландцем Д.И. Ивановский вслед за ним также стал использовать термин «вирус» (в переводе с латинского – «яд, ядовитая слизь») для обозначения инфекционного агента мозаичной болезни табака.

Важной вехой в признании Д.И. Ивановского как первооткрывателя вирусов стало приращение в 1946 году американскому ученому Уэнделлу Мереду Стэнли Нобелевской премии за работы по химическому составу вирусов. Американскому ученому удалось получить из зараженных листьев кристаллы вируса табачной мозаики, которые впоследствии получили название «кристаллы Ивановского». Он доказал корпускулярные свойства вирусных частиц, ссылаясь в своих работах на приоритет исследований русского ученого Д.И. Ивановского. Присуждение Нобелевской премии У. Стэнли официально подтвердило существование вирусов как новой мини-корпускулярной формы биологической жизни.

Открытие вирусов позволило сделать важнейшие выводы о природе инфекционных болезней человека, о рисках возникновения глобальных угроз для здоровья, дало импульс развитию микробиологии и медицины. В начале XX века был открыт целый ряд возбудителей вирусных заболеваний, среди которых вирус ящура, желтой лихорадки, оспы, бешенства, везикулярного стоматита, полиомиелита, кори, паротита, гриппа, клещевого энцефалита, саркомы Рауса, бактериофаги и многие другие. Более 20 ученых удостоились Нобелевской премии за выдающиеся работы в области вирусологии, среди которых, помимо У.М. Стэнли, такие ученые, как М. Тейлер, А. Львов, М. Дебрюк, С. Лурия, Г. Херст, Ф. Раус, А. Хирши, Д. Эндерс, Т. Уэллер и Ф. Роббинс, Р. Далбекко, Б. Блюмберг, Г. Темин, С. Мизутани и Д. Балтимор, Л. Гайдушек, Л. Монтанье, Ф. Барре-Синусси, Х. Цур Хаузен, М. Хаутон, Х.Д. Алтер, Ч. Райт, Д. Уотсон, Ф. Крик, М. Уилкинс и др.

ЖИЗНЬ УЧЕНОГО ПОСЛЕ ОТКРЫТИЯ

Помимо научной работы по исследованию вирусной природы заболеваний табака, Д.И. Ивановский совершенствовал свои знания и в других областях науки. Молодой ученый изучал физиологию растений и микробиологию под руководством А.Н. Бекетова, А.С. Фаминцына и Х.Я. Гоби. После защиты в 1895 году магистерской диссертации Д.И. Ивановский начал читать лекции по физиологии низших организмов, а с 1896 года – по анатомии и физиологии растений в Петербургском университете.

Д.И. Ивановский – автор фундаментального двухтомного учебника «Физиология растений», более 180 научных публикаций в области анатомии и физиологии растений, почвенной микробиологии, а также 30 статей в самой крупной русской энциклопедии – «Энциклопедическом словаре Брокгауза и Ефрона».

В 1901 году Д.И. Ивановский уехал в Варшаву, где его приняли в Варшавский императорский университет на позицию профессора. В эти годы русский исследователь создал научную лабораторию по физиологии растений и профильную библиотеку.

В 1915 году семья Д.И. Ивановского вслед за Варшавским университетом была вынуждена

Значение исследований Д.И. Ивановского со временем только возрастало и укреплялось, его работы заложили фундамент для дальнейшего изучения вирусной природы различных заболеваний

срочно эвакуироваться в Ростов-на-Дону в связи с Первой мировой войной. На сборы оборудования и книг сотрудникам дали один день. В этой спешке не удалось вывезти лабораторию, которую эти годы создавал Д.И. Ивановский.

С 1915 года профессор Ивановский работал в Донском университете (сейчас – Южный федеральный университет), участвовал в его общественной жизни как председатель отделения биологии Общества естествоиспытателей природы. После эвакуации пришлось восстанавливать все с нуля – в доме на Большой Садовой улице, где жил и работал ученый и в котором сейчас находится здание университета. За годы работы в Донском университете Д.И. Ивановский успел воспитать несколько последователей и выпустить учебник по ботанике, который до сих пор считается одним из лучших классических изданий. Ростовские ученые, ученики Дмитрия Иосифовича, в своих воспоминаниях рисуют облик скромного человека, доброго, отзывчивого, прямого, внимательного, справедливого. Профессор ботаники РТУ А.Ф. Флеров писал об Д.И. Ивановском: «Человек он был сердечный, скромный, очень симпатичный и при своей большой учености держался как-то в тени и не стремился выставить себя вперед...»



Благодаря работам русского ученого Д.И. Ивановского Россия стала родиной вирусологии

Профессор Е.А. Жемчужников вспоминал: «Будучи ассистентом Ивановского, я как-то поделился с Дмитрием Иосифовичем, что всегда волнуюсь, когда мне нужно перед практическими занятиями объяснять студентам содержание работ, и что у меня дрожат руки, когда я должен демонстрировать опыт. Ивановский, внимательно выслушав меня, в ответ задумчиво сказал: «Хорошо, что мы еще волнуемся перед лекциями и во время лекций. Бойтесь, когда вы перестанете волноваться, это будет конец вашей настоящей преподавательской деятельности».

