

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Вестник

Ежеквартальное
издание

№ 2
2025

ФЕРОНА



*Препараты интерферона в терапии
урогенитальных инфекций.
Результаты актуальных исследований*



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ¹

- Лечение гриппа и ОРВИ, в том числе осложненных бактериальными инфекциями
- Профилактика гриппа и ОРВИ²
- Лечение герпетической инфекции
- Лечение урогенитальных инфекций (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, гарднереллез, бактериальный вагиноз, кандидоз, микоплазмоз, ЦМВИ, ПВИ)
- Лечение неонатальных инфекций (ЦМВИ, герпес и др.), сепсиса, пневмоний и менингитов, в том числе у недоношенных детей
- Лечение вирусных менингитов
- Лечение хронического бактериального простатита

для медицинских работников и фармацевтов



❶ ВИФЕРОН® Суппозитории

¹ Инструкции по медицинскому применению Р N000017/01, Р N001142/02 и Р N001142/01.

² ВИФЕРОН® Гель.



Smart Pharma Awards 2021
1 место в номинации
«Противовирусный препарат №1
для лечения и профилактики гриппа
и ОРВИ у детей с первых дней жизни
и беременных женщин»



Russian Pharma Awards 2022
1 место в номинации
«Доверие профессионалов
в защите здоровья матери и
ребенка от вирусных инфекций»



Russian Pharma Awards 2023
1 место в номинации
«Препарат выбора для часто
и длительно болеющих детей»



Производится в соответствии
с международными стандартами
качества GMP

РЕКЛАМА



Уважаемые коллеги!

Тема нашего номера – урогенитальные инфекции, которые все чаще демонстрируют тенденцию к хронизации и рецидивирующему течению. Эта проблема выходит за рамки изолированных клинических случаев – мы наблюдаем системное явление, отражающее глубокие механизмы взаимодействия патогенов и иммунной системы.

Научные данные свидетельствуют: возбудители научились «ускользать» от действия стандартных лечебных схем. Например, грибы рода *Candida* формируют биопленки, ограничивая проникновение антимикотических препаратов и снижая эффективность терапии. Вирус простого герпеса использует стратегии персистенции и латентности, активируясь в моменты иммуносупрессии. В случае ВПЧ-инфекции становится очевидной недостаточность применения методов деструкции в качестве монотерапии – без

коррекции иммунного ответа сохраняется риск рецидива даже после обширных хирургических вмешательств. В основе частого рецидивирования лежат нарушения иммунной системы, в частности нарушения интерфероногенеза – ключевого компонента врожденного иммунитета.

Эти и многие другие наблюдения формируют запрос на комплексные терапевтические стратегии. Интерфероны, обладая противовирусной, иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью, становятся важным компонентом схем лечения, направленных не только на купирование симптомов, но и на элиминацию патогена и снижение риска рецидивирования патологического процесса.

В этом выпуске журнала мы представляем работы, посвященные именно такому подходу. Так, статья коллектива авторов кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ФНМО МИ Российского университета дружбы народов рассматривает применение интерферона α -2b у пациентов с кандидозной инфекцией слизистых оболочек из групп риска. Результаты подтверждают эффективность включения иммунокоррекции в стандартные схемы лечения и демонстрируют потенциал снижения частоты обострений заболевания.

В работе заведующей кафедрой акушерства и гинекологии ДПО Омского государственного медицинского университета, д. м. н., профессора Е.Н. Кравченко проанализирована эффективность комплексного лечения аногенитальных бородавок у женщин. Исследование показало, что добавление интерферонотерапии к радиохирургическому вмешательству позволяет достичь более выраженного и стабильного клинического эффекта, а также снижения частоты рецидивов в 2–3 раза.

В рубрике «Между коллегами» мы публикуем интервью с заведующим кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ, д. м. н., профессором Антоном Владимировичем Молочковым, в котором он поделился своим опытом применения препаратов интерферона при инфекциях, передаваемых половым путем.

Надеемся, что представленные в этом номере журнала материалы будут полезны в вашей 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 ФМБА России, заведующая лабораторией онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ

Г.А. Галезов, доктор биологических наук, профессор, член межведомственного совета по вирусологии РАМН

И.Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) МЗ РФ, заслуженный врач РФ

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

О.В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, заслуженный врач РФ

Л.Н. Мазанкова, доктор медицинских наук, профессор, руководитель инфекционной службы ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», профессор кафедры инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования МЗ РФ, заслуженный врач 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, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ 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»,
11024, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Лефортово, ул. Авиамоторная, д. 50, стр. 2, помещ. 29/2
Тел.: +7 (495) 988-18-06 | ludipeople.ru
E-mail: ask@vashagazeta.com
Фото: Shutterstock/FOTODOM
Фото на обложке: Max Acronym/Shutterstock/FOTODOM

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»: 603000, г. Нижний Новгород, ул. Горького, д. 43, офис 12.

Аудитория: 18+

АКТУАЛИЗАЦИЯ / Актуально

Кандидоз слизистых оболочек: современное состояние проблемы.....3

Mucocutaneous Candidiasis: Current State of the Problem

КОНСИЛИУМ / Консилиум

Возможности применения препаратов рекомбинантного интерферона α -2b в комплексной терапии кандидозной инфекции слизистых оболочек у пациентов групп риска

Д.Э. Злобин, М.А. Гуреева, А.В. Молочков, И.В. Мисникова, И.В. Полеско, Т.С. Гусева.....6

The Potential of Recombinant Interferon α -2b Medications Administration in Complex Therapy of Mucocutaneous Candidiasis in Patients at Risk

D.E. Zlobin, M.A. Gureeva, A.V. Molochkov, I.V. Misnikova, I.V. Polesco, T.S. Guseva

АКТУАЛИЗАЦИЯ / Актуально

Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека: современное состояние проблемы.....14

Human Papillomavirus Associated Diseases: Current State of the Problem

АКТУАЛИЗАЦИЯ / Актуально

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) у беременных..... 16

Papillomavirus Infection (PVI) in Pregnant Women

КОНСИЛИУМ / Консилиум

Эффективность комплексного лечения аногенитальных бородавок у женщин с включением препарата интерферона α -2b с антиоксидантами

Е.Н. Кравченко, И.О. Ульянова, С.И. Филатова, Т.Н. Кудымова.....18

Efficacy of Interferon α -2b with Antioxidants in Complex Treatment of Anogenital Warts in Women

E.N. Kravchenko, I.O. Ulyanova, S.I. Filatova, T.N. Kudymova

АКТУАЛИЗАЦИЯ / Актуально

Аногенитальный герпес: современное состояние проблемы..... 28

Anogenital Herpes: Current State of the Problem

ИНТЕР КОЛЛЕГАС / Между коллегами

Урогенитальные инфекции: ключевые проблемы и современные методы лечения

Интервью с Антоном Владимировичем Молочковым.....32

Urogenital Infections: Key Problems and Contemporary Treatment Methods

Interview with Anton Vladimirovich Molochkov



Кандидоз слизистых оболочек: современное состояние проблемы

БОЛЕЕ **90%** КАНДИДОЗНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИХОДИТСЯ НА 4 ВИДА:

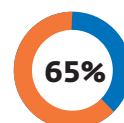
C. ALBICANS

C. GLABRATA

C. PARAPSILOSIS

C. TROPICALIS¹

НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЙ АГЕНТ – CANDIDA ALBICANS¹

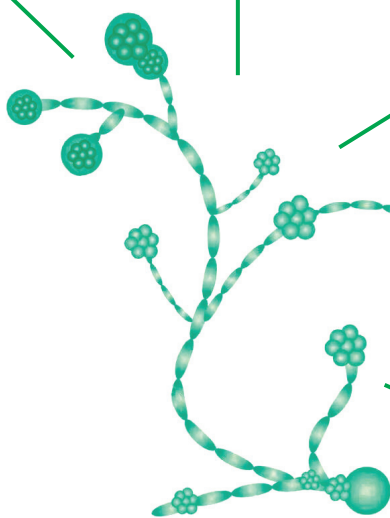


Поражения локализуются на слизистой половых органов (кандидозный вульвовагинит, баланит, баланопостит) и на слизистой оболочке полости рта



ФАКТОРЫ РИСКА²:

- Заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность, нарушения баланса половых гормонов)
- Гинекологические заболевания
- Дисбиоз слизистых оболочек (в том числе лекарственно-индуцированный)
- Нерациональные гигиенические процедуры (активное применение средств гигиены с щелочным pH)



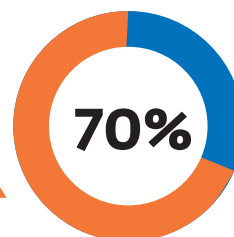
Candida albicans

75% женщин репродуктивного возраста переносят по крайней мере 1 эпизод острого ВВК в жизни²

45% отмечают 2 и более рецидивов заболевания²

10% имеют ≥ 4 симптомных эпизода в течение года²

ВЕРОЯТНОСТЬ РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ В ТЕЧЕНИЕ ПОЛУГОДА ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ³



¹ Злобин Д.Э., Гуреева М.А., Молочков А.В. и др. Эффективность препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b в профилактике кандидозной инфекции у пациентов групп риска // Клиническая дерматология и венерология. – 2024. – №23 (4). – С. 405–414.

² Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / Российское общество акушеров-гинекологов. – М. – 2019. – ISBN-978-5-89084-052-3.

³ Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Механизмы формирования резистентности к терапии кандидозного вульвовагинита: пути преодоления и профилактика рецидива // Лечащий врач. – 2016. – №6. – С. 71–77.



Кандидоз слизистых оболочек: причины развития рецидивов

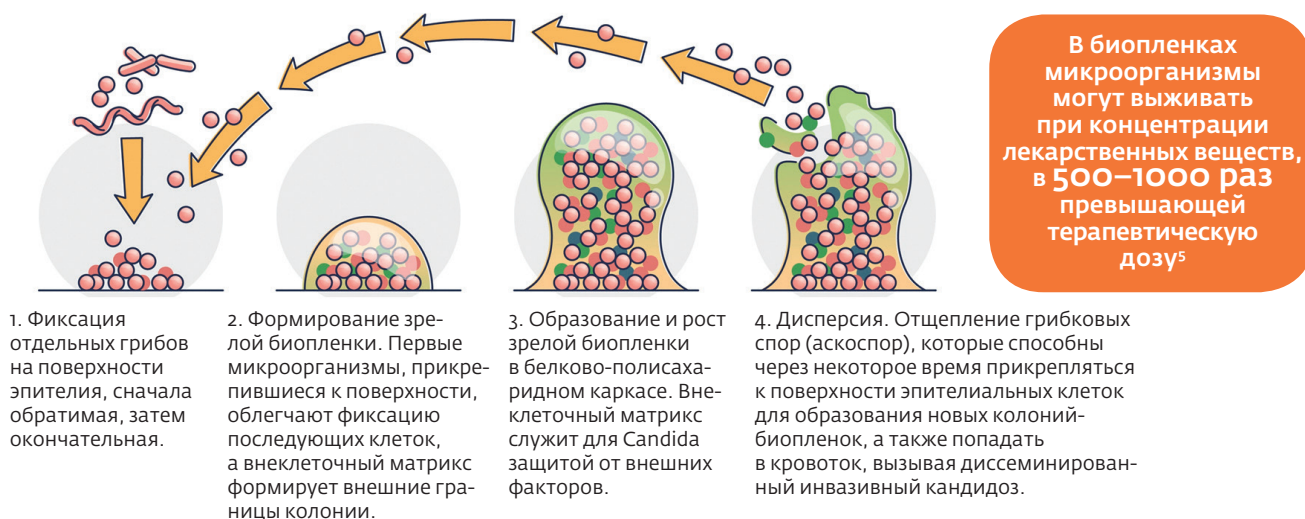
1. Приобретенная устойчивость к антимикотикам: механизмы возникновения¹

Изменение структуры мишени, на которую действует препарат (например, модификация ферментов, на которые направлено действие антимикотиков)	Приобретение микотической клеткой способности продуцировать транспортные белки, активно снижающие внутриклеточную концентрацию антимикотика	Изменения рецепторов клеточных мембран, блокирующие связывание антимикотика с рецептором и нарушающие его транспорт внутрь клетки
Длительное применение пациентами противогрибковых препаратов приводит к появлению устойчивых штаммов <i>C. albicans</i> ! ²		

2. Нарушения неспецифической резистентности и клеточного иммунитета³:

- изменения уровня sIgA;
- ✓ **нарушение синтеза интерферона;**
- дефекты фагоцитоза⁴.

3. Формирование биопленок, которые обеспечивают защиту *Candida* от иммунной системы организма и противогрибковых препаратов⁵



¹ Злобин Д.Э., Гуреева М.А., Молочков А.В. и др. Эффективность препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b в профилактике кандидозной инфекции у пациентов групп риска // Клиническая дерматология и венерология. – 2024. – №23 (4). – С. 405–414.

² Pereira R., Dos Santos Fontenelle R.O., de Brito E.H.S., de Moraes S.M. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance // J Appl Microbiol. – 2021. – No. 131(1). – P. 11–22.

³ Жорж О.Н., Мирзабалаева А.К. Новые возможности иммуномодулирующей терапии при хроническом рецидивирующем кандидозе гениталий и папилломавирусной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2010. – №6. – С. 80–84.

⁴ Нейфельд И.В., Рогожина И.Е. и др. Оптимизация комплексной терапии хронических цервицитов в рамках скрининга в амбулаторной практике // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17. – №3. – С. 14–24.

⁵ Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Механизмы формирования резистентности к терапии кандидозного вульвовагинита: пути преодоления и профилактика рецидива // Лечащий врач. – 2016. – №6. – С. 71–77.

Интерфероны I типа: механизм антимикотического действия в отношении грибов рода *Candida*¹



Согласно данным исследований, применение интерферона α -2b в форме ректальных суппозиториях не только способствует уничтожению грибковых клеток, но и усиливает эффективность антимикотических препаратов^{1, 2}:



Способствует регрессу
клинических
симптомов



Продолжительность
рецидива уменьшается
в 1,8 раза



Помогает снизить
количество рецидивов
в 4 раза

¹ Злобин Д.Э., Гуреева М.А., Молочков А.В. и др. Эффективность препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b в профилактике кандидозной инфекции у пациентов групп риска // Клиническая дерматология и венерология. – 2024. – №23 (4). – С. 405–414.

² Злобин Д.Э., Гуреева М.А., Молочков А.В. и др. Возможности применения препаратов рекомбинантного интерферона α -2b в комплексной терапии кандидозной инфекции слизистых оболочек у пациентов групп риска // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2024. – №8 (7). – С. 433–438.



Возможности применения препаратов рекомбинантного интерферона α -2b в комплексной терапии кандидозной инфекции слизистых оболочек у пациентов групп риска

Д.Э. ЗЛОБИН, аспирант кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ФНМО МИ Российского университета дружбы народов

М.А. ГУРЕЕВА, к. м. н., ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ФНМО МИ Российского университета дружбы народов

А.В. МОЛОЧКОВ, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии ФНМО МИ Российского университета дружбы народов

И.В. МИСНИКОВА, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

И.В. ПОЛЕСКО, д. м. н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Т.С. ГУСЕВА, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ. Несмотря на значительное количество применяемых противогрибковых препаратов, добиться полного купирования инфекционного процесса удается не всегда, особенно сложная ситуация отмечается при наличии резистентности грибов рода *Candida spp.* к антимикотическим средствам, а также при лечении пациентов групп риска по развитию кандидозной инфекции (иммуносупрессия, декомпенсированный сахарный диабет, длительные курсы антибактериальной терапии и др.). Недостаточная эффективность монотерапии кандидозной инфекции противогрибковыми средствами диктует необходимость поиска дополнительных методов лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить влияние препарата рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами в форме ректальных суппозиторий на длительность безрецидивного периода у пациентов группы риска по развитию кандидозной инфекции после эффективного лечения кандидоза слизистых оболочек полости рта и половых органов антимикотическими препаратами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В исследование включено 50 пациентов с различными формами кандидоза слизистых оболочек полости рта и половых органов на фоне инсулиннезависимого сахарного диабета с недостигнутыми целевыми показателями гликированного гемоглобина. Все пациенты прошли базовую терапию противогрибковыми препаратами (препараты группы имидазолов или триазолов), после которой были рандомизированы на две группы: получавшие препарат рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами ($n=17$) и получавшие плацебо ($n=18$). Оценивали клиническую картину, определяли показатель обсемененности грибов рода *Candida* до и после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Средний возраст пациентов – 55,5 года. Большинство (28 человек, 56%) составили женщины. Наиболее распространенным диагнозом был кандидоз вульвы и вагины (42%). Средний исходный показатель обсемененности до начала терапии составил $1,4 \times 10^5$ КОЕ/мл. После проведения базовой терапии у 35 (70%) пациентов наблюдались полный регресс клинических симптомов и значительное снижение титра. В группе пациентов, получавших препарат интерферона α -2b, средняя продолжительность клинической ремиссии составила $53,6 \pm 7,5$ дня, при этом у 13 (76,5%) пациентов отмечалась стойкая клиническая ремиссия во время всего наблюдения в течение 60 дней, сопровождавшаяся снижением титра ниже 1×10^3 КОЕ/мл, тогда как в группе плацебо

средняя продолжительность клинической ремиссии после окончания антимикотической терапии составила $30,1 \pm 9,6$ дня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Включение препаратов рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами в схемы терапии кандидоза слизистых оболочек рта и половых органов у пациентов группы риска позволяет в значительной степени пролонгировать период клинической ремиссии. Полученные данные позволяют рассматривать эти препараты в качестве перспективного агента для проведения реабилитационных и, возможно, профилактических мероприятий у пациентов, входящих в группы риска по развитию кандидозной инфекции.

Ключевые слова: *Candida spp.*, кандидоз слизистых оболочек, сахарный диабет, интерферон α -2b

Библиографическая ссылка: Злобин Д.Э., Гуреева М.А., Молочков А.В., Мисникова И.В., Полеско И.В., Гусева Т.С. Возможности применения препаратов рекомбинантного интерферона α -2b в комплексной терапии кандидозной инфекции слизистых оболочек у пациентов групп риска. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(7):433-438. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-7-10.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы дрожжевые грибы рода *Candida spp.* становятся все более значимыми возбудителями инфекционных заболеваний, особенно в группах иммунокомпрометированных пациентов. **Растущее число случаев устойчивости *Candida spp.* к антимикотическим препаратам вызывает серьезную обеспокоенность медицинского сообщества, поскольку ограничивает доступные варианты лечения** [1]. Особенно остро эта проблема стоит в свете увеличения частоты использования современных противогрибковых препаратов, что способствует отбору, выживанию и распространению резистентных штаммов [2].

Candida albicans является наиболее распространенным возбудителем среди грибковых нозокомиальных инфекций, составляя 68,52% от всех изолированных штаммов [3]. В то же время такой вид, как *Candida parapsilosis*, ответственен за значительное количество случаев кандидемии, резистентной к флуконазолу, что подчеркивает значимость этого патогена ввиду его антимикотической устойчивости [4]. *Candida glabrata* способна вызывать асимптомные нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей, особенно среди госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью [5]. *Candida auris* демонстрирует высокую частоту передачи в госпитальной среде, но не способна колонизировать слизистую полости рта *in vivo* в отличие от *Candida albicans* [6].

Поражения, вызванные *Candida spp.*, могут локализоваться на слизистой половых органов (кандидозный вульвовагинит, баланит, баланопостит) и на слизистой оболочке полости рта.

Вульвовагинальный кандидоз может проявляться зудом в области половых органов, ощущением жжения, появлением творожистых выделений из влагалища [7]. Кандидозный баланопостит – это воспаление слизистой головки пениса и крайней плоти, вызываемое дрожжами *Candida spp.* [8]. Кандидоз слизистой оболочки рта проявляется в нескольких формах, включая псевдомембранозную и эритематозную формы, каждая из которых характеризуется определенными клиническими признаками [9].

Иммунный ответ на *Candida spp.* включает как врожденные, так и адаптивные иммунные механизмы. **Интерфероны, в частности интерфероны типа I, играют важную роль в защите организма человека от *C. albicans*, влияя на продукцию цитокинов и модулируя воспалительный ответ в форме перехода от Th17 к Th1, что подчеркивает их потенциальное значение в разработке терапевтических стратегий против грибковых инфекций** [10].



Kateryna Korn/Shutterstock/FOTODOM



Особенно подвержены развитию кандидоза пациенты с инсулиннезависимым сахарным диабетом (СД) и недостигнутыми целевыми показателями гликированного гемоглобина, поскольку у них наблюдаются ослабленный иммунный ответ и повышенная восприимчивость к инфекциям. Гипергликемия у пациентов с СД способствует росту дрожжеподобных грибов за счет увеличения уровня глюкозы в крови и тканях, что создает благоприятные условия для размножения *Candida spp.* [11]. Кроме того, диабет ассоциируется с нарушением функции нейтрофилов и макрофагов, что также увеличивает риск инфекций [12].

Дополнительным фактором риска является применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2-ингибиторов), которые эффективно используются при лечении СД. Эти препараты увеличивают выведение глюкозы с мочой, что создает благоприятные условия для активации микотической инфекции в урогенитальном тракте. Исследования показывают, что пациенты, получающие терапию SGLT-2-ингибиторами, имеют повышенный риск развития урогенитальных инфекций, вызванных *Candida spp.* [13].

Поражение слизистых оболочек, вызванное *Candida spp.*, у пациентов из групп риска зачастую является лишь первым этапом развития инфекционного процесса. Эти локализованные инфекции часто могут трансформировать-

ся в системный кандидоз, особенно у пациентов с иммуносупрессией, что диктует необходимость эффективного лечения кандидоза слизистых [14, 15]. Своевременная диагностика и эффективная терапия местного кандидоза могут значительно снизить риск прогрессирования инфекции и ее системных осложнений [16].

Лечение таких пациентов требует применения эффективных и безопасных методов, направленных на снижение колонизации *Candida spp.* и предотвращение рецидивов инфекции. Необходимо отметить, что примерно у 75% женщин вульвовагинальный кандидоз развивается по крайней мере один раз в жизни, чаще всего в репродуктивном возрасте; более чем у 9% женщин вульвовагиноз приобретает форму хронического рецидивирующего заболевания [17]. Систематический обзор мировой литературы с 1985 по 2016 год показал, что рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз поражает до 138 млн женщин во всем мире, а глобальная годовая распространенность составляет 3871 на 100 тыс. женщин [18]. Стандартная терапия, используемая в целях профилактики рецидивов кандидоза, включает назначение длительных курсов системных антимикотиков, таких как флуконазол, однако такие схемы часто неэффективны против устойчивых штаммов *Candida spp.* **Исследования показали, что более чем у 40% пациентов, принимающих флуконазол, наблюдаются рецидивы** [19]. Новые препараты, такие как отесеконазол, демонстрируют несколько большую эффективность – рецидивы заболевания регистрируются лишь у 5% пациентов по сравнению с 40% в группе плацебо [20], однако мы можем с достаточно высокой вероятностью ожидать развитие устойчивости и к этим препаратам, что подчеркивает важность поиска адъювантных по отношению к антимикотикам методов терапии кандидозной инфекции.

Цель исследования: оценить влияние препарата рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами в форме ректальных суппозиториях на длительность безрецидивного периода у пациентов группы риска по развитию кандидозной инфекции после эффективного лечения кандидоза слизистых оболочек полости рта и половых органов антимикотическими препаратами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 50 пациентов (из них 28 (56%) – женщины) с манифестным кандидозом слизистых оболочек различных форм на фоне инсулиннезависимого СД. Распределение по ди-



Nata Bene/Shutterstock/FOTODOM

агнозам было следующим: V37.3 Кандидоз вульвы и вагины – 23 пациента (46%); N51.2 Кандидозный баланит – 16 (32%); V37.0 Кандидозный стоматит – 8 (16%); V37.3 + V37.0 – 3 (6%). Возраст пациентов варьировал от 45 до 63 лет и составил в среднем 55.5 ± 7.4 года. У всех пациентов кандидозная инфекция носила рецидивирующий характер с частотой рецидивов не менее шести в год, при этом пациенты применяли местные противогрибковые средства с временным положительным эффектом. Системная антимикотическая терапия не проводилась.

Критерии включения: наличие диагноза манифестного кандидоза (V37.3 Кандидоз вульвы и вагины; N51.2 Кандидозный баланит; V37.0 Кандидозный стоматит); возраст от 18 до 70 лет; подтвержденная культуральным исследованием видовая идентификация грибов рода *Candida*; наличие инсулиннезависимого СД с уровнями гликированного гемоглобина от 7 до 9%.

Все пациенты на момент включения в исследование имели установленный диагноз СД 2-го типа с давностью заболевания не менее 1 года. Группа и конкретные наименования лекарственных препаратов, применяемых с целью снижения уровня гликемии, не анализировались.

Критерии не включения: установленные иммуноопосредованные заболевания, заболевания генитальной области и полости рта, ВИЧ-инфекция, сифилис, гепатиты В и С, а также участие в клинических исследованиях лекарственных препаратов за последние три месяца. Критерий исключения: развитие реакций гиперчувствительности к препарату исследования.

Исследование проводилось в два этапа.

Этап 1: оценка клинических проявлений кандидоза и определение титра возбудителя в посевах мазков до и после базовой антимикотической терапии.

Этап 2: рандомизация пациентов с полным клиническим и достаточным микробиологическим ответом на антимикотическую терапию на две группы – основную (терапевтическую) и контрольную; оценка клинических проявлений кандидоза и обсемененности *Candida* в посевах с мазков до и после дальнейшего лечения (**терапевтическая группа получала препарат рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами ВИФЕРОН® по 1 000 000 МЕ ректально через день в течение 60 дней, группа контроля – плацебо**).

Поражение слизистых оболочек, вызванное *Candida spp.*, у пациентов из групп риска зачастую является лишь первым этапом развития инфекционного процесса

Режим применения и дозирование препарата были выбраны с учетом нашей предыдущей работы, в которой они показали достаточную микробиологическую эффективность в отношении профилактики развития клинических форм кандидозной инфекции в группах риска [21]. Продолжительность приема была выбрана с учетом частоты рецидивирования кандидозной инфекции в исследуемой группе (по критериям включения рецидивы наблюдались не реже 1 раза в 60 дней).

Для количественного анализа колоний *Candida spp.* стандартным методом брались мазки со слизистых оболочек. Процедура сбора образцов предусматривала использование стерильных ватных тампонов и угольной транспортной среды Amies. Предварительно выполнялись гигиенические процедуры: для наружных половых органов – туалет наружных половых органов теплой водой без использования мыла и антисептиков, для полости рта – чистка зубов и полоскание чистой водой без использования антисептиков. Затем тупфером брали образцы со стенки влагалища или головки полового члена и крайней плоти, с корня языка в шести точках. Полученные материалы помещали в универсальные транспортные среды Amies и доставляли в лабораторию в течение 2 часов после сбора [21].

В лаборатории проводили инокуляцию материала на хромогенных агаровых питательных



Стандартная профилактика рецидивов кандидоза включает назначение длительных курсов системных антимикотиков, однако такие схемы часто неэффективны против устойчивых штаммов *Candida spp.*

средах, способных культивировать четыре вида дрожжей: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. cruzei* и *C. glabrata*. Культуры помещали в термостат при температуре 37 °С. Оценку роста осуществляли через 24 часа, а наблюдение за культурами продолжалось в течение 7 дней. После этого выполняли идентификацию возбудителя на основе морфологических характеристик колоний и, при необходимости, дополнительных биохимических и серологических тестов. Исследования проводили с использованием классических бактериологических методов и с помощью микробиологического анализатора BacTec (Becton Dickinson, США).

Все пациенты независимо от пола и клинической формы кандидоза после видовой идентификации грибов рода *Candida* и определения чувствительности к антимикотикам проходили базовую противогрибковую терапию. При наличии резистентности к флуконазолу, итраконазолу и клотримазолу (выявлена в 4 (8%) посевах, ассоциированных с *C. albicans*) проводили лечение по схеме: у женщин – миконазол вагинальные суппозитории 100 мг 1 р./сут. перед сном в течение 7 дней; у мужчин — миконазол 2% крем 5 г 1 р./сут. перед сном в течение 7 дней. В остальных случаях базовой терапией были: у женщин – флуконазол 150 мг однократно, клотримазол вагинальная таблетка 100 мг 1 р./сут. перед сном

в течение 6 дней; у мужчин — флуконазол 150 мг однократно, клотримазол крем 1% 5 г 1 р./сут. перед сном в течение 6 дней.

По результатам курса базовой терапии пациенты были разделены на две группы.

Группа 1: пациенты, у которых наблюдались клиническая ремиссия, полный регресс симптоматики и произошло снижение титра после базовой терапии (n=35). Пациенты с регрессом симптомов и снижением титра были дополнительно разделены на две подгруппы: основную (n=17) – пациенты, получавшие ВИФЕРОН®, и контрольную (n=18) – пациенты, получавшие ректальные суппозитории с плацебо.

Группа 2: пациенты, у которых сохранялись симптомы кандидоза и не произошло снижения показателя после базовой терапии. Этих пациентов из исследования исключали и предлагали альтернативную базовую терапию кандидоза.

Результаты терапии оценивали на основании установления клинической ремиссии и изменения титра *Candida* после базовой терапии и дополнительного лечения препаратом рекомбинантного интерферона α-2b.

Работа выполнена в рамках диссертационного исследования (протокол утверждения темы №1 от 14.02.2023), одобренного к проведению этическим комитетом Российского университета дружбы народов.

Сбор и систематизацию данных осуществляли в программе Microsoft Excel 2016. Статистическую обработку результатов исследования



Tatiana Buzmakova/Shutterstock/FOTODOM

проводили в программе IBM SPSS Statistics. Сравнение показателей в группах проводилось с использованием парного t-теста и таблицы распределения Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно по результатам лабораторного исследования мазков у 3 (6%) пациентов была выявлена *C. glabrata*, у остальных 47 (94%) – *C. albicans*, которая в 4 (8%) случаях оказалась резистентной к флуконазолу, итраконазолу и клотримазолу. Терапия СД в ходе лечения не менялась. По данным самоконтроля (ведение дневника уровня гликемии), значительных изменений уровня гликемии по сравнению с исходными значениями (на момент начала исследования) не было зарегистрировано.

Средний показатель обсемененности до базовой терапии составил $1,4 \times 10^5$ КОЕ/мл и варьировал от 2×10^3 до 6×10^6 КОЕ/мл. После лечения 35 (70%) пациентов продемонстрировали полный регресс симптоматики и клиническую ремиссию, сопровождавшуюся значительным снижением титра *Candida*. У этих пациентов среднее значение показателя после базовой терапии составило 8×10^2 КОЕ/мл и варьировало от 1×10^1 до $1,5 \times 10^3$ КОЕ/мл.

У 15 (30%) пациентов не произошло значительного снижения показателя микробиологической обсемененности грибами рода *Candida* в мазках на фоне сохраняющихся симптомов кандидоза (показатель выше 1×10^3 КОЕ/мл считался недостаточным ответом на проведенное лечение). Средний показатель в этой группе составил $5,9 \times 10^5$ КОЕ/мл, варьируя в пределах от 1×10^4 до $4,7 \times 10^6$ КОЕ/мл. Эти пациенты были исключены из последующего лечения и наблюдения.

17 (48,57%) пациентам, у которых произошло значительное снижение показателя обсемененности, был назначен препарат рекомбинантного интерферона α -2b (ВИФЕРОН®) в форме ректальных суппозиторий по 1 000 000 МЕ ректально через день в течение 60 дней. **Через 2 месяца терапии 13 (76,5%) из них показали положительные результаты, заключающиеся в сохранении клинической ремиссии, а также в сохранении обсемененности на уровне ниже 1×10^3 КОЕ/мл.** У 4 (23,5%) произошел рецидив симптоматики кандидоза, сопровождавшийся нарастанием показателя обсемененности в среднем до $2,4 \times 10^4$ КОЕ/мл. Необходимо отметить, что рецидив развился у 3 пациентов,



Peopleimages.com – Yuri A/Shutterstock/FOTODOM

инфицированных штаммами *Candida*, чувствительными к стандартной антимикотической терапии, у 1 – на фоне штамма, устойчивого к флуконазолу.

В контрольной группе – 18 (51,43%) пациентов, получавших плацебо, – в течение 2-месячного периода наблюдения состояние клинической ремиссии сохранялось только у 1 (5,6%) со снижением титра до неопределяемого. У остальных 17 (94,4%) произошел рецидив заболевания, сопровождавшийся повышением показателя в среднем до $9,5 \times 10^5$ КОЕ/мл (от $5,9 \times 10^4$ до $4,2 \times 10^6$ КОЕ/мл).

Средняя продолжительность клинической ремиссии у пациентов основной группы составила $53,6 \pm 7,5$ дня против $30,1 \pm 9,6$ дня в контрольной группе ($p < 0,05$).

Анализ показал, что различия показателей микробиологической обсемененности грибами рода *Candida* после окончания периода наблюдения между основной и контрольной подгруппами являются статистически высокосignificantными (t-значение –3,61, $p < 0,01$). **Эти данные подтверждают, что терапия препаратом рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами существенно снижает риск рецидива кандидоза по сравнению с применением плацебо.**



Полученные клинические и микробиологические результаты подтверждают потенциал препаратов рекомбинантного интерферона α -2b (ВИФЕРОН®) в качестве средства реабилитации после проведенной специфической антимикотической терапии, а также как возможного профилактического агента, что согласуется с предыдущими исследованиями, в которых было показано, что интерферон α обладает прямым антимикотическим действием, что делает его особенно эффективным в терапии кандидозных инфекций. Механизм действия интерферона α против грибов рода *Candida* включает ингибирование их роста и размножения, а также разрушение клеточных стенок грибов, что приводит к их гибели. Исследования показывают, что интерферон α оказывает прямое цитотоксическое действие на клетки *C. albicans* за счет активации ферментов, ответственных за разрушение грибковых клеток, таких как пероксидазы и оксид азота [10, 17]. Описанные терапевтические механизмы, наряду с выраженным иммуномодулирующим действием, **позволяют рассматривать препараты интерферона α -2b как эффективное средство дополнения традиционной антимикотической терапии кандидоза, особенно у пациентов групп риска, а также лиц, имеющих устойчивость к антимикотическим препаратам.**

Основными ограничениями данного исследования являются относительно небольшой размер выборки и однородность популяции участников. Все пациенты были из одного медицинского центра, что может ограничить экстраполяцию результатов. Для подтверждения полученных данных необходимо проведение многоцентровых исследований с участием большего количества пациентов. Кроме того,



Hsin Yen Huang/Shutterstock/FOTODOM

Результаты исследования показали высокую эффективность системного применения интерферона α -2b в качестве реабилитирующего и профилактического агента при лечении кандидоза

не были учтены сопутствующие заболевания и другие факторы, которые могли бы повлиять на результаты лечения. Будущие исследования должны учитывать эти факторы для более точного определения эффективности препарата рекомбинантного интерферона α -2b в различных популяциях пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования демонстрируют **высокую эффективность препарата рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами в качестве реабилитирующего и профилактического агента при лечении кандидоза слизистых оболочек у пациентов групп риска.** Пациенты, получавшие препарат, показали сохранение сниженного уровня обсемененности, достигнутого при специфической антимикотической терапии, что подтверждает его антимикотическое и иммуномодулирующее действие.

По нашему мнению, **интерферон α -2b может быть рекомендован в качестве дополнительного средства к базовой терапии кандидоза для повышения эффективности лечения и предотвращения рецидивов, а также для реабилитации после проведенной специфической антимикотической терапии.** Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов и расширения знаний о механизмах действия интерферона α в лечении кандидоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Canela H.M.S., Cardoso B., Vitali L.H. et al. Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. *Mycoses*. 2018;61(1):11–21. DOI: 10.1111/myc.12695.
2. Kohler J.R., Casadevall A., Perfect J. The spectrum of fungi that infect humans. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(1):a019273. DOI: 10.1101/cshperspect.a019273.
3. Li Y.T., Wang Y.C., Yang S.F. et al. Risk factors and prognoses of invasive *Candida* infection in surgical critical ill patients with perforated peptic ulcer. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022;55(4):740–748. DOI: 10.1016/j.jmii.2022.03.001.
4. Barchiesi F., Orsetti E., Osimani P. et al. Factors related to outcome of bloodstream infections due to *Candida parapsilosis* complex. *BMC Infect Dis*. 2016;16:387. DOI: 10.1186/s12879-016-1704-y.
5. Aghili S.R., Abastabar M., Soleimani A. et al. High prevalence of asymptomatic nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* among hospitalized patients with heart failure: a matter of some concern? *Curr Med Mycol*. 2020;6(4):1–8. DOI: 10.18502/cmm.6.4.5327.
6. Vila T., Montelongo-Jauregui D., Ahmed H. et al. Comparative Evaluations of the Pathogenesis of *Candida auris* Phenotypes and *Candida albicans* Using Clinically Relevant Murine Models of Infections. *mSphere*. 2020;5(4):e00760–20. DOI: 10.1128/mSphere.00760–20.
7. Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007;369(9577):1961–1971. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9.
8. Nyirjesy P., Zhao Y., Ways K., Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and *Candida* colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(7):1173–1178. DOI: 10.1185/03007995.2012.697053.
9. Hellstein J.W., Marek C.L. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head Neck Pathol*. 2019;13(1):25–32. DOI: 10.1007/s12105-019-01004-6.
10. Smeekens S.P., Ng A., Kumar V. et al. Functional genomics identifies type I interferon pathway as central for host defense against *Candida albicans*. *Nat Commun*. 2013;4:1342. DOI: 10.1038/ncomms2343.
11. Casqueiro J., Casqueiro J., Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16 Suppl 1(Suppl 1):S27–36. DOI: 10.4103/2230-8210.94253.
12. Canton E., Peman J., Quindos G. et al.; FUNGEMYCA Study Group. Prospective multicenter study of the epidemiology, molecular identification, and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* isolated from patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(12):5590–5596. DOI: 10.1128/AAC.00466-11.
13. Pishdad R., Auwaerter P.G., Kalyani R.R. Diabetes, SGLT-2 Inhibitors, and Urinary Tract Infection: a Review. *Curr Diab Rep*. 2024;24(5):108–117. DOI: 10.1007/s11892-024-01537-3.
14. Rodrigues C.F., Silva S., Henriques M. *Candida glabrata*: a review of its features and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(5):673–688. DOI: 10.1007/s10096-013-2009-3.
15. Brandt M.E. *Candida* and Candidiasis. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(8):876. DOI: 10.3201/eid0808.020059.
16. Kullberg B.J., Arendrup M.C. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445–1456. DOI: 10.1056/NEJMr1315399.
17. Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):15–21. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.067.
18. Denning D.W., Kneale M., Sobel J.D., Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):e339–e347. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8.
19. Siddiqui T., Kumar K.A., Iqbal A. et al. Efficacy and safety of oteseconazole in recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) — A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(11):e20495. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e20495.
20. Lanier C., Melton T.C. Oteseconazole for the Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: A Drug Review. *Ann Pharmacother*. 2024;58(6):636–644. DOI: 10.1177/10600280231195649.
21. Злобин Д.Э., Гуреева М.А., Молочков А.В. и др. Эффективность препаратов рекомбинантного интерферона α_{2b} в профилактике кандидозной инфекции у пациентов групп риска. *Клиническая дерматология и венерология*. 2024;23(4):405–414. DOI: 10.17116/klinderma.202423041405.



Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека: современное состояние проблемы

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

14 млн человек
инфицируется ежегодно¹



До 60% составляет
контагиозность даже при
однократном незащищенном
половом контакте¹

80% случаев заражения
приходится на **сексуально
активное население**¹

Пик инфицированности ВПЧ



у женщин –
20–25 лет,

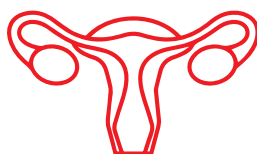
у мужчин –
25–30 лет³

ВПЧ И РАК



5% рака в мире
обусловлено ВПЧ⁴

99,7%
рака шейки матки
вызывает ВПЧ
высокого
канцерогенного риска



ВПЧ И АНОГЕНИТАЛЬНЫЕ КОНДИЛОМЫ (АК)

АК наблюдаются у **1%**
населения планеты в возрасте
от **15 до 49 лет**¹



Наиболее часто –
у женщин 20–40 лет¹

90% ВПЧ низкого
канцерогенного риска –
6-й, 11-й, 42-й, 43-й, 44-й типы



10% ВПЧ высокого
канцерогенного риска –
16-й и 18-й типы

Частота случаев субклинического течения инфекционного процесса неизвестна, количество таких пациентов можеткратно превышать частоту диагностированных случаев⁵

¹ Баýрамова Г.Р., Баранов И.И., Добровольская Д.А. и др. Аногенитальные бородавки: современный взгляд на проблему // Доктор.Ру. – 2021. – № 20 (8). – С. 28–35.

² Абухалтам А.Д.А., Халдин А.А., Полеско И.В. и др. Возможности применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами у взрослых пациентов с латентными и субклиническими формами папилломавирусной инфекции // Вестник последипломного медицинского образования. – 2024. – № 1. – С. 28–32.

³ Quinlan J.D. Human Papillomavirus: Screening, Testing, and Prevention // American family physician. – 2021. – Vol. 104 (2). – P. 152–159.

⁴ Soheili M., Keyvani H., Soheili M. et al. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers // Med J Islam Repub Iran. – 2021. – Vol. 35. – P. 65.

⁵ Баграмова Г.Э., Молочков А.В. и др. Препараты рекомбинантного интерферона альфа в комплексной терапии генитальной папилломавирусной инфекции // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 1. – С. 24–28.

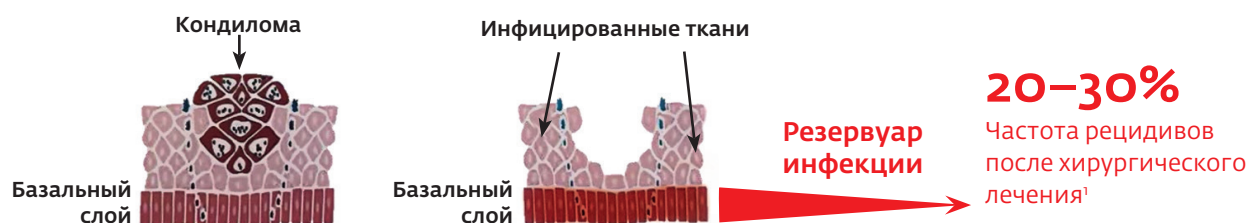
Интерферон α -2b

в комплексном лечении аногенитальных кондилом

ВПЧ способен эффективно сопротивляться воздействию факторов иммунной системы⁶

ВПЧ блокирует продукцию эндогенного ИФН эпителиальными клетками, приводя к иммуносупрессии⁶

Репликация ДНК ВПЧ происходит в клетках базального слоя → удаление поверхностного слоя эпидермиса недостаточно эффективно¹



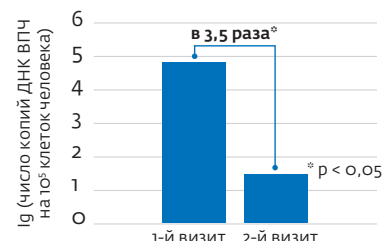
Комплексная терапия с применением системных форм препаратов интерферона позволяет добиться полной элиминации вируса независимо от площади очага поражения за счет непосредственного разрушения частиц вируса и нормализации активности иммунных клеток, обеспечивающих эффективность противовирусного иммунитета.

Возможно применение препаратов интерферона в качестве монотерапии с целью профилактики рецидивирования патологического процесса.

ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНА α -2b (ВИФЕРОН®)

- Полная элиминация по крайней мере одного из выявленных генотипов ВПЧ у 92% пациентов²
- Снижение вирусной нагрузки в 3,5 раза⁷
- Способствует регрессу аногенитальных кондилом и CIN без деструкции^{1,8}
- Снижает частоту рецидивов в 2–3 раза⁹

Динамика вирусной нагрузки на фоне лечения препаратом ВИФЕРОН®



NB!

Комбинированный подход с включением препарата интерферона α -2b позволяет повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов заболевания. Интерферон α -2b входит в клинические рекомендации МЗ РФ 2024 года.

⁶ Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения // Гинекология. – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 5–11.

⁷ Абухалтам А.Д.А., Полеско И.В., Халдин А.А. и др. Совершенствование терапии латентных форм папилломавирусной инфекции // Клиническая дерматология и венерология. – 2024. – № 23 (5). – С. 575–580.

⁸ Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Самсыгина Г.А. и др. Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания // Лечащий врач. – 2017. – № 4. – С. 56–62.

⁹ Кравченко Е.Н., Ульянова И.О., Филатова С.И. и др. Эффективность комплексного лечения аногенитальных бородавок у женщин с включением препарата интерферона α -2b с антиоксидантами // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2025. – № 24 (1). – С. 164–171.



Папилломавирусная инфекция (ПВИ) у беременных

Эпидемиология

Kudinova Olena/Shutterstock/FOTODOM



30–65% – распространенность ВПЧ у беременных¹

До **30%** инфицированы ВПЧ высокого онкогенного риска¹

Распространенность CIN достигает² **10%**

NB!

Доказана вертикальная передача ВПЧ ребенку в родах, а также потенциальная возможность трансплацентарной передачи вируса^{1,3}

Влияние на беременность и плод

Осложнения беременности ^{1,4}	Влияние на плод и новорожденного ^{1,4}
В 2 раза увеличение частоты угрозы невынашивания	Внутриутробное инфицирование
При УЗИ в 1,5 раза чаще фиксируются изменения в плаценте	Нарушение развития нервной трубки плода
В 80% случаев – развитие ФПН, в 29% – ЗВУР, в 64% – преэклампсии	Аногенитальные бородавки у новорожденного
Более частые преждевременные роды и дородовое излитие вод	Респираторный папилломатоз с тяжелым рецидивирующим течением на фоне незрелости детской иммунной системы

Факторы риска перинатальной передачи ВПЧ

- **высокая** вирусная нагрузка²;
- ПВИ у матери со **множественными** генотипами²;
- **клинические** проявления ПВИ на половых органах матери².

ВЕРОЯТНОСТЬ ПЕРЕДАЧИ

при латентной инфекции⁵ **< 1%**

при манифестных формах⁴ **5–85%**

¹ Краснопольский В.И. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления) / В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева, А.В. Микаелян, Л.В. Кещян [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – №16 (2). – С. 30–36.

² Zarochentseva N.V., Belaiya J.M., Dzhidzhikhiya L.K., Malinovskaya V.V. Opportunities of Interferon Therapy in Pregnant Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. ELECTRON J GEN MED. 2021;18 (5): em314.

³ Сакания Л.Р. Подготовка к родам у ВПЧ-компрометированных женщин / Л.Р. Сакания, А.А. Гургулия, И.М. Корсунская // Гинекология. – 2020. – Т. 22. – №6. – С. 108–110.

⁴ Кононова И.Н. Папилломавирусная инфекция как репродуктивно значимая проблема: возможности иммунопрофилактики / И.Н. Кононова // Поликлиника. – 2022. – №1. – С. 56–60.

⁵ Бочарова И.И., Зароченцева Н.В., Власова В.А. и др. Влияние папилломавирусной инфекции матери на состояние здоровья новорожденного // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – №20 (4). – С. 82–87.

ПВИ у беременных сопровождается резким снижением местного иммунитета

- ▼ Снижение продукции IgA
- ▼ Снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4^{1, 2, 4}

- ▲ Увеличение продукции IgM и IgG более чем в 2 раза (маркеры воспаления)
- ▲ Увеличение уровня провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8^{1, 2, 4}

Наиболее выраженные нарушения – при персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска^{1, 2}

NB!

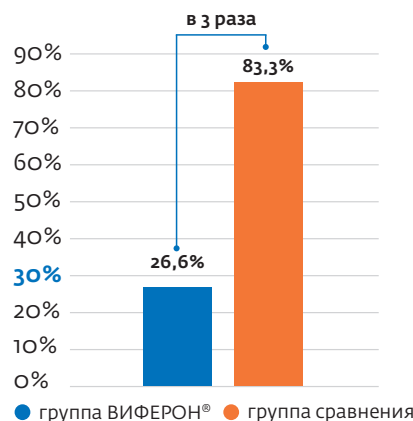
Чем слабее защитные механизмы, тем выше риск дальнейшего прогрессирования заболевания и внутриутробного инфицирования плода³

Препарат ВИФЕРОН® в комплексном лечении ПВИ у беременных

ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН®

- Увеличение уровня IgA в **2–4** раза¹
- Снижение уровня ФНО-α в **3** раза¹
- Повышение частоты элиминации вируса^{4, 5}
- Регресс CIN I у **50%** пациенток⁶
- Уменьшение частоты хронической плацентарной недостаточности в **3** раза⁴
- Предотвращение инфицирования плода⁷
- Достижение нормальной средней массы новорожденных⁴

Морфологические эквиваленты хронической плацентарной недостаточности I степени, частота (данные морфометрии плацент)



¹ Торшина З.В. Особенности местного иммунитета у беременных с папилломавирусной инфекцией и возможности иммунокорригирующей терапии: специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология»: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М. – 2014. – 23 с. – EDN ZPGJXB.

² Краснополский В.И. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления) / В.И. Краснополский, Н.В. Зароченцева, А.В. Микаелян, Л.В. Кесян [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – №16 (2). – С. 30–36.

³ Влияние вакцинопрофилактики против ВПЧ и ПВИ на состояние местного и общего иммунитета у беременных / Е.В. Данилова, О.Ф. Серова, М.В. Царегородцева, Н.В. Шутикова // Лечащий врач. – 2016. – № 8. – С. 54.

⁴ Милованов А.П., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. и соавт. Противовоспалительный эффект препарата ВИФЕРОН® при хронической папилломавирусной инфекции беременных женщин по данным морфометрии плацент // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – №2 (22). – С. 28–33.

⁵ Милованов А.П., Шувалов А.Н., Фокина Т.В., Мхитаров В.А. Уменьшение количества вирусэкспрессирующих клеток в плацентах после лечения рекомбинантным интерфероном альфа-2в хронической микст-вирусной инфекции у беременных женщин // Клин. экп. морфология. – 2019. – №8 (3). – С. 28–34.

⁶ Zarochentseva N.V., Belaiya J.M., Dzhdzhikhya L.K., Malinovskaya V.V. Opportunities of Interferon Therapy in Pregnant Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. ELECTRON J GEN MED. – 2021. – №18 (5). – em314.

⁷ Тапильская Н. И. и соавт. Применение Виферона® в третьем триместре беременности с целью профилактики инфицирования новорожденных вирусом папилломы человека // Вестник Ферона. – 2014. – №1. – С.30–33.



Эффективность комплексного лечения аногенитальных бородавок у женщин с включением препарата интерферона α -2b с антиоксидантами

Е.Н. КРАВЧЕНКО, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ДПО Омского государственного медицинского университета

И.О. УЛЬЯНОВА, к. м. н., доцент кафедры оперативной гинекологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

С.И. ФИЛАТОВА, врач – акушер-гинеколог высшей квалификационной категории Городского клинического перинатального центра

Т.Н. КУДЫМОВА, врач – акушер-гинеколог Профессорской клиники Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

ЦЕЛЬ. Повысить эффективность комплексного лечения больных женщин с папилломавирусной инфекцией низкого онкогенного риска, проявляющейся аногенитальными бородавками, путем включения в комплекс иммунокорригирующей терапии – рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 240 женщин с аногенитальными бородавками. Основную группу составили 120 женщин, которым было проведено комплексное лечение: радиочастотная методика удаления патологических образований и назначение препарата рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®). Группа сравнения: 120 женщин, которым было проведено только радиоволновое лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Ускорение репаративных процессов и заживление послеоперационных ран после удаления аногенитальных бородавок происходило быстрее в группе пациенток, где применялся комплексный метод лечения. После хирургического воздействия через 11–14 дней выявлено, что эпителизация наступила у 24,2% женщин, получивших сочетанное лечение, и у 12,5% пациенток с традиционным подходом, через 30 дней – у 34,2 и 20,8% соответственно. Полное заживление ран и полная эпителизация на 40–45-й день после операций произошли у 99,2% женщин с сочетанной терапией и у 79,2% пациенток с традиционным подходом лечения. Рецидивы через 3 месяца после окончания полного курса лечения наблюдались в 2,5% наблюдений основной группы и в 7,5% – группы сравнения, что в 3 раза реже; через 6 месяцев – в 10,0 и 20,8% соответственно, что в 2,1 раза реже. При лабораторной диагностике методом полимеразной цепной реакции после окончания лечения через 6 месяцев вирус папилломы человека 6-го типа определялся лишь у 17,5% женщин основной группы и у 35,0% группы сравнения, что в 2 раза реже, 11-го типа – у 10,8 и 23,3% соответственно, что в 2,2 раза реже.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Продемонстрирована положительная клиническая эффективность комплексного лечения женщин с папилломавирусной инфекцией низкого онкогенного риска, проявляющейся аногенитальными бородавками, с включением в комплекс иммунокорригирующей терапии – рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами, превосходящая эффекты традиционного радиохирургического лечения без добавления иммунопрепарата: более быстрая и полная эпителизация, низкое число рецидивов и элиминация вируса.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, аногенитальные бородавки, генитальные кондиломы, интерфероны, интерферон α -2b, ВИФЕРОН®

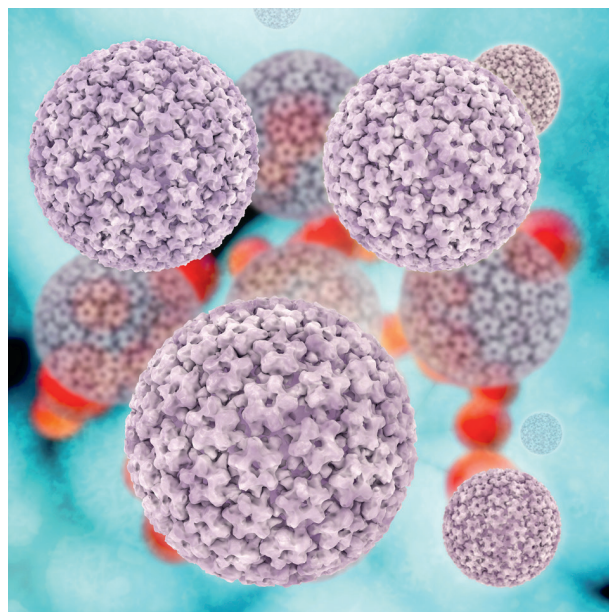
Библиографическая справка: Кравченко Е.Н., Ульянова И.О., Филатова С.И., Кудымова Т.Н. Эффективность комплексного лечения аногенитальных бородавок у женщин с включением препарата интерферона α -2b с антиоксидантами. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2025; 24(1): 164–171. DOI: 10.20953/1726-1678-2025-1-164-171

Инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) является одной из самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), во всем мире. ДНК ВПЧ поражает эпителиальные клетки различных слизистых оболочек и поверхностей кожи. ВПЧ можно разделить на типы с высоким и низким риском в зависимости от их связи с развитием определенных видов рака. Типы ВПЧ с низким риском, такие как ВПЧ-6 и ВПЧ-11, обычно не связаны с раком, но могут вызывать доброкачественные состояния, такие как генитальные бородавки. Аногенитальные бородавки (АГБ) характеризуются ростом небольших, похожих на цветную капусту бугорков на генитальной и анальной областях. Не опасные для жизни, они могут вызывать дискомфорт и психологический стресс. ВПЧ в основном передается половым путем, включая вагинальный, анальный и оральный секс. Он также может передаваться через непроникающие сексуальные действия, которые включают контакт «кожа к коже». Помимо половой передачи, возможна вертикальная передача от матери к ребенку во время родов, но относительно редко [1, 2].

Поражения половых путей ВПЧ могут проявляться в нескольких формах и часто имеют волнообразное течение. Большинство нелеченных поражений половых путей в конечном итоге проходит спонтанно, но, вероятно, скрытая или субклиническая инфекция сохраняется неопределенно долго. Естественное течение аногенитальной инфекции ВПЧ зависит от клеточно-опосредованной иммунной системы. **Злокачественная трансформация обычно наблюдается у пациенток с генитальными бородавками и ослабленным иммунитетом [3].**

У большинства сексуально активных людей ВПЧ обнаруживается по крайней мере один раз в жизни; ежегодно заражаются 14 млн человек, а у 79 млн инфекция распространена. ВПЧ часто передается между партнерами; более частая передача была зарегистрирована от женщин к мужчинам, чем от мужчин к женщинам [4]. Несмотря на наличие вакцины для профилактики ВПЧ типов 6 и 11, вызывающих > 95% АГБ, они остаются важной и частой проблемой для здоровья [5].

Диагностика заражения ВПЧ может быть сложной, поскольку инфекция часто протекает бессимптомно, особенно у мужчин. У женщин тестирование на ВПЧ может проводиться в рамках программ скрининга шейки матки, которые включают анализ клеточного состава шейки мат-



render/Shutterstock/FOTODOM

ки. Аномальные результаты являются показанием для дальнейшего обследования (кольпоскопия и/или биопсия) для выявления предраковых или раковых изменений [1, 6]. В то же время не рекомендуется тестирование на ВПЧ с помощью молекулярно-биологических методов при типичных клинических проявлениях аногенитальных бородавок, поскольку его результаты не влияют на тактику лечения [7].

После установления диагноза лечение зависит от симптомов, предпочтений пациента, экономических аспектов. **Несмотря на то что существует множество методов лечения бородавок, ни один из них не является самым эффективным и рецидивы случаются часто при каждом из них.** Рекомендуется сначала применить наименее затратное и наименее болезненное лечение. В то же время методы деструкции или хирургического иссечения приводят к удалению аногенитальных бородавок, но ни один из этих методов полностью не устраняет риск рецидива, поскольку удаление новообразований не приводит к элиминации ВПЧ, вызвавшего их развитие. Поскольку ни один метод лечения не является универсальным, возможно применение комбинированной терапии.

В руководстве IUSTI-Europe (International Union against Sexually Transmitted Infections, Международный союз по борьбе с ИППП) ключевые рекомендации по диагностике и лечению были ранжированы в соответствии с силой рекомендации и качеством подтверждающих доказательств. Наблюдение является частью лечения и всегда



должно учитываться. Известно, что почти две трети бородавок спонтанно исчезают в течение 24 месяцев. Единственным негативным наблюдением является то, что существует небольшой риск того, что бородавка может увеличиться и даже распространиться на другие области. 5-фторурацил, местный интерферон и фотодинамическая терапия были оценены и включены в качестве потенциальных вариантов лечения второй линии [5].

Более дорогие и инвазивные методы лечения обычно применяются при множественных рецидивирующих бородавках. В большинстве случаев сначала используются местные средства. Для лечения также используются криотерапия, ретиноевая кислота, подофиллин, местный 5-фторурацил, интерферон и имиквимод. У некоторых пациентов эффективны инъекции иммунопрепаратов (кандида), блеомицина и интерферона α (ИФН альфа) в пораженные участки. В то же время опробованы такие системные методы лечения, как цидофовир, циметидин и ретиноиды. Хирургические методы лечения включают криотерапию, лазерную терапию, электрокоагуляцию и иссечение [3, 4, 8].

При рецидивировании клинических проявлений заболевания рекомендована повторная деструкция аногенитальных бородавок на фоне применения ИФН. Применяются препа-

раты, содержащие ИФН альфа-2b или ИФН γ человеческий рекомбинантный, согласно инструкции по применению [9–12].

Профилактика заражения ВПЧ включает вакцинацию и безопасные сексуальные практики. Вакцины против ВПЧ высокоэффективны в профилактике заражения наиболее распространенными типами ВПЧ высокого риска. Эти вакцины обычно вводят подросткам и молодым людям до того, как они начнут вести половую жизнь. Безопасные сексуальные практики, такие как постоянное и правильное использование презервативов и ограничение числа половых партнеров, также могут снизить риск передачи ВПЧ [1]. Были обновлены доказательства влияния вакцинации против ВПЧ на заболеваемость АГБ [4, 5]. Однако в настоящее время использование вакцины против ВПЧ ограничено.

Таким образом, инфекция ВПЧ является распространенной ИППП, которая имеет значительные последствия для общественного здравоохранения. Это указывает на необходимость создания новых терапевтических подходов лечения с восстановлением иммунной системы и включением интерфероно- и иммунотерапии, которые могут повысить эффективность терапии. Вакцинация, регулярный скрининг, раннее и правильное лечение предраковых поражений являются ключевыми стратегиями для снижения риска заболеваний, связанных с ВПЧ и вызванных ими осложнений [13]. Образование и осведомленность о ВПЧ и его профилактике имеют решающее значение для содействия оптимальному сексуальному здоровью [14].

Цель – повысить эффективность комплексного лечения больных женщин с папилломавирусной инфекцией низкого онкогенного риска, проявляющейся аногенитальными бородавками, путем включения в комплекс иммунокорректирующей терапии – рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 240 женщин с АГБ, проходивших лечение в 2021–2024 годах. Основная группа – 120 женщин с АГБ, которым было проведено комплексное лечение, заключающееся в следующем. Удаление патологических образований осуществлялось на широкополосном радиоволновом аппарате с функцией аргонплазменной абляции «Фотек EA142» с использованием как петлевых электродов различных размеров и конфигураций, так и электродов-игл. После при-



New Africa/Shutterstock/FOTODOM

менения местной анестезии в режиме «смесь» электродом-петлей на мощности 50–70 Вт проводилось иссечение кондилом, в некоторых случаях при наличии мелких кондилом – в сочетании с деструкцией с помощью электрода-иглы на мощности 30–60 Вт с толщиной проволоки 0,5–0,8 мм. Медикаментозное лечение заключалось в назначении препарата рекомбинантного ИФН альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®). Группа сравнения: 120 женщин с АГБ, которым было проведено радиоволновое удаление бородавок вышеописанной методикой без лечения противовирусными препаратами.

Этапы исследования. I этап – расширенная вульвоскопия (при необходимости кольпоскопия), цитологическое исследование, обследование на ИППП и урогенитальные инфекции (УГИ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) («Фемофлор-12») и ВПЧ-типирование. Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки проведено пациенткам с целью исключения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, если пациентке не проводилось такое исследование в течение последних трех лет (скрининг рака шейки матки); вульвоскопия и/или кольпоскопия – с целью визуализации образований для уточнения границы поражения при проведении деструктивной терапии и/или определения места прицельной биопсии.

II этап – санация влагалища (местные комбинированные препараты, с дальнейшим применением эубиотиков для восстановления микробиоценоза); лечение антибиотиками при идентификации патогенного возбудителя (в соответствии с выявленным инфектом).

Одновременно в основной группе назначалась интерферонотерапия: **1-й курс интерферонотерапии: ВИФЕРОН® Суппозитории (рекомбинантный ИФН альфа-2b с антиоксидантами) 3 000 000 МЕ 1 раз в сутки 10 дней в сочетании с ВИФЕРОН® Гель 36 000 МЕ/г для наружного и местного применения на область вульвы и перианальную область на очаги поражения по 2 г 2 раза в сутки в течение 30 дней.**

III этап – деструкция кондилом; радиоволновое удаление с использованием только петлевых электродов или в сочетании с деструкцией (вапоризацией мелких кондилом) с помощью электродов-игл с назначением **2-го курса интерферонотерапии: ВИФЕРОН® Суппозитории 3 000 000 МЕ 1 раз в сутки еще двумя курсами по 10 дней с интервалом 10 дней ректаль-**

Методы деструкции или хирургического иссечения приводят к удалению аногенитальных бородавок, но ни один из этих методов полностью не устраняет риск рецидива

но, при этом ВИФЕРОН® Гель 36 000 МЕ/г для топического применения на область вульвы и перианальную область по 2 г 2 раза в сутки применялся непрерывно с 1 дня комплексного лечения в течение 30 дней, до деструкции гель накладывался на область поражения, после отторжения струпа – на раневую поверхность.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая значение и влияние провоцирующих факторов риска в формировании АГБ и манифестации заболевания, они были оценены в первую очередь. По возрасту пациентки исследуемых групп были распределены равномерно. Также исследовательские группы были распределены равномерно по следующим факторам риска: большое количество половых партнеров (>3 в течение последнего года); сопутствующие ИППП, особенно вызванные вирусом простого герпеса 2-го типа, цитомегаловирусом (ЦМВ), хламидиями, генитальными микоплазмами; заболевания шейки матки; длительное использование оральных и инъекционных контрацептивов; травмы во время родов, аборт; введения внутриматочных спиралей; наследственная предрасположенность к онкологическим заболеваниям (рак молочной железы, рак тела матки, рак яичников у матери в анамнезе); табакокурение; отсутствие диспансерного наблюдения и несоблюдение рекомендаций врача (табл. 1).



Критерий	Основная группа (n – %) n = 120	Группа сравнения (n – %) n = 120	p
Возраст 16–17 лет	9 – 7,5	8 – 6,7	0,802
Возраст 18 лет – 34 года	65 – 54,1	69 – 57,5	0,604
Возраст 35–49 лет	56 – 46,7	43 – 35,8	0,089
Большое количество половых партнеров	31 – 25,8	28 – 23,3	0,653
Сопутствующие ИППП и УГИ	41 – 34,2	39 – 32,5	0,785
Заболевания шейки матки	36 – 30	32 – 26,7	0,476
Длительное использование оральных контрацептивов	19 – 15,8	16 – 15,8	0,584
Травмы во время родов, аборт в анамнезе	37 – 30,8	32 – 26,7	0,476
Введения внутриматочных спиралей	19 – 15,8	16 – 13,3	0,584
Наследственная предрасположенность к онкологическим заболеваниям репродуктивной системы	12 – 10,0	9 – 7,5	0,494
Табакокурение	56 – 46,7	52 – 43,3	0,697
Отсутствие диспансерного наблюдения и несоблюдение рекомендаций врача	18 – 15,0	15 – 12,5	0,574

Таблица 1. Возраст пациенток и факторы риска возникновения аногенитальных бородавок в исследуемых группах

ВПЧ-инфекция в большинстве случаев выявлялась в манифестной клинической форме. Жалобы на наличие образований в области наружных половых органов (косметическая проблема) отмечались одинаково часто в исследовательских группах. Клинические признаки проявлялись в виде разрастаний папиллом на коже больших половых губ, лобковой области, разрастаний на шейке матки в виде остроконечных кондилом. Кольпоскопически поражения выглядели бородавками в виде папул или пятен. ВПЧ 6-го типа подтвержден в 55% наблюдений основной группы и в 55,8% группы сравнения, ВПЧ 11-го типа – в 45 и 44,2% соответственно. Сочетание с высокоонкогенным типом ВПЧ (16, 18) выявлено у 15,8% пациенток основной группы и 14,2% группы сравнения.

ИППП и другие УГИ наблюдались одинаково часто в исследуемых группах (табл. 2). Среди них чаще отмечались герпесвирусная, ЦМВ-, уреоплазменная, хламидийная и микоплазменная

инфекции. Цервицит (в цервикальном канале лейкоцитов >30 в поле зрения) подтвержден у 28,3% женщин основной группы и у 29,2% группы сравнения, также одинаково часто в исследуемых группах отмечались бактериальный (в отделяемом вагины лейкоцитов >40 в поле зрения, соотношения палочкоядерных лейкоцитов к эпителию $2 > 1$) и кандидозный вагинит, бактериальный вагиноз.

Обнаружение койлоцитов при цитологическом исследовании выявлено в 15,8% наблюдений основной группы и в 14,2% группы сравнения; трансэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация и базальноклеточная гиперплазия в биоптате, свидетельствующие о наличии папилломавирусной инфекции, встречались одинаково часто в основной группе и группе сравнения.

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: эпителизация через 11–14

Признак	Основная группа (n – n %) n = 120	Группа сравнения (n – n %) n = 120	p
ЖАЛОБЫ			
На наличие образований в области наружных половых органов	29 – 24,2	30 – 25,0	0,881
Боль, зуд, неприятные ощущения в области вульвы и влагалища	45 – 37,5	47 – 39,2	0,791
СНИЖЕНИЕ ЛИБИДО			
Тревога и депрессия, психоэмоциональные переживания	35 – 29,2	38 – 31,7	0,684
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ			
Разрастания папиллом на коже больших половых губ, лобковой области	32 – 26,7	33 – 27,5	0,885
Разрастания во влагалище	66 – 55,0	63 – 52,5	0,698
Разрастания на шейке матки	21 – 17,5	24 – 20,0	0,620
КОЛЬПОСКОПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ			
Остроконечные кондиломы	65 – 54,1	68 – 56,7	0,698
Бородавки в виде папул	34 – 28,3	35 – 29,2	0,887
Поражения в виде пятен	21 – 17,5	17 – 14,2	
ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ			
ВПЧ 6-го типа — положительно	66 – 55,0	67 – 55,8	0,897
ВПЧ 11-го типа — положительно	54 – 45,0	53 – 44,2	0,897
Сочетание с высокоонкогенным типом (тип 16, 18)	19 – 15,8	17 – 14,2	0,718
ИППП И УГИ			
Хламидийная инфекция	19 – 15,8	17 – 14,2	0,718
Микоплазменная инфекция	16 – 13,3	14 – 11,2	0,697
Трихомониаз	9 – 9,2	8 – 6,7	0,802
Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов	38 – 31,7	35 – 29,2	0,674
ЦМВ-инфекция	26 – 21,7	24 – 20,0	0,877
Кандидозная инфекция	15 – 12,5	13 – 10,8	0,688
Уреаплазменная инфекция	22 – 18,3	22 – 18,3	1,000
Анаэробная микрофлора <i>Gardnerella vaginalis</i> и др.	27 – 22,5	26 – 21,7	0,887

Таблица 2. Клинические и лабораторные признаки ВПЧ-инфекции (начало таблицы)



Признак	Основная группа (n – n %) n = 120	Группа сравнения (n – n %) n = 120	p
НАРУШЕНИЯ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА И ЦЕРВИЦИТ			
Цервицит	34 – 28,3	35 – 29,2	0,887
Бактериальный вагинит	31 – 25,8	29 – 24,2	0,766
Кандидозный вагинит	15 – 12,5	12 – 10,0	0,540
Бактериальный вагиноз	27 – 22,5	23 – 19,2	0,525
ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ			
Обнаружение койлоцитов	19 – 15,8	17 – 14,2	0,718
Обнаружение трансэпителиальной лимфо- цитарной инфильтрации и базально- клеточной гиперплазии в биоптате	11 – 9,2	8 – 6,7	0,474

Таблица 2. Клинические и лабораторные признаки ВПЧ-инфекции (окончание таблицы)

и 30 дней, полное заживление ран и полная эпителизация через 40–45 дней, отсутствие полной эпителизации на 45-й день после операции (при этом рану считали длительно незаживающей), рецидивы через 3 и 6 месяцев. Также после лечения проводили исследования на наличие типов ВПЧ (табл. 3).

При первом осмотре после выполнения хирургического воздействия через 11–14 дней было обнаружено, что эпителизация наступила у 24,2% женщин в основной группе и у 12,5% в группе сравнения ($p = 0,020$); через 30 дней – у 34,2 и у 20,8% соответственно ($p = 0,021$).

Полное заживление ран и полная эпителизация на 40–45-й день после хирургической процедуры произошли у 99,2% пациенток основной группы и у 79,2% группы сравнения ($p < 0,001$), в то время как у 0,8 и 20,8% женщин исследовательских групп полная эпителизация отсутствовала.

Рецидивы через 3 месяца наблюдались в 2,5% наблюдений основной группы и в 7,5% – группы сравнения ($p = 0,017$), через 6 месяцев – в 10,0 и 20,8% соответственно ($p = 0,021$).

При лабораторной диагностике (ПЦР-ДНК) после окончания лечения через 6 месяцев ВПЧ 6-го типа определялся лишь у 17,5% женщин основной группы и у 35,0% группы сравнения ($p = 0,003$), ВПЧ 11-го типа – у 10,8 и 23,3% соответственно ($p = 0,011$).

Результаты проведенного исследования показали, что ускорение репаративных процессов и заживление послеоперационных ран происходит быстрее в группе, где применялся комплексный метод лечения: деструктивные методы в сочетании с ИФН. Недостаточная эффективность и кратковременность положительного эффекта традиционных методов лечения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта являются клинико-диагностическими маркерами нарушений функционирования иммунной системы [15].

Применение препарата, содержащего ИФН альфа-2b с антиоксидантами, в комплексной терапии пациентов с ВПЧ-инфекцией является обоснованным, ввиду того что система ИФН, а также иммунная система имеют главную особенность – способность практически мгновенно включать механизмы уничтожения чужеродных молекул, различных патогенов, в первую очередь вирусов и бактерий. При этом большое значение имеет дифференцированная интерферонотерапия (терапия низкими, средними и высокими дозами), которая необходима при лечении заболеваний, различных по степени выраженности вирусного инфекционного синдрома и нарушений иммунной системы. Заместительная терапия препаратом ВИФЕРОН® показана лицам, имеющим первичные, генетически обусловленные, врожденные или приобретенные нарушения в системе ИФН. Как правило,

Признаки	Основная группа (n – n %) n = 120	Группа сравнения (n – n %) n = 120	p
Эпителизация через 11–14 дней	29 – 24,2	15 – 12,5	0,020
Эпителизация через 30 дней	41 – 34,2	25 – 20,8	0,021
Полное заживление ран и полная эпителизация через 40–45 дней после операции	119 – 99,2	95 – 79,2	<0,001
Отсутствие полной эпителизации на 45-й день после операции	1 – 0,8	25 – 20,8	<0,001
Рецидивы через 3 месяца	3 – 2,5	9 – 7,5	0,017
Рецидивы через 6 месяцев	12 – 10,0	25 – 20,8	0,021
ВПЧ 6-го типа — положительно	21 – 17,5	42 – 35,0	0,003
ВПЧ 11-го типа — положительно	13 – 10,8	28 – 23,3	0,011

Таблица 3. Методы лечения аногенитальных бородавок и эффективность лечения в исследуемых группах

эти лица страдают упорно рецидивирующими вирусными инфекциями: герпетической инфекцией (вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа), инфекциями, вызванными вирусом Эпштейна – Барр, ЦМВ, ВПЧ 6-го типа, и папилломатозной инфекцией, в т. ч. вызванной ВПЧ высокого онкогенного риска и др. [16].

В нашем исследовании применялись **высокие дозы ИФН для достижения более быстрого эффекта, что способствовало большему числу пациенток, имеющих полное заживление ран и полную эпителизацию через 40–45 дней после операции, при этом рецидивы через 3 месяца после окончания лечения отмечались в 3 раза реже ($p = 0,017$), через 6 месяцев – в 2,1 раза реже ($p = 0,021$).**

Предыдущими исследованиями доказана дисрегуляция основных механизмов противоинфекционной иммунной защиты: непропорциональность субпопуляций Т-клеток с преобладанием цитотоксических Т-лимфоцитов, неадекватный ответ гуморального иммунитета на хронический инфекционный процесс, дисбаланс цитокинов, обусловленный преимущественным повышением провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β на фоне дефицита ИФН γ и увеличением противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-1RA, трансформация фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов, связанная с дефектами фагоцитарной и бактерицидной активности. Для иммуно-

компрометированных женщин с УГИ авторами разработана интеграционная программа прегравидарной реабилитации иммунной системы, включающая традиционную терапию и комбинированную ИФН- и иммунотерапию [15].

Хорошие результаты лечения были получены другими авторами при лечении ВПЧ-инфекции с применением рекомбинантного



Anamaria Mejia/Shutterstock/FOTODOM

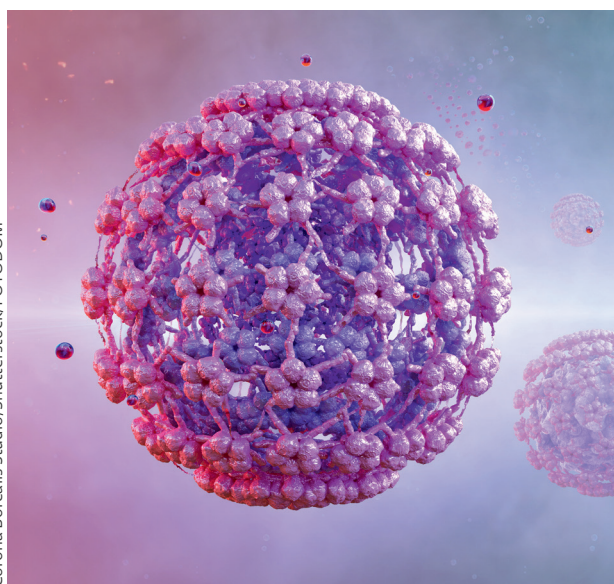


ИФН альфа-2b с антиоксидантами у подростков [17]. Работы, посвященные лечению ВПЧ-инфекции у беременных, в т.ч. АГБ, с использованием ИФН альфа-2b показали **значительное уменьшение числа осложнений беременности и родов, улучшение перинатальных исходов** [18–20]. В то же время у беременных рекомендованы более низкие дозы ИФН альфа-2b.

Следовательно, в случаях наличия нарушений в системе ИФН пациенты нуждаются в проведении курсов восстановительной терапии, дающей возможность максимально элиминировать вирусные антигены, а далее необходимо осуществить подбор доз для проведения постоянной заместительной терапии препаратом ВИФЕРОН®. Лицам с приобретенными поражениями в системе ИФН после проведения курса базисной терапии, как правило, показана иммунопрофилактика в критические для пациента периоды, например при радиохирургическом лечении.

ВЫВОДЫ

1. Ускорение репаративных процессов и послеоперационное заживление после удаления АГБ происходило быстрее в группе пациенток, где применялся комплексный метод лечения: деструктивные методы в сочетании с ИФН альфа-2b. При первом осмотре после выполнения хирургического воздействия через 11–14 дней выявлено: эпителизация наступила у 24,2% женщин, получивших сочетанное лечение, и у 12,5% пациенток с традиционным подходом хирургического удаления АГБ, через 30 дней – у 34,2 и у 20,8% соответственно.



Через 3 месяца
после окончания
полного курса
лечения в группе
ВИФЕРОН® рецидивы
наблюдались
в 3 раза реже,
через 6 месяцев —
в 2,1 раза реже

2. Полное заживление ран и полная эпителизация на 40–45-й день после операций произошла у 99,2% женщин группы с сочетанной терапией, включающей ИФН альфа-2b, и у 79,2% пациенток с традиционным подходом лечения, в то же время полная эпителизация отсутствовала у 0,8 и 20,8% соответственно.

3. Рецидивы через 3 месяца после окончания полного курса лечения наблюдались в 2,5% наблюдений основной группы и в 7,5% – группы сравнения, что в 3 раза реже; через 6 месяцев – в 10,0 и 20,8% соответственно, что в 2,1 раза реже.

4. При лабораторной диагностике с помощью метода ПЦР после окончания лечения через 6 месяцев ВПЧ 6-го типа определялся лишь у 17,5% женщин основной группы и у 35,0% группы сравнения, что в 2 раза реже ($p = 0,003$), ВПЧ 11-го типа – у 10,8 и 23,3% соответственно, что в 2,2 раза реже ($p = 0,011$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продemonстрирована положительная клиническая эффективность комплексного лечения женщин с ВПЧ-инфекцией низкого онкогенного риска, проявляющейся аногенитальными бородавками, с включением в комплекс иммунокорригирующей терапии – рекомбинантного ИФН альфа-2b с антиоксидантами, превосходящая эффекты традиционного радиохирургического лечения без добавления иммунопрепарата: **более быстрая и полная эпителизация, низкое число рецидивов и элиминация вируса.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolf J., Kist L.F., Pereira S.B., Quessada M.A., Petek H., Pille A., et al. Human papillomavirus infection: Epidemiology, biology, host interactions, cancer development, prevention, and therapeutics. *Rev Med Virol.* 2024 May;34(3):e2537. DOI: 10.1002/rmv.2537
2. Leslie S.W., Sajjad H., Kumar S. Genital Warts. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441884/>
3. Al Aboud A.M., Nigam P.K.. Wart. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431047/>
4. 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 Dec 15;61 Suppl 8:S849-55. DOI: 10.1093/cid/civ813
5. Gilson R., Nugent D., Werner R.N., Ballesteros J., Ross J. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Aug;34(8):1644-1653. DOI: 10.1111/jdv.16522
6. Давыдов А.И., Лебедев В.А., Шахламова М.Н., Чилова Р.А., Соколова И.И., Пашков В.М. Изменения в классификациях ВОЗ в отношении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки. Как они повлияли на тактику лечения? // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – №21 (6). С. 93–98. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-93-98
7. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A., Johnston C.M., Muzny C.A., Park I., et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021 Jul 23; 70 (4): 1–187. DOI: 10.15585/mmwr.r17004a1
8. Nugent D., Apoola A., Coleman H., Gilmour C., Lawton M.D., Nori A., et al. British association for sexual health and HIV national guideline for the management of anogenital warts in adults (2024). *Int J STD AIDS.* 2024 Jun. 35 (7): 498–509. DOI: 10.1177/09564624241233338
9. Рахматулина М.Р., Семененко А.В. Сравнительный анализ методов диагностики и терапии клинических проявлений папилломавирусной инфекции // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №91 (1). С. 46–53.
10. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Рекомендации пациентам с папилломавирусной инфекцией при отсутствии ее клинических проявлений // Медицинский совет. – 2009. – №3. С. 12–18.
11. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Добровольская Д.А., Пронина В.А., Андреев А.О., Малиновская В.В. и др. Аногенитальные бородавки: современный взгляд на проблему // Доктор.Ру. – 2021. – №20 (8). – С. 28–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-208-28-35
12. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Самсыгина Г.А., Щербакова М.Ю., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В. Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания // Лечащий врач. – 2017. – №4. – С. 56–63.
13. Минкина Г.Н. Бактериальный вагиноз как фактор риска цервикального канцерогенеза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2024. – №23 (4). – С. 71–80. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-4-71-80
14. Давыдов А.И., Пашков В.М., Чилова Р.А., Лебедев В.А., Шахламова М.Н. Психологический стресс и папилломавирусная инфекция. Взаимосвязь и пути решения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – №22 (2). – С. 50–55. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-2-50-55
15. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Пиктурно С.Н., Крутова В.А. и др. Позитивная эффективность интеграционной программы прегравидарной реабилитации иммунной системы женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – №18 (12). – С. 20–27.
16. Нестерова И.В. Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как // Лечащий врач. – 2017. – №9. – С. 66–76.
17. 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). – С. 21–28. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-5-21-28
18. Зароченцева Н.В., Серова О.Ф., Торшина З.В., Меньшикова Н.С., Кещьян Л.В., Малиновская В.В. Особенности местного иммунитета у беременных с папилломавирусной инфекцией // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – №12 (4). – С. 8–12.
19. Климова Р.Р., Малиновская В.В., Паршина О.В., Гусева Т.С., Новикова С.В., Торшина З.В. и др. Влияние вирусных инфекций на цитокиновый профиль у беременных с отягощенным акушерским анамнезом и иммунокорректирующая терапия интерфероном альфа-2b человека // Вопросы вирусологии. – 2013. – №58 (1). – С. 8–23.
20. Кравченко Е.Н., Куклина Л.В. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: иммуномодулирующая терапия у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – №17 (6). – С. 33–38. DOI: 10.20953/17261678-2018-6-33-38
21. Милованов А.П., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н., Зароченцева Н.В., Кещьян Л.В., Фокина Т.В. и др. Противовоспалительный эффект препарата ВИФЕРОН® при хронической папилломавирусной инфекции беременных женщин по данным морфометрии плацент // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – №2 (22). – С. 28–33.



Аногенитальный герпес: современное состояние проблемы

846 млн человек в возрасте
от 15 до 49 лет инфицированы
аногенитальным герпесом¹



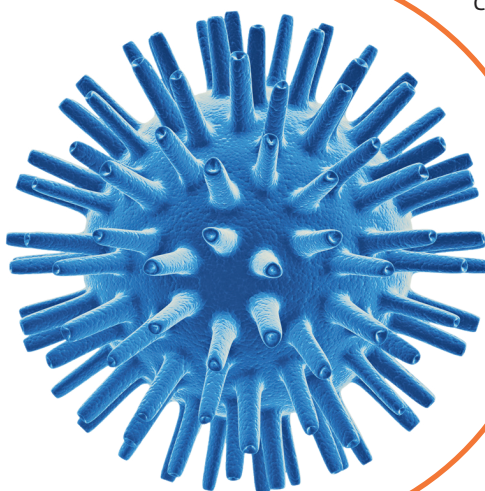
Это **каждый пятый** человек
в указанной возрастной группе

42 млн человек в год
первично инфицируются
аногенитальным герпесом¹

По данным ВОЗ,
1 человек в секунду¹

2 основных пика
заболеваемости:
20–29 и 35–40 лет²

У **1/3** инфицированных людей –
рецидивирующий характер
заболевания⁶



ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВПГ-2

Вызывает **90%** случаев
с симптомами среди всех
случаев герпеса¹

Больше вероятность
рецидива, чем при ВПГ-1¹

В **70%** случаев инфицирование
происходит при контакте с партнером,
имеющим бессимптомную
форму инфекции²

В присутствии ВПГ-2
увеличивается вероятность развития внутри-
эпителиальной цервикальной
неоплазии⁸

Играет роль в формировании
вторичного бесплодия⁴

Повышает риск заражения ВИЧ¹

mathagraphics/Shutterstock/FOTODOM

АНОГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ



При инфицировании плода на ранних сроках беременности высока
вероятность самопроизвольного выкидыша, прерывания
беременности или задержки внутриутробного развития плода⁶

70% случаев неонатального герпеса – при атипичной
или бессимптомной инфекции у матери^{4, 6}

¹ Пресс-релиз ВОЗ от 11.12.2024. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/11-12-2024-over-1-in-5-adults-worldwide-has-a-genital-herpes-infection-who>

² Шульженко А.Е., Зуикова И.Н., Щубелко Р.В. Рецидивирующая герпес-вирусная инфекция: стратегия противовирусной терапии // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – №14 (3). – С. 29–36.

³ Гизингер О.А. Клинико-лабораторное обоснование и оценка эффективности рекомбинантного интерферона а-2b в терапии генитального герпеса // Инфекционные болезни. – 2021. – №9 (3). – С. 58–66.

⁴ Видулов Г.Х. Иммунологические аспекты герпес-вирусных инфекций // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – №14 (5). – С. 104–116.

⁵ Халдин А.А., Чистик О.В., Игнатъев Д.В. и др. Новые аспекты в терапии простого герпеса // Дерматология. – 2009. – № 2. – С. 21–28.

⁶ Скляр Л.Ф., Просекова Е.В., Чепурнова Н.С. и др. Персистирующие вирусные инфекции: этиология и иммунопатогенез / Под ред. Е.В. Маркеловой. – Владивосток: Медицина ДВ. – 2016. – 161 с.

⁷ Касихина Е.И., Глазко И.И., Чекмарев А.С. Герпетическая инфекция: механизмы латентности и реактивации. Возможности управления // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – №12 (1). – С. 75–80.

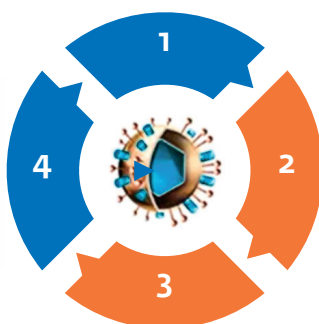
⁸ Li S., Wen X. Seropositivity to herpes simplex virus type 2, but not type 1 is associated with cervical cancer: NHANES (1999–2014). BMC Cancer 17, 726.

Аногенитальный герпес: механизмы возникновения рецидивов

ПЕРСИСТЕНЦИЯ ВИРУСА В ОРГАНИЗМЕ

Возможность персистировать в тканях, не контролируемых иммунной системой, – нейронах региональных ганглиев чувствительных нервов^{3, 4}

Способность вируса находиться в латентном состоянии с практически полным отсутствием репликации вирусных генов и синтеза белков⁴



Способность нарушать выработку эндогенных интерферонов – снижение сывороточного и индуцированного ИФН альфа при лабораторном исследовании³

- Развитие нарушений функций и снижение количества цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток³;
- незавершенный фагоцитоз⁴

Сформированные нарушения в иммунном статусе сохраняются как в фазе рецидива, так и в фазе ремиссии

ЛАТЕНЦИЯ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА



ЛАТЕНТНОЕ СОСТОЯНИЕ ВИРУСА – фаза биологического равновесия между факторами противовирусной защиты макроорганизма и механизмами, реализующими вирусную агрессию³



СНИЖЕНИЕ ИММУНИТЕТА на фоне ОРВИ, воздействия физических факторов (переохлаждение, УФО, травматизация и др.), стрессовых ситуаций, обострения хронических заболеваний, беременности, менструации и т. д.³

ВЫХОД ИЗ ЛАТЕНТНОГО СОСТОЯНИЯ – пусковой момент для рецидива заболевания

Транзиторные нарушения иммунитета (редкая или умеренная частота рецидивов) –

1–5 раз в год

Глубокие нарушения иммунитета (частые рецидивы) –

6–10 в год и более⁴

NB!

Тяжесть и частота рецидивов герпеса связана со степенью выраженности нарушений функционирования системы ИФН³



Интерферон альфа в комплексном лечении аногенитального герпеса



NB!

Интерферон α-2b входит в клинические рекомендации МЗ РФ 2024 года
«Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция»



¹ Гизингер О.А. Клинико-лабораторное обоснование и оценка эффективности рекомбинантного интерферона α-2b в терапии генитального герпеса // Инфекционные болезни. – 2021. – №19 (3). – С. 58–66.

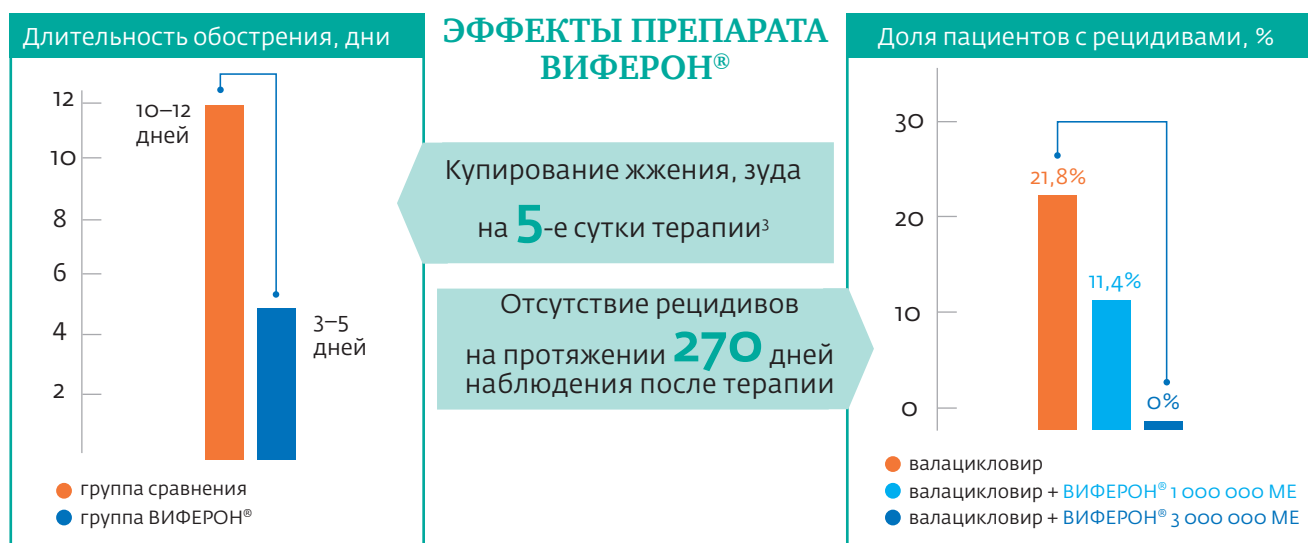
² Викулов Г.Х. Иммунологические аспекты герпес-вирусных инфекций // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – №14 (5). – С. 104–116.

³ Халдин А.А., Чистик О.В., Игнатъев Д.В. и др. Новые аспекты в терапии простого герпеса // Дерматология. – 2009. – №2. – С. 21–28.

⁴ Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Щубелко Р.В. Коррекция цитокиновых нарушений у пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией // Фарматека. – 2014. – №10. – С. 48–54.

⁵ Темичева Е.В. Интерфероновый статус при рецидивирующем герпесе гениталий и коррекция его нарушений: дисс. ... канд. мед. наук. – М. – 1989. – 22 с.

Препарат ВИФЕРОН® в комплексном лечении аногенитального герпеса



Преимущества уникальной формулы препарата ВИФЕРОН® – наличие в составе АНТИОКСИДАНТОВ (витаминов С и Е)



Для мутантных штаммов, **высокорезистентных к действию нуклеозидов**, наиболее эффективной комбинацией также оказалась комбинация «аналог нуклеозида + ИФН альфа + антиоксиданты»⁵

**ВКЛЮЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА ИФН альфа-2b С АНТИОКСИДАНТАМИ (ВИФЕРОН®)
В КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ
ПОЗВОЛЯЕТ ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ**



Урогенитальные инфекции: ключевые проблемы и современные методы лечения

СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ РАСПОЛАГАЕТ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ, ПРОТИВОГРИБКОВЫХ И ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ (УГИ). ОДНАКО ДОБИТЬСЯ ПОЛНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА УДАЕТСЯ НЕ ВСЕГДА. СКАЗЫВАЮТСЯ СПОСОБНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ УХОДИТЬ ОТ ДЕЙСТВИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА И ИХ РАСТУЩАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ЭТИОТРОПНЫМ ПРЕПАРАТАМ. ДЛЯ БОРЬБЫ С ЭТОЙ ПРОБЛЕМОЙ НЕОБХОДИМЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. СРЕДИ НИХ ВЕДУЩУЮ РОЛЬ ИГРАЕТ ИММУНОТЕРАПИЯ. КАК ПРЕПАРАТЫ ИНТЕРФЕРОНА ПОМОГАЮТ СПРАВИТЬСЯ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, РАССКАЗЫВАЕТ ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР, ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И ДЕРМАТООНКОЛОГИИ ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
АНТОН ВЛАДИМИРОВИЧ МОЛОЧКОВ.



На протяжении многих лет урогенитальные инфекции находятся в фокусе внимания врачей различных специальностей: дерматовенерологов, гинекологов, урологов. Насколько эта проблема актуальна сейчас?

Это проблема вечная. Ее актуальность мало зависит от социальных изменений. Колебания есть, но в отношении бактериальных форм УГИ существует постоянный фоновый уровень заболеваемости. А вот на вирусные инфекции влияет общая иммунологическая картина. Чем больше у людей стрессов, тем ниже фоновый неспецифический иммунитет, а значит, чаще возникают, например, герпетическая и папилломавирусная инфекции. То есть уровень заболеваемости вирусными УГИ меняется

в зависимости от общей иммунологической защиты популяции.

Повлияла ли на распространенность и течение урогенитальных инфекций пандемия COVID-19?

Повлияла, но не столько сам вирус, сколько общий стресс – защитная реакция, которая мобилизует все силы организма на борьбу с какой-то остро возникающей проблемой. Если стресс острый, то это полезная реакция. А вот хронический стресс ведет к ослаблению этого механизма. Во время пандемии люди в течение года находились в состоянии тревоги, которую нагнетали средства массовой информации. Адаптационные механизмы сменились имму-

носупрессирующими, и общий иммунитет популяции упал.

По отношению к микробным агентам это практически незаметно, люди не начали больше страдать от бактериологических инфекций, чего нельзя сказать про вирусные заболевания.

Одна из моих диссертанток проанализировала динамику возникновения различных дерматозов после пандемии COVID-19. Оказалось, что частота и тяжесть протекания большей части иммунозависимых дерматозов, таких как псориаз, атопический дерматоз, аллергодерматозы, увеличилась.

Мы также отметили значимый рост заболеваемости герпесом и папилломавирусом. Частота выявления этих заболеваний тоже значимо увеличилась.

Какие возбудители являются наиболее значимыми в структуре урогенитальной патологии? Есть ли зависимость между гендером и определенным видом инфекций?

По степени значимости возбудители можно разделить на две группы: те, которые влияют на качество жизни, и те, что ей напрямую угрожают.

Для мужчин основная проблема – это хламидии, гонококковая и микоплазменная инфекции, которые вызывают воспалительные заболевания органов малого таза и могут привести к простатиту. Для женщин эти инфекции без лечения переходят в хроническую стадию и беспокоят мало. Но при этом возникает дисбиоз влагалища, что способствует возникновению кандидоза и бактериального вагиноза – повышения уровня анаэробных бактерий. Тогда это становится для женщины более значимой проблемой.

Кандидоз и гарднереллез вызывают постоянный зуд и выделения – жить с этим неприятно, но ничем особенно серьезным жизни самой женщины они не грозят. Лишь изредка могут возникать эндометриты или сальпингоофориты.

А вот хламидиоз более коварен: он практически незаметно, с минимальными клиническими проявлениями приводит к бесплодию в большом количестве случаев.

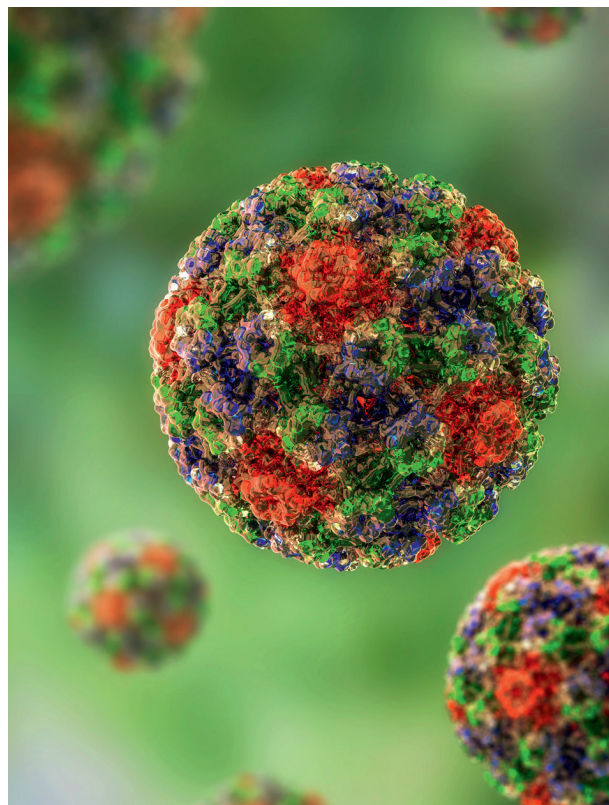
Самое серьезное заболевание – папилломавирусная инфекция. Об опасности папилломавируса заговорили лишь в последние годы, когда было клинически доказано, что он вызывает рак шейки матки. Раньше не было методов терапии

папилломавируса, но теперь появились вакцины и рекомбинантный интерферон, которые хорошо показали себя в борьбе с заболеваниями, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией.

Какие проблемы в настоящее время чаще встречаются и вызывают наибольшие опасения у практикующих врачей в терапии УГИ? Кто относится к группам риска?

Одна из самых значимых проблем – это резистентность к лекарственным препаратам. Все бактерии и вирусы умеют адаптироваться. Чем дольше существует лечение, тем большее количество штаммов микроорганизмов к нему приспосабливается. Поэтому мы никогда не назначаем только один антибактериальный или противовирусный препарат. Как правило, это сочетание нескольких препаратов плюс заместительная иммунотерапия.

Именно иммунотерапия, а не иммуностимуляция, которая в борьбе с инфекционным агентом даже вредна, ведь инфекция сама по себе очень сильно стимулирует определенное звено иммунитета. А если мы даем еще и иммуностимулятор, то активируем другие звенья, которые конкурентно ослабляют то звено, которое сейчас работает. Заместительная иммунотерапия



Kateryna Kon/Shutterstock/FOTODOM



(применение интерферона и некоторых интерлейкинов) придает сил всей иммунной системе, не добавляя активности отдельным ее звеньям.

Иммунотерапия помогает и в решении такой глобальной проблемы, как формирование биопленок. Это микробы, которые настолько адаптировались к неблагоприятным для них условиям, что стали невидимками для иммунитета. В каждом конкретном случае подбирается свое лечение. Это могут быть механическое разрушение биопленки, комбинация химических веществ и обязательно иммунозаместительная терапия. Именно она помогает иммунитету уничтожить остатки микробных тел, которые остались после применения других препаратов, что позволяет избежать рецидивов.

Однако есть группы риска, которые особо подвержены вторичному инфицированию. Это люди, у которых есть факторы иммуносупрессии в самом широком смысле, например дисбактериоз кишечника, где созревает вся иммунная система. Кишечник – место контакта организма с внешней средой: именно здесь клетки иммунитета получают правильную информацию о внешних агентах. Если еда расщепляется неполноценно, то эта информация искажается. Соответственно, вся иммунная система работает неправильно.

**Включение препарата
ВИФЕРОН®
в комплексное
лечение рецидивирующей
кандидозной
инфекции у пациентов
групп риска
позволяет повысить
эффективность
терапии и снизить
частоту рецидивов**

Фактором, приводящим к частому рецидивированию, может быть местный дисбактериоз слизистой влагалища или шейки матки. Когда кислотный баланс сдвинут, активно размножаются болезнетворные анаэробные бактерии.

Под вашим руководством была проведена работа по изучению возможностей лечения рецидивирующего кандидоза у пациентов с сахарным диабетом. Расскажите, чем был обусловлен выбор темы исследования.

Пациенты с сахарным диабетом находятся в группе риска, так как грибки рода кандиды активно размножаются в условиях высокого уровня глюкозы в клетках кожи и слизистых оболочек. Мы решили оценить влияние препарата рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами в форме ректальных суппозиториях на длительность безрецидивного периода после эффективного лечения кандидоза антимикотическими препаратами.

В исследовании участвовали пациенты с различными формами кандидоза слизистых оболочек полости рта и половых органов на фоне инсулин-независимого сахарного диабета. Все участники прошли базовую терапию противогрибковыми препаратами (группы имидазолов и триазолов). После этого одна группа получала интерферон, а другая – плацебо в течение 30 дней.

В первой группе средняя продолжительность ремиссии составила 53,6 дня. При этом у 76,5% пациентов отмечалась стойкая клиническая ремиссия во время всего наблюдения в течение 60 дней. В группе плацебо средняя продолжительность ремиссии составила 30,1 дня.

Таким образом, результаты исследования показали, что включение препарата рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами в комплексное лечение рецидивирующей кандидозной инфекции у пациентов групп риска позволяет повысить эффективность терапии и снизить частоту рецидивов.

Почему препаратом выбора для проведения исследования стал ВИФЕРОН®?

Прежде всего из-за формы в виде суппозитория. Препараты для заместительной иммунотерапии немногочисленны, и большинство из них являются парентеральными. Инъекционное введение имеет достаточно серьезные побочные эффекты, например, гриппоподобный синдром

очень неприятен для пациента и сам по себе является воспалительным процессом. Получается, что реакция на введение инъекционного интерферона сравнима с тяжестью того, от чего мы его планируем применить.

А вот форма ректального суппозитория обеспечивает быстрое всасывание препарата, сопоставимое с инъекцией, при этом препарат не имеет побочных эффектов и хорошо переносится. Этому способствует наличие в составе антиоксидантов, и это второй аргумент в пользу нашего выбора.

Помимо того что антиоксиданты сами по себе обладают противовоспалительными и регенерирующими свойствами и повышают неспецифическую резистентность слизистых оболочек, они также усиливают противовирусную активность интерферона и нивелируют побочные эффекты экзогенного интерферона.

Часто УГИ выявляются в период обследования после наступления беременности. Тогда проблемой для врача становится сужение списка препаратов, допустимых для терапии. Каково ваше мнение о применении интерферона в этот период, требующий особенно внимательного подбора способов лечения?

Интерферон очень хорошо помогает при герпесвирусной инфекции. При папилломавирусе он как минимум может сдерживать активное развитие инфекционного процесса. Это особенно важно в условиях беременности, когда возникает биологическая иммуносупрессия.

Что касается бактериальных агентов, таких как хламидии и микоплазмы, то для полного излечения препараты интерферона нужно обязательно комбинировать с антибиотиками. Но их назначают только после I триместра беременности. До этого момента топическое применение интерферонов, например в форме геля, в сочетании с другой местной терапией позволяет сдерживать размножение бактерий. А начиная с 14-й недели гестации можно безопасно применять уже системные формы интерферона в свечах.

Среди значимых инфекций вы упомянули папилломавирусную инфекцию. Почему ее значимость так высока, даже при клинических вариантах, которые в меньшей степени ассоциированы с риском развития онкологии, например при аногенитальных кондиломах?



Josep Suria/Shutterstock/FOTODOM

Папилломавирус очень сильно зависит от общей иммунологической толерантности. Он может в течение десятков лет никак не проявляться, находиться в латентной стадии, а потом вдруг быстро активироваться и вызвать рост остроконечных кандилом, аногенитальных бородавок, дисплазию шейки матки. Аногенитальные кондиломы у женщин, как правило, вызывают беспокойство как косметический дефект. А вот поражения шейки матки остаются незамеченными. Инфекционный процесс может развиваться десятки лет, а потом за полгода стать инвазивным раком.

Как вы относитесь к назначению иммуномодулирующей терапии при различных формах папилломавирусной инфекции?

Считаю ее эффективной, оправданной и безопасной для пациента. Основным методом лечения папилломавируса является деструкция образования. Но вирус может выходить за пределы видимых границ. Новообразование удаляют, а на периферии вирус остается.

То есть условно это уже не 5 млн болезнетворных агентов, а всего 5 тыс., но и они могут привести к рецидиву. Применение препаратов

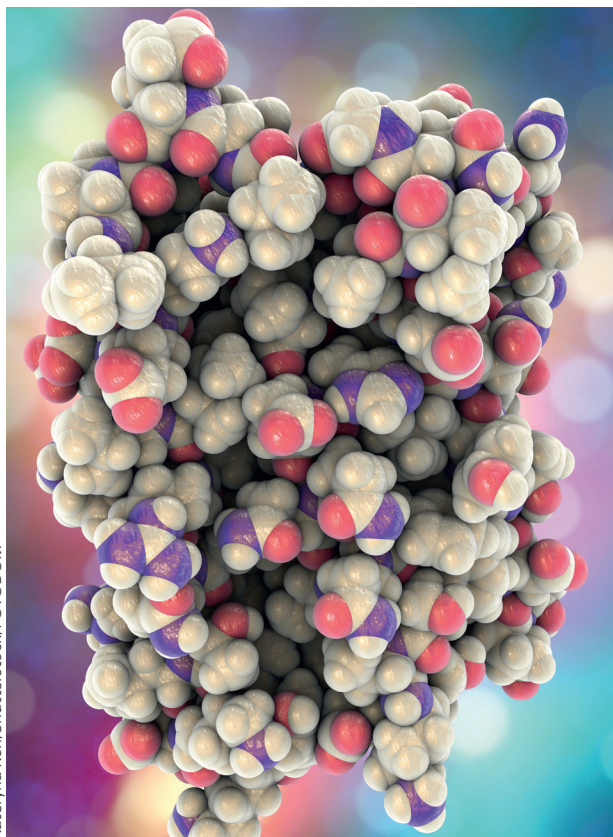


интерферона позволяет уничтожить остатки вирусов и удлинить период ремиссии, даже если с папилломавирусом не удастся справиться до конца.

В декабре прошлого года ВОЗ опубликовала пресс-релиз, в котором подчеркивалась значимость аногенитальной герпетической инфекции в общемировом масштабе. Почему несмотря на то, что герпесвирусные инфекции являются одними из немногих, для которых созданы препараты с прямым противовирусным действием, проблема аногенитальной герпетической инфекции не теряет актуальности?

Как я уже говорил, вирусы умеют адаптироваться. Препараты прямого противовирусного действия, такие как «Ацикловир», «Валтрекс», «Фамвир», были очень действенны, но 30 лет назад. Вирус научился бороться с ними, и теперь эффективность противовирусных препаратов далеко не полная.

Один из адаптивных механизмов вируса герпеса в том, что в месте своего появления он блокирует продукцию интерферонов клетками кожи. В норме каждая клетка умеет вырабатывать интерфе-



Kateryna Kon/Shutterstock/FOTODOM

Добавление интерферона к валацикловиру позволило добиться отсутствия рецидивов аногенитального герпеса на протяжении 9 месяцев наблюдения

рон, а герпес, один раз преодолев барьер, выключает эту способность навсегда. Именно поэтому герпесвирусная инфекция часто рецидивирует.

Отсутствующий в клетке интерферон можно компенсировать, если нанести препарат при первых проявлениях герпеса – ощущении жжения и покалывания на слизистой. Этого порой бывает достаточно, чтобы вирусный процесс не развивался в клиническое проявление герпеса. Поэтому нужно сочетать прямые противовирусные препараты с заместительной иммунной терапией. Интерферон помогает собственному иммунитету, что в дополнение к антивирусным препаратам позволяет получить полный клинический эффект. Добавление интерферона к валацикловиру при лечении часто рецидивирующего аногенитального герпеса позволило добиться отсутствия рецидивов на протяжении 9 месяцев наблюдения, что, согласитесь, впечатляет.

Если говорить о том, как долго можно применять интерферон ректально, то мы при длительных курсах назначаем перерывы, как правило, от 10 до 30 дней. Наши исследования доказывают, что в таком режиме интерферон можно принимать годами и получать только позитивный эффект. Препараты интерферона тем и хороши, что сочетаются с этиотропными препаратами (антибиотиками, антимикотиками, прямыми противовирусными средствами), повышая их эффективность, помогая ослабленному иммунитету и тем самым ускоряя выздоровление и позволяя достичь устойчивой ремиссии.



ООО «ФЕРОН», российская фармацевтическая компания полного цикла:

разработка, производство, продвижение противовирусных иммуномодулирующих препаратов ВИФЕРОН®.



Производственные площадки, расположенные в г. Москве и г. Лобне,

оснащенные 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.



ВИФЕРОН® — КОМПЛЕКСНАЯ ЗАЩИТА

ПРОТИВОВИРУСНОЕ
И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ



Применение препарата ВИФЕРОН® в составе комплексной терапии заболеваний дерматовенерологического профиля способствует:



увеличению длительности
межрецидивных промежутков¹



снижению вирусной
нагрузки³



восстановлению
функционирования эндогенной
системы интерферона альфа-2b²



уменьшению выраженности
клинических симптомов⁴

Реклама



ВИФЕРОН® Суппозитории

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

Интерферон альфа-2b (основное действующее вещество препарата ВИФЕРОН®) входит в клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи при лечении аногенитальных (венерических) бородавок⁵, аногенитальной герпетической вирусной инфекции у взрослых и детей⁶

¹ Баграмова Г.Э., Молочков А.В. и соавт. Препараты рекомбинантного интерферона альфа в комплексной терапии генитальной папилломавирусной инфекции // Клиническая дерматология и венерология. — 2012. — №1. — С. 24–28.
² Инструкция по медицинскому применению P N000017/01.
³ Марочко К.В., Артымук Н.В. Возможности интерферонотерапии в лечении женщин, инфицированных вирусом папилломы человека

высокого онкогенного риска // Мать и дитя в Кузбассе. — 2017. — №1(68). — С. 28–33.

⁴ Халдин А.А., Самгин М.А., Баскакова Д.В., Васильев А.Н. Местная терапия простого герпеса: PRO и CONTRA. — Герпес. — № 2, 2007

⁵ https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_2
⁶ https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/679_2

Для медицинских работников и фармацевтов