

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
федеральное государственное бюджетное учреждение  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

*На правах рукописи*

**ГАСАНОВА**

**Гюльнар Фазиль кызы**

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ОСТРОКОНЕЧНЫХ КОНДИЛОМ НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ  
ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН**

**14.01.01 – акушерство и гинекология**

**Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор,  
Аполихина И.А.**

**Москва – 2019**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ОСТРОКОНЕЧНЫЕ КОНДИЛОМЫ НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы).....	13
1.1. Общая характеристика пациентов и частота встречаемости ВПЧ.....	13
1.2. Диагностика остроконечных кондилом вульвы.....	15
1.3. Лабораторные методы диагностики остроконечных кондилом .....	17
1.4. Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи.....	18
1.5. Методы лечения остроконечных кондилом вульвы.....	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1. Материал исследования.....	29
2.2. Методы исследования.....	35
2.2.1. Общеклиническое исследование.....	35
2.2.2. Специальные методы исследования.....	36
2.2.3. Проведение хирургической деструкции остроконечных кондилом.....	41
2.2.4. Методы статистической обработки.....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	43
3.1. Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых женщин.....	43
3.2. Результаты ВПЧ-типирования .....	53
3.3. Результаты расширенной кольпоскопии/вульвоскопии.....	57
3.4. Результаты ВЧ УЗИ кожи слизистых вульвы.....	63
3.5. Результаты морфологического исследования материалов тканей остроконечных кондилом у пациенток 1 группы.....	68
3.6. Результаты хирургического иссечения остроконечных кондилом инструментом для биопсии кожи Dermo Punch.....	69
3.7. Результаты комбинированной противорецидивной терапии остроконечных кондилом вульвы.....	73
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	78

ВЫВОДЫ.....	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из наиболее распространенных инфекций органов репродуктивной системы и причиной ряда заболеваний у женщин, включая предраковые поражения, которые могут трансформироваться в рак [1]. Проблема диагностики и лечения папилломавирусной инфекции (ПВИ) стала особенно актуальной после присуждения Нобелевской премии по медицине Harald Zur Hausen (Германия, 2008) за доказательство взаимосвязи рака шейки матки (РШМ) и ВПЧ [2]. Распространенность ВПЧ варьирует в различных географических зонах, достигая максимальной частоты 35,4% в странах Карибского региона. Наименьшая инфицированность ВПЧ зарегистрирована в странах Западной Азии [3]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ежегодно отмечается около 6 млн. случаев инфицирования ВПЧ [109].

Наиболее часто диагностируемыми формами ПВИ являются экзофитные и эндофитные кондиломы на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки, перианальной области. В Древней Греции были известны под названием «фиги», из-за внезапного появления и исчезновения ассоциировались с магией [4, 137]. В РФ официальная регистрация ВПЧ в виде манифестных проявлений – остроконечных кондилом – в соответствии с приказом Минздрава РФ №286 от 07.12.1993 г. начата с 1993 г [5, 199]. Для регистрации используется учетная форма N 089/у-кв «Извещение о больном с вновь установленным диагнозом: сифилиса, гонококковой инфекции, хламидийных инфекций, трихомоноза, аногенитальной герпетической вирусной инфекции, аногенитальных (венерических) бородавок, микоза, чесотки». За период 2004-2014 гг. в общей структуре ИППП заболеваемость остроконечными кондиломами увеличилась с 6 до 11% [6].

Впервые ВПЧ был выделен в 1933 г. из биологического материала кролика, и в последующем стал первой экспериментальной моделью вирусного канцерогенеза [2,7]. ВПЧ относится к роду папилломавирусов (Papillomavirus) и к семейству папававирусов (Papovaviridae), к группе вирусов с двухцепочечной ДНК. Вирусы папилломы человека высоко тканеспецифичны, поражают клетки эпителия кожи и слизистых оболочек. Идентифицировано и описано 190 типов ВПЧ, которые классифицируются на группы высокого и низкого онкогенного риска в соответствии с их потенциалом индуцировать рак [8, 9, 200].

Одним из клинических форм ПВИ слизистых оболочек и кожи являются остроконечные кондиломы, причиной возникновения которых чаще являются низкоонкогенные типы ВПЧ, при этом до 90% всех случаев заболевания у женщин вызывается 6 и 11 типами ВПЧ [11, 3, 200, 201]. Среднее время между инфицированием ВПЧ и развитием остроконечных кондилом у женщин составляет 5-6 месяцев [7, 8, 9].

