

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.75-80

Персонализированный подход к лечению пациентов с аногенитальными бородавками

A.A.Хрянин^{1,2}, О.В.Решетников³¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России». 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52;²РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов». 630004, Россия, Новосибирск, ул. Ленина, д. 55;³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ «Институт цитологии и генетики» СО РАН. 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

✉ khryanin@mail.ru

Изложены современные представления о вирусе папилломы человека. Обсуждаются актуальные вопросы эпидемиологии папилломавирусной инфекции, а также подходы к диагностике и лечению больных с аногенитальными бородавками. Использование инозина пранобекса (Изопринозин) в качестве иммуномодулятора способствует эрадикации вируса папилломы человека, минимизирует частоту рецидивов аногенитальных бородавок и препятствует персистенции вируса с последующей вероятностью эпителиальных трансформаций у мужчин и женщин.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, эпидемиология, пути передачи, аногенитальные бородавки, лечение, инозин пранобекс, Изопринозин.

Для цитирования: Хрянин А.А., Решетников О.В. Персонализированный подход к лечению пациентов с аногенитальными бородавками. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 75–80. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.75-80

Review

Personalized approach to patients with anogenital warts treatment

A.A.Khryanin^{1,2}, O.V.Reshetnikov³¹Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasnyi pr-t, d. 52;²Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenerologists. 630004, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Lenina, d. 55;³Research Institute of Therapy and Preventive Medicine. 630089, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Borisa Bogatkova, d. 175/1

✉ khryanin@mail.ru

Abstract

Modern ideas are presented concerning the human papillomavirus. The topical issues of the epidemiology of papillomavirus infection are discussed, as well as approaches to the diagnosis and treatment of patients with anogenital warts. Using of inosine pranobex (Isoprinosine) as an immunomodulator that contributes to the eradication of the human papillomavirus, minimizes the frequency of recurrence of anogenital warts, and prevents the persistence of the virus with the subsequent non-probability of epithelial transformation in men and women.

Key words: human papilloma virus, epidemiology, transmission route, anogenital warts, treatment, inosine pranobex, Isoprinosine.

For citation: Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Personalized approach to patients with anogenital warts treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 75–80. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.75-80

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) – инфекционное заболевание человека, вызываемое вирусами папилломы человека (ВПЧ) – большой и гетерогенной группой вирусов, обладающих онкогенными свойствами и вызывающих доброкачественные или злокачественные опухоли. Доказана этиологическая роль определенных типов папилломавируса в развитии рака шейки матки (РШМ). Папилломавирусы имеют видоспецифические и некоторые типоспецифические антигены, не культивируются в клеточных системах. В настоящее время известно более 300 различных типов вируса, около 40 из которых поражают слизистую оболочку аногенитальной области – генитальные типы ВПЧ. Инкубационный период ПВИ составляет от 3–4 нед до 8 мес, в среднем 3 мес. Распространенность ВПЧ-инфекции в Российской Федерации составляет от 29,1 до 44,8%. В результате многочисленных эпидемиологических, клинических и молекулярно-биологических исследований установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин ВПЧ [1–3]. Некоторые исследования, проведенные в различных популяциях, убедительно доказывают, что среди пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) и РШМ чаще встречаются женщины с определенными вариантами генов HLA I и II класса. Распознавание ВПЧ-антигенов продуктами генов основного комплекса гистосовместимости HLA I и II класса необходимо для элиминации вирусинфицированных клеток. Поскольку гены HLA I и II класса отличаются генетическим полимор-

физмом, предполагают, что иммунологическая чувствительность к инфекции ВПЧ генетически predetermined и может быть важна для прогрессии CIN и РШМ [1–8].

Различные типы ВПЧ были выявлены в 99,7% биоптатов РШМ как при плоскоэпителиальных карциномах, так и при аденокарциномах [4]. По данным последних эпидемиологических и вирусологических исследований ВПЧ является причиной РШМ в 100% случаев, рака прямой кишки – 90%, рака вульвы и влагалища – 40%, рака ротоглотки – примерно 12%, рака ротовой полости – 3% [2].

Доказательства прямого пути передачи ВПЧ при половом контакте следующие: возникновение аногенитальных бородавок (АБ) у партнера; заражение обоих партнеров одним типом вируса; крайне редкая заболеваемость у женщин, никогда не практиковавших вагинальные контакты; воспроизведенная во многих исследованиях ассоциация между числом половых партнеров в течение жизни и у мужчин, и у женщин в равной степени; высокий риск заражения с новым половым партнером. Существуют и другие пути передачи, кроме полового, например орально-генитальный; при рукопожатии, так как в отдельных случаях ВПЧ обнаруживается на подушечках и под ногтями пальцев рук, но они не имеют существенного значения. Определялась возможность заражения генитальной инфекцией ВПЧ через пол и сидения в помещениях для купания общего пользования, однако это встречается крайне редко, как и перинатальный путь передачи от инфицированной матери ребенку [5]. Инфицирование ВПЧ может

произойти при соприкосновении кожи при генитальном контакте [6, 7], даже если имел место непроникающий половой контакт [7, 8].

В настоящее время известно, что использование презервативов не гарантирует 100% защиты, а только снижает риск передачи ВПЧ [5–8]. Особенно это относится к презервативам 1-й генерации, которые имеются в России (в Европе доступны презервативы 3-й генерации), поэтому становится очевидным, что столь популярный индивидуальный метод профилактики инфекций, передаваемых половым путем, не обеспечивает выраженной защиты в отношении вирусных инфекций (вирус простого герпеса, ВПЧ) даже при правильном и постоянном их использовании.

Среди факторов риска заражения ВПЧ на первом месте стоит ранний сексуальный дебют. Однако эта ассоциация кажется не столь однозначной, поскольку раннее начало половой жизни может быть маркером рискованного сексуального поведения, такого как большее число половых партнеров в течение жизни или конкурентное партнерство. Кроме того, не исключена роль биологических механизмов: незрелость шейки матки, неадекватная продукция протективной цервикальной слизи и шеечная эктопия могут предрасполагать подростков к инфицированию [9, 10].

В организме человека ВПЧ инфицирует базальный слой эпителия, причем наиболее поражаемым участком является зона трансформации многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий. В инфицированной клетке вирус существует в двух формах – эписомальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной формой, и интегрированной (встроенной в геном клетки), которую определяют как злокачественную форму паразитирования ВПЧ. По способности трансформировать эпителий слизистой шейки матки вирусы условно разделяют на низкокандерогенные, высококандерогенные и вирусы неустановленного канцерогенного риска. К 1-й группе традиционно относят 6, 11, 42, 43, 44-й типы, которые чаще оказывают проиндуктивное воздействие, результатом чего являются АБ. Инфекция, вызванная ВПЧ низкого онкогенного риска, обычно протекает доброкачественно. Ко 2-й группе относят 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68-й типы ВПЧ, способные оказывать трансформирующее воздействие на эпителий слизистой оболочки шейки матки, вызывая CIN, которые могут прогрессировать в плоскоклеточную карциному и аденокарциному. Типы 30, 34, 40, 53, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 72, 73, 80, 82 и другие, недавно открытые, считаются вирусами невыясненного и канцерогенного риска [9, 10].

Выделяют следующие 4 стадии ПВИ высокого онкогенного риска:

- I. Персистенция ВПЧ в организме (или латентное течение) – вирус существует в эписомальной форме, не вызывая патологических изменений в клетках; клинического проявления нет; определить наличие вируса возможно только с помощью молекулярно-биологических методов.
- II. Неоплазия (дисплазия) легкой степени – ВПЧ существует в эписомальной форме, при этом происходят изменения в структуре клетки, получившие название «койлоцитарная атипия», которая возникает в поверхностных слоях эпителия, при этом клеточное ядро принимает неправильную форму и становится гиперхромным, в цитоплазме появляются вакуоли. Поражения локализуются чаще всего в зоне трансформации шейки матки и могут прогрессировать. Выявляются при помощи цитологического исследования, а также гистологического исследования биоптата.
- III. Неоплазия (дисплазия) тяжелой степени – ВПЧ существует в интегрированной форме, при этом появляются измененные «атипичные» клетки, характеризующиеся увеличенным ядром и уменьшенной цитоплазмой, свидетельствующие о злокачественности процесса: чем больше таких клеток в образце, тем выше степень дисплазии. Поражения локализуются чаще всего в пере-

ходной зоне трансформации шейки матки и могут прогрессировать в инвазивный рак (карциному). Выявляется при помощи цитологического исследования, а также гистологического исследования биоптата, полученного при проведении кольпоскопического анализа.

IV. Карцинома – ВПЧ существует в интегрированной форме, при этом измененные «атипичные» клетки свидетельствуют о злокачественности процесса (инвазивная опухоль) [9].

Мишенью для воздействия онкогенных типов ВПЧ является зона трансформации шейки матки, где и развиваются предраковые изменения. Прогрессия от клеточных изменений, связанных с ВПЧ-инфекцией (койлоцитарная атипия), до развития РШМ обычно занимает 10–40 лет, но в редких случаях может происходить за 1–2 года. Анализ исходов CIN, ассоциированных с ВПЧ, показал, что при CIN I регрессия наблюдается в 57%, персистенция – в 32%, прогрессия – в 11%, а развитие инвазивного рака – только в 1% наблюдений. В то же время при CIN III малигнизация происходит более чем в 12%, а регрессия – лишь в 32% наблюдений. Прогрессирование цервикальной неоплазии зависит от типа вируса. Наибольший удельный вес прогрессирования диспластических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, наблюдается при инфицировании вирусом 16, 18, 31, 33 и 45-го типов, наименьший – при инфицировании 51 и 56-м типами ВПЧ [9, 10].

Лабораторная диагностика ПВИ

Молекулярно-биологическое исследование направлено на выявление нуклеиновых кислот (ДНК/РНК) ВПЧ высокого онкогенного риска методами гибридизации нуклеиновых кислот (МГНК) и/или методами амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). МГНК основаны на выявлении ВПЧ в результате гибридизации ВПЧ-специфических РНК-ДНК-зондов непосредственно с генетическим материалом (ДНК или РНК) подготовленного клинического образца. МАНК помогают выявлять возбудителя посредством предварительной амплификации (многократного копирования) его специфического фрагмента (ДНК или РНК) с последующей детекцией амплифицированного фрагмента. В результате МАНК имеют большую чувствительность и позволяют обнаружить вирус в концентрациях много меньших, чем предел обнаружения ВПЧ другими лабораторными методами, включая МГНК. МАНК на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) обладают большей диагностической значимостью и позволяют не только выявлять и дифференцировать группы ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска, но также идентифицировать отдельные филогенетические группы и типы ВПЧ. Многочисленные исследования продемонстрировали, что тест на ВПЧ дает гораздо более высокую чувствительность для выявления CIN, чем цитологическое исследование. Однако использование этого метода как диагностического критерия для неопластических процессов шейки матки приводит к значительной гипердиагностике, так как примерно в 80% случаев инфицирование имеет кратковременный характер и заканчивается спонтанным выздоровлением и элиминацией ПВИ. Таким образом, положительный результат при лабораторном исследовании на ДНК ВПЧ не позволяет в большинстве случаев прогнозировать развитие цервикального рака. Однако метод обладает большей прогностической значимостью, особенно если на фоне ВПЧ-инфекции уже имеется картина дисплазии эпителия шейки матки [9].

Наиболее эффективным методом установления персистенции ПВИ является генотипирование вируса, позволяющее дифференцировать персистирующую инфекцию от реинфекции [9].

Высокая вирусная нагрузка также рассматривается как один из критериев клинически значимой инфекции, спо-

собной развиться в заболевание. Было продемонстрировано, что показатель спонтанной элиминации вируса ниже, а риск прогрессии выше в случаях ПВИ с более высокой вирусной нагрузкой. Определение вирусной нагрузки позволяет прогнозировать элиминацию ВПЧ либо прогрессирование инфекции до дисплазии. Так, вирусная нагрузка менее 3 логарифмов на 10^5 клеток является клинически мало значимым количеством вируса и характеризуется минимальным риском развития дисплазии и почти 100% спонтанной регрессией. Вирусная нагрузка более 5 логарифмов на 10^5 клеток обозначается как повышенное количество вируса и отражает наличие дисплазии или высокий риск ее развития, снижение вирусной нагрузки более чем на логарифм за 6 месяцев считается динамическим маркером транзиторной инфекции [9].

Несмотря на то что высокая вирусная нагрузка как фактор риска неопластической прогрессии активно изучается, ее использование в клинической практике в настоящее время остается проблематичным по ряду причин. Во-первых, данный подход требует стандартного забора материала, при котором количество эпителиальных клеток должно быть достаточным. Во-вторых, необходимо использовать тесты, позволяющие определять истинную концентрацию вирусной ДНК и клеток в образце. Точную количественную оценку ДНК ВПЧ можно провести только с применением метода ПЦР в режиме реального времени [9].

Исследования клинического материала с помощью МАНК должны осуществляться с использованием коммерческих тест-систем (наборов реагентов), предназначенных для скрининга и диагностики ПВИ, апробированных в скрининговых исследованиях, прошедших процедуру государственных испытаний согласно действующему законодательству РФ и имеющих регистрационные удостоверения [9].

Клинические проявления и терапия ПВИ

Одним из самых частых и наиболее неприятных клинических проявлений, связанных с инфицированием ВПЧ, являются АБ (в 90% случаев вызываемые 6 и 11-м типами). Наибольшая заболеваемость, обусловленная ПВИ, наблюдается в возрасте от 18 до 28 лет. Возникновение таких заболеваний не зависит от пола.

АБ – это доброкачественные образования, вызываемые ВПЧ различных типов. Пациенты с видимыми АБ более чем в 90% случаев имеют генотипы 6 и 11, но могут быть также инфицированы и высокоонкогенными ВПЧ 16 и 18-го типа, которые чаще всего вызывают субклинические поражения, связанные с интраэпителиальной неоплазией и раком вульвы, влагалища или прямой кишки [10, 11].

За последнее десятилетие заболеваемость АБ резко увеличилась, так что на сегодняшний день около 2% сексуально активных людей имеют клинически выраженные АБ, а число инфицированных ВПЧ значительно больше при оценке с помощью ПЦР [12, 13].

Высокая частота распространения ВПЧ и большой риск рецидивирования ассоциированных заболеваний требуют поиска эффективных методов терапии. В настоящее время медицина находится на грани глобальных перемен, которые иллюстрируют переход от достаточно консервативной системы здравоохранения, ориентированной на лечение заболеваний, к системе, сосредоточенной на защите индивидуального здоровья путем управления собственным [14].

Персонализированная медицина подразумевает адаптацию терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента, чтобы выделить субпопуляции, отличающиеся по своей предрасположенности к определенному заболеванию или их ответу на конкретную терапию. При этом предсказывается на основе геномных данных вероятность возникновения того или иного заболевания с последующей разработкой профилактической индивидуальной схемы лечения [14].

Методы терапии АБ, характеризующиеся быстрым эффектом, такие как криотерапия, лазерная вапоризация, электрокоагуляция и хирургическое иссечение, болезненны, отличаются значительной стоимостью и при их эффективности сопровождаются большим процентом рецидивов. Более консервативные методы терапии включают применение подофиллина, дихлоруксусной и трихлоруксусной кислоты. Эти препараты необходимо наносить не один раз в условиях клиники, кроме того, при их применении часто возникают местные воспалительные реакции, такие как эритема, эрозии и даже язвенные дефекты. Ни один из этих методов не обеспечивает предсказуемое, длительное, комфортное удаление бородавок с низким процентом рецидивов [15, 16].

Представляется очевидным, что локальная деструкция очагов с клиническим и субклиническим проявлением ВПЧ позволяет воздействовать только на участок эпителия, где произошла клиническая манифестация инфекции, при этом в окружающих тканях остается резервуар ВПЧ в латентном состоянии или в недиагностированной субклинической форме, которые могут являться основой для дальнейшего развития инфекции [17].

Включение интерферона- α в терапию АБ позволило надеяться на появление метода, который устранил как АБ, так и сам вирус путем активации иммунитета или специфического антивирусного действия, а не путем неспецифического уничтожения. Тем не менее использование этого средства требует множественных инъекций и хотя приводит к устранению бородавок у 36–62% пациентов без разрушения нижележащих слоев кожи, но также сопровождается высоким процентом рецидива АБ [18, 19]. Кроме того, это дорогостоящая терапия с системными нежелательными эффектами и большим количеством визитов в клинику.

Некоторые трудности удалось бы преодолеть, если бы интерферон- α можно было наносить местно. Однако его молекула плохо всасывается. Использование интерферонов или подофиллина не рекомендуется вследствие их низкой эффективности и токсичности [15–19].

В последние десятилетия в России появилось целое поколение так называемых иммуномодуляторов, т.е. препаратов, способных оказывать регулирующее действие на иммунную систему. Некоторые из них показали высокую эффективность в лечении самой разной патологии.

Например, установлено, что у больных с урогенитальными инфекциями отмечен дисбаланс цитокинового профиля, что проявляется в повышении уровня цитокинов класса Th-2 (интерлейкин-6) и снижении содержания цитокинов класса Th-1 (интерферон- γ) [20]. При этом в компенсации этих нарушений одним из наиболее эффективных и безопасных оказался инозин пранобекс.

В многоцентровом проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 55 пациентов обоего пола с анамнезом рефрактерных АБ в течение года 4-недельный курс инозина пранобекса (Изопринозин) 3 г в день улучшил клинический ответ на традиционное лечение (в основном подофиллин или трихлоруксусная кислота). Значительное улучшение по сравнению с плацебо отмечено в 82% (число АБ и степень поражения), у 36% пациентов произошла полная элиминация поражений [21].

У 165 гетеросексуальных мужчин и женщин с АБ проводилась терапия инозином пранобексом, или обычное лечение (подофиллин + криотерапия), или и то и другое. Инозин пранобекс (1 г 3 раза в день в течение 4 нед) оказался более эффективным при длительных поражениях (средняя продолжительность 40 нед), тогда как традиционное лечение было эффективно при АБ более короткой продолжительности (12 нед). В целом дополнение обычной терапии инозином пранобексом увеличило показатель успеха с 41 до 94%. Иммунологические исследования у 134 пациентов с АБ показали увеличение числа В-лимфоцитов в 21%

образцов периферической крови. Отсутствие серьезных изменений среди циркулирующих лимфоцитов продемонстрировало, что у пациентов с АБ может иметь место локальная иммунная реакция [22].

В Греции проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для изучения эффективности и безопасности инозина пранобекса (50 мг/кг ежедневно в течение 12 нед) в лечении АБ, резистентной к традиционной терапии. Женщины (n=38) в возрасте 20–43 года были рандомизированы для получения либо препарата (50 мг/кг ежедневно в течение 12 нед), либо плацебо. Полное выздоровление отмечено у 24%, в то время как значительное улучшение – у 65%; терапевтическая разница между женщинами, принимающими активное вещество и плацебо, была статистически значимой ($\chi^2=6,69$, $p<0,01$). Ни одна из полностью излеченных женщин не испытала рецидива во время 12-месячного наблюдения. Побочные эффекты были умеренными и исчезли после завершения терапии [23].

В недавнем обзоре проанализировано 59 источников отечественной и зарубежной литературы, посвященной применению иммуномодулятора Изопринозин в лечении больных, инфицированных ВПЧ, а также приведены результаты собственного опыта. Показаны высокая распространенность ВПЧ, его роль в развитии РШМ, механизмы развития ВПЧ и защиты организма-хозяина от этой инфекции. Приводятся подходы к лечению ВПЧ-инфицированных: среди медикаментозных методов воздействия особое внимание уделяется Изопринозину. Препарат относится к иммуномодуляторам с противовирусной активностью – он подавляет репликацию ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. ВПЧ-инфекция, особенно на ранних стадиях, успешно излечивается вплоть до полной элиминации вируса консервативными методами, оптимальным среди которых можно признать препарат инозин пранобекс (Изопринозин) как обладающий двойным действием и имеющий наибольшую доказательную базу [24–26].

Проведена оценка эффективности комплексного лечения АБ у мужчин с использованием иммуномодулирующего препарата Изопринозин. Большинство обследованных больных были в возрасте 20–30 лет. Продемонстрирована эффективность комбинированной терапии в долгосрочной перспективе. Рецидив заболевания спустя 8 мес в группе пациентов, подвергшихся только деструктивным методам лечения, диагностировали в 32% наблюдений, в группе комбинированной терапии (деструкция + Изопринозин) – 7%. Спектр фармакологического действия препарата (иммуностимулирующее, противовирусное), эффективность сочетания с деструктивными методами лечения позволяют считать обоснованным включение инозина пранобекса (Изопринозин) в комплексную терапию остроконечных кондилом, в том числе с целью профилактики рецидивов данного заболевания [26].

Отдельно стоит уделить внимание аппаратным способам удаления АБ, которые являются методами симптоматической терапии, как правило, без непосредственного воздействия на ВПЧ. Комбинированное лечение (аппаратное удаление + Изопринозин) обеспечивает не только эффективное удаление АБ, но и воздействует на ВПЧ-инфекцию как причину заболевания, снижая риски развития рецидивов и возможных онкологических последствий при длительно персистирующей ПВИ.

Комбинированная терапия – деструкция + инозин пранобекс (Изопринозин) является международным стандартом лечения АБ. Согласно Европейскому курсу по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ, использование интерферонов, 5-фторурацила или подофилина не рекомендуется в кабинете врача общей практики вследствие их низкой эффективности и токсичности. Применение системных иммуномодулирующих средств может быть рекомендова-

но при рецидивирующем течении заболевания, в случаях локализации процесса в интравагинальной, цервикальной, интраанальной и интрауретральной областях при сочетании с ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18-й типы). При этом эффективность местных интерферонов сравнительно невысокая в связи с их низкой биодоступностью. Кроме того, ВПЧ нечувствительны к противовирусным препаратам, которые применяются при других вирусных инфекциях, так как ДНК ВПЧ кодируют небольшое количество ферментов и они не имеют полимераз, киназ или протеаз, которые могли бы служить мишенями для имеющихся противовирусных средств [26–30].

Сочетание применения Изопринозина с радиоволновыми методами лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, увеличивает эффективность терапии до 93,5%. Результаты клинического исследования, проведенного П.В.Будановым и соавт., продемонстрировали, что применение препарата Изопринозин способствует прекращению выделения ВПЧ из очага поражения и нормализации морфологической картины экзо- и эндоцервикса, повышает эффективность деструктивных методов лечения, а также снижает частоту рецидивов. Подобные характеристики дают возможность сделать заключение, что Изопринозин (инозин пранобекс) обладает высокой эффективностью в лечении ВПЧ-инфекции у молодых женщин репродуктивного возраста [31].

Таким образом, использование инозина пранобекса (Изопринозин) способствует полной эрадикации ПВИ, минимизирует частоту рецидивов, а также препятствует персистенции вируса с последующей вероятностью эпителиальных трансформаций, которые имеют тяжелые онкологические последствия для пациента.

В заключение необходимо напомнить об основных принципах современного здравоохранения, заключающихся:

- в переходе от традиционной клинической к персонализированной диагностике и лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний с учетом индивидуальных показателей пациента, в том числе биомаркеров вирусной молекулярной природы;
- выборе тактики лечения с учетом индивидуальных показателей больных;
- применении фармакологических аспектов, включающих индивидуальный подбор лекарственных средств путем сочетания геномных предсказаний и терапевтического лекарственного мониторинга.

Литература/References

1. Zur Hausen H. Human pathogenic papillomaviruses, topics in microbiology and immunology. Berlin, 1994. Vol. 186; p. 131–57.
2. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl. 3): 11–25.
3. IARC WHO Press Release 151 IARC confirms efficacy of cervix cancer screening for women 25–65 in reducing mortality, 2004.
4. Waggoner S. Cervical cancer. *Lancet* 2003; 361: 2217–25.
5. Burchell AN, Winer RL, Sanjose S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24 (S3): 52–61.
6. Gravitt PE, Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 439–58.
7. McIntosh N. Human papillomavirus and cervical cancer. *JHPiEGO Strategy Paper*, 2000.
8. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 21–31.
9. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Ньюдиамед, 2011; с. 464. / *Protokoly vedeniya bol'nyh. Infekcii, peredavaemye polovym putem. M.: Nyudiamed*, 2011; s. 464. [in Russian]
10. Хрянин А.А., Решетников О.В. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику и лечение. *Гинекология*. 2013; 15 (5): 4–8. / *Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Papillomavirusnaya infekciya: sovremennyy vzglyad na epidemiologiyu, profilaktiku i lechenie. Gynecology*. 2013; 15 (5): 4–8. [in Russian]
11. Krogh von G, Lacey CJN, Gross G et al. European course on HPV associated pathology. *Sex Transm Inf* 2000; 76: 162–8.

12. Ferenczy A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1331–9.
13. Koutsky L, Galloway D, Holmes K. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 1988; 10: 122–63.
14. Hood LI, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8 (3): 184–7.
15. Stone KM. Human papillomavirus and genital warts: update on epidemiology and treatment. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 91–7.
16. Heaton CL. Clinical manifestations and modern management of condylomata acuminata: a dermatologic perspective. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1345–50.
17. Fleurence RL, Dixon JM, Milanova TF, Beusterien KM. Review of the economic and quality-of-life burden of cervical human papillomavirus disease. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (3): 206–12.
18. Eron SJ, Judson F, Tucker S et al. Interferon therapy for condyloma acuminata. *N Engl J Med* 1986; 315: 1059–64.
19. Friedman-Kein AE, Eron LJ, Conant M et al. Natural interferon alfa for treatment of condyloma acuminata. *JAMA* 1988; 259: 533–8.
20. Хрянин А.А., Сафронов И.Д., Ефремов А.В. Иммунологические нарушения при хроническом течении урогенитальной хламидийной инфекции. *Рос. журн. кожных и венерических болезней*. 2009; 2: 71–5. / Khryanin A.A., Safronov I.D., Efremov A.V. Immunologicheskie narusheniya pri hronicheskom techenii urogenital'noj hlamidijnoj infekcii. *Ros. zhurn. kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2009; 2: 71–5. [in Russian]
21. Davidson-Parker J, Dinsmore W, Khan MH et al. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study. *Genitourin Med* 1988; 64 (6): 383–6.
22. Mohanty KC, Scott CS. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study. *Genitourin Med* 1986; 62 (5): 352–5.
23. Georgala S, Katoulis AC, Befon A et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial. *BJOG* 2006; 113 (9): 1088–91.
24. Бреусов А.А., Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Филимонов П.Н. Оптимальный подход к комбинированному лечению больных урогенитальным папилломатозом. *Урология*. 2015; 5: 118–23. / Breusov A.A., Kul'chavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Filimov P.N. Optimal'nyj podhod k kombinirovannomu lecheniyu bol'nyh urogenital'nyh papillomatozom. *Urologiya*. 2015; 5: 118–23. [in Russian]
25. Хрянин А.А., Решетников О.В. Иммуномодулирующая терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний с позиций медицины, основанной на доказательствах. *Сиб. онкол. журн*. 2011; 3 (45): 5–10. / Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Immunomoduliruyushchaya terapiya VPCh-assotsirovannyh zabolevanij s pozicij mediciny, osnovannoj na dokazatel'stvah. *Sib. onkol. zhurn*. 2011; 3 (45): 5–10. [in Russian]
26. Неймарк Б.А., Кондратьева Ю.С., Золотина В.С., Торбик Д.В. Эффективность комбинированного лечения папилломавирусной инфекции. *Урология*. 2015; 2: 39–42. / Nejmark B.A., Kondrat'eva Yu.S., Zolotina V.S., Torbik D.V. Effektivnost' kombinirovannogo lecheniya papillomavirusnoj infekcii. *Urologiya*. 2015; 2: 39–42. [in Russian]
27. European STD Guidelines. *Int J STD AIDS* 2001; 12 (Suppl. 3): 722–9.
28. CDC Recommendations and reports 2002; 51; RR-6: 53–7.
29. Клинические рекомендации РОДВК. Ведение больных ИППП и урогенитальными инфекциями. М.: Деловой экспресс, 2013. / Klinicheskie rekomendacii RODVK. Vedenie bol'nyh IPPP i urogenital'nymi infekcijami. M.: Delovoj ekspress, 2013. [in Russian]
30. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М.: МЕДпресс-информ, 2014; с. 84–6. / Kacambas A.D., Lotti T.M. Evropejskoe rukovodstvo po lecheniyu dermatologicheskikh boleznej. M.: MEDpress-inform, 2014; s. 84–6. [in Russian]
31. Буданов П.В., Чурганова А.А., Бахтияров К.Р., Стрижаков А.Н. Папилломавирусная инфекция: эффективность лечения инозином пранобексом. *Гинекология*. 2015; 17 (6): 56–9. / Budanov P.V., Churganova A.A., Bakhtiarov K.R., Strizhakov A.N. Human papillomavirus infection: the efficacy of treatment with inosine pranobex. *Gynecology*. 2015; 17 (6): 56–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хрянин Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов». E-mail: khryanin@mail.ru

Решетников Олег Вадимович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН