

АНОГЕНИТАЛЬНЫЕ КОНДИЛОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВПЧ:

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

ВПЧ обладает тропностью к эпителиальным тканям вне зависимости от их локализации и проникает в ткани через микроскопические трещины. Клинические проявления заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, многообразны и одинаково актуальны для женщин и мужчин. Несмотря на то что экзофитные кондиломы расцениваются как доброкачественное заболевание и их диагностика не вызывает трудностей, у клинициста всегда должна присутствовать онкологическая настороженность, особенно в отношении диффузного, длительно протекающего кондиломатоза.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, аногенитальные бородавки, экзофитные кондиломы.

N.M. NAZAROVA, M.E. NEKRASOVA, V.N. PRILEPSKAYA, K.I. GUSAKOV, D.Yu. TROFIMOV

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

HPV-ASSOCIATED ANOGENITAL CONDYLOMAS: CLINICAL-MORPHOLOGICAL ASPECTS AND THERAPY PRINCIPLES

HPV infects epithelial tissues regardless of their location and penetrates into the cell through microscopic cuts. The clinical manifestations of HPV-associated diseases are diverse and equally relevant for women and men. Despite the fact that exophytic condylomas are regarded as a benign disease and establishing diagnosis does not cause difficulties, a clinician should always have oncological alertness, especially with regard to diffuse, long-lasting condylomatosis.

Keywords: human papillomavirus, anogenital warts, exophytic condylomas.

Более 80% сексуально активного населения планеты в течение жизни инфицируются вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1]. В настоящее время известно около 200 типов ВПЧ; из них полностью секвенированы более 150 типов, которые способны вызывать пролиферативные процессы в организме человека. Папилломавирусы человека представлены пятью филогенетическими группами: alpha-, beta-, gamma-, mu- и nu. Группы схожи в жизненном цикле, но имеют различия в тропности к тканям. Различные типы ВПЧ могут вызывать изменения в слизистой оболочке аногенитального тракта и верхних дыхательных путей, а также на коже [1]. Alpha-род состоит из 30 типов ВПЧ, которые поражают слизистые оболочки половых путей, а также нескольких кожных типов ВПЧ. Данная группа подразделяется на два типа: а) высокоонкогенные ВПЧ (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), длительная персистенция которых должна настораживать клинициста с позиции возможного развития предраковых, а затем и злокачественных заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища и ануса [2]; б) низкоонкогенные ВПЧ (40, 42, 43, 44, 54, 55, 59, 61, 72, 81), вызывающие доброкачественные изменения – аногенитальные экзофитные и эндофитные кондиломы [3]. Beta-папилломавирусы относятся к кожным типам ВПЧ и делятся на высоко- и низкоонкогенные типы. Gamma-папилломавирусы также тропны к эпителию кожи, но очень редко вызывают ее раковые поражения. Mu-, nu-папилломавирусы обнаруживаются при доброкачественных поражениях кожи [4].

В настоящее время среди исследователей существует мнение, что для развития папилломавирусной инфек-

ции (ПВИ) вирусу необходимо внедриться не просто в базальный слой эпителия кожи или слизистой оболочки, а в плюрипотентную стволовую клетку. Как правило, ПВИ протекает годами, в то же время постоянно происходит обновление эпителия путем пролиферации стволовых клеток или подобных клеток в базальном слое. Они продуцируют клетки со способностью к делению и ограниченной пролиферацией, которые постепенно перемещаются к поверхности эпителия и в конечном итоге превращаются в чешуйки. Продолжительность данного процесса гораздо короче, чем жизненного цикла ВПЧ. Основываясь на этом, ученые пришли к выводу, что ВПЧ внедряется в базальные клетки со свойствами стволовых клеток или, в случае с ВПЧ высокого онкогенного риска, такие свойства появляются у других клеток, в которые он внедряется. Данный вывод подтверждается экспериментальными исследованиями на животных моделях, где было доказано, что ВПЧ CRPV (кроличий тип) в основном внедряется в волосные фолликулы, где находятся эпителиальные стволовые клетки. При поражении шейки матки «мишенью» ВПЧ являются резервные клетки эпителия шейки матки. Более точного исследования касательно клеточных мишеней ВПЧ еще не было проведено, поэтому данное мнение остается гипотезой, хотя и очень вероятной.