Общепринятой классификации остроконечных кондилом не существует. Выделяют: латентную, субклиническую и клиническую формы ПВИ. Латентная форма ПВИ не диагностируется ни кольпоскопически, ни цитологически. Диагноз ставится на основании выявления ДНК вируса с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР), Hybrid Capture (гибридизация в растворе). Субклиническая форма ПВИ не сопровождается клиническими симптомами, может диагностироваться при кольпоскопии и цитологическом исследовании [10].

Остроконечные кондиломы представляют собой пальцеобразные выпячивания на поверхности кожных покровов и слизистых оболочек, имеющие типичный «пестрый» и/или петлеобразный рисунок и локализующиеся в области наружного отверстия мочеиспускательного канала, малых половых губ, входа во влагалище, влагалища, шейки матки, паховой области, промежности и анальной области, чаще в местах мацерации [10, 200, 201].

## Степень разработанности темы исследования

Клинико-визуальный метод является одним из ведущих высокоинформативных и общедоступных методов в диагностике остроконечных кондилом. Клинические проявления определяются при гинекологическом осмотре или при вульво- и кольпоскопии. Для улучшения визуализации поражений проводится проба с 5% раствором уксусной кислоты, после обработки образования некоторое время сохраняют серовато-белую окраску, а сосудистый рисунок усиливается [2,12].

Кольпоскопия представляет собой доступный, информативный и недорогой метод диагностики заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки, существенно повышающий эффективность обследования женщин, рассматривается как наиболее чувствительный метод определения субклинической формы ПВИ, вместе с тем возможности кольпоскопии ограничены ложно-положительными (до 33%) и ложно-негативными результатами (62%) [13, 14]. Гистологический метод для диагностики субклинических и клинических проявлений ПВИ не применяется из-за инвазивности и технических сложностей, поэтому цитологическое и морфологическое исследования используются с целью исключения онкологической патологии [2, 13, 14].

Лечение остроконечных кондилом проводится в соответствии с локализацией, характером процесса, учетом сопутствующих заболеваний (наличие или отсутствие VIN, VAIN и CIN). Распространенные способы физической деструкции остроконечных кондилом сопровождаются коагуляцией и некрозом полученного в процессе удаления материала, что препятствует дальнейшему морфологическому исследованию. Однако, основной проблемой в лечении является высокая, до 30-40%, частота рецидивирования [15, 199, 202]. Таким образом, поиски лечебно-диагностических методов чрезвычайно перспективны и актуальны.

**Цель исследования:** Совершенствование неинвазивной диагностики, оптимизация лечения и противорецидивных мероприятий при остроконечных кондиломах наружных половых органов у женщин.

**Задачи исследования:**

1. Изучить выявляемость различных типов ВПЧ методом ПЦР-диагностики в материалах ткани (полученных при эксцизии остроконечных кондилом), соскобах с поверхности поражений и в мазках из цервикального канала, сравнить качественное и количественное наличие ВПЧ в материалах тканей, полученных при эксцизии остроконечных кондилом, соскобах с поверхности поражений и мазках из цервикального канала.
2. Оценить чувствительность и специфичность кольпо/вульвоскопии, ВЧ УЗИ и морфологического исследования в диагностике остроконечных кондилом наружных половых органов.
3. Оценить эффективность и переносимость противорецидивной терапии с помощью индол-3-карбинола и  $\alpha$ -интерферона для профилактики рецидивов остроконечных кондилом наружных половых органов после проведения деструктивной терапии.
4. Оценить эффективность метода хирургического иссечения остроконечных кондилом инструментом для биопсии кожи Dermo Punch.
5. Оптимизировать алгоритм ведения пациенток с остроконечными кондиломами наружных половых органов.

**Научная новизна исследования**

Проведен сравнительный анализ вирусной нагрузки ВПЧ в материалах, полученных при эксцизии остроконечных кондилом, соскобах с поверхности поражений и мазках из цервикального канала. Обосновано использование

ВЧ УЗИ в качестве метода неинвазивной диагностики остроконечных кондилом, выявлена совокупность патогномичных эхо-признаков: деформация наружного контура в виде волн или гребней, четко отграниченная от стромы наружная часть, снижение ультразвуковой плотности образования и снижение проведения ультразвукового сигнала в подлежащие ткани.

Оценена эффективность ВЧ УЗИ, вульвоскопии и морфологического исследования в диагностике остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин.

Обоснована целесообразность хирургического иссечения остроконечных кондилом с помощью инструмента для биопсии кожи Dermo Punch, позволяющего удалить поражения на всю глубину кожи без формирования дефекта тканей и при этом получить достаточный по количеству и качеству материал для дальнейшего исследования (морфологическое исследование, ПЦР-диагностика).

### **Практическая значимость работы**

Параллельно исследованы методом ПЦР для обнаружения ДНК ВПЧ материал ткани, полученный при эксцизии остроконечных кондилом, соскобы с поверхности поражения и мазки из цервикального канала. Получены убедительные данные о наличии в высокой концентрации ВПЧ в материалах тканей остроконечных кондилом от пациенток с отсутствием вируса в мазках из цервикального канала, о наличии в высокой концентрации ВПЧ в соскобах с поверхности остроконечных кондилом, расположенных на слизистой вульвы.

Впервые предложена тактика неинвазивной диагностики остроконечных кондилом при помощи ВЧ УЗИ, позволяющая выявить субклинические очаги ПВИ, оценить объем, глубину образования и провести рациональное иссечение поражений на необходимую глубину.



Усовершенствован метод хирургического иссечения остrokонечных кондилом путем применения инструмента для биопсии кожи Dermo Punch.

Использование комбинированной противорецидивной терапии индол-3-карбинолом (ИЗС) и  $\alpha$ -интерфероном ( $\alpha$ -IFN) статистически значимо снижает частоту рецидивов остrokонечных кондилом наружных половых органов у женщин в отдаленном периоде наблюдения, способствует элиминации ВПЧ. Комбинированное применение ИЗС и  $\alpha$ -IFN обладает более высокой эффективностью, чем монотерапия  $\alpha$ -IFN.

### **Методология и методы исследования**

В работе использованы общеклинические методы обследования (изучение анамнеза, репродуктивной функции, общий и гинекологический осмотр), кольпо/вульвоскопия с фотофиксацией, эксцизия остrokонечных кондилом с последующим гистологическим исследованием. Специальные методы: высокочастотное ультразвуковое сканирование кожи и слизистой вульвы, ПЦР-диагностика для обнаружения ДНК ВПЧ 21 типов в материалах из 3 локализаций: материалах ткани, полученных при эксцизии, соскобах с поверхности остrokонечных кондилом, мазках из цервикального канала.

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено экспертной комиссией ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России по вопросам медицинской этики.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Средняя вирусная нагрузка ВПЧ в материалах ткани остrokонечных кондилом выше, чем в эпителии из цервикального канала и соскобов с поверхности поражений. В соскобах с поверхности вирусная нагрузка выше в случаях поражений, локализованных на слизистой вульвы

по сравнению с остроконечными кондиломами, расположенными на коже наружных половых органов.

2. ВЧ УЗИ кожи и слизистой вульвы, являясь неинвазивным методом, сопоставим по диагностическому потенциалу с морфологическим исследованием ткани, полученной при эксцизии остроконечных кондилом.

3. После хирургического иссечения остроконечных кондилом с помощью инструмента для биопсии кожи Dermo Punch в качестве оптимальной противорецидивной терапии эффективно комбинированное использование IЗС и  $\alpha$ -IFN.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность данных исследования подтверждается объемом выборки пациенток, включенных в исследование (159 женщин), а также результатами статистической обработки данных.

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно участвовал в выборе направления научного исследования, постановке цели и задач работы, проведении клинического обследования, ведении и лечении пациенток на всех этапах работы, сборе биологического материала. Диссертант провел анализ медицинской документации, сбор анамнеза, оценку клинических данных, статистическую обработку, обобщение и интерпретацию параметров полученных данных.

### **Соответствие диссертации паспорту полученной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты

проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

### **Публикации результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, из них 9 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, 11 - в материалах российских научно-практических конференций и форумов. Разработан патент РФ на изобретение № 2607956 от 11.01.2017, заявка 2015150926 от 27.11.2015, опубликовано 11.01.2017, бюл.№2, патентообладатель: ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова МЗ РФ.

### **Апробация диссертации**

Диссертационная работа обсуждена на межклинической конференции отделения эстетической гинекологии и реабилитации (18.02.2019) и на заседании апробационной комиссии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России (29.04.2019, протокол №6).

Основные положения диссертации и результаты работы представлены и доложены на XXI Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы» (Москва, 4-6 марта 2015), XVII Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 27-30 сентября 2016), XI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 17-20 января 2017), XXIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 4-6 апреля 2017), XXIV Национальном конгрессе «Человек и Лекарство» (Москва, 10-13 апреля 2017), конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 6-9 июня 2017), X

Юбилейном региональном научно-образовательном форуме Мать и дитя (Геленджик, 28-30 июня 2017), XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме Мать и Дитя (Москва, 27-29 сентября 2017), IV Научно-практической конференции с международным участием «Снегиревские Чтения» (Москва 28 февраля 2018), XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: проблемы, достижения, перспективы» (Москва, 3-5 апреля 2018).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Алгоритм ведения пациенток с остроконечными кондиломами наружных половых органов, основанный на результатах исследования, внедрен и используется в практической деятельности отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулаков Минздрава России, ОКДЦ ПАО «Газпром». Материалы и полученные результаты используются в учебном процессе в виде практических занятий и лекций для клинических ординаторов и аспирантов Центра, а также врачей различных регионов России, работающих в системе специализированной гинекологической помощи.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 118 страницах компьютерного текста в традиционной форме. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав по результатам собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы. Иллюстрированный материал представлен 15 таблицами и 27 рисунками. Библиографический указатель включает 205 источников литературы, в том числе 78 отечественных и 127 зарубежных работ.

## **Глава 1. ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ОСТРОКОНЕЧНЫЕ КОНДИЛОМЫ НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы)**

### **1.1. Общая характеристика пациентов и частота встречаемости ВПЧ**

В последние годы среди вирусных инфекций, передаваемых половым путем, заслуживает внимания возрастающая заболеваемость папилломавирусной инфекцией (ПВИ). В настоящее время известно около 190 типов вируса ВПЧ, 40 из которых могут инфицировать область гениталий [16, 17, 18, 19].

Часто ПВИ протекает бессимптомно. Большинство сексуально активных людей заражаются ВПЧ хотя бы раз в своей жизни. При этом в 80% случаев у пациентов до 30 лет вирус элиминируется из организма в течение первых 2-х лет [20, 21, 22]. ВПЧ имеют кольцевую ДНК, геном размером порядка 8 тысяч пар оснований. Таксономически вирус папилломы делится на роды (обозначаются греческими буквами  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и т.д.), виды (обозначаются арабскими цифрами буквой рода, например,  $\alpha 7$ ,  $\alpha 9$ ,  $\beta 1$  и др.), типы (обозначаются арабскими цифрами, например, 16, 18, 6, 11 и др.). Каждый тип отличается более чем на 10% от ближайшего родственного штамма. Эпидемиологически выделяют «кожные» – тропные к ороговевающему эпителию типы (в основном роды  $\beta$  и  $\gamma$ ), и слизистые (аногенитальные) – тропные к слизистым оболочкам типы вируса (рода). Среди последних выделяют подгруппы низкого (в основном виды  $\alpha 1$ ,  $\alpha 8$ ,  $\alpha 10$ ) и высокого канцерогенного риска (виды  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$ ,  $\alpha 7$ ,  $\alpha 9$ ) по их способности или неспособности оказывать трансформирующее воздействие на клетки эпителия. Эпидемиологические исследования последних лет показали, что к группе высокого риска относят типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82. Типы 26, 53 и 66 относят также к категории предположительно высокого риска. К группе низкого риска принадлежат типы 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 и 81. В настоящее время тщательно

изучена структура ВПЧ и определено, что он оказывает на эпителий трансформирующее или пролиферирующее воздействие. Результатом трансформирующего воздействия вируса, особенно высокоонкогенных типов, на эпителиоциты являются цервикальные интраэпителиальные неоплазии средней и тяжелой степени (CIN I, II, III, HSIL) или рака [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 107, 108, 200]. Особенно опасна в отношении последующей малигнизации персистирующая ВПЧ-инфекция, когда последовательно несколько раз выявляются одни и те же онкогенные типы ВПЧ.

Впервые предположение о возможном участии ВПЧ в патогенезе РШМ высказал Harald Zur Hausen в 1974-1976 гг, что впоследствии подтвердилось обширными эпидемиологическими наблюдениями, проведенными в 22 странах мира [30]. Связь между ВПЧ и РШМ в 7 раз выше, чем между курением и раком легких [31]. Факт определения ВПЧ является обязательным этиологическим фактором развития РШМ [32].

В результате продуктивного воздействия ВПЧ низкой степени онкогенности на эпителий образуются доброкачественные разрастания – папилломы и бородавки. По данным Goldmeier D. et al. у 24,8% женщин с 6 и 11 типами ВПЧ развиваются остроконечные кондиломы половых органов. Типы ВПЧ как высокого, так и низкого риска способны оказывать продуктивное воздействие на клетки эпителия, приводя к развитию классических проявлений ПВИ – остроконечных кондилом гениталий и цервикальных интраэпителиальных неоплазий легкой степени (CIN I или LSIL) [2, 27]. Но в то же время причиной возникновения остроконечных кондилом в 90-100% случаев являются ВПЧ 6, 11 типов, они часто могут быть также сопряжены с высокоонкогенными типами ВПЧ [3, 33, 34, 35, 110, 117, 118, 202]. Инфицирование одним типом ВПЧ не предотвращает заражения другими типами вируса. У 5-30% женщин выявляются одновременно несколько типов ВПЧ.

По данным мирового систематизированного анализа заболеваемость аногенитальными бородавками, разновидностью которых являются

остроконечные кондиломы, у мужчин и женщин (включая новые случаи и рецидивы заболевания) варьирует от 160 до 289 случаев на 100 000 населения, со средним значением 194,5 случаев на 100 000 населения, а средний ежегодный уровень выявляемости новых случаев аногенитальных бородавок составляет 120,5 случаев на 100 000 населения среди женщин. В Российской Федерации показатель заболеваемости аногенитальными бородавками в 2015 году составил 21,2 случаев на 100 000 населения: у лиц в возрасте от 0 до 14 лет – 0,6 случаев на 100 000 населения, у лиц в возрасте 15-17 лет - 27,8 случаев на 100 000 населения, у лиц в возрасте старше 18 лет - 25,3 случаев на 100 000 населения [38]. Пик заболеваемости у женщин приходится на 24 года. Данные показатели не отражают истинного уровня заболеваемости и являются следствием неполной регистрации новых случаев аногенитальных бородавок [36, 37].

## **1.2. Диагностика остроконечных кондилом**

Диагноз остроконечных кондилом устанавливается на основании клинических проявлений, объективных симптомов (наличие одиночных или множественных пальцеобразных выпячиваний на кожных покровах или слизистых оболочках наружных половых органов, имеющие типичный «пестрый» и/ или петлеобразный рисунок) [39]. У большинства женщин остроконечные кондиломы бессимптомны, у других же могут быть причиной психологического дискомфорта (косметический дефект, канцерофобия и препятствие нормальной половой жизни) [40, 41, 42, 43].

Кольпоскопия рассматривается как наиболее чувствительный метод определения субклинической формы ПВИ, представляет собой высокоинформативный, широкодоступный и недорогой метод диагностики заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки, существенно повышающий эффективность обследования женщин. Кольпоскопическое обследование вульвы называется вульвоскопией. Гинзельман указывал на необходимость исследования вульвы при кольпоскопическом осмотре [13, 44]. Особенно

важным представляется кольпоскопическое обследование вульвы при жалобах пациентки на зуд. Слабовыраженные клинические проявления остроконечных кондилом диагностируются при кольпо/вульвоскопии. Остроконечные кондиломы представляет собой белесоватые эпителиальные образования с пальцеобразными выростами неправильной формы [2, 45]. Важным диагностическим критерием является наличие правильной капиллярной сети в выростах, которая отчетливо выявляется после обработки места поражения 3% раствором уксусной кислоты [12].

Гистологический метод не является «золотым стандартом» в диагностике субклинических и клинических проявлений ПВИ из-за технических сложностей и инвазивности. Материал для исследования получают путем биопсии ткани от остроконечных кондилом с помощью радиоволновой петли либо хирургического иссечения [3]. Основными патоморфологическими признаками ВПЧ являются койлоцитоз и дискератоз, а также трансэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация и базальноклеточная гиперплазия, в ряде случаев отмечаются только второстепенные признаки ВПЧ: паракератоз и гиперкератоз, которые могут встречаться при других патологических процессах. Койлоцитоз является следствием цитопатогенного эффекта ВПЧ на кератиноциты шиповатого и зернистого слоев. Койлоциты – оксифилитно окрашенные клетки эпителия с четкими границами, ясно выраженной перинуклеарной зоной просветления и многочисленными вакуолями в цитоплазме [2, 46, 137]. Помимо койлоцитоза при остроконечных кондиломах в зернистом слое встречаются кератогиалиновые гранулы [136]. По данным В.А. Яковлевой и А.А. Манькина признак койлоцитоза в препаратах пациенток с низко- и высокоонкогенными типами ВПЧ выявляется приблизительно одинаково [47].

Субклиническая форма ПВИ сопровождается такими морфологическими признаками как акантоз, гиперплазия клеток базального и



парабазального слоев многослойного плоского эпителия, пара- или гиперкератоз, клеточные элементы с койлоцитарной атипией [2,13].

### **1.3. Лабораторные методы диагностики остроконечных кондилом**

Существуют три основных группы лабораторных методов определения ВПЧ: неамплификационные, амплификационные и сигнальные амплификационные. Неамплификационные методы диагностики в настоящее время используются крайне редко. Наиболее распространенным методом выявления ДНК ВПЧ и его типирования является полимеразно-цепная реакция (ПЦР), обладающая высокой чувствительностью (позволяет определить от 10 до 100 геномов) [2, 48, 49, 50, 51].

ПЦР – качественный анализ содержания ДНК в биологических средах и субстратах. Качественная ПЦР применяется, когда достаточно только выявить наличие фрагментов ДНК, а ПЦР в режиме реального времени – если необходимо получить информацию о вирусной нагрузке, адекватности назначенного лечения или его результативности, о риске обострения заболевания.

Преимущество метода заключается в том, что при ПЦР-диагностике амплификации подвергается не вирус, а только ее ДНК, причем не вся молекула, а только определенный фрагмент, являющийся маркером данного возбудителя. Метод ПЦР обладает высокой чувствительностью, так как для выявления ВПЧ достаточно иметь всего лишь фрагменты ДНК. Высокая специфичность позволяет определять уникальную последовательность нуклеотидов, характерную только для конкретного возбудителя.

Усовершенствованный метод ПЦР в режиме реального времени значительно повышает точность исследования, наибольшая ценность заключается в возможности количественных измерений в широком линейном диапазоне. В настоящее время в развитых странах широко используется метод определения ДНК вируса в материале – Digene-тест. Определение

вирусной нагрузки позволяет прогнозировать возможную элиминацию ВПЧ [2, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58].

В основе метода флуоресцентной диагностики остроконечных кондилом лежит способность химических препаратов (фотосенсибилизаторов), в присутствии кислорода сенсibilизировать биологические системы к воздействию светового излучения определенной длины волны и флуоресцировать в красной области спектра [59, 60].

Впервые возможность селективного накопления фотосенсибилизатора в остроконечных кондиломах вульвы после местного нанесения 5-аминолевуленовой кислоты в виде 2,5% мази и 20% крема исследовали в работе Fehr M.K. и соавт. На практике флуоресцентная диагностика остроконечных кондилом, как правило, сочетается с фотодинамической терапией, позволяет выявить субклинические очаги, не видимые невооруженным глазом [2, 61].

По данным Денисовой Е.Д. и проф. Аполихиной И.А. ФД с 5-аминолевуленовой кислотой является методом диагностики остроконечных кондилом вульвы наряду с визуальным осмотром, вульвоскопией, выявлением ВПЧ методом ПЦР и цитологическим исследованием мазков со слизистой вульвы [2, 62].

#### **1.4. Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи в диагностике остроконечных кондилом**

На сегодняшний день одним из новых перспективных направлений в неинвазивной диагностике остроконечных кондилом является применение высокочастотного ультразвукового исследования (ВЧ УЗИ) кожи и слизистых оболочек наружных половых органов.

Впервые УЗИ как метод диагностики было предложено в начале 50-х годов прошлого века [63, 201]. Наиболее часто применение ультразвука в диагностике связано с возможностью получения изображения внутренних органов и их структур. Основой метода является взаимодействие ультразвука

с тканями человека, обладающими различными акустическими характеристиками. Отражаются волны, попадающие на границу двух сред с различными акустическими свойствами. Они возвращаются к преобразователю в виде эха. Другие волны проникают глубже, где отражаются от следующей границы сред или гасятся. Чем больше разница в акустическом сопротивлении, тем больше отражается волна. Наибольшие различия наблюдаются между мягкой тканью и костью или кальцинатами, где визуализируются усиление эхо-сигнала и акустическая тень. Изображение получают в результате излучения ультразвуковых импульсов, направленных в исследуемые ткани, и обработки отраженных сигналов [64].

УЗ исследование кожи долгое время было недоступным в связи с недостаточной разрешающей способностью изображений, полученных при помощи датчиков, работающих в диапазоне 3-10 МГц. Использование УЗ для изучения кожи потребовало разработки новых подходов и технических решений для оценки таких тонких структур как отдельные слои кожи [65, 201].

Впервые УЗИ кожи было проведено Н. Alexander и D. Miller (1979 г.). С этого времени постоянно происходило усовершенствование оборудования и специальных датчиков, позволяющих визуализировать слои кожи [66, 67, 68].

Термин ВЧ УЗИ был предложен для частот, равных или превышающих 20 МГц, которые предназначены для изображения кожи и позволяют дифференцировать структуры менее 100 мкм на оси пучка и 200 мкм на оси сканирования [157, 158, 159, 160, 201].

В начале 90-х годов XX века немецкая компания Taberna Pro Medium начала серийное производство аппаратуры для сканирования кожи. Были получены пьезокристаллы, позволяющие генерировать ультразвуковые колебания гораздо более высокой частоты, чем в традиционных УЗ-сканерах – это частоты свыше 20 МГц (22, 30, 50, 75 и 100 МГц). Данные характеристики пьезокристаллов предоставили возможность получать

детальное изображение структур кожи. УЗ датчики-аппликаторы отличаются от традиционных датчиков за счет использования открытой системы, исчезают дополнительные препятствия на пути УЗ потока, что обеспечивает получение информации с изучаемой области без потерь. УЗ сканирование кожи дает возможность отображать биологические структуры с разрешением от 90 до 18 микрометров и глубиной проникновения луча от 10 до 0,5 мм [65, 203].

Принцип работы УЗ сканера Digital Ultraschall Bildsystem (DUB) состоит в том, что генератор производит короткий электрический импульс при помощи пьезокристалла с частотой сигнала от 22 до 100 МГц в зависимости от используемых датчиков. Эти сигналы передаются в кожу и там из-за неоднородности тканей (клеточные структуры, межклеточное пространство и др.) происходит их отражение, поглощение, рассеивание и др. Отраженные эхосигналы принимаются тем же самым преобразователем и трансформируются вновь в электрические импульсы.

Принятые сигналы обрабатываются, сохраняются компьютером, производится их цифровая обработка и затем происходит построение изображения, которое и демонстрируется на мониторе. Данный метод позволяет проводить исследование кожи в разные интервалы времени, документально фиксируя все особенности, а также получать количественные параметры: толщину эпидермиса и дермы, размеры сканируемых образований в изучаемой зоне, акустическую плотность эпидермиса, дермы и подкожной клетчатки [65, 69, 201].

При УЗИ эпидермис выглядит как гиперэхогенная однородная структура в виде четкой полосы, дерма неоднородна по эхогенности [70, 71, 72]. Метод широко применяется в диагностике и мониторинге эффективности лечения различных заболеваний кожи: дерматозов, системной склеродермии, меланомы [73, 74, 75]. Описаны возможности ВЧ УЗИ в диагностике заболеваний ногтей [76].

При диагностике остроконечных кондилом ВЧ УЗИ позволяет визуализировать изменения внутренней структуры кожи и слизистых оболочек в виде однородных гипоэхогенных или анэхогенных образований с деформированным наружным контуром в виде пирамид, волн или гребней, четко отграниченных от подлежащих тканей, и снижение ультразвуковой плотности подлежащих тканей, что в совокупности позволяет выявлять субклинические очаги остроконечных кондилом, невидимые невооруженным глазом, а на видимых очагах – определять глубину поражения, проводить более точную деструкцию и таким образом снижать число рецидивов [77, 201].

### **1.5. Методы лечения остроконечных кондилом**

Одним из ключевых моментов решения проблемы является правильный выбор эффективного метода лечения, исходя из индивидуальных особенностей организма. Выбор метода лечения при ВПЧ-ассоциированной патологии слизистых оболочек и кожи уrogenитальной и перианальной локализации зависит от ряда факторов, включая морфологию, размеры, количество и локализацию остроконечных кондилом, возраст пациентки и наличие беременности