

Современные возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий

Э.Р. Довлетханова[✉], ORCID: 0000-0003-2835-6685, e-mail: eldoc@mail.ru

П.Р. Абакарова, e-mail: abakarova2002@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Оптимизация тактики ведения пациенток с ассоциированными с вирусом папилломы человека заболеваниями шейки матки остается приоритетной задачей современных исследований, посвященных этой проблеме.

В соответствии со способностью вызывать рак шейки матки и ряд других онкологических заболеваний вирус папилломы человека классифицируется по типам низкого и высокого риска.

В 85–90% случаев вирус папилломы человека может спонтанно регрессировать, но при персистенции вируса папилломы человека высокоонкогенных типов риск развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий и инвазивного рака шейки матки достаточно велик.

Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки возникают у ВПЧ-позитивных пациенток, наличие вируса в организме не может рассматриваться как маркер прогрессирования или регресса патологического процесса как такового.

Целью данных исследований является поиск новых и совершенствование существующих методов ранней диагностики предраковых заболеваний и рака шейки матки. Известно, что развитие патологического процесса, ассоциированного с вирусом папилломы, зависит от состояния иммунной системы человека. Вирус вызывает клеточный иммунный ответ, выражающийся в изменении интерферонового статуса, цитотоксической активности естественных киллеров, процессов метилирования и др. Использование целостного подхода в лечении, сочетание традиционной терапии, антигенспецифической вакцинации, применение препаратов, обладающих определенными иммуномодулирующими возможностями, представляется актуальным для пациентов с персистенцией вируса папилломы высокого онкогенного риска и предраковыми заболеваниями, а также раком шейки матки. Применение пептидогликана кислого в комплексном лечении ассоциированных с вирусом заболеваний способствует нивелированию симптомов и снижению частоты рецидивов.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, цервикагогинальная жидкость, биомаркеры, персистенция ВПЧ, метилирование, ВПЧ-ассоциированные заболевания, пептидогликан кислый

Для цитирования: Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Современные возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий. *Медицинский совет.* 2020;(3):107–113. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-107-113.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

HPV-associated genital diseases: current diagnosis and treatment options

Elmira R. Dovletkhanova[✉], ORCID: 0000-0003-2835-6685, e-mail: eldoc@mail.ru

Patimat R. Abakarova, e-mail: abakarova2002@mail.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Akademika Oparina St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Optimizing the management of patients with HPV-associated cervical diseases remains a priority for the modern studies on this issue.

The human papillomavirus is divided into two types: high-risk and low-risk types according to its malignant potential to cause cervical cancer and some other oncological diseases.

Human papillomavirus can clear spontaneously in 85–90% cases, but the risk of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer is quite high in persistent high-risk oncogenic infection.

The virus presence in the body tissues cannot be considered as a marker for progression or regression of the pathological process in the strict sense, even though cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer develop in HPV-positive patients in the vast majority of cases.

These studies are aimed at searching for the new and improving existing methods for early diagnosis of precancerous diseases and cervical cancer. The development of the HPV-associated pathological process is known to be dependent on the human immune system status. The virus provokes a cellular immune response, which is expressed as changes in interferon status, cytotoxic activity of natural killer cells, methylation processes, etc. The use of a holistic approach to treatment, a com-

combination of traditional therapy, antigen-specific vaccination and administration of immunomodulating agents seems relevant for patients with persistent high-risk oncogenic papilloma virus, as well as precancerous diseases and cervical cancer. The use of immunomodulators in the complex treatment of virus-associated diseases contributes to relief of symptoms and reduction of the recurrence rate.

Keywords: human papillomavirus infection, cervicovaginal fluid, biomarkers, HPV persistence, methylation, HPV-associated diseases

For citation: Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. HPV-associated genital diseases: current diagnosis and treatment options. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):107–113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-107-113.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) представляет собой одну из самых распространенных инфекций в современном мире. Известно, что вирус папилломы человека (ВПЧ) способен приводить к злокачественной трансформации клеток шейки матки, влагалища, вульвы, ануса и является основной причиной генитальных бородавок и рака шейки матки [1].

В настоящее время на основе гомологии основного капсидного белка L1 идентифицированы (секвенированы) более 200 генотипов ВПЧ [2]. Большинство заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, являются доброкачественными, клинически бессимптомными и контролируются адаптивным иммунитетом хозяина. Однако продолжительное инфицирование определенными типами папилломавирусов инициирует предраковые и раковые заболевания кожи, аногенитальной и оральной областей у представителей обоих полов, являясь причиной смерти более чем в 200 000 случаев во всем мире [3–7].

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВПЧ

После заражения ВПЧ влияет на пролиферацию клеток — усиливает ее и вызывает разрастание эпителия, что может в дальнейшем привести к появлению новообразований (продуктивная стадия). Время, проходящее от момента первичного инфицирования до стадии клинических проявлений, может варьировать и зависит от вирусной нагрузки — титра инфекционных частиц. Низкий титр, как правило, приводит к формированию латентной инфекции (носителю). Развитие злокачественного процесса происходит из-за нарушения внутриклеточных механизмов и определяет необходимость изучения ключевых этапов развития канцерогенеза [8–9].

Усиление пролиферации инфицированных вирусом супрабазальных клеток цервикального эпителия сопровождается экспрессией вирусных онкогенов — белков E6 и E7. Активность генов, кодирующих эти белки, нарушает нормальное созревание эпителиоцитов: инфицированные клетки не вступают на путь терминальной дифференцировки, а остаются в S-фазе клеточного цикла, сохраняя способность к синтезу ДНК и делению. Активность белков E6 и E7 способствует увеличению исходно небольшого числа инфицированных клеток, которые впоследствии начинают продуцировать новые вирусные частицы. Та же последова-

тельность событий характерна для инфицированных кератиноцитов. В настоящее время детально изучены механизмы, с помощью которых вирус папилломы нарушает выход эпителиальных клеток из клеточного цикла [10].

Для ВПЧ характерен бедный ферментный набор в сравнении с герпес-вирусами или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Вирус не располагает собственными полимеразами, киназами или протеазами, которые могли бы служить мишенями для противовирусных препаратов, используемых при другой вирусной инфекции.

С течением времени вирус преимущественно элиминируется из организма самостоятельно, но у части женщин способен довольно долго персистировать в многослойном плоском эпителии. В 20–30% случаев при персистенции наблюдается прогрессирование ВПЧ-ассоциированных заболеваний [11].

Развитие патологического процесса, ассоциированного с ВПЧ, зависит от состояния иммунной системы человека. Хотя ответ антител на естественное инфицирование ВПЧ невелик, вирус вызывает клеточный иммунный ответ, особенно в ранней активной фазе и при персистирующей инфекции. Данные ряда исследований свидетельствуют о существенных изменениях цитотоксической активности NK-клеток (натуральных киллеров) при заболеваниях вирусной этиологии. У женщин, инфицированных высокоонкогенными папилломавирусами, наблюдается прогрессирующее снижение цитотоксического индекса NK-клеток, коррелирующее со степенью изменений цервикального эпителия и максимально выраженное при раке шейки матки. Еще более показательными являются изменения интерфероновой способности, характеризующиеся снижением способности к продукции α -, β - и γ -интерферонов.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Следует отметить, что оценка интерфероновой статуса может служить не только дополнительным прогностическим критерием прогрессирования патологии шейки матки, но и основанием для назначения вспомогательной иммуноориентированной терапии, в частности с использованием генно-инженерных интерферонов и индукторов интерферонов [12].

В генезе опухолевого процесса, ассоциированного с ВПЧ, большую роль играют онкобелки — E6 и E7, которые разрушают сигнал, предупреждающий генетические повреждения, инактивируют клеточный надзор, тем

самым блокируя элиминацию клеток с начальными генетическими повреждениями, связанными с развитием неоплазии. Активность онкобелка E7 приводит к накоплению в делящихся клетках белка-маркера p16INK4a. При нормальной пролиферации и созревании эпителия p16INK4a экспрессируется на очень низком уровне и не выявляется иммунохимическими методами. Вторым маркером, отражающим высокую пролиферативную активность клеток, является антиген Ki-67, который экспрессируется в ядрах клеток, находящихся в различных фазах митотического цикла.

Выявление данных белков-маркеров в образцах жидкостной цитологии и/или в тканевых образцах шейки матки, а также выявление патологических очагов интраэпителиальной неоплазии и/или в тканевых образцах патологически измененной ткани позволяет избежать избыточной инвазивной диагностики и излишне агрессивного лечения пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями гениталий.

Иммунорфологические методы исследования – современные методы, позволяющие определить тяжесть патологического процесса путем диагностики экспрессии определенных маркеров: мРНК-генов, регулирующих пролиферацию и клеточный цикл (ki67 (MKI 67), p16 (CDKN2A) и др.).

Безусловно, актуальным является на сегодняшний день поиск новых методов исследования, целью которых является совершенствование тактики ведения женщин с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки и раннего прогнозирования риска развития неопластических процессов на основе изучения молекулярно-генетических маркеров неопластической трансформации, процессов метилирования и др.

Современные исследования в области поиска эффективных методов диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки фокусируют свое внимание на молекулярно-биологических методах исследования и анализе белкового состава различных биологических жидкостей. В последнее десятилетие все чаще используют постгеномные методы анализа, в т. ч. протеомные, при помощи которых подробно изучают белковый состав различных жидкостей, таких как кровь, ликвор, моча, а также цервикагинальная жидкость (ЦВЖ) [10].

Результаты ряда исследований показали, что ЦВЖ – это прекрасный источник белковых биомаркеров заболеваний женского полового тракта.

Dasari S. с соавт. определил, что ЦВЖ является потенциально богатым источником целого ряда биомаркеров. Авторами были идентифицированы в общей сложности 150 уникальных белков, в т. ч. белки метаболизма (32%) и иммунного ответа (22%), которые могут быть потенциальными биомаркерами для неинвазивной диагностики патологических состояний нижних отделов женского полового тракта.

Это предположение подтверждают и исследования Van Raemdonck с соавт., результатами которого было определено 16 возможных биомаркеров предраковых заболеваний шейки матки в ЦВЖ. Наибольший интерес

представляли альфа-актинин-4 ($p = 0,001$) и изофермент пируваткиназы M1/M2 ($p = 0,014$). При контрольном определении альфа-актинина-4 методом иммуноферментного анализа ELISA ($n = 28$) было показано различное содержание данного маркера у здоровых женщин и у женщин с ВПЧ высоко- и низкоонкогенного типов ($p = 0,009$). Дополнительный анализ образцов ($n = 29$) определил, что уровни альфа-актинина-4 находятся в прямой связи с персистенцией и регрессией вируса [13].

С целью определения экспрессии и статуса метилирования p16INK4a Ahmad A. и соавт. были исследованы 105 образцов плоскоклеточных карцином шейки матки. В результате была определена связь между метилированием p16, экспрессией и ВПЧ-ВП-инфекцией и выявлен синергетический эффект в процессе инициации и прогрессирования карциномы шейки матки. Гиперэкспрессия p16INK4a и гиперметилирование промоторного островка CpG гена p16 были выявлены у 73,3% пациенток с карциномой шейки матки и ВПЧ высокого онкогенного риска [14].

Дальнейшие исследования, касающиеся чувствительности и специфичности выявленных в ЦВЖ биомаркеров, могут продемонстрировать возможность их использования в существующих программах скрининга и/или создания новых диагностических тестов для выявления неопластических процессов гениталий. Панели таких биомаркеров могут быть использованы в качестве информативных тестов для повышения точности диагностики патологических изменений шейки матки и определения критериев риска развития озлокачествления процесса.

Воспалительный ответ на внедрение инфекционного агента стимулирует врожденные и адаптивные эффекторные механизмы, которые помогают элиминации инфекции. Активация Toll-подобных рецепторов (TLR 1–9) с помощью связанных с патогенами молекулярных структур (PAMP) приводит в свою очередь к активации антиген-презентирующих клеток через факторы транскрипции, особенно ядерный фактор κB (NF- κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). NF- κB – универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, возбуждает продукцию цитокинов и белков, которые стимулируют микробицидную активность разных клеток, особенно фагоцитов.

Нарушение регуляции NF- κB вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций и рака. NF- κB могут координировать сеть иммуносупрессорных генов, чьи продукты позволяют опухолевым клеткам уклоняться от адаптивного иммунитета [13].

ИММУНОТЕРАПИЯ

Все большее внимание в последние годы уделяется состоянию иммунной системы при различных формах онкологической патологии, особенно ассоциируемой с ПВИ, а также разработке методов терапии, основанных на использовании надзорных функций иммунитета. К сожалению, следует признать, что эти исследования в большинстве случаев все еще остаются в экспериментальной стадии. И даже

наиболее перспективные из них, например создание противоопухолевых вакцин на основе дендритных клеток, еще ожидают долгий путь внедрения в клиническую практику. Вместе с тем нельзя отрицать важную прогностическую ценность изучения некоторых параметров иммунной системы, имеющих отношение к противоопухолевому иммунитету. Среди них, конечно, в первую очередь следует упомянуть систему интерферонов и цитотоксических клеток.

Понимание роли иммунорегуляции в персистенции ВПЧ-инфекции и трансформации клеток эпителия шейки матки до тяжелой дисплазии и рака шейки матки может помочь в разработке иммунотерапии при данных заболеваниях. Важная роль в формировании иммунного ответа отводится IL18. IL18 – провоспалительный цитокин, стимулирует продукцию IFN- γ , TNF- α , IL1, IL2, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивает пролиферативную активность Т-лимфоцитов, повышает литическую активность NK-клеток. IL18 участвует в формировании клеточного и гуморального, врожденного и приобретенного иммунного ответов. IL18 – один из основных иммунорегуляторных цитокинов, индуцирующий продукцию IFN- γ , что обуславливает его важное значение как фактора противoinфекционной и противоопухолевой защиты организма.

Более чем у 95% людей, инфицированных ВПЧ-ВР, со временем произойдет элиминация вируса [10]. Специфические иммунные ответы очень важны для этого процесса, поскольку иммуносупрессия замедляет эрадикацию инфекции¹. Тем не менее эрадикация вируса происходит медленно даже у иммунокомпетентных людей и иммунологические механизмы, которые приводят к снижению вирусной нагрузки, по сей день не совсем ясны. Вирусный антигенспецифический иммунитет, проявляющийся во время острой стадии инфекции, в основном нацелен на основной капсидный белок L1 со слабой реакцией антител на неструктурные белки, и нет прямых доказательств того, что вирусные антигенспецифические иммунные эффекторные механизмы ответственны за уничтожение вируса [15]. В действительности у многих людей выявляется ВПЧ-инфекция без развития каких-либо вирус-специфических иммунных реакций [11, 12].

Клетки, трансформированные ВПЧ, модулируют локальную иммунную среду для подавления эффекторных иммунных ответов с помощью широкого спектра механизмов, включая индукцию фибробластов иммуномодулирующих цитокинов, локальных врожденных макрофагов и антигенспецифических регуляторных Т-клеток [11, 16, 17]. Таким образом, формируются механизмы уклонения от иммунитета хозяина.

Антигенспецифическая иммунотерапия различных видов заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, в т. ч. и злокачественных, изучается более 20 лет [18, 19].

Продолжающиеся исследования направлены на разработку целостного подхода, сочетающего оптимизированную традиционную терапию (радиохимиотерапию) с антигенспецифической вакцинацией, иммуномодулированием и модуляцией опухоли.

В настоящее время единого стандарта лечения пациентов с ПВИ не существует. Целью лечения пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями является удаление пораженных тканей [20]. Выбор метода и тактики лечения зависит от результатов обследования, характера и локализации очагов проявления ПВИ, иммунного статуса, сопутствующей соматической патологии, наличия урогенитальных инфекций. Особенности ВПЧ, влияние кофакторов (ИППП, бактериальный вагиноз и др.) на развитие ПВИ требуют включения в схемы лечения антибактериальных, противовоспалительных препаратов как системных, так и топических форм.

Основное лечение представлено хирургическими и деструктивными методиками. Хирургический метод – ножевая конизация шейки матки – рассматривается как один из методов органосохраняющего лечения при CIN. Деструктивные методики достаточно эффективны, вместе с тем иногда они могут вызывать нарушение анатомо-функциональной целостности шейки матки, поэтому должны проводиться хорошо подготовленными специалистами [10].

При ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вирусов, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью разных звеньев иммунной системы [5, 8].

Применение иммуномодулирующих препаратов подавляет репликацию вируса, усиливает защитные механизмы иммунной системы, особенно у пациентов с ее нарушениями.

Воспалительный ответ на внедрение инфекционного агента стимулирует врожденные и адаптивные эффекторные механизмы, помогающие элиминации инфекции, инициируется с помощью чувствительных к патогену молекулярных паттернов, включая Toll-подобные рецепторы 1–9. Эти Toll-подобные рецепторы определяют специфический бактериальный или вирусный компонент и активируют антигенпределяющие клетки через фактор транскрипции (NF- κ B). Исследования, посвященные изучению молекулярных механизмов инфицирования, персистенции и размножения ВПЧ в эпителиальных клетках человека, обосновали применение дополнительной иммунотерапии при инфицировании половых органов ВПЧ с клинической манифестацией [6, 16, 20].

Иммуномодулирующие препараты (системного и локального действия) при ПВИ половых органов могут применяться как в монотерапии, так и в сочетании с деструктивными методами лечения. Применяют интерфероны и их индукторы, синтетические и растительные иммуномодуляторы, иммуноглобулины. Наиболее обоснованным представляется применение иммуномодуляторов с противовирусным и антипролиферативным действием.

В настоящее время придается большое значение изучению ускорения элиминации высокоонкогенных типов ВПЧ при их персистенции, разрабатываются наиболее эффективные, малотравматичные и безопасные методы лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Применяемые методы лечения ПВИ нельзя признать вполне удовлетворительными, в связи с чем тактика веде-

¹ HPV vaccine background document.

ния пациентов неоднозначна и балансирует между наблюдением и агрессивным деструктивным лечением. Наиболее перспективным считается комплексный комбинированный метод терапии, когда локальное удаление очага поражения проводится на фоне системного противовирусного лечения.

Одним из препаратов, применяемых при комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий, является Иммуномакс.

Иммуномакс® – иммуномодулирующий препарат растительного происхождения. Иммуномодулирующее действие препарата заключается в значительном повышении эффективности иммунной защиты при различных инфекциях. В клинической практике Иммуномакс успешно применяется для лечения хронических инфекций, вызванных вирусом папилломы человека, вирусом простого герпеса, а также рядом возбудителей гнойно-септических инфекций [14, 20–23].

Влияние Иммуномакса на систему врожденного иммунитета выражается в активации NK-клетки и моноцитов. Данные, полученные в эксперименте, показали, что после воздействия Иммуномаксом на клетки крови человека *in vitro* в присутствии Иммуномакса 29% NK-клеток были активированы [14]. При сравнении действия Иммуномакса с ИЛ-2, который является известным стимулятором NK-клеток, было выявлено, что усиление цитолитической активности NK-клеток при воздействии Иммуномакса повысилось в три раза. Также было отмечено активирующее влияние Иммуномакса на моноциты периферической крови человека, что выражалось в усилении продукции ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-8. Результаты исследований свидетельствуют о том, что Иммуномакс является эффективным иммуномодулятором. Введение препарата в организм экспериментальных животных вызывает значительное усиление интегральных реакций иммунной системы, таких как антителообразование и защита от инфекции. При этом значительно возрастает не только интенсивность иммунных реакций, специфичных в отношении определенных антигенов, но и эффективность неспецифических механизмов иммунной защиты от инфекции.

По химической структуре Иммуномакс является кислым пептидогликаном с молекулярной массой 1000–40000 кДа, выделенным из растительного сырья и очищенным до хроматографически гомогенного вещества с помощью самых современных молекулярных технологий.

Иммуномакс усиливает иммунную защиту от инфекций, вызванных вирусами (вирус папилломы человека, вирус простого герпеса, парвовирус, вирус чумы плотоядных и др.) или бактериями (кишечная палочка, сальмонелла, стафилококк, хламидия, микоплазма, уреоплазма). Иммунофармакологические механизмы действия препарата состоят в активации различных звеньев иммунной системы:

- NK-клеток,
- циркулирующих моноцитов,
- нейтрофильных гранулоцитов,
- тканевых макрофагов,
- иммуноглобулинов [20].

Согласно данным доклинических исследований, через 2–3 часа после воздействия Иммуномакса NK-клетки

начинают усиленно экспрессировать молекулы активации CD69. При этом цитолитическая активность NK-клеток возрастает в три раза. Моноциты в свою очередь секретируют цитокины: интерлейкин-8, интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли альфа. Секретируемый моноцитами интерлейкин-8 вызывает активацию нейтрофильных гранулоцитов, которая отчетливо проявляется уже через 24 часа после воздействия Иммуномакса. В результате изменяется морфология этих клеток, усиливается продукция бактерицидных субстанций, изменяется активность 5'-нуклеотидазы. Кроме этого, происходит активация образования антител против чужеродных антигенов, как растворимых, так и корпускулярных [20].

Согласно инструкции по применению, Иммуномакс может быть рекомендован с целью:

- коррекции ослабленного иммунитета;
- лечения патологических состояний (кондиломы, бородавки, дисплазии и др.), ассоциированных вирусом папилломы человека;
- лечения заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса, хламидиями, микоплазменной инфекцией, а также другими бактериями и вирусами.

Ряд исследований показал эффективность Иммуномакса при применении у пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями [20].


В работе Буданова и соавт., выполненной в 2004 г., при использовании Иммуномакса в комплексном лечении было достигнуто клинко-этиологическое излечение 82,3% случаев. В результате динамического наблюдения было установлено, что частота рецидивов ПВИ в течение одного года сократилась в 2,5 раза. У всех женщин, получавших Иммуномакс путем внутримышечного введения, не было зарегистрировано тяжелых местных и общих побочных реакций.

Для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний рекомендован курс из 6 внутримышечных инъекций по 200 ЕД Иммуномакса по схеме «1, 2, 3 и 8, 9, 10-й дни лечения» в сочетании с деструктивными методами лечения. При необходимости возможен повторный курс через 6–12 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат хорошо переносился пациентами как в начале лечения, так и при повторном курсе введения. Случаев отказа от лечения не было. Это позволяет говорить о высокой комплаентности в использовании Иммуномакса.

Применение Иммуномакса в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний способствует исчезновению жалоб, снижению частоты рецидивов и клиническому выздоровлению пациентов.

Таким образом, накопленный опыт применения и доказательная база препарата Иммуномакс могут свидетельствовать о возможности удачного применения препарата в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий. 

Поступила / Received 03.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2020

Принята в печать / Accepted 23.03.2020

Список литературы

- Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*. 2009; 384(2):260–265. doi: 10.1016/j.virol.2008.11.046.
- Galloway D.A., Laimins L.A. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis. *Current Opinion in Virology*. 2005;14:87–92. doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.001.
- Bravo I.G., Felez-Sanchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health*. 2015;2015(1)1:32–51. doi: 10.1093/emph/eov003.
- Doorbar J., Quint W., Banks L., Bravo I.G., Stoler M., Broker T.R., Stanley M.A. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F55–70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
- Christensen N.D. HPV disease transmission protection and control. *Microb Cell*. 2016;3(9):476–490. doi: 10.15698/mic2016.09.530.
- Van Doorslaer K., Bernard H.U., Chen Z., de Villiers E.M., zur Hausen H., Burk R.D. Papillomaviruses: evolution, Linnaean taxonomy and current nomenclature. *Trends Microbiol*. 2011;19(2):49–50. doi: 10.1016/j.tim.2010.11.004.
- Darrell H., Branch C. *Bioinformatics and Computational Biosciences Branch. Papillomavirus Episteme*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2019. Available at: <https://www.niaid.nih.gov/research/pave>.
- Bzhalava D., Muhr L.S., Lagheden C., Ekström J., Forslund O., Dillner J., Hultin E. Deep sequencing extends the diversity of human papillomaviruses in human skin. *Sci Rep*. 2014;4:5807. doi: 10.1038/srep05807.
- Nagai Y. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN III: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol*. 2000;79(2):294–299. doi: 10.1006/gyno.2000.5952.
- Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Особенности диагностики, клинической картины и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Гинекология*. 2013;(5):7–12. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=289240>.
- Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. В: Прилепская В.Н. (ред.). *Патология шейки матки и генитальные инфекции*. М.: МЕДпресс-информ; 2008. С. 87–93.
- DiMaio D., Petti L.M. The E5 proteins. *Virology*. 2013;445(1–2):99–114. doi: 10.1016/j.virol.2013.05.006.
- Santoso J.T., Long M., Crigger M. et al. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2010;116(3):578–582. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ea1834.
- Lobato S., Tafuri A., Fernandes P.A., Caliarì M.V., Silva M.X., Xavier M.A., Vago A.R. Minichromosome maintenance 7 protein is a reliable biological marker for human cervical progressive disease. *J Gynecol Oncol*. 2012;23(1):11–15. doi: 10.3802/jgo.2012.23.1.11.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнева Е.А., Федосеев М.В., Селимзянов Л.Р. и др. *Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека. Клинические рекомендации*. М.; 2017. 25 с. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vacrap.pdf.
- Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J., Bosch F.X., de Sanjosé S., ICO/IARC. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World*. Summary Report 17 June 2019. Available at: <https://hvpcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
- Egawa N., Egawa K., Griffin H., Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863–3890. doi: 10.3390/v7072802.
- Doorbar J., Egawa N., Griffin H., Kranjčič C., Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2015;25(Suppl 1):2–23. doi: 10.1002/rmv.1822.
- Назарова Н.М., Бестаева Н.В., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Костава М.Н. Новые направления и дискуссионные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2012;(5):10–16. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Novye-napravleniya-i-dis-kussionnye-voprosy-diagnostiki-i-lecheniya-zabolevanii-associirovannyh-s-papillomavirusnoi-infekciei.html>.
- Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В., Шишкова Н.М., Мастернак Т.Б., Малкина Е.Ю., Ульянова Л.И., Стеценко О.Н. Клеточные механизмы иммуномодулирующего действия препарата Иммуномакс. *Иммунология*. 2005;26(2):111–120. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9134114>.
- Бибичева Т.В. Клиническая эффективность иммуномакса в терапии папилломавирусной инфекции. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012;(4–1):42–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19433989>.
- Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. (ред.). *Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2012. С. 79–86. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19564400>.
- Зикеева А.А., Бибичева Т.В., Силина Л.В. Особенности динамики показателей системного иммунитета пациентов с изолированной ВПЧ-инфекцией и в сочетании с урогенитальным трихомонозом на фоне различных методов терапии. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2011;(4):11–14. Режим доступа: http://vrmo.info/archive/n4-2_2011.pdf.

References

- Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*. 2009; 384(2):260–265. doi: 10.1016/j.virol.2008.11.046.
- Galloway D.A., Laimins L.A. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis. *Current Opinion in Virology*. 2005;14:87–92. doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.001.
- Bravo I.G., Felez-Sanchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health*. 2015;2015(1)1:32–51. doi: 10.1093/emph/eov003.
- Doorbar J., Quint W., Banks L., Bravo I.G., Stoler M., Broker T.R., Stanley M.A. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F55–70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
- Christensen N.D. HPV disease transmission protection and control. *Microb Cell*. 2016;3(9):476–490. doi: 10.15698/mic2016.09.530.
- Van Doorslaer K., Bernard H.U., Chen Z., de Villiers E.M., zur Hausen H., Burk R.D. Papillomaviruses: evolution, Linnaean taxonomy and current nomenclature. *Trends Microbiol*. 2011;19(2):49–50. doi: 10.1016/j.tim.2010.11.004.
- Darrell H., Branch C. *Bioinformatics and Computational Biosciences Branch. Papillomavirus Episteme*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2019. Available at: <https://www.niaid.nih.gov/research/pave>.
- Bzhalava D., Muhr L.S., Lagheden C., Ekström J., Forslund O., Dillner J., Hultin E. Deep sequencing extends the diversity of human papillomaviruses in human skin. *Sci Rep*. 2014;4:5807. doi: 10.1038/srep05807.
- Nagai Y. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN III: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol*. 2000;79(2):294–299. doi: 10.1006/gyno.2000.5952.
- Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Особенности диагностики, клинической картины и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Гинекология*. 2013;(5):7–12. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=289240>.
- Kiselev V.I., Apolikhina I.A., Muzyzhnek E.L., Denisova E.D. Pathogenetic approaches to the treatment of HPV-associated cervical diseases. In the book: Prilepskaya V.N. (ed.). *Patologiya sheyki matki i genitalnye infektsii = Pathology of cervix and genital infections*. Moscow: MEDpress-inform Publisher; 2008, p. 87–93, (In Russ.)
- DiMaio D., Petti L.M. The E5 proteins. *Virology*. 2013;445(1–2):99–114. doi: 10.1016/j.virol.2013.05.006.
- Santoso J.T., Long M., Crigger M. et al. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2010;116(3):578–582. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ea1834.
- Lobato S., Tafuri A., Fernandes P.A., Caliarì M.V., Silva M.X., Xavier M.A., Vago A.R. Minichromosome maintenance 7 protein is a reliable biological marker for human cervical progressive disease. *J Gynecol Oncol*. 2012;23(1):11–15. doi: 10.3802/jgo.2012.23.1.11.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Vishneva E.A., Fedoseenko M.V., Selimzyanov L.R. et al. *Vaccination against diseases caused by human papillomavirus. Clinical guidelines*. Moscow; 2017. 25 p. (In Russ.) Available at: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vacrap.pdf.
- Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J., Bosch F.X., de Sanjosé S., ICO/IARC. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World*. Summary Report 17 June 2019. Available at: <https://hvpcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
- Egawa N., Egawa K., Griffin H., Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863–3890. doi: 10.3390/v7072802.

18. Doorbar J., Egawa N., Griffin H., Kranjec C., Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol.* 2015;25(Suppl 1):2–23 doi: 10.1002/rmv.1822.
19. Nazarova N.M., Bestayeva N.V., Prilepskaya V.N., Trofimov D.Yu., Kostava M.N. The diagnosis and treatment of papillomavirus infection-associated diseases: New directions and controversial issues. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2012;(5):10–16. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Novye-napravleniya-i-diskussionnye-voprosy-diagnostiki-i-lecheniya-zabolevanii-assotsirovannyh-s-papillomavirusnoi-infekciei.html>
20. Ataullakhanov R.I., Pichugin A.V., Shishkova N.M., Masternak T.B., Malkina E. Yu., Ulyanova L.I., Stetsenko O.N. Cell mechanisms of the immunomodulating action produced by drug «Immunomax». *Immunologiya = Immunology.* 2005;26(2):111–120. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9134114>
21. Bibicheva T.V. Clinical efficiency of immunomax in papillomavirus infection therapy. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy series.* 2012;(4–1):42–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19433989>
22. Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. (eds.). *Cervical cancer prevention: guidelines for physicians.* M.: MEDpress-inform; 2012, pp. 79–86. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19564400>.
23. Zikeeva A.A., Bibicheva T.V., Silina L.V. Features of systemic immunity indicators trend in patients with isolated and urogenital trichomoniasis combined HPV-infections against the background of various therapy methods. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya = Journal of postgraduate medical education.* 2011;(4):11–14. (In Russ.) Available at: http://vpmo.info/arhive/n4-2_2011.pdf.

Информация об авторах:

Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: eldoc@mail.ru

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: abakarova2002@mail.ru

Information about the authors:

Elmira R. Dovletkhanova, Cand. of Sci. (Med.), Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: eldoc@mail.ru

Patimat R. Abakarova, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Research Polyclinic Department, Federal State Budget Institution “National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: abakarova2002@mail.ru