ВПЧ высокого риска присущи свойства, которые не встречаются у низкоонкогенных типов ВПЧ. Это связано главным образом с функционированием продуктов генов E5, E6, E7 и особенностями регуляции их экспрессии. Многие исследования посвящены изучению роли вирусных белков в развитии рака, однако остается неизучен-

ной их роль в жизненном цикле вируса. Поэтому представляет интерес изучение роли вирусных белков в жизненном цикле ВПЧ высокого и низкого рисков в сравнительном аспекте. Отличительные свойства белков Е6 ВПЧ высокого риска – наличие С-концевого PDZ-связывающего домена [5–9], а также способность связывать и инактивировать клеточный белок p53 [10–12]. Кроме того, ВПЧ высокого риска экспрессируют белки Е6 и Е7 с одного и того же промотера, уровни этих белков регулируются дифференцированными сплайсингами [13, 14]. В отличие от ВПЧ высокого риска низкоонкогенные типы ВПЧ характеризуются наличием отдельных промоторов, регулирующих экспрессию белков Е6 и Е7 (например, ВПЧ низкого онкогенного риска из рода Alpha-папиллома-вирусов).

В биоптированных тканях экзофитных и плоских кондилом, а также при интраэпителиальных поражениях низкой степени (LSIL) чаще выявляются эписомальные формы ДНК ВПЧ. В стадии активной репродукции вируса экспрессия генов Е6 и Е7 регулируется репрессором их транскрипции – продуктом гена Е2. Именно поэтому, пока вирус находится в эписомальной форме, в инфицированных тканях наблюдаются доброкачественные процессы. После встраивания вируса в геном клетки (интегрированная форма) происходит делеция (утрата) гена Е2, вследствие которой в эпителиальных клетках наблюдается сверхэкспрессия генов Е6 и Е7, что считается одним из ключевых моментов в развитии малигнизации [15].

Экзофитные аногенитальные кондиломы являются проявлением клинической формы (т. е. видимой невооруженным глазом) ПВИ. Плоские кондиломы шейки матки относятся к субклинической форме ВПЧ-инфекции – они невидимы невооруженным глазом, часто бессимптомны, выявляются только при цитологическом/гистологическом исследовании. Кондиломы вызываются ВПЧ низкого онкогенного риска – в 93% случаев 6 и 11 типами [16–18], а также нередко 40, 42, 43, 44, 54, 55, 59, 61, 72, 81 типами. В 65–70% случаев экзофитные кондиломы выявляются одновременно у обоих половых партнеров. Наиболее часто кондиломы обнаруживаются у молодых женщин в возрасте 20–24 лет [19]. Клеточный иммунитет оказывает блокирующее воздействие на персистенцию вируса и в ряде случаев способствует спонтанному регрессу кондиломатозных разрастаний, который может произойти через 6–8 мес. от момента заражения в 30–40% случаев [20]. Участие клеточного иммунитета в этом процессе подтверждает обнаружение большого количества CD4- и CD8-лимфоцитов в инфильтрате регрессирующих кондилом.

По данным метаанализа 43 исследований (5247 человек с остроконечными кондиломами и 436 человек – группа контроля), ВПЧ выявлялся у 84,2% пациентов с остроконечными кондиломами и у 4,6% – в группе контроля. Частота встречаемости низкоонкогенных типов ВПЧ при остроконечных кондиломах составила: 6 тип – 54,9%, 11 тип – 41,1%, 40 тип – 2,7%, 42 тип – 2%. Другие типы ВПЧ у пациентов с остроконечными кондиломами

не были выявлены. Таким образом, в 83% всех случаев причиной возникновения остроконечных кондилом являются ВПЧ 6/11 типов [21].

Результаты исследования, проведенного в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, показали, что у пациенток с аногенитальными кондиломами встречаемость ВПЧ в эпителии шейки матки и анальной области практически одинакова (42,8 и 40% соответственно). У пациенток с морфологически верифицированным диагнозом CIN различной степени тяжести выявлены сопутствующие ВПЧ-ассоциированные заболевания анальной области, которые остаются вне поля зрения как проктолога, так и гинеколога. Так, интраанальные кондиломы встречались у 56% пациенток с CIN и 42% без CIN. Наличие остроконечных кондилом аногенитальной области обычно связывают с низкоонкогенными типами ВПЧ группы A10. Однако обращала на себя внимание сопутствующая инфекция другими, высокоонкогенными типами ВПЧ (39, 31, 58 типы). Учитывая высокую частоту встречаемости остроконечных кондилом анальной области в обеих группах, авторы предполагают, что низкоонкогенные типы ВПЧ обладают более высокой тропностью к эпителию анальной области. Таким образом, высокая частота рецидивирования остроконечных кондилом вульвы, влагалища, шейки матки, перианальной области может быть связана с недиагностированными интраанальными кондиломами и ВПЧ-инфекцией анальной области. Результаты исследования подчеркивают важность проведения аноскопии с высоким разрешением (HRA) всем пациенткам с гистологически верифицированным диагнозом CIN [22].

В настоящее время среди исследователей существует мнение, что для развития папилломавирусной инфекции вирусу необходимо внедриться не просто в базальный слой эпителия кожи или слизистой оболочки, а в плюрипотентную стволовую клетку

Экзофитные кондиломы условно делятся на остроконечные, папиллярные, папуловидные и кератотические. Несмотря на различия внешнего вида, кондиломы имеют общие признаки – морфологическую структуру и экзофитный рост. Экзофитная кондилома гистологически представляет собой опухолевидное образование древовидной формы, поверхность которого покрыта многослойным плоским эпителием (МПЭ) с выраженным папилломатозом, акантозом и паракератозом. Иногда отмечается гиперкератоз. Почти всегда в гистологических срезах определяются койлоциты или дискератоциты.

Остроконечные кондиломы (*condilomata acuminata*) представляют собой одиночные или множественные сосочковые фиброэпителиальные разрастания, приподнятые над поверхностью кожных покровов и слизистых оболочек. Цвет этих образований варьирует в зависимости от кровоснабжения: от бледно-розового до красно-

коричневого. Остроконечные кондиломы могут быть представлены образованиями на тонкой ножке или широком основании, в виде одиночного узелка или множественных разрастаний в виде «цветной капусты» или «петушиного гребня». В каждой активно растущей кондиломе просматриваются центрально расположенные кровеносные сосуды, что отличает ее от регрессирующей сглаженной, покрытой утолщенным эпителием. Локализация экзофитных кондилом различна: они встречаются на шейке матки, стенках влагалища, вульве (малые и большие половые губы, наружное отверстие мочеиспускательного канала, клитор), часто расположены на коже паховой области, перианальной и анальной области.

Клеточный иммунитет оказывает блокирующее воздействие на персистенцию вируса и в ряде случаев способствует спонтанному регрессу кондиломатозных разрастаний

Папиллярные кондиломы внешне напоминают опухоль, чаще встречаются на слизистых оболочках, размеры их варьируют. При расширенной кольпоскопии визуализируются отдельные сосочки, образующие «розетки» на фоне гладкой окружающей ткани. Обращает на себя внимание сосудистый рисунок: в каждом сосочке пролиферирующего плоского эпителия визуализируется расширенная сосудистая петля почковидной формы. Данные сосуды равномерно расположены по поверхности кондиломы и образуют повторяющийся рисунок. Поверхность кондиломы нередко покрыта белым налетом, вследствие чего сосудистая сеть выражена нечетко. При пальпации кондиломы имеют плотноэластическую консистенцию. На пробе с уксусной кислотой отмечаются характерное «побеление» кондиломы и исчезновение сосудов.

Наиболее частая локализация папуловидных кондилом – кожа (лобок, большие половые губы, промежность, перианальная область). Размеры их варьируют от 3 до 7 мм. У таких кондилом часто выражены пигментация и гиперкератоз, пальцеобразные выпячивания, характерные для остроконечных кондилом, отсутствуют, в связи с чем дифференциальная диагностика часто бывает затруднительной, необходимы консультации дерматолога и онколога, а также гистологическое исследование биоптата.

Кератотические кондиломы характеризуются выраженным ороговением поверхностных слоев. Поражения возникают на слизистых оболочках и коже в виде пятен с измененным цветом (серовато-белые, розовато-красные, красно-коричневые) и, как правило, представляют собой промежуточную форму ВПЧ-инфекции, т. е. экзофитную кондилому на ранней стадии развития.

Кондиломы в виде пятен (macules) представляют собой четко отграниченные от окружающего нормально-го эпителия ацетобелые участки, содержащие хорошо определяемые петли капилляров. Без уксусной пробы эти

участки внешне могут выглядеть совершенно нормальными либо, при большом увеличении, слегка красноватыми. Поверхность их обычно гладкая или с небольшими шиповидными выпячиваниями. Локальное отсутствие нормальной ветви капилляров определяют на участке 0,1–10 мм, количество пятен варьирует от 1 до 10. Данные кондиломы чаще всего встречаются на эпителии малых и больших половых губ, иногда в сочетании с типичными остроконечными кондиломами.

К эндофитным кондиломам относится плоская кондилома шейки матки. Гистологически она представляет собой участок влагалищной части шейки матки, покрытый многослойным плоским или метапластическим эпителием, с паракератозом, дискератозом и акантозом (погружением некоторых участков в подэпителиальную соединительную ткань). В свою очередь, соединительнотканые сосочки с центрально расположенными капиллярами пронизывают толщу эпителия, периодически доходя почти до поверхности эпителиального пласта (кольпоскопические термины «мозаика» и «пунктация»). При этом в промежуточном слое эпителия выявляют одно- и двуклеточные клетки с койлоцитозом. Достаточно часто плоская кондилома шейки матки встречается в сочетании с легкой дисплазией (LSIL), реже – с дисплазией более тяжелой степени (HSIL) [4].

Вестibuлярный папилломатоз – это собирательный термин, который, согласно решению ISSVD, включает наличие в области преддверия влагалища мелких симметричных типичных остроконечных кондилом, вызванных ВПЧ, и микропапиллом (псевдокондилом), связь которых с ПВИ отсутствует [23, 24]. В большинстве случаев вестibuлярный папилломатоз протекает бессимптомно, его обнаруживают случайно, хотя иногда пациентки предъявляют неспецифические жалобы (бели, жжение и дискомфорт в области вульвы, диспареуния). Нередко вестibuлярный папилломатоз выявляют у женщин, длительно принимающих КОК. При кольпоскопии выявляются симметричные диффузные выросты эпителия в области входа во влагалище, иногда с четко видимой сосудистой петлей внутри, иногда без сосудов. Реакция при применении уксусной пробы слабая. Отличия вестibuлярного папилломатоза от типичных остроконечных кондилом заключаются в том, что последние обычно располагаются группами и несимметрично. Пациентки с вестibuлярным папилломатозом не нуждаются в деструктивном лечении, им показано наблюдение, т. к. излишняя терапия часто сопровождается осложнениями в виде дистрофических заболеваний вульвы.

Предрасполагающими факторами развития гигантской кондиломы Бушке – Левенштейна являются иммунодефицитные состояния [25], эндокринопатии, хроническая травматизация кожи, воспалительные процессы аногенитальной области, нередко беременность. Данный вид кондилом характеризуется агрессивным ростом наружу и вглубь, в подлежащие структуры дермы. Нередко у пациенток диагностируется рак [26]. Гистологически определяются очаги атипических эпителиоцитов или высокодифференцированной плоскоклеточной карцино-

мы на фоне гистологических признаков доброкачественной кондиломы. При диагностике гигантской кондиломы иногда необходимы неоднократная биопсия, КТ или МРТ для четкой визуализации, оценки строения новообразования и выбор адекватной тактики лечения.

Несмотря на то что экзофитные кондиломы расценивают как доброкачественное заболевание и их диагностика не вызывает трудностей, у клинициста всегда должна присутствовать онкологическая настороженность, особенно в отношении диффузного, длительно и атипически протекающего кондилломатоза [27]. В таких случаях оправданно применение эксцизионных методов лечения, т. к. требуется обязательная гистологическая верификация патологических образований [28]. В литературе встречается описание кондилломатозной формы плоскоклеточного рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста с кольпоскопическим заключением «остроконечные кондиломы шейки матки» и цитологическим – LSIL и наличием ВПЧ 6 типа (высокоонкогенные типы ВПЧ не были обнаружены) [29].

В большинстве случаев пациентки с кондиломами активных жалоб не предъявляют. Иногда встречаются жалобы на бели, зуд, чувство жжения и дискомфорта в области вульвы и влагалища, дизурические расстройства, кровотечение и боль при половом контакте. Однако факт наличия образований на половых органах причиняет выраженный психологический дискомфорт некоторым женщинам и препятствует их нормальной половой жизни. Пациентки отмечают снижение качества жизни: депрессию, повышенную тревожность и чувство вины, снижение самооценки и либидо, страх по поводу возможных проблем с осуществлением репродуктивных планов, канцерофобию. Дифференциальную диагностику экзофитных кондилом необходимо проводить с контагиозным моллюском, широкой кондиломой при сифилисе, плоскоклеточной папилломой, псориазом, дерматитом, фиброэпителиальным полипом, раковой опухолью, физиологическими складками влагалища, остаточной тканью девственной плевы, выворотом слизистой оболочки мочеиспускательного канала, гипертрофированными сальными железами наружных половых органов, децидуозом при беременности.

Высокая частота рецидивирования остроконечных кондилом вульвы, влагалища, шейки матки, перианальной области может быть связана с недиагностированными интраанальными кондиломами и ВПЧ-инфекцией анальной области

Диагностика аногенитальных кондилом основывается на визуальной оценке при осмотре и проведении расширенной кольпо-, вульво-, вагино- и аноскопии с высоким разрешением. По показаниям назначаются консультации смежных специалистов: дерматолога (при подозрении на кожное заболевание, не ассоциированное с ВПЧ), уролога (при внутриуретральной локализации



**ЖЕНЩИНА НЕ МОЖЕТ НЕ ЗАКОНЧИТЬ МАКИЯЖ!
А ЛЕЧЕНИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ?**

ИЗОПРИНОЗИН.
ЗАВЕРШЕННЫЙ ОБРАЗ ЗДОРОВОЙ ЖЕНЩИНЫ

ПАЦИЕНТЫ ДОЛЖНЫ ЗНАТЬ!
Полный курс Изопринозина поможет избавиться от вируса папилломы человека и осложнений ПЕВ!*^{1,2}

ИЗОПРИНОЗИН. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое наименование препарата: **ИЗОПРИНОЗИН**. Международное непатентованное или группировочное название: **Инозин пранобекс & Co.** Форма выпуска: таблетки 500 мг. Фармакотерапевтическая группа: иммуностимулирующее средство. Код АТХ: J05AX05. Показания к применению: лечение гриппа и других ОРВИ; инфекции, вызываемые вирусом Herpes simplex 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов: генитальный и лабиальный герпес, герпетический кератит, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейн-Барр; цитомегаловирусная инфекция; корь тяжелого течения; папилломавирусная инфекция: папилломы гортани/головных связок (фиброзного типа), папилломавирусная инфекция гениталий у мужчин и женщин, бородавки; контагиозный моллюск. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; подагра; мочекаменная болезнь; аритмии; хроническая почечная недостаточность; детский возраст до 3 лет (масса тела до 15–20 кг). Способ применения и дозы (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Таблетки принимают внутрь после еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая доза взрослым и детям с 3 лет (масса тела от 15–20 кг) составляет 50 мг/кг в сутки, разделенная на 3–4 приема. Взрослым – по 6–8 таблеток в сутки, детям – по 1/2 таблетки на 5 кг массы тела в сутки. При тяжелых формах инфекционных заболеваний доза может быть увеличена индивидуально до 100 мг/кг массы тела в сутки, разделенных на 4–6 приемов. Максимальная суточная доза для взрослых 3–4 г/день, для детей – 50 мг/кг/сутки. Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Тошнота, рвота, боль в эпигастрии; временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови; зуд; головная боль, головокружение, слабость; боль в суставах, обострение подагры. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: по рецепту. Рег. номер: П N015167/01 от 18.09.2008. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

*Снижает риск развития и рецидива дисплазии шейки матки и риск малигнизации патологического процесса (1–6).

¹Кедрова А.Г. и соавт. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. Гинекология, 2005, №7 С. 170–174; ²Клинышкова Т.В. и соавт. Результаты лечения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени тяжести, ассоциированными с вирусом папилломы человека. Гинекология 2012, Т. 14, № 4, С. 62–66; ³Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // РМЖ 2007. Том 16. №3. С.14; ⁴Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Consilium Medicum, 2014; №06: 88–92; ⁵Шварц Г. Я., Прилепская В. Н., Мынбаев О. А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в - 1 (cont) - гинекологической практике. М., 2011; ⁶Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации (Систематический обзор литературы и META-анализ применения Инозина пранобекса) «ГИНЕКОЛОГИЯ»; ТОМ 11; № 5; 2007; стр. 22–33.

РЕКЛАМА. Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.

teva
ISPR-RU-00362-DOK-PHARM

процесса), проктолога (при наличии обширного поражения в анальной области), иммунолога (при наличии иммунодефицитных состояний и частом рецидивировании заболевания) [30, 31].

Показания для проведения биопсии экзофитной кондиломы включают: пигментированные образования, атипичные и/или рецидивирующие кондиломы, ухудшение клинической картины при лечении, трудности диагностики, изъязвления, некроз.

Выбор метода лечения экзофитных кондилом аногенитальной области зависит от морфологии, размеров, объема поражения и локализации образований, возраста, наличия беременности у пациентки и степени квалификации врача.

К традиционным методам лечения экзофитных кондилом относятся крио-, электро-, радио- и лазерная деструкция, аргонплазменная абляция, обработка очагов поражения химическими и цитотоксическими лекарственными препаратами, вызывающими цитолиз и некроз пораженной ткани [32–35]. Как и любые манипуляции, данные методы имеют свои недостатки – местные реакции, высокую частоту рецидивов, необходимость многократного повторения процедур.

Локальная деструкция остроконечных кондилом не позволяет добиться полного излечения, т. к. направлена на удаление только видимых повреждений, в то время как в базальном слое может персистировать ВПЧ и в последующем вызвать рецидив заболевания.

Применение системных иммуномодулирующих средств может быть рекомендовано при рецидивирующем течении заболевания. В таких случаях рекомендуется повторная деструкция аногенитальных кондилом на фоне применения неспецифических противовирусных препаратов [30]. При комбинированной терапии – деструкции очагов поражения в сочетании с использованием препарата инозин пранобекс – эффективность лечения возрастает с 41 до 94% [36].

Неспецифическое противовирусное действие препарата заключается в повышении продукции интерферонов α и γ лимфоцитами, обладающими противовирусными свойствами. Также препарат снижает образование провоспалительных цитокинов, повышает образование интерлейкинов 1 и 2, восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммуносупрессии, повышает blastogenesis в популяции моноцитарных клеток, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, Т-супрессоров и Т-хелперов; потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов [37]. При выявлении остроконечных кондилом в области вульвы, влагалища, шейки матки, согласно медицинской инструкции по применению, инозин пранобекс назначается по 1000 мг 3 р/сут в течение 14–28 дней в виде монотерапии или в комбинации с хирургическим лечением с трехкратным повторением указанного курса с интервалами в 1 мес. [38]. Одним из перспективных направлений профилактики аногенитального кондиломатоза является применение профилактической вакцинации против ВПЧ тех типов, которые являются самыми частыми причинами аногенитальных кондилом, – 6 и 11.

Таким образом, ВПЧ обладает тропностью к эпителиальным тканям вне зависимости от их локализации и проникает в клетку через микроскопические трещины. Клинические проявления заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, многообразны. Несмотря на то что экзофитные кондиломы расценивают как доброкачественное заболевание и их диагностика не вызывает трудностей, у клинициста всегда должна присутствовать онкологическая настороженность, особенно в отношении рецидивирующего и длительно протекающего процесса.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012 Nov 20, 30(Suppl 5): F55–70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
- Serour Y, Bendahmane M, Abbou Baker F, Medles M, Moueddene B, Kraiba R. HPV test by Hybrid Capture II for the diagnosis of HR-HPV persistent infection. *Med Mal Infect*, 2017, 47(7): 484–489.
- Luo ZY, Chen Q, Yang H, Lin M, Chen CY, Yang C et al. The Prevalence and Genotype of Human Papillomavirus from patients with Genital Warts in Eastern Guangdong Province. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(14): 5675–5679.
- Krueger H et al. HPV and Other Infectious Agents in Cancer. Oxford University Press. 2010, p. 540.
- Javier RT. Cell polarity proteins: common targets for tumorigenic human viruses. *Oncogene*, 2008 Nov 24, 27(55): 7031–7046.
- Kranjec C, Banks L. A systematic analysis of human papillomavirus (HPV) E6 PDZ substrates identifies MAGI-1 as a major target of HPV type 16 (HPV-16) and HPV-18 whose loss accompanies disruption of tight junctions. *J Virol*, 2011 Feb, 85(4): 1757–1764.
- Massimi P, Narayan N, Thomas M, Gammoh N, Strand S, Strand D et al. Regulation of the hDlg/hScrib/Hugl-1 tumour suppressor complex. *Exp Cell Res*, 2008 Nov 1, 314(18): 3306–3317.
- Pim D, Bergant M, Boon SS, Ganti K, Kranjec C, Massimi P et al. Human papillomaviruses and the specificity of PDZ domain targeting. *FEBS J*, 2012 Oct, 279(19): 3530–3537.
- Thomas M, Dasgupta J, Zhang Y, Chen X, Banks L. Analysis of specificity determinants in the interactions of different HPV E6 proteins with their PDZ domain-containing substrates. *Virology*, 2008 Jul 5, 376 (2): 371–378.
- Fu L, Van Doorslaer K, Chen Z, Ristriani T, Masson M, Travé G et al. Degradation of p53 by human Alphapapillomavirus E6 proteins shows a stronger correlation with phylogeny than oncogenicity. *PLoS One*, 2010 Sep 17, 5(9).
- Zanier K, Ould M'hamed Ould Sidi A, Boulade-Ladame C, Rybin V, Chappelle A, Atkinson A et al. Solution structure analysis of the HPV16 E6 oncoprotein reveals a self-association mechanism required for E6-mediated degradation of p53. *Structure*, 2012 Apr 4, 20(4): 604–617.
- Pim D, Banks L. Interaction of viral oncoproteins with cellular target molecules: infection with high-risk vs low-risk human papillomaviruses. *APMIS*, 2010 Jun, 118(6–7): 471–493.
- PaVE: Papillomavirus Episteme (accessed on 11 July 2015). <http://pave.niaid.nih>.
- Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci*, 2006 Sep 1, 11: 2286–2302.
- Сабдулаева Э.Х., Трофимов Д.Ю., Коган Е.А. и др. Новые технологии в диагностике папилломавирусной инфекции. *Мать и Дитя в Кузбассе. Спецвыпуск*, 2011, 1: 28–30. / Sabdulaeva EK, Trofimov DY, Kogan EA. New

- technologies in the diagnosis of papillomavirus infection. *Mat i Ditya v Kuzbasse. Specvyppusk*, 2011, 1: 28-30.
16. Fleider LA, Tatti SA, Suzuki AV, Maldonado VA, Diaz LB, Chiesa JJ et al. Human Papillomavirus Types Involved in External Genital Warts in a Group of Argentinian Women in Buenos Aires. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2016, 20(4): 365-366.
17. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*, 2002 Oct 15, 35(Suppl 2): 210-224.
18. Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med*, 2004, 55: 319-331.
19. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*, 2006, 24(suppl 1): 1-15.
20. Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(3): e263-270.
21. Wang H, Qiao YL. Human papillomavirus type-distribution in condylomata acuminata of mainland China: a meta-analysis. *Int J STD AIDS*, 2008, 19(10): 680-684.
22. Назарова Н.М., Бурменская О.В., Суламанидзе Л.А., Прилепская В.Н., Павлович С.В., Трофимов Д.Ю. Распространенность типов вируса папилломы человека аногенитальной области у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. *Акушерство и гинекология*, 2015, 12./ Nazarova NM, Burmenskaya OV, Sulamanidze LA, Prilepskaya VN, Pavlovich SV, Trofimov DYU. The prevalence of anogenital types of human papillomavirus in patients with HPV-associated cervical disease. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2015, 12.
23. www.issvd.org.
24. www.ragin-std.ru.
25. Araújo PSR, Padilha CEG, Soares MF. Buschke-Lowenstein tumor in a woman living with HIV/AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2017, 50(4): 577.
26. Campaner AB, Cardoso FA, Fernandes GL, Veasey JV. Verrucous carcinoma of the vulva: diagnosis and treatment. *An Bras Dermatol*, 2017, 92(2): 243-245.
27. Erman-Vlahovic M, Vlahovic J, Mrcela M, Hrgovic Z. Coexistence of Condylomata Acuminata with Warty Squamous Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *Med Arch*, 2017, 71(1): 72-75.
28. Koukoura O, Klados G, Strataki M, Daponte A. A rapidly growing vulvar condyloma acuminatum in a young patient. *BMJ Case Rep*, 2015 Jun 24.
29. Masuda M, Abiko K, Minamiguchi S, Murakami R, Baba T and Konishi I. Case of rapidly progressing condylomatous squamous cell carcinoma of the uterine cervix associated with low-risk human papillomavirus type 6. *J Obstet. Gynaecol. Res.*, 2017. doi: 10.1111/jog.13553.
30. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками. Под ред. Перламутрова Ю.Н., Рахматулиной М.Р., Соколовского Е.В., Черновой Н.И. М., 2013. / Federal clinical guidelines for managing patients with anogenital (venereal) warts. Ed. Perlamutrova YuN, Rakhmatulina MR, Sokolovsky EV, Chernova NI. M., 2013.
31. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»/ Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 572n «On the Approval of the Procedure for Rendering Medical Assistance in Obstetrics and Gynecology (excluding the assisted reproductive technologies)» of November 1, 2012
32. Bertolotti A, Dupin N, Bouscarat F, Milpied B, Derancourt C. Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(3): 518-526.
33. Grillo-Ardila CF, Angel-Müller E, Salazar-Díaz LC, Gaitán HG, Ruiz-Parra AI, Lethaby A. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 11: CD010389.
34. Sharma N, Sharma S, Singhal C. A Comparative Study of Liquid Nitrogen Cryotherapy as Monotherapy versus in Combination with Podophyllin in the Treatment of Condyloma Acuminata. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(3): WC01-WC05.
35. Yang LJ, Zhu DN, Dang YL, Zhao X. Treatment of condyloma acuminata in pregnant women with cryotherapy combined with proanthocyanidins: Outcome and safety. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6): 2391-2394.
36. Malgouyot J. A new approach to the treatment of genital condyloma in women. *Gynaecol*, 1983, 34: 415-7.
37. Шварц Г.Я., Прилепская В.Н., Мынбаев О.А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М., 2011. 83 с./ Shvarts GYa, Prilepskaya VN, Mynbayev OA. Isoprinosisine for the treatment of papillomavirus infection in gynecological practice. M., 2011. 83 p.
38. Изопринозин (Isoprinosisine). Инструкция по применению./ Isoprinosisine. Instructions for use.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Назарова Нисо Мирзоевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Некрасова Мария Евгеньевна – аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Прилепская Вера Николаевна – д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ

Гусаков Кирилл Ильич – аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Трофимов Дмитрий Юрьевич – д.биол.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Статья создана при поддержке ООО «Тева».
За дополнительной информацией обращаться:
ООО «Тева», Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35.
Тел.: +7 495 644-22-34, факс: +7 495 644-22-35
www.teva.ru ISPR-RU-00500-DOK

Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения.
Не предназначено для демонстрации пациентам.