Ученого не стало в 1920 году. Он умер в 56 лет. Причина смерти доподлинно неизвестна – предположительно он умер, заразившись испанским гриппом, пандемия которого бушевала в то время, или из-за болезни печени. Жена Ивановского погибла во время Гражданской войны от голода. Удивителен тот факт, что место захоронения великого ученого не сохранилось. Уже гораздо позже на Братском кладбище Ростова-на-Дону был установлен кенотаф.

В жизни великого ученого Д.И. Ивановского было много тяжелых испытаний. Амбициозный, умный, но скромный и замкнутый, он при жизни не получил должного признания и даже не искал его. Только спустя десятилетия имя Д.И. Ивановского заняло почетное место в истории мировой науки, по уровню вклада в которую оно находится в ряду с такими выдающимися деятелями, как М.В. Ломоносов, И.И. Мечников, И.П. Павлов, Д.И. Менделеев, Н.И. Вавилов, К.Э. Циолковский. Благодаря работам русского ученого Д.И. Ивановского Россия стала родиной вирусологии.



За открытие взаимосвязи между вирусом папилломы человека (ВПЧ) и развитием рака шейки матки (РШМ) немецкий ученый Харальд цур Хаузен в 2008-м получил Нобелевскую премию.

Цур Хаузен более 10 лет проводил исследования по поиску вирусных ДНК в опухолевых клетках, предполагая, что с помощью ДНК-тестов, ориентированных на вирусный генетический материал, он сможет обнаружить активность вирусных генов, инициирующих развитие онкологических заболеваний. Сложность исследования состояла в том, что вирусная ДНК лишь частично внедрялась в хромосомы хозяина. В 1983 году немецкому ученому удалось обнаружить ДНК ВПЧ в биопсии рака шейки матки, и это событие стало датой открытия онкогенного вируса ВПЧ-16. Позже цур Хаузен клонировал ДНК ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в пациентах, больных раком шейки матки.

Это открытие позволило разработать профилактическую вакцину от ВПЧ. Сейчас эти вакцины рекомендованы ВОЗ в качестве первичной профилактики РШМ и включены в национальные программы иммунизации многих европейских и североамериканских стран. В России зарегистрированные в 2006 и 2008 годах вакцины в национальный календарь прививок не входят, вакцинацию от ВПЧ проводят лишь в некоторых регионах.

В основе исследования, проведенного Харальдом цур Хаузенем, доказавшим роль ВПЧ в развитии рака шейки матки, лежит вирусная теория рака, которая была разработана еще в 1948 году нашим соотечественником Львом Зильбером. Именно ему принадлежит идея о том, что вирус меняет геном клетки, в результате чего она начинает бурно множиться. Эту теорию Лев Зильбер записал, находясь в сталинском лагере. Позже Зильбер опубликовал свою работу, но железный занавес не позволил публикации на русском языке вызвать мировой резонанс.

ВИФЕРОН® ГЕЛЬ – удобное средство для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ

- Помогает **блокировать размножение вирусов** во входных воротах проникновения инфекции.
- Способствует **укреплению мукозального иммунитета**.
- Обладает **продолжительным действием**¹.
- Гель не содержит **сосудосуживающих компонентов**¹.
- **Антиоксиданты – витамин Е, бензойная и лимонная кислоты** – усиливают противовирусное действие интерферона α -2b¹.
- **Тетраборат натрия** обладает бактериостатическим и противогрибковым действием².
- **Не имеет ограничений по возрасту**, может применяться при беременности и кормлении грудью¹.



Схема применения при ОРВИ

- **1-й шаг: очищение носовых ходов** (удаление слизи, содержащей инфекционные агенты).



Профилактика
ОРВИ
и гриппа

0+

2–4 недели
2 РАЗА
В ДЕНЬ

- **2-й шаг: нанесение геля** (создание защитного барьера).



Лечение
ОРВИ
и гриппа

0+

5 ДНЕЙ
3–4 РАЗА
В ДЕНЬ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВИФЕРОН. Рег. уд. Р N001142/02.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата натрия тетрабората раствор в глицерине.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусно-бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, в том числе осложненные бактериальными инфекциями, герпесвирусные и уrogenитальные инфекции)



Разрешен к применению в период беременности и лактации¹



Статьи о препарате опубликованы в международных библиотеках PubMed и Cochrane³



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у женщин, в том числе в период беременности²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама



P N00017/01 P N001142/02 P N001142/01

Для медицинских работников и фармацевтов

¹ ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14-й недели гестации и без ограничений в период лактации; ВИФЕРОН® Мазь/Гель – с 1-й недели гестации. Во время лактации ВИФЕРОН® Гель не наносить на область сосков и ареолы.

² minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; spnavigator.ru; roag-portal.ru/clinical_recommendations

³ pubmed.ncbi.nlm.nih.gov и www.cochrane.org

⁴ Заключение Минпромторга России GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020