



Аногенитальные бородавки: современный взгляд на проблему

Г.Р. Байрамова¹, И.И. Баранов¹, Д.А. Добровольская¹, В.А. Пронина¹, А.О. Андреев¹,
В.В. Малиновская², А.Н. Шувалов²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: расширить представления о возможностях комплексной персонифицированной терапии аногенитальных бородавок (АБ).
Основные положения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) — широко распространенная вирусная инфекция, приводящая к развитию предрака и рака органов репродуктивной системы. ВПЧ низкого онкогенного риска способен клинически проявляться аногенитальными бородавками, терапия которых, несмотря на доброкачественное течение процесса, должна быть многокомпонентна, комплексна и индивидуализирована.

Заключение. Многочисленные исследования доказали высокую клиническую эффективность и безопасность отечественного препарата ВИФЕРОН®, который активно применяют в самых различных областях медицины, в том числе в акушерстве и гинекологии. В настоящее время консервативная тактика в сочетании с другими хирургическими и нехирургическими методами является основополагающей для лечения пациентов с АБ.

Ключевые слова: аногенитальные бородавки, вирус папилломы человека, ВПЧ, остроконечные кондиломы вульвы, рак шейки матки.

Вклад авторов: Байрамова Г.Р. — написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Баранов И.И. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Добровольская Д.А., Пронина В.А., Андреев А.О. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Малиновская В.В., Шувалов А.Н. — проверка и редактирование текста, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Добровольская Д.А., Пронина В.А., Андреев А.О., Малиновская В.В., Шувалов А.Н. Аногенитальные бородавки: современный взгляд на проблему. Доктор.Ру. 2021; 20(8): 28–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-28-35



Anogenital Warts: A Modern Idea of the Problem

G.R. Bayramova¹, I.I. Baranov¹, D.A. Dobrovolskaya¹, V.A. Pronina¹, A.O. Andreev¹,
V.V. Malinovskaya², A.N. Shuvalov²

¹ V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

² N.F. Gamaleya Scientific and Research Centre of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamaleya Str., Moscow, Russian Federation 123098

ABSTRACT

Objective of the Review: To expand the understanding of the possibilities of complex personalized therapy for anogenital warts (AW).

Key Points. Human papilloma virus (HPV) is a widespread viral infection that causes genital precancer and cancer. Clinical manifestations of low-risk HPV can include anogenital warts, the therapy of which, despite the benign nature of the process, should be multicomponent, interdisciplinary and individualized.

Conclusion. Numerous studies have proven the high clinical efficacy and safety of VIFERON® (Russia), which is actively used in various fields of medicine, including obstetrics and gynaecology. Currently, conservative management in combination with other surgical and non-surgical methods is fundamental for the treatment of patients with AWs.

Keywords: anogenital warts, human papilloma virus, HPV, vulvar condylomata acuminata, cervical cancer.

Байрамова Гюльдана Рауфовна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3289-5181. <https://orcid.org/0000-0003-4826-661X>. E-mail: bayramova@mail.ru

Баранов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4224-0437. <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>. E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Добровольская Дарья Алексеевна — врач акушер-гинеколог, аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0002-1409-9959>. E-mail: dashaGRI@yandex.ru

Пронина Вероника Алексеевна — клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: Ver22595@yandex.ru

(Окончание на с. 29.)

Contributions: Bayramova, G.R. — text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Baranov, I.I. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Dobrovolskaya, D.A., Pronina, V.A., Andreev, A.O. — review of thematic publications, text of the article; Malinovskaya, V.V., Shuvalov, A.N. — review and editing of the text, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Bayramova G.R., Baranov I.I., Dobrovolskaya D.A., Pronina V.A., Andreev A.O., Malinovskaya V.V., Shuvalov A.N. Anogenital Warts: A Modern Idea of the Problem. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 28–35. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-28-35

В настоящее время ВПЧ и ассоциированные с ним заболевания занимают лидирующие позиции в структуре гинекологической заболеваемости. Ежегодно ВПЧ инфицируются более 14 миллионов человек повсеместно, при этом около 80% приходится на сексуально активное население планеты [1]. Вирус обладает тропностью к эпителиоцитам человека вне зависимости от их локализации, проникает в ткань через микроскопические трещины и достигает базального слоя эпителия кожи и слизистых оболочек, внедряясь в высоко пролиферирующие стволовые клетки [29].

Одним из наиболее частых проявлений папилломавирусной инфекции (ПВИ) являются аногенитальные бородавки (АБ). АБ — это заболевание, обусловленное ВПЧ, передаваемое преимущественно половым путем, характеризующееся появлением экзофитных и эндофитных разрастаний на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки и перианальной области [4].

По данным Европейских рекомендаций по лечению АБ, ежегодно регистрируется 0,13–0,16% новых случаев заболевания [5]. Результаты масштабного систематического обзора С.С. Loraschuk и соавт. 2013 года продемонстрировали, что АБ встречаются по крайней мере у 1% населения планеты в возрасте от 15 до 49 лет [3, 30]. Наиболее часто АБ регистрируются у женщин 20–40 лет, при этом клинические проявления ПВИ наблюдаются у 14,6–64,2% инфицированных женщин¹ [4, 5].

По данным Российских клинических рекомендаций, заболеваемость АБ среди людей в возрасте 15–17 лет составляет 21,1 случая на 100 тысяч человек и 22,8 случая среди людей старше 18 лет². Вместе с тем данные международных и российских эпидемиологических исследований не отражают истинного уровня распространенности АБ ввиду недостаточной диагностики и регистрации новых случаев заболевания.

На сегодняшний день полностью секвенированы и описаны более 220 типов ВПЧ, которые поражают разные локусы эпителиальных клеток³. Известно, что в соответствии с потенциалом к канцерогенезу ВПЧ подразделяют на высоко- и низкоонкогенные типы, при этом в 90% случаев АБ ассоциированы с ВПЧ низкого онкогенного риска, в частности с 6 или

11 типами (табл.) [6]. Следует отметить, что в 10% случаев АБ могут быть ассоциированы с ВПЧ высокого онкогенного риска⁴ [3, 7]. Важно отметить, что ВПЧ может поражать не только урогенитальный тракт, но и быть причиной развития заболеваний гортани, ротовой полости, конъюнктивы и других органов и систем организма (см. табл.).

В настоящее время среди исследователей сложилось единое мнение, что высокоонкогенным типам ВПЧ присущи свойства, которые не встречаются у ВПЧ низкого канцерогенного риска. Главным отличительным признаком в механизме развития канцерогенного потенциала разных типов ВПЧ считаются функциональные возможности онкобелков ВПЧ: Е5, Е6 и Е7. Известно, что высокоонкогенные типы ВПЧ экспрессируют поздние белки Е6 и Е7 с одного промоторного участка; низкоонкогенные типы ВПЧ экспрессируют эти же белки, но с разных участков промотора [2]. Поэтому определение роли вирусных белков в жизненном цикле ВПЧ представляет огромный научный интерес, который влияет на подходы к диагностике и лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Многие зарубежные исследователи сходятся во мнении, что период между инфицированием ВПЧ и развитием клинических проявлений ПВИ варьирует: в среднем 2,9 месяца у женщин и 11,0 месяцев у мужчин [5]. Среднее время между инфицированием ВПЧ и развитием АБ составляет 11–12 и 5–6 месяцев у мужчин и женщин соответственно⁵. Вместе с тем, по данным ряда авторов, инкубационный период АБ для обоих полов составляет около 6–10 месяцев (максимально — до 18 месяцев) [1, 8].

Пациенты предъявляют жалобы на наличие образований в области наружных половых органов и расценивают их как косметическую проблему, снижающую качество их жизни⁶ [9]. Наиболее частыми проявлениями АБ являются боль, зуд, неприятные ощущения в области вульвы и влагалища, снижение либидо, а также тревога и депрессия, психоэмоциональные переживания, боязнь инфицировать полового партнера. В ряде случаев пациентки не предъявляют жалоб, и выявление АБ представляется возможным при тщательном клиническом осмотре и кольпо-, вагино- и вульвоскопии.

Андреев Александр Олегович — клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: sasha.grash2010@yandex.ru

Малиновская Валентина Васильевна — д. б. н., профессор, руководитель лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. 123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18. E-mail: malinovskaya@gamaleya.org

Шувалов Александр Николаевич — к. м. н., младший научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. 123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи д. 18. eLIBRARY.RU SPIN: 5136-4432. E-mail: shuvalovan33@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 28.)

¹ Клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки». 2020. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Российская ассоциация колопроктологов. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1

² Там же.

³ Там же.

⁴ Там же.

⁵ Там же.

⁶ Там же.

Клинические проявления заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека
Clinical manifestations of diseases associated with human papilloma virus

Клинические проявления заболевания / Clinical manifestations	Наиболее часто ассоциированные типы вируса папилломы человека / Most common associated human papilloma virus types
<i>Патологические изменения кожи / Abnormal skin changes</i>	
Простая бородавка / Common wart	2, 4, 57
Плоская бородавка / Flat wart	3, 10 (26–29, 41)
Подошвенная бородавка / Plantar wart	1, 2, 4
Бородавчатая эпидермодисплазия / Epidermodysplasia verruciformis	3, 5, 8, 9, 10, 14, 17, 20–25
<i>Патологические изменения на слизистых оболочках / Abnormal mucosa changes</i>	
Аногенитальные бородавки / Anogenital warts	6, 11 (40, 42–44, 54, 61, 72, 81, 89)
Предраковые и злокачественные аногенитальные поражения / Anogenital precancer and cancer	18, 16, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Патологические изменения ротовой полости / Abnormal oral cavity changes	2, 6, 7, 11, 16, 18, 32, 57, 6, 11
Папиллома ротовой полости / Oral papilloma	13, 32
Очаговая гиперплазия / Focal hyperplasia	16 (18)
<i>Рак ротоглотки / Oropharyngeal cancer</i>	
Патологические изменения гортани / Abnormal larynx changes	6, 11
Патологические изменения конъюнктивы / Abnormal conjunctiva changes	11

На сегодняшний день отсутствует общепринятая унифицированная классификация АБ. Выделяют различные клинические формы заболеваний, ассоциированных с ПВИ, которые проявляются на коже и слизистых оболочках: остроконечные кондиломы, бородавки в виде папул, поражения в виде пятен, бовеноидный папулез и болезнь Боуэна, гигантская кондилома Бушке-Левенштейна [4]. По данным ряда авторов, наиболее распространенными считаются поверхностные папулезные очаговые поражения, которые могут быть плоскими или на широком основании («на ножке»), одиночными или множественными. Следует отметить, что нередко множественные АБ сливаются и образуют крупные бляшки, диагностируемые чаще при иммунодефицитных состояниях или при отсутствии правильного лечения. Гигантские кондиломы чаще характеризуются доброкачественным характером течения. Вместе с тем клиницист должен обладать онкологической настороженностью ввиду потенциально возможной злокачественной трансформации.

Как правило, клинический диагноз АБ не вызывает сомнений и не требует гистологического подтверждения [10]. Если поставить диагноз на основании визуального осмотра затруднительно, то при наличии пигментированных образований, некротических изменений в области вульвы, рецидивирующего течения АБ и отсутствия эффекта терапии целесообразно провести прицельную биопсию измененного участка с дальнейшим гистологическим исследованием полученного материала⁷ [5]. При обнаружении гигантских кондилом Бушке-Левенштейна биопсия является обязательной для исключения инвазивного процесса [11, 12]. Так, исследование Р. Kumar и соавт. 2017 года продемонстрировало, что клиническая картина АБ в ряде случаев симули-

рует злокачественный процесс по внешним признакам [13]. Вместе с тем результаты данного исследования не показали статистически значимых различий между частотой возникновения диспластических изменений вульвы и повышением уровня экспрессии маркера клеточной пролиферации p53 у пациентов с АБ [13].

В Российской Федерации диагностика АБ основывается на двух методах: визуальной оценке аногенитальной области при расширенной вульво-, вагино-, аноскопии и ВПЧ-тестировании методом ПЦР⁸. Данный молекулярно-генетический способ верификации ВПЧ является наиболее чувствительным и специфичным, что позволяет определить не только тип вируса, но и степень вирусной нагрузки, а также диагностировать и прогнозировать течение заболевания. В клинической практике широко используется ВПЧ-тестирование — Квант-21. Данная тест-система оценивает количество ДНК-копий ВПЧ на 10⁵ эпителиоцитов и является маркером персистирующей ВПЧ-инфекции при уровне ДНК-копий вируса от 10³ до 10⁵. Следует отметить, что 10⁵ ДНК-копий вируса и более может трактоваться как высокий риск прогрессии заболевания [14, 44].

Нередко АБ сочетаются с другими инфекционными заболеваниями урогенитального тракта. В этих ситуациях целесообразно применять дополнительные методы обследования с включением:

- микробиологического исследования содержимого влагалища и цервикального канала;
- бактериологического исследования микрофлоры влагалища;
- обследования на инфекции, передающиеся половым путем [15].

⁷ Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention. 2019. URL: <https://www.cdc.gov/nchstp/default.htm>

⁸ Клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки». 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1

Следует отметить, что в ряде случаев целесообразна аноскопия при локализации АБ в области ануса [5].

Исследования ряда авторов показали, что у каждой третьей пациентки АБ сочетаются с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) [3, 16]. Так, в исследовании M. Blomberg и соавт. 2019 года показано, что у женщин с АБ риск развития CIN2+ статистически значимо выше, чем у женщин без АБ (Отношение рисков: 2,43; 95%-ный ДИ: 2,30–2,56). Из 918609 женщин, включенных в исследование, у 32218 (3,5%) были диагностированы АБ. Анализ полученных результатов свидетельствует, что CIN2+ обнаруживался в 3 раза чаще у пациенток с АБ, чем у женщин без них, что составило 926 и 358 случаев на 100 тысяч человек соответственно. В исследовании также было показано, что более высокий риск развития CIN наблюдался у пациенток с резистентностью к лечению АБ (Отношение рисков: 1,20; 95%-ный ДИ: 1,01–1,43). При этом среди пациенток с АБ в 20% случаев диагноз CIN2+ был поставлен в течение первого года наблюдения, в 14% — через 1–2 года, в 13% — через 2–3 года, в 12% — через 3–4 года и в 40% случаев — более чем через 4 года после постановки диагноза АБ [18]. Авторы приходят к выводу, что необходимо тщательно наблюдать группу пациентов с выявленными АБ не менее 4 лет.

Результаты вышеупомянутого датского исследования основываются на более ранних работах, D.L.M. Monteiro и соавт. 2013 года и L. Тао и соавт. 2014 года, которые продемонстрировали, что у женщин с АБ в 4 раза выше риск развития CIN в течение первых 2 лет после постановки диагноза АБ [18, 19]. Крупномасштабное клиническое исследование, проведенное на базе Пекинского университета, также подтвердило, что АБ являются серьезным фактором риска развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений тяжелой степени (CIN2+) [19, 20]. Особую трудность представляет ведение пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL), которые включают в себя сочетанные субклинические формы ПВИ, АБ и CIN I. Необходимость их деструктивного лечения дискуссионна, так как без полного гистологического исследования всего аномального эпителия невозможно исключить поражение более тяжелой степени [21]. Исходя из всего вышеизложенного, тщательный динамический контроль состояния шейки матки, включая жидкостную цитологию, ВПЧ-тестирование и расширенную кольпоскопию, необходимо проводить всем пациенткам с АБ⁹.

За последние несколько лет парадигма лечения АБ претерпела ряд изменений. Главной целью современного подхода к терапии АБ является не только устранение клинических проявлений заболевания, но и профилактика рецидивов АБ. Оптимального лечения АБ до сих пор не существует. Выбор терапии АБ должен базироваться на данных доказательной медицины. Эффективное лечение зависит от понимания основного процесса заболевания и возможных вариантов терапии в каждом конкретном случае [22, 23]. По данным Американских рекомендаций 2019 года, выбор оптимального лечения зависит от локализации, размеров и данных морфологического исследования АБ¹⁰. В клинической практике наиболее широко применяют физические методы деструкции АБ, к которым относятся электрокоагуляция, криодеструкция,

лазерное и радиохирургическое лечение. Хирургический метод терапии АБ является наиболее эффективным, однако частота рецидивов после хирургического лечения составляет около 20–30% [5, 10, 24]. Кроме того, деструктивные методы лечения АБ воздействуют только на участок эпителия, где есть клиническая манифестация ПВИ, а окружающие этот участок ткани продолжают оставаться резервуаром ВПЧ в латентном или субклиническом состоянии, что, в свою очередь, приводит к развитию рецидива АБ [25].

Методы диагностики и лечения АБ были унифицированы в международных клинических рекомендациях 2019 года, разработанных группой экспертов [10]. Консервативные методы как один из возможных вариантов терапии АБ включают цитотоксические (5-фторурацил или подофиллин) и иммуномодулирующие препараты, а также концентрированные соли и кислоты (уксусную и азотную). Эти препараты применяют длительно и многократно, что вызывает местные воспалительные реакции: эритему, эрозии и даже язвенные дефекты слизистой вульвы и перианальной области. Эти побочные реакции могут стать серьезным основанием для того, чтобы ограничить использование некоторых терапевтических средств. Американское общество косметологов и дерматовенерологов рекомендует оценивать эффективность лечения АБ по основным критериям: регресс и частота рецидивов АБ¹¹. В этой связи выбор метода терапии должен основываться на данных анамнеза, клинической картины заболевания и данных лабораторных методов обследования. Необходима дальнейшая оценка методов лечения, учитывая ограниченную эффективность большинства методов и частоту возникновения рецидивов АБ. Ни один из известных методов лечения АБ не обеспечивает предсказуемое, полноценное удаление АБ с низким процентом рецидивов [26].

Известно, что оптимальным методом лечения АБ является комбинированная терапия, основанная на сочетании деструкции видимых поражений и активаторов противовирусного иммунитета (интерферонов, ИФН), поскольку они обладают высокой эффективностью и снижают частоту возникновения рецидивов [27]. Так, по данным М.А. Гомберга и соавт. 2008 года, иммуномодулирующие препараты могут быть рекомендованы при рецидивирующем течении АБ, в случаях локализации процесса, вызванного ВПЧ как высокого, так и низкоонкогенного риска [27].

Сочетанное использование деструктивных методов лечения АБ и препаратов с иммуномодулирующим действием позволяет повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов заболевания. Так, по данным Европейских клинических рекомендаций и систематических обзоров, использование ИФН в сочетании с хирургическими методами лечения АБ приводит к снижению рецидивов заболевания [28]. В систематическом обзоре М.Е. Muse и соавт. 2020 года сравнительный анализ эффективности и безопасности лечения АБ показал, что цитотоксические и иммуномодулирующие местные препараты имели равную или более высокую эффективность (66–94%) по сравнению с хирургическими методами лечения и концентрированными солями и кислотами [29].

Иммунный статус пациента имеет решающее значение при развитии АБ. Следует отметить, что, по данным литературы, самоизлечение при АБ наблюдается в 40–60% случаев

⁹ Клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки». 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1

¹⁰ Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. 2019. URL: <https://www.cdc.gov/nchhstp/default.htm>

¹¹ Там же.

в течение 9–12 месяцев благодаря механизмам врожденного иммунного ответа [30]. В крупномасштабном систематическом обзоре M. Costa-Silva и соавт. 2017 года показано, что целесообразно проводить терапию АБ в течение первых 2-х лет при отсутствии регресса заболевания [6]. Однако данные выводы не распространяются на группы пациентов с ослабленным иммунитетом и иммунодефицитными состояниями [31].

Взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитета является важным фактором иммунной защиты. В свою очередь, врожденный иммунитет не имеет специфической памяти, но активирует необходимый иммунный ответ со стороны цитотоксических клеток [32]. Таким образом, при повреждении клетки вирусом включается механизм врожденного иммунного ответа и активируются сенсорные механизмы (Toll-подобные рецепторы и цитозольные рецепторы), вызывающие воспалительный ответ [33]. ВПЧ влияет на межклеточное взаимодействие и, как следствие, приводит к изменению синтеза регуляторных белков иммунной системы — цитокинов [32]. В свою очередь, вышеописанное изменение нарушает врожденную иммунную защиту и дезактивирует клетки местной паренхимы и фагоцитов, которые синтезируют цитокины и другие протективные элементы, привлекающие еще больше клеток-эффекторов к месту воспаления. В этой связи формируется порочный круг нарушения регуляторных механизмов, что приводит к дезадаптации иммунного ответа [34].

В настоящее время проведены многочисленные исследования с целью изучения местных и системных ИФН для лечения АБ [35–37]. По данным Европейских клинических рекомендаций, системный ИФН не продемонстрировал значительного клинического эффекта по сравнению с его локальным использованием в лечении АБ [5]. Проведенный метаанализ эффективности локального ИФН показал более высокий процент достижения клинического эффекта по сравнению с группой плацебо. В систематическом обзоре J. Yang и соавт. 2018 года было выдвинуто предположение, что иммуномодулирующую терапию препаратами ИФН следует рассматривать в качестве основного метода комплексной терапии в случае неэффективности других методов лечения [31]. По данным мировой и отечественной литературы, иммуномодулирующая терапия является эффективным методом лечения и может применяться в качестве моно- и комбинированной терапии АБ [38]. Следует дифференцированно подходить к тактике ведения пациентов с АБ в зависимости от количества выявленных АБ: пациенткам с 1–5 бородавками рекомендовано первоначальное применение хирургических методов с последующей иммунотерапией. Вместе с тем пациенткам с 5 и более АБ рекомендована иммунотерапия в течение первых двух месяцев с последующим хирургическим воздействием и повторным двухмесячным курсом иммуномодуляторов [10].

В последние годы в России появилось целое поколение иммуномодуляторов, способных оказывать воздействие на иммунную систему¹². Известно, что широко используемые для лечения различных гинекологических заболеваний три типа человеческого ИФН обладают иммуностимулирующими, противовирусными и антипролиферативными свойствами¹³ [17, 23, 39].

В организме человека ИФН — это эндогенные цитокины, продуцируемые Т-клетками, фибробластами и другими клетками в ответ на вирусную инфекцию и прочие биологические агенты. В многочисленных публикациях описано, что ИФН

связывается со специфическими рецепторами на клеточных мембранах и индуцирует активацию ферментов, подавление пролиферации клеток, ингибирование вирусной репликации, усиление фагоцитарной активности макрофагов и цитотоксической активности Т-лимфоцитов. Таким образом, активированные CD8+ Т-лимфоциты и NK-клетки усиливают дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию ими антител, активируя моноцитарно-макрофагальную систему и фагоцитоз, что увеличивает вероятность распознавания вирусных частиц клетками иммунной системы [40].

Одним из отечественных препаратов, зарегистрированных и широко используемых в клинической практике для лечения АБ, является препарат ВИФЕРОН®, содержащий рекомбинантный ИФН альфа-2b и активные компоненты — витамины С и Е. Входящие в состав препарата высокоактивные антиоксиданты — аскорбиновая кислота и альфа токоферола ацетат — обладают мембраностабилизирующим эффектом и оказывают потенцирующее действие на выработку собственного ИФН и таким образом усиливают выработку ИФН в 10–14 раз, что приводит к более выраженному клиническому эффекту и предотвращает развитие рецидивов заболевания. Препарат подавляет репликацию ДНК- и РНК-содержащих вирусов, усиливает иммуностимулирующий эффект на клеточное и гуморальное звено иммунитета, что крайне важно в регуляции воспаления в очаге поражения. Согласно официальной инструкции, препарат имеет широкий спектр показаний к применению и может быть использован для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний [41].

В качестве комплексной терапии при лечении АБ этот препарат используют в виде ректальных суппозиторий в дозе 500000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней, соблюдая интервал в 12 часов, а также в виде геля, который наносят на локальные участки кожи и слизистые оболочки наружных половых органов 2 раза в сутки в течение 30 дней. Ректальное введение рекомбинантного ИФН альфа-2b обеспечивает наибольшую концентрацию и увеличивает время нахождения ИФН альфа-2b в крови по сравнению с парентеральным введением. В то же время препарат ВИФЕРОН® в форме геля формирует защитную пленку на поверхности пораженных участков и минимизирует рецидивы инфицирования базального слоя эпидермиса, блокирует повторную сборку вируса в поверхностных слоях кожи, а также стимулирует местный иммунитет [41].

Авторы статьи имеют собственный опыт применения препарата ВИФЕРОН® в лечении АБ. В исследование были включены 30 пациенток с выявленными АБ в возрасте 18–45 лет (средний возраст женщин составил $28,8 \pm 5,8$ года), обратившихся на консультативный прием в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Всем пациенткам провели комплексное клиничко-лабораторное обследование: визуальный осмотр, ВПЧ-тестирование (ПЦР тест Квант-21), микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, расширенную кольпо-, вульвоскопию, жидкостную цитологию, гистологическое исследование и выскабливание цервикального канала (по показаниям).

По результатам визуального осмотра и кольпо- и вульвоскопического исследований, наиболее частой клинической формой АБ были единичные и множественные остроконечные кондиломы в области вульвы и преддверия влагалища,

¹² Клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки». 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1

¹³ Там же.

и в 3 случаях АБ были распространены в перианальной области. У одной пациентки была выявлена гигантская кондиома Бушке-Левенштейна в области вульвы и наружных половых органов. Признаки цервицита и вульвовагинита выявлены у 12 (40%) пациенток, что подтверждалось данными микроскопического исследования: у 5 (16,6%) пациенток — вульвовагинальный кандидоз, у 4 (13,3%) пациенток — бактериальный вагиноз, у 3 (10%) пациенток — сочетание обоих заболеваний.

ВПЧ-тестирование выявило низкоонкогенные типы ВПЧ в большинстве наблюдений: 6 тип встречался у 19 (63,3%) женщин, 11 тип — у 4 (13,3%), 16 тип — у 3 (10%), 51 и 33 типы — у 2 (6,6%), 15, 58 и 31 типы — у 2 (6,6%) пациенток. АБ сочетались с CIN шейки матки в 7 (23,3%) случаях: у 4 (57,1%) пациенток цитологическое заключение соответствовало CIN 1; у 2 (28,6%) — CIN 2 и у 1 (14,3%) — CIN 3. С учетом результатов исследований всем пациенткам была рекомендована комплексная терапия АБ:

ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, 3000000 МЕ, 1 раз в сутки в течение 30 дней (курсовая доза — 90000000 МЕ) в сочетании с гелем Виферон® 36 000 МЕ/г для наружного и местного применения на область вульвы и перианальную область на очаги поражения по 2 грамма 2 раза в сутки в течение 30 дней.

На фоне лечения при контрольном осмотре через месяц у 63,3% пациенток наблюдался полный клинический эффект (отсутствие остроконечных кондилом), в 36,6% случаев — частичный клинический эффект (остроконечные кондиломы уменьшились в размерах). У пациентки с гигантской кондиломой Бушке-Левенштейна на фоне лечения препаратом ВИФЕРОН® отмечалось уменьшение образования, что позволило уменьшить объем хирургического вмешательства.

На втором этапе пациенткам, у которых наблюдался частичный клинический эффект на фоне лечения препаратом ВИФЕРОН®, было проведено деструктивное лечение с применением СО-2 лазера, с последующим применением препарата ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиториях в дозе 1000000 МЕ 1 раз в сутки в течение 30 дней (курсовая доза — 30000000 МЕ) в сочетании с гелем Виферон® 36 000 МЕ/г для наружного и местного применения 2 раза в сутки.

Пациенткам с CIN 2 и CIN 3 было проведено хирургическое лечение патологии шейки матки согласно алгоритму ведения действующих клинических рекомендаций РФ, затем был назначен ВИФЕРОН®, который пациентки применяли в течение 30 дней. Последовавший динамический контроль через 6 месяцев не выявил рецидивов АБ ни в одном случае. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата ВИФЕРОН® в виде ректальных суппозиториях и геля для наружного и местного применения в лечении АБ различных клинических форм.

Следует отметить, что применение многих иммуномодулирующих препаратов и деструктивных методов лечения АБ во время беременности крайне ограничено. Доказано, что беременность является фактором риска развития ПВИ и способствует репликации и персистенции ВПЧ [42]. Основная задача терапии во время беременности — подавить распространение и прогрессирование ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища [6]. Рекомбинантный

ИФН альфа-2b входит в список жизненно важных лекарственных средств, разрешен к применению детям с первых дней жизни и беременным с 14 недели гестации [6].

Так, в исследовании Н.В. Зароченцевой и соавт. 2017 года наблюдали 65 девочек и девушек в возрасте от 4 до 17 лет с АБ наружных половых органов и влагалища. В исследовании применяли ВИФЕРОН® в сочетании с радиоволновой хирургией и химической деструкцией раствором «Солковагин».

Препарат ВИФЕРОН® назначали в форме ректальных суппозиториях по 500000 МЕ два раза в сутки в течение 10 дней в сочетании с гелем ВИФЕРОН® для пораженных участков наружных половых органов два раза в сутки в течение минимум 30 дней. На фоне лечения полное исчезновение клинических проявлений АБ наблюдалось у 44,6% пациенток, при этом рецидивов АБ выявлено не было. Таким образом, сочетание данных подходов к терапии АБ продемонстрировало положительный клинический результат и отсутствие рецидивов заболевания [7].

В ряде исследований показан благоприятный исход беременности, родов и раннего неонатального периода у беременных с АБ. Им назначали комбинированную терапию, в составе которой был ИФН альфа-2b (ВИФЕРОН®) в виде геля и суппозиториях, начиная с 14 недели беременности, с повторными курсами на 22–24 и 32–34 неделях. Исследователи отмечали статистически значимое улучшение состояния местного иммунитета у беременных с АБ, ассоциированными с ВПЧ высокоонкогенного риска, у которых содержание sIgA повышалось в 4 раза, а уровень ФНО-α снижался в 3 раза [12].

Таким образом, на фоне терапии ИФН альфа-2b уменьшилось количество гестационных осложнений с 32% до 15% (внутриутробное инфицирование, фетоплацентарная недостаточность, гнойно-септические осложнения). Полученные данные свидетельствуют о высоком терапевтическом и иммуномодулирующем эффектах препарата ВИФЕРОН® у беременных с ПВИ, особенно при использовании комбинированной схемы. У пациенток статистически значимо улучшался локальный иммунитет, что способствовало снижению выраженности клинических проявлений ПВИ [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АБ продолжают занимать лидирующую позицию среди ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Несмотря на доброкачественное течение, данная патология требует комплексного персонализированного подхода и онконастороженности со стороны клинициста, особенно при длительно протекающем и рецидивирующем процессах. Среди основных методов лечения АБ иммуномодулирующая терапия занимает лидирующую позицию, статистически значимо снижая персистенцию и риски развития рецидивов заболевания.

Многочисленные исследования доказали высокую клиническую эффективность и безопасность отечественного препарата ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиториях и геля для наружного и местного применения, который активно используют в различных областях медицины, в том числе в акушерстве и гинекологии. В настоящее время консервативная тактика в сочетании с другими хирургическими и нехирургическими методами является основополагающей для лечения пациентов с АБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Park I.U., Introcaso C., Dunne E.F. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 61(Suppl. 8): S849–55. DOI: 10.1093/cid/civ813
- Doorbar J., Egawa N., Griffin H. et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev. Med. Virol.* 2015; 25(Suppl. 1): 2–23. DOI: 10.1002/rmv.1822
- Delmonte S., Benardon S., Cariti C. et al. Anogenital warts treatment options: a practical approach. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2020; 155(3): 261–8. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.06125-4
- Kombe Kombe A.J., Li B., Zahid A. et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front. Public Health.* 2021; 8: 552028. DOI: 10.3389/fpubh.2020.552028
- Gilson R., Nugent D., Werner R.N. et al. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34(8): 1644–53. DOI: 10.1111/jdv.16522
- Costa-Silva M., Fernandes I., Rodrigues A.G. et al. Anogenital warts in pediatric population. *An. Bras. Dermatol.* 2017; 92(5): 675–81. DOI: 10.1590/abd1806-4841.201756411
- Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Самсыгина Г.А. и др. Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания. *Лечащий врач.* 2017; 4: 56. [Zatochentseva N.V., Belaya Yu.M., Samsygina G.A. et al. Papilloma viral infection and HPV-associated diseases. *Lechaschi Vrach.* 2017; 4: 56. (in Russian)]
- Steben M., Garland S.M. Genital warts. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2014; 28(7): 1063–73. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.002
- Pennycook K.B., McCready T.A. Condyloma Acuminata. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2021
- O'Mahony C., Gomberg M., Skerlev M. et al. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33(6): 1006–19. DOI: 10.1111/jdv.15570
- Combaud V., Verhaeghe C., El Hachem H. et al. Giant condyloma acuminatum of the vulva: Successful management with imiquimod. *JAAD Case Rep.* 2018; 4(7): 692–4. DOI: 10.1016/j.jdc.2018.04.007
- Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Малиновская В.В. Современные возможности лечения аногенитальных кондилом у девочек и девушек. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2017; 2: 37–42 [Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M., Malinovskaya V.V. Modern possibilities of anogenital condylomas treatment in girls and adolescents. *Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training.* 2017; 2: 37–42 (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2017-00029
- Kumar P., Bhari N., Gupta V. et al. Atypical morphology of anogenital warts is not a marker of atypical histology or of infection to the high-risk human papillomavirus genotypes. *Int. J. Dermatol.* 2017; 56(10): 1017–21. DOI: 10.1111/ijd.13711
- Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Куведва Д.А. и др. Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции в зависимости от количественных показателей вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014; 90(3): 95–104. [Rakhmatulina M.R., Bolshenko N.V., Kuevda D.A. et al. Particular features of the clinical course of the papilloma viral infection depending on quantitative indices of human papilloma viruses of a high carcinogenic risk. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2014; 90(3): 95–104. (In Russian)]. DOI: 10.25208/0042-4609-2014-90-3-95-104
- Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm. Rep.* 2015; 64(RR-03): 1–137
- Ljubojevic S., Skerlev M. HPV-associated diseases. *Clin. Dermatol.* 32(2): 227–34. DOI: 10.1016/j.clinidematol.2013.08.007
- Blomberg M., Dehlendorf C., Kjaer S.K. Risk of CIN2+ following a diagnosis of genital warts: a nationwide cohort study. *Sex. Transm. Infect.* 2019; 95(8): 614–8. DOI: 10.1136/sextrans-2019-054008
- Monteiro D.L.M., Sodr e D.C.B., Russomano F.B. et al. Incidence of genital warts in adolescents and their association with cervical intraepithelial lesions. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 168(1): 80–2. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.032
- Tao L., Han L., Li X. et al. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing. *BMC Public Health.* 2014; 14: 1185. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1185
- Роговская С.И., Короленкова Л.И. Вирус папилломы человека и цервикальная интраэпителиальная неоплазия: лечить или не лечить? *Женское здоровье и репродукция: сетевое издание.* 2019; 11(42)–12(43). [Rogovskaya S.I., Korolenkova L.I. Human papilloma virus and cervical intraepithelial neoplasia: to treat or not to treat? *Women`s Health and Reproduction.* 2019; 11(42)–12(43). (in Russian)]
- Moscicki A.-B., Flowers L., Huchko M.J. et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J. Low. Genit. Tract Dis.* 2019; 23(2): 87–101. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000468
- Wiley D.J., Douglas J., Beutner K. et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35(Suppl. 2): S210–24. DOI: 10.1086/342109
- Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Байрамова Г.Р. и др.; Прилепская В.Н., ред. *Заболевания шейки матки и генитальные инфекции.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016: раздел 11, с. 3. [Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Bayramova G.R. et al., ed. *Cervix diseases and genital infections.* М.: GEOTAR-Media; 2016: chapter 11, p. 3. (in Russian)]
- Роговская С.И., Липова Е.В., ред. *Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство журнала StatusPraesens; 2016: 236–7. [Rogovskaya S.I., Lipova E.V., ed. *Cervix, vagina and vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a practical guide.* 2-nd issue, with amendments and modifications. М.: StatusPraesens; 2016: 236–7. (in Russian)]
- Werner R.N., Westfchel L., Dressler C. et al. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. *Sex. Transm. Infect.* 2017; 93(8): 543–50. DOI: 10.1136/sextrans-2016-053035
- Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Остроконечные кондиломы: современные возможности терапии и проблема compliance пациентов. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019; 2(2): 96–101. [Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Pointed warts: current treatment modalities and treatment compliance. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019; 2(2): 96–101. (In Russian)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-96-101
- Гомберг М.А., Соловьев А.М., Чернова Н.И. Методы лечения аногенитальных бородавок. *Медицинский совет.* 2008; 11–12: 54–61. [Homberg M.A., Soloviev A.M., Chernova N.I. Therapies of anogenital warts. *Medical Council.* 2008; 11–12: 54–61. (in Russian)]
- Lacey C.J.N., Woodhall S.C., Wikstrom A. et al. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27(3): e263–70. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04493.x
- Muse M.E., Stiff K.M., Glines K.R. et al. A review of intralesional wart therapy. *Dermatol. Online J.* 2020; 26(3). DOI: 10.5070/D3263048027
- Lopaschuk C.C. New approach to managing genital warts. *Can. Fam. Physician.* 2013; 59(7): 731–6
- Yang J., Pu Y.-G., Zeng Z.-M. et al. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9: 156. DOI: 10.1186/1471-2334-9-156
- Полеатаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: МИКЛОШ; 2010. 220 с. [Poletaev A.B. Physiological immunology (natural autoantibodies and challenges of nanomedicine). М.: MIKLOS; 2010. 220 p. (in Russian)]
- Рахматулина М.Р., Семененко А.В. Сравнительный анализ методов диагностики и терапии клинических проявлений

- папилломавирусной инфекции. Журнал «Вестник дерматологии и венерологии». 2015; 91(1): 46–53. [Rakhmatulina M.R., Semenenko A.V. Comparison of methods for diagnostics and treatment of clinical manifestations of the papilloma viral infection. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015; 91(1): 46–53. (In Russian)]. DOI: 10.25208/0042-4609-2015-91-1-46-53
34. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология: учебник для студентов медицинских вузов и университетов. М: Медицина; 2010. 3-е изд. 752 с. [Khaitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. Norm and pathology: a textbook for medical students. M: Medicine; 2010. 3-rd issue. 752 p. (in Russian)]
35. Higgins J.P.T., Altman D.G., Gøtzsche P.C. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011; 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
36. Guyatt G., Oxman A.D., Sultan S. et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 2013; 66(2): 151–7. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.006
37. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence — inconsistency. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64(12): 1294–302. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017
38. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Арсланян К.Н. и др. Заболевания нижних отделов гениталий, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: радикальное лечение или иммунотерапия? Журнал «Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение». 2017; 4(18): 13–19. [Bairatova G.R., Baranov I.I., Arslanyan K.N. Human papillomavirus-related diseases of lower genital tract: curative treatment or immunotherapy? *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2017; 4(18): 13–19. (In Russian)]
39. Westfeghtel L., Werner R.N., Dressler C. et al. Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon: a systematic review and meta-analysis. *Sexual. Trans. Infect.* 2017; 94(1): 21–9. DOI: 10.1136/sextrans-2017-053150
40. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Роговская С.И. и др. Применение интерферона-α в форме суппозиториев для лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии низкой степени. Эффективная фармакотерапия. 2009; 14: 14–21. [Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I. et al. Use of interferon-α suppositories for the management of HPV-associated low-risk cervical intraepithelial neoplasia. *Effective Pharmacotherapy*. 2009; 14: 14–21. (in Russian)]
41. Araújo M.G., Magalhães G.M., Garcia L.C. et al. Update on human papillomavirus — Part II: complementary diagnosis, treatment and prophylaxis. *An. Bras. Dermatol.* 2021; 96(2): 125–38. DOI: 10.1016/j.abd.2020.11.005
42. Зароченцева Н.В., Малиновская В.В., Торшина З.В. Особенности иммунокорригирующей терапии у беременных с папилломавирусной инфекцией. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14(3): 57–63 [Zarochentseva N.V., Malinovskaja V.V., Torshina Z.V. Specific features of immunomodulatory therapy in pregnant women with papillomavirus infection. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014; 14(3): 57–63 (in Russian)]
43. Зароченцева Н.В., Ефанов А.А., Бочарова И.И. и др. Клиническое наблюдение: беременность, инфекция вирусом папилломы человека и гигантские кондиломы Бушке-Левенштейна. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17(4): 62–67. [Zarochentseva N.V., Efanov A.A., Bocharova I.I. Pregnancy, human papillomavirus infection and giant condylomas of Buschke-Löwenstein: A clinical case. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017; 17(4): 62–67. (In Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush201717462-67
44. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Асатурова А.В. и др. Современные представления о предикторах и методах профилактики рецидивов цервикальной интраэпителиальной неоплазии после петлевой электроэксцизии. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 81–8. [Prilepskaya V.N., Bairatova G.R., Asaturova A.V. et al. Current understanding of predictors and methods for preventing recurrent cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *Obstetrics and gynecology*. 2020; 12: 81–8. (In Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.12.81-88 ■

Поступила / Received: 05.08.2021

Принята к публикации / Accepted: 20.08.2021