

Сравнительный анализ методов диагностики и терапии клинических проявлений папилломавирусной инфекции

М.Р. Рахматулина¹, А.В. Семеновко²

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Освещены современные методы диагностики клинических, субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции. Проведен анализ различных методик деструкции аногенитальных бородавок, описаны преимущества и недостатки этих методик. Приведены результаты исследований эффективности применения препарата имихимод в терапии аногенитальных бородавок.

Ключевые слова: **папилломавирусная инфекция, аногенитальные бородавки, методы деструкции, имихимод.**

Контактная информация: semenenkoanna1986@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (1): 46—53.

Comparison of methods for diagnostics and treatment of clinical manifestations of the papilloma viral infection

M.R. Rakhmatulina¹, A.V. Semenenko²

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Studies, Ministry of Health of the Russian Federation Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russia

The article describes modern methods for diagnostics of clinical, subclinical and latent forms of the papilloma viral infection. The authors reviewed different methods of the destruction of anogenital warts and described their advantages and shortcomings. They provide the results of studies of the efficacy of Imiquimod for the treatment of anogenital warts.

Key words: **papilloma viral infection, anogenital warts, methods of destruction, Imiquimod.**

Corresponding author: semenenkoanna1986@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 1: 46—53.

■ Аногенитальные (венерические) бородавки представляют собой заболевание, обусловленное вирусами папилломы человека (ВПЧ) и характеризующееся появлением экзофитных и эндофитных фиброэпителиальных разрастаний на коже и слизистых оболочках половых органов и перианальной области.

В последнее десятилетие наблюдается значительный рост инфицированности населения ВПЧ, а аногенитальные бородавки являются одной из наиболее часто диагностируемых инфекций, передаваемых половым путем. Уровень заболеваемости аногенитальными бородавками в США и странах Западной Европы составляет от 80 до 100 на 100 000 населения [1]. В Российской Федерации показатели заболеваемости манифестными формами папилломавирусной инфекции (ПВИ) в 2013 г. составили 23,7 на 100 000 населения, что не отражает истинные масштабы распространенности заболевания, так как значительное количество женщин с бессимптомной клинической картиной поражения слизистой оболочки влагалища и цервикального канала не обращаются за медицинской помощью, являясь «резервуаром» инфекции и представляя эпидемиологическую опасность для половых партнеров и будущего ребенка [2].

К настоящему времени на основании различий в последовательности ДНК выделено около 200 генотипов ВПЧ. Кожные покровы и слизистые оболочки аногенитальной области могут поражать около 45 типов вируса, при этом некоторые из них являются онкогенными, способными вызывать диспластические процессы, которые могут прогрессировать в плоскоклеточный рак [3, 4]. Согласно современной классификации, к вирусам высокого онкогенного риска относятся 15 генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), к вирусам возможно высокого онкогенного риска — 3 генотипа (26, 53, 66) и к вирусам низкого онкогенного риска — 12 генотипов (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 и CP 6 108) [5].

Характерной особенностью ПВИ является скрытое (латентное) течение, а инкубационный период заболевания может варьировать от 2 мес. до 10—12 лет. Активации ВПЧ способствуют различные экзогенные и эндогенные триггерные факторы, воздействие которых приводит к усиленному репродуцированию вируса и переходу заболевания в стадию продуктивной инфекции с манифестацией клинических проявлений [6]. В среднем у 30% лиц, инфицированных ВПЧ, в течение 6—12 мес. после заражения происходит самопроизвольная элиминация вируса, в других случаях наблюдается персистирующее течение инфекционного процесса, при котором возможно развитие интраэпителиальной неоплазии, потенцирующееся ВПЧ с высокой трансформирующей активностью по отношению к эпителиальным клеткам [7].

Клинические особенности, течение ПВИ и морфологическая картина поражений во многом зависят от

генотипа вируса, при этом от 8 до 14% случаев заболевания связано с инфицированием более чем одним типом ВПЧ [8—10].

В настоящее время выделяют клиническую (с эндофитными и экзофитными проявлениями), субклиническую и латентную формы ПВИ [11, 12]. Экзофитные формы заболевания — аногенитальные (венерические) бородавки (остроконечные кондиломы) являются наиболее специфичным клиническим признаком ПВИ и представляют собой разнообразные по внешнему виду и размеру опухолеподобные и папуловидные образования на поверхности кожи и слизистых оболочек, с тонкой ножкой, реже — широким основанием в виде одиночного узелка или множественных выростов, напоминающих цветную капусту или петушинные гребни. Диагностика крупных остроконечных кондилом, как правило, не вызывает затруднений. У мужчин высыпания располагаются в области внутреннего листка крайней плоти, на венечной борозде, головке полового члена, у наружного отверстия мочеиспускательного канала, реже — эндоуретрально [12, 13].

У женщин аногенитальные бородавки чаще всего локализуются на внутренней поверхности больших половых губ, на малых половых губах, в области клитора, у входа во влагалище, на промежности, вокруг заднего прохода. Около 85% пациенток с остроконечными кондиломами в области вульвы и промежности также имеют очаги поражения на слизистой оболочке влагалища и/или шейки матки, и почти у каждой четвертой из них выявляют ассоциированные с ВПЧ заболевания — цервикальные внутриэпителиальные неоплазии различной степени тяжести. Поражение шейки матки и влагалища аногенитальными бородавками практически всегда протекает бессимптомно и выявляется при гинекологическом обследовании. Остроконечные кондиломы небольших размеров на слизистой оболочке шейки матки нередко можно диагностировать только при кольпоскопическом исследовании [14—17].

Папулезные (плоские) аногенитальные бородавки представляют собой новообразования с гладкой поверхностью, располагающиеся на кератинизированных участках половых органов. Они имеют округлую форму без ножки и незначительно выступают над поверхностью кожи. Реже могут наблюдаться кератотические бородавки в виде утолщенных образований, возвышающихся над поверхностью кожи больших половых губ и/или перианальной области [15].

Субклиническая форма ПВИ проявляется в виде единичных или множественных инвертированных (внутриэпителиальных) кондилом с эндофитным ростом. Они, как правило, располагаются на слизистой оболочке шейки матки, реже — на слизистой оболочке влагалища. В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно, иногда наблюдается зуд и дискомфорт в области половых органов [11, 15].

Латентная форма ПВИ не сопровождается структурными изменениями инфицированной ткани и клиническими проявлениями, не может быть диагностирована при кольпоскопическом, цитологическом и морфологическом исследованиях и подтверждается идентификацией ВПЧ молекулярно-биологическими методами исследования [17, 18].

Методы диагностики ПВИ

К методам выявления клинико-морфологических признаков ПВИ относятся кольпоскопическое исследование, цитологический метод и гистологическое исследование биоптатов, к методам идентификации ВПЧ — молекулярно-биологические методы исследования [19, 20].

Кольпоскопическое исследование рассматривается современными авторами как наиболее информативный метод выявления субклинической формы ПВИ. Поражения слизистой оболочки влагалища и шейки матки, вызванные ВПЧ, имеют характерную кольпоскопическую картину в виде белесоватого цвета образований с пальцеобразными выростами, придающими им неправильную форму. Одним из диагностических критериев ПВИ является наличие правильной капиллярной сети в выростах слизистой оболочки, которая отчетливо визуализируется после обработки очага поражения 3—5% раствором уксусной кислоты [21].

По данным А. Lukic (2009), при субклинической форме ПВИ и поражении шейки матки зона трансформации характеризуется такими признаками, как ацетобелый эпителий, мозаицизм, пунктация или лейкоплакия. Кольпоскопическое исследование также позволяет по некоторым критериям, не являющимся, однако, строго специфичными, дифференцировать субклиническую форму ПВИ от интраэпителиальной неоплазии, при которой определяются блестящий белый цвет и сморщенная поверхность очагов поражения, малые межкапиллярные расстояния, четкая граница между очагом поражения и прилежащими тканями, атипические сосуды.

Одним из кольпоскопических признаков внутриэпителиальных кондилом является неравномерное поглощение йодного раствора Люголя эпителием слизистой оболочки шейки матки, что отличает его от атипического эпителия, не содержащего гликоген и соответственно не поглощающего йодный раствор. Однако, по мнению L. Selva, кольпоскопию необходимо рассматривать не как диагностический метод, а как исследование, позволяющее оценить размеры поражения и его локализацию [22—24].

Диагностическим критерием клинической и субклинической форм ПВИ при цитологическом исследовании является наличие койлоцитов (клеток с обширной зоной просветления вокруг ядра) и дискерацитов (клеток с увеличенным темным пикнотическим ядром из поверхностных ороговевающих слоев

многослойного плоского эпителия), а характерным цитологическим признаком папилломавирусного цитопатического действия служит койлоцитарная атипия, обнаружение которой свидетельствует о диспластическом поражении слизистой оболочки шейки матки [25—28]. Для продуктивной стадии ПВИ также характерны такие цитологические изменения, как многоядерные клетки, неровность контура ядер, ядерная гиперхромазия. При этом ряд исследователей считают, что койлоцитоз — неспецифический признак и может выявляться в том числе при воспалении, вызванном возбудителями других инфекций, передаваемых половым путем, атрофических изменениях в менопаузальном периоде, плоскоклеточной метаплазии и других процессах. Кроме того, в Российской Федерации лишь небольшая часть цитологических исследований проводится с окраской по Папаниколау, соответствующей международным стандартам, а в большинстве лабораторий применяют окрашивание по методу Романовского — Гимзы или используют модификацию этого метода, что приводит к снижению чувствительности и специфичности анализа [29—31].

Гистологический метод исследования является «золотым стандартом» диагностики заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. Однако этот метод требует подготовки специалистов и имеет ограничения в использовании, обусловленные трудностями в интерпретации некоторых состояний, невозможностью частого применения при спорных результатах и высокой стоимости исследований [31].

Молекулярно-биологические методы идентификации ВПЧ разделяют на две основные группы: неамплификационные и амплификационные. Среди большого многообразия гибридных методов анализа ДНК наиболее широко в лабораторной диагностике используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), в основе которого лежит природный процесс — комплементарное достраивание ДНК матрицы, осуществляемое с помощью фермента ДНК-полимеразы. ПЦР позволяет не только определить факт наличия ВПЧ, но и установить генотип вируса.

Для прогнозирования течения ПВИ большую диагностическую ценность представляет определение физического статуса и количественных показателей ВПЧ. Известно, что в большинстве случаев при ПВИ и, что наиболее важно, при CIN I геном ВПЧ может существовать в течение длительного периода в эпизодической форме, тогда как при инвазивном раке он находится в интегрированной форме. Правильное определение физического состояния ВПЧ является важным для понимания механизма развития рака шейки матки и прогрессирования опухолевого процесса. В противоположность другим методам, позволяющим определять физический статус ДНК ВПЧ, таким как метод гибридизации по Саузену (Southern blot) и 2D-электрофорез, технология ПЦР дает воз-

возможность выявить интегрированную форму вируса посредством амплификации гена E2 даже при очень низкой концентрации ДНК [32, 33].

Дополнительную диагностическую ценность имеет количественный вариант ПЦР для определения генотипа ВПЧ (ПЦР в реальном времени). Этот метод дает возможность прогнозировать течение ПВИ, способствуя ранней дифференцировке персистирующей и транзиторной инфекции, а также позволяет увеличить интервал между обследованиями на ВПЧ [34—36]. По результатам современных исследований установлено, что достоверно более высокие показатели содержания ВПЧ высокого онкогенного риска регистрируются при инфицировании двумя и более генотипами вируса, чем при инфицировании одним генотипом ВПЧ ($4,84 \pm 1,54$ и $3,6 \pm 1,90$ Ig копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток соответственно), а также при персистирующем течении ПВИ, чем при транзитном течении инфекции ($4,61 \pm 1,61$ и $3,68 \pm 2,0$ Ig копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток). При этом существует зависимость между цитологическими особенностями поражения слизистой оболочки шейки матки и количественными показателями ВПЧ высокого онкогенного риска: у женщин с выраженными интраэпителиальными поражениями (H-SIL по классификации Bethesda) регистрируются достоверно более высокие показатели содержания ВПЧ ($5,22 \pm 0,93$ Ig копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток) по сравнению с женщинами со слабовыраженными интраэпителиальными поражениями (L-SIL) или нормальными результатами цитологического исследования ($4,56 \pm 1,58$ и $4,35 \pm 1,72$ Ig копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток соответственно) [10].

Методы терапии клинических проявлений ПВИ

В настоящее время основным направлением терапии аногенитальных бородавок является деструкция патологических высыпаний, включающая цитотоксические, химические и физические методы, а также иммуномодуляторы для местного применения и хирургическое иссечение новообразований.

В клинической практике наиболее широко применяются физические методы деструкции аногенитальных бородавок, к которым относятся электрокоагуляция, криодеструкция, лазерная и радиохирургическая деструкция [37, 38].

Согласно результатам современных исследований, удаление остроконечных кондилом лазерным излучением сопровождается минимальным некрозом тканей, быстрым заживлением кожных покровов, а также меньшей частотой рецидивирования в сравнении с электрохирургическим иссечением и криодеструкцией, так как существует возможность контроля глубины коагуляции путем изменения мощности лазера, размера пятна и времени экспозиции. Процедуру лазерного иссечения можно проводить в амбулаторных условиях с использованием локальной анестезии.

Эффективность метода при терапии остроконечных кондилом составляет 80—90% и является сопоставимой с таковой при применении электрохирургического и радиохирургического методов, при этом, по мнению ряда авторов, лазерная деструкция характеризуется меньшей частотой развития побочных эффектов и лучшим косметическим эффектом [39, 40]. По данным отечественных ученых, у пациентов с рецидивирующим течением аногенитальных бородавок частота осложнений при лазерной деструкции составляет 4,76%, а отсутствие рецидивов заболевания наблюдается в 78,58% случаев [41]. Однако эффективность лазеротерапии оказывается не столь высокой у больных с рецидивирующим течением ПВИ (не более 40%), а также при неэффективном лечении аногенитальных бородавок другими методами деструкции. В ходе исследований было установлено, что невысокий показатель эффективности может быть связан с минимальным воздействием CO₂-лазера на геном вируса (эрадикация ВПЧ после проведенных процедур была определена у 26% больных) [42—44].

В лечении аногенитальных бородавок, в том числе распространенных и гигантских форм заболевания, применяется и метод радиоволновой хирургии. К достоинствам метода относятся доступность, высокая эффективность, возможность применения в амбулаторных условиях и низкая частота возникновения кровотечений, а к недостаткам — необходимость обезболивания и возможность послеоперационного рубцевания. Еще одним важным недостатком радиоволновой деструкции является выделение инфекционной ДНК ВПЧ вместе с образующимся в процессе проведения процедуры дымом, что повышает риск инфицирования врача в процессе проведения иссечения новообразований [44].

Криодеструкция с применением жидкого азота, оксида азота и диоксида углерода также является достаточно безопасным и эффективным методом лечения аногенитальных бородавок. Ее механизм действия обусловлен быстрым замораживанием как внутри-, так и внеклеточной жидкости, приводящим к лизису и гибели клеток при оттаивании. Для минимального повреждения окружающих здоровых тканей наиболее предпочтительным является проведение двух отдельных циклов замораживания — оттаивания (длительность замораживания от 10 до 90 с). Обезболивание при проведении криотерапии обычно не требуется, но при необходимости можно использовать местные анестетики. Однако применение криотерапии возможно при аногенитальных бородавках небольшого размера; лечение распространенных, множественных новообразований может потребовать длительного времени и привести к значительным осложнениям. К побочным явлениям метода относится развитие местной реакции на нанесение криосмеси — гиперемии, отека тканей с последующим образованием пузырей и их изъязвлением [45].

Иммунотропная терапия клинических проявлений ПВИ

В патогенезе ПВИ важное значение имеет система местной защиты репродуктивной системы организма. Функциональным барьером органов мочеполовой системы являются слизистые оболочки и кожные покровы; к системе местной защиты относятся гуморальные факторы, такие как интерфероны, интерлейкины, лизоцим, иммуноглобулины и клеточные факторы — макрофаги, Т-хелперы и В-лимфоциты.

Иммунная защита организма представляет собой взаимодействие врожденного (фагоциты, цитокины, комплемент и эпителиальный барьер) и адаптивного иммунитета (антитела, клетки-эффекторы). Механизм врожденного иммунитета не имеет специфической памяти, но активирует необходимый иммунный ответ со стороны цитотоксических клеток — эффекторов, ускоряющий и усиливающий ответ на повторное поступление антигена [46, 47]. Таким образом, адаптивный ответ со стороны гуморального иммунитета позволяет элиминировать инфекционный агент из организма, а клеточный иммунитет необходим для уничтожения клеток, им пораженных. В момент повреждения клетки вирусом механизмом врожденного иммунитета активируются сенсорные механизмы (Toll-подобные рецепторы и цитозольные рецепторы), вызывающие воспалительный ответ. При появлении воспалительного процесса привлекаются клеточные врожденные иммунные эффекторы, активируются клетки местной паренхимы и фагоциты, которые начинают синтезировать цитокины воспаления и другие элементы защиты, привлекающие еще больше клеток-эффекторов к месту воспаления. После этого происходит активация антигенпрезентирующих клеток в периферической крови [48].

Интерфероны являются эндогенными цитокинами и оказывают противовирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие. Существуют три основных класса интерферонов: интерферон альфа (лейкоцитарный), интерферон бета (фибробластный) и интерферон гамма (Т-лимфоцитарный). Для лечения аногенитальных бородавок интерфероны применяют местно, внутривагинально и системно (подкожно, внутримышечно, внутривенно или ректально) в комплексной терапии.

По данным разных авторов, наиболее эффективно внутривагинальное применение интерферонов альфа и бета. Однако в исследовании J. Larsen, K. Peters и соавт. (2003) показано, что местное иммуностимулирующее воздействие повышает частоту регрессии манифестных форм ПВИ, но эффективность такой терапии остается невысокой: клинический эффект при внутривагинальном введении интерферонов составляет не более 40% и может быть достигнут только при небольших по площади высыпаниях.

По мнению ряда исследователей, интерферон или его индукторы, а также другие активаторы противо-

вирусного иммунитета демонстрируют наибольшую эффективность в комбинации с различными деструктивными методами. Существуют различные методики, основанные на применении иммунных препаратов в сочетании с криотерапией, лазеротерапией, электрокоагуляцией и химической деструкцией. Так, в ряде работ показано, что назначение интерферонов в комбинации с лазеротерапией более эффективно, чем изолированное применение лазерного иссечения: полное исчезновение аногенитальных бородавок наблюдалось у 52—81,5 и 19—61% пациентов соответственно. Дополнение CO₂-лазерного иссечения низкими дозами интерферона альфа (3—4 цикла по 1—3 млн МЕ в сутки в течение 5—7 дней с трехнедельным перерывом) повышало эффективность лечения и снижало процент рецидивов, возникающих после применения лазерной деструкции.

В других исследованиях установлено, что при удалении небольших по размерам и площади остроконечных кондилом сочетание лазерной терапии или электрокоагуляции с местным применением геля, содержащего интерферон бета, также эффективно предотвращало рецидивы. Однако, согласно данным The Condylomata International Collaborative Study Group, применение интерферона альфа (3 раза в неделю в течение 4 нед.) после удаления кондилом CO₂-лазером не дало каких-либо положительных результатов по сравнению с плацебо: полное излечение было зарегистрировано у 18% больных, рецидивы заболевания — у 35% больных [49—53].

В литературе описаны примеры сочетания деструктивных методов терапии и инъекций интерферона гамма. Применение криодеструкции и последующее введение интерферона гамма (подкожно, через день, на курс 5 инъекций) демонстрировало положительные результаты в лечении аногенитальных бородавок. Согласно результатам исследования, излечение было достигнуто у 93,3% больных, а частота рецидивов при использовании данной комбинации методов составила 6,7% [54].

Выявленные достоверные изменения интерферогенеза и локального иммунитета при ПВИ послужили основанием для разработки методов терапии манифестных форм заболевания препаратами, обладающими способностью к деструкции патологических очагов и возможностью коррекции локального иммунитета. Одним из наиболее перспективных с клинической точки зрения средств терапии аногенитальных бородавок является производное имидазола — имихимод. Последний представляет собой иммуномодулирующее средство для местного применения, активирующее клетки врожденной иммунной системы посредством продукции цитокинов противовирусного и противоопухолевого действия и стимулирующее выработку Т-хелперов, которые, в свою очередь, начинают активно делиться и выделять цитокины. С по-

мощью цитокинов происходит активация фагоцитов и других лейкоцитов, в том числе Т-киллеров, контактирующих с чужеродными клетками, тем самым разрушая их. Также имихимод является активатором для Толл-подобных рецепторов и, следовательно, активатором антивирусной системы организма [55].

Современными исследованиями установлено, что имихимод не оказывает достоверного влияния на продукцию В-лимфоцитами человека цитокинов IFN- α , IFN- γ , IL-2, 3, 4, 5, 7, 15, 17, 12p40, 12p70 и TNF- β , но при этом индуцирует секрецию таких провоспалительных цитокинов и хемокинов, как IL-1 α , 1 β , 6, TNF- α , IL-13, 10, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, IP-10 и IL-8 [56]. По мнению авторов, регресс аногенитальных бородавок при применении имихимода связан с индукцией локальных цитокинов и клеточной инфильтрацией, в совокупности приводящих к выработке клеточно-опосредованного иммунного ответа.

К настоящему времени накоплен достаточный опыт применения препарата в клинической практике. Так, M. Diamantis и соавт. (2009) обобщили результаты клинических исследований безопасности и эффективности имихимода при лечении аногенитальных бородавок у 1641 больного, из которых 1362 пациента проводили терапию 3 раза в неделю в течение 8—16 нед., а 279 пациентов — 1 раз в неделю в течение 16 нед. Согласно результатам исследований, полное излечение от бородавок было установлено у 75 и 59% больных соответственно против 5—9% в сопоставляемых плацебо-группах. Рецидивы аногенитальных бородавок регистрировались у 8—19% больных при наблюдении в течение 3 мес. и у 23% больных при наблюдении в течение 6 мес. [57].

По результатам плацебо-контролируемых исследований эффективности имихимода при лечении аногенитальных бородавок установлено, что полное излечение от патологических высыпаний наблюдалось у 51% пациентов, получавших лечение 2% или 5% кремом имихимода, и у 6% пациентов, получавших плацебо. В четырех исследованиях сообщалось об уменьшении площади бородавок минимум на 50% у 75% больных, получавших терапию имихимодом, по сравнению с 20% больных, получавших плацебо. В трех исследованиях эффективность терапии без последующего рецидивирования отмечена у 37% больных, получавших имихимод, и только у 4% больных, получавших плацебо [58].

В международном открытом многоцентровом исследовании, включавшем 943 больных аногенитальными бородавками из 114 клиник в 20 странах, имихимод крем 5% назначали 3 раза в неделю в течение 16 нед. При этом полное очищение от высыпаний наблюдалось у 48% больных, а количество рецидивов в течение последующих 6 мес. наблюдения составило 25%. Это исследование продемонстрировало лучшие результаты терапии у женщин (65%) по сравнению

с мужчинами (44%), что, по предположению авторов, может быть обусловлено меньшей кератинизацией эпителия вульвы, чем половых органов мужчин.

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании имихимод применяли 1 раз в день на протяжении 16 нед. Комплексное очищение от бородавок наблюдали у 55% больных, а рецидивирование в течение последующих 12 мес. — у 19% больных. Результаты терапии по данной методике оказались сопоставимы с результатами наблюдений, где имихимод назначался 3 раза в неделю, в связи с чем было рекомендовано применение препарата по последней схеме, поскольку она, обладая хорошей эффективностью, дает намного меньше побочных эффектов. Нецелесообразность более частого нанесения имихимода была доказана и другой группой исследователей [59—61].

Как отмечается в большинстве сравнительных исследований, частота рецидивирования аногенитальных бородавок при лечении имихимодом в 2—5 раз ниже, чем при применении других методов лечения (электрокоагуляция, лазерная абразия, хирургическое удаление, криотерапия и др.). В открытом рандомизированном сравнительном исследовании H. Schöfer и соавт. (2006) была оценена эффективность трех методов лечения аногенитальных бородавок: физических методов деструкции (электродеструкция, криодеструкция, лазеротерапия) и хирургического удаления, применения имихимода и комбинированной терапии (деструкция с последующим применением имихимода 3 раза в неделю в течение 12 нед.). Согласно полученным результатам, наименьший уровень рецидивирования заболевания в течение 6 мес. наблюдения был отмечен в группе пациентов, применявших имихимод, однако и при комбинированной терапии авторами был получен сопоставимый результат. Также высокую эффективность продемонстрировал комбинированный метод (лазерная деструкция аногенитальных бородавок с последующей терапией имихимодом) в исследовании U. Ноуте и соавт., при этом показатель ремиссии в течение 6 мес. наблюдения составил 94,6% [62, 63].

P. Kotericki и соавт. (2011), проводившие сравнительное исследование клинической эффективности и безопасности применения имихимода и подофилотоксина 0,5%, установили идентичные исследуемые показатели у двух препаратов [64].

В исследовании эффективности криотерапии по сравнению с имихимодом были включены 80 пациентов с аногенитальными (венерическими) бородавками: 35 пациентам был назначен препарат имихимод 3 раза в неделю, 45 пациентам проводились процедуры криотерапии один раз в 3 нед. Согласно полученным результатам, у 78,8% пациентов было отмечено отсутствие клинических проявлений заболевания, при этом криотерапия оказалась более эффективной (из-

лечение достигнуто у 86,7% пациентов) по сравнению с имихимодом (излечение достигнуто у 68,6% пациентов), и, наоборот, у 17,1% пациентов, применявших имихимод, не было зарегистрировано признаков регресса заболевания по сравнению с 2,2% пациентов из группы, получавшей криотерапию [65].

Определенный научный интерес представляет исследование эффективности имихимода при субклинических проявлениях ПВИ: в исследовании С. Westermann и соавт. (2013) были включены 72 женщины с длительностью заболевания более года, которые были разделены на три группы в соответствии со степенью цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN I, II, III). Пациенткам предлагалось самостоятельно применять имихимод крем интравагинально по 250 мг 2 раза в неделю в течение 6 нед. и более. По завершении исследования

у 65,4% пациенток наблюдали снижение активности ПВИ (количественных показателей ВПЧ), у 30% пациенток клиническая картина и данные лабораторных исследований не изменились. Пациентки отмечали умеренную переносимость препарата в связи с наличием местных побочных эффектов: покраснения, отека, эрозий, которые чаще развивались при ежедневном применении [66].

Таким образом, по данным современных исследований, имихимод крем 5% для наружного применения является эффективным и безопасным препаратом для лечения аногенитальных (венерических) бородавок. Однако представляется необходимым разработка персонализированного подхода к назначению препарата с учетом длительности и клинических особенностей заболевания, генотипа ВПЧ, его количественных показателей и других факторов. ■

Литература

- Burchell A.N., Winer R.L., Sanjose S. et al. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24 (3): 52—61.
- Герасимова Н.М. Критерии диагностики урогенитальной персистирующей папилломавирусной инфекции. *Вестн последипл мед образ* 2009; (3—4): 25—31.
- De Villiers E.M., Fauquet E.M., Broker T.R. et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324 (1): 17—27.
- Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство. М: МЕДпресс-информ 2009; 84.
- Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки В: Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ 2012; 26—29.
- Fausch S.C. Human papillomavirus can escape immune recognition through Langerhans cell phosphoinositide 3-kinase activation. *Sex Transm Dis* 2001; 226—31.
- Stanley M.A. Practitioner's Guide to Understanding Immunity to Human Papillomavirus. *US Obstetrics and Gynecology* 2009; 4 (1): 10—15.
- Fleischer A.B. Jr, Parrish C.A., Glenn R., Feldman S.R. Condylomata acuminata (genital warts): patient demographics and treating physicians. *Sex Transm Dis* 2001 Nov; 28 (11): 643—7.
- Бдайчиева Э.Т., Оценка распространенности папилломавирусной инфекции. Сборник научных статей МПФ ППО ММА им. И.М. Сеченова «Профилактическая медицина — практическому здравоохранению» 2010; (4): 193—198.
- Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Куевда Д.А. Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции в зависимости от генотипа и количественных показателей вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска. *Вестн дерматол венерол* 2014; (3): 95—105.
- Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. М: Медицинская книга 2006; 76.
- Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л., Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 209.
- Роговская С.И. Распространенность папилломавирусной инфекции в России. Эпидемиология. Вакцинопрофилактика 2012; (1): 25—33.
- Шперлинг Н.В., Венгеровский А.В., Шперлинг И.А. Применение циклоферона при папилломавирусной инфекции гениталий. Пособие для врачей. СПб: 15.
- Беляева В.В. Папилломавирусная инфекция (бородавки): аспекты клиники и лечения. *Клин дерматол венерол* 2011; (5): 97—100.
- Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Буянова С.Н., Манухин И.Б., Кондриков Н.И. Патология влагалища и шейки матки. М: 2000; 128.
- Прилепская В.Н. Возрастные особенности шейки матки. Современные методы диагностики патологии шейки матки. *Акуш и гин* 1998; (6): 51—4.
- Boon M.E., Van Ravenswaay Claasen H.H., Van Westering R.P. et al. Urbanization and the incidence of abnormalities of squamous and glandular epithelium of the cervix. *Cancer* 2003; 99 (1): 4—8.
- Lee J.K., Kim M.K., Song S.H. et al. Comparison of human papillomavirus detection and typing by hybrid capture 2, linear array, DNA chip, and cycle sequencing in cervical swab samples. *Int J Gynecol Cancer* 2009; (19): 266—272.
- Patel D.A., Shin Y.J., Newton D.W. et al. Development and Evaluation of a PCR and Mass Spectroscopy-based (PCR-MS) Method for Quantitative, Type-specific Detection of Human Papillomavirus. *J Virol Methods* 2009; 213—217.
- Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В., Чуруксаева О.Н. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции. *Вопр онкол* 2002; (48): 43—46.
- Selva L., Gonzalez-Bosquet, Rodriguez-Plata M.T. et al. Detection of human papillomavirus infection in women attending a colposcopy clinic. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 12—18.
- Smith Y.R., Haefner H.K., Lieberman R.W., Quint E.H. Comparison of microscopic examination and human papillomavirus DNA subtyping in vulvar lesions of premenarchal girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001; 14: 81—84.
- Torrisi A., Del Mistro A., Onnis G.L. et al. Colposcopy, cytology and HPV testing in HIV-positive and HIV-negative women. *Eur J Gynecol Oncol* 2000; 21: 168—172.
- Ko V., Nanji S., Tambouret R.H., Wilbur D.C. Testing for HPV as an objective measure for quality assurance in gynecologic cytology: positive rates in equivocal and abnormal specimens and comparison with the ASCUS to SIL ratio. *Cancer* 2007; (111): 67—73.
- Zhao C., Austin R.M. Human papillomavirus DNA detection in ThinPrep Pap test vials is independent of cytologic sampling of the transformation zone. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 231—235.
- Avisar P., Malinowski D.P. Detection and genotyping analysis of human papillomavirus isolates from liquid-based cervical cytology specimens. *Methods Mol Biol* 2009; 511: 361—370.
- Bond S. Caring for women with abnormal papanicolaou tests during pregnancy. *J Midwifery Womens Health* 2009; 54: 201—210.
- Трофимова О.Б., Куевда Д.А., Шипулина О.Ю. Определение воспроизводимости результатов цитологического исследования цервикальных соскобов. Сборник трудов «Молекулярная диагностика-2007» 2007; (III): 155—158.

30. Andrae B., Kemetly L., Sparen P. et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 622—629.
31. Роговская С.И., Лопатина Т.В., Аполихина И.А., Павлович С.В. Основы кольпоскопии. Учебное пособие. М: 2010.
32. Wentzensen N., Gravitt P.E., Solomon D. et al. A study of amplicor human papillomavirus DNA detection in the atypical squamous cells of undetermined significance-low-grade squamous intraepithelial lesion triage study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2009; 18: 1341—1349.
33. Nagao S., Yoshinouchi M., Miyagi Y. et al. Rapid and sensitive detection of physical status of human papillomavirus type 16 DNA by quantitative real-time PCR. *J Clin Microb* 2002; 40: 863—867.
34. Castle P.E., Rodríguez A.C., Burk R.D. et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b2569.
35. Титмуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас. М: Практическая медицина 2009; 251.
36. Короленкова Л.И. Снижение вирусной нагрузки, определенной методом гибридного захвата, у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки как результат эффективной предэкзцизионной терапии аллокином-альфа. *Акушерство и гинекология* 2012; (4/2): 78—82.
37. Прилепская В.Н., Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. *РМЖ* 2009; 17 (1): 16—19.
38. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008.
39. Богатырева И.И. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. *Лечащий врач* 2001; (4): 42—49.
40. Damianov N., Mincheva A., de Villiers E.M. The CO₂ laser is an effective method for treating condylomata acuminata. *Khirurgiia (Sofia)* 1993; 46 (4): 24—27.
41. Кизей И.Н. Современные представления об этиопатогенезе папилломавирусной инфекции. *Тихоокеанский мед журн* 2010; (3): 10—15.
42. Lassus J., Happonen H.P., Niemi K.M., Ranki A. Carbon dioxide (CO₂)-laser therapy cures macroscopic lesions, but viral genome is not eradicated in men with therapy-resistant HPV infection. *Sex Transm Dis* 1994 Nov-Dec; 21 (6): 297—302.
43. Sawchuk W.S. Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: detection and protection *J Am Acad Dermatol* 1989 Jul; 21 (1): 41—49.
44. Дубенский В.В. Клинические формы папилломавирусной инфекции и их комплексное лечение. *Росс журн кож вен болезней* 2003; (1): 44—49.
45. Rosenberg A., Yates J.M. Cryotherapy for treatment of anogenital warts. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2004 Nov-Dec; 15 (6): 72—7.
46. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология. М: Миклош 2010.
47. Москалев А.В., Сбойчаков В.Б. Инфекционная иммунология. М: Фолиант 2006; 174.
48. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. М: Медицина 2010; 3-е изд.: 752.
49. Keay S., Teng N., Eisenberg M. Topical interferon for treating condyloma acuminata in women. *J Infect Dis* 1988 (Nov); 158 (5): 934—939.
50. Petersen C.S., Bjerring P., Larsen J., Blaakaer J., Hagdrup H., From E., Oberggaard L. Systemic interferon alpha-2b increases the cure rate in laser treated patients with multiple persistent genital warts: a placebo-controlled study. *Genitourin Med* 1991 Apr; 67 (2): 99—102.
51. Hohenleutner, Landthaler M., Braun-Falco O. Postoperative adjuvant therapy with interferon alpha-2B following laser surgery of condylomata acuminata. *Hautarzt* 1990 Oct; 41 (10): 545—548.
52. Larsen J., Peters K., Petersen C.S., Damkjaer K., Albrechtsen J., Weismann K. Interferon alpha-2b treatment of symptomatic chronic vulvodynia associated with koilocytosis. *Acta Derm Venereol* 1993 Oct; 73 (5): 385—387.
53. Stanley M.A. Practitioner's Guide to Understanding Immunity to Human Papillomavirus/ *US Obstetrics and Gynecology* 2009; (4 (1)): 10—15.
54. Рахматулина М.Р. Новые возможности комплексной терапии аногенитальной папилломавирусной инфекции. *Вестн дерматол венерол* 2012; (4): 105—110.
55. Harrison L.I., Skinner S.L., Marbury T.C. et al. Pharmacokinetics and safety of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratoses of the face, scalp, or hands and arms. *Arch Dermatol Res* 2004; (296): 6—11.
56. Agrawal S., Gupta S. TLR1/2, TLR7, and TLR9 Signals Directly Activate Human Peripheral Blood Naive and Memory B Cell Subsets to Produce Cytokines, Chemokines, and Hematopoietic Growth Factors. *J. Clin. Immunol.* 2010. On line publication: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-010-9471-9>.
57. Diamantis M.L., Bartlett B.L., Tyring S.K. Safety, efficacy & recurrence rates of imiquimod cream 5% for treatment of anogenital warts. *Skin Therapy Lett* 2009 Jun; 14 (5): 1—3.
58. Moore R.A., Edwards J.E., Hopwood J., Hicks D. Original Author(s): Imiquimod for the treatment of genital warts: a quantitative systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2001. 1:3.
59. Garland S.M., Waddell R., Mindel A. et al. An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women. *Int J STD AIDS* 2006; 17: 448—452.
60. Beutner K.R., Tyring S.K., Trofatter K.F. Jr et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts // *Antimicrob. Agents Chemother* 1998; (42): 789—794.
61. Fife K.H., Ferenczy A., Douglas J.M. Jr et al. Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily, or three times a day. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 226—231.
62. Schöfer H., Van Ophoven A., Henke U. et al. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *Eur J Dermatol* 2006; Vol. 16 (6): 642—648.
63. Hoyme U.B., Hagedorn M., Schindler A.-E. et al. Effect of adjuvant imiquimod 5% cream on sustained clearance of anogenital warts following laser treatment. *Infect. Dis Obstet Gynecol* 2002; (10): 79—88.
64. Komericki P., Akkilić-Materna M., Strimitzer T., Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts. *Sex Transm Dis* 2011 Mar; 38 (3): 216—8.
65. Stefanaki C., Katzouranis I., Lagogianni E., Hadjivassiliou M., Nicolaidou E., Panagioto-poulos A., Anyfantakis V., Bethimoutis G., Rallis E., Antoniou C., Katsambas A. Comparison of cryotherapy to imiquimod 5% in the treatment of anogenital warts. *Int J STD AIDS* 2008 Jul; 19 (7): 441—4.
66. Westermann C., Fischer A., Clad A. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical 5% imiquimod cream *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Mar; 120 (3): 266-70. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.09.020. Epub 2012 Dec 7.

об авторах:

М.Р. Рахматулина — д.м.н., зам. директора по научно-клинической работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 А.В. Семененко — аспирант кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО «Российская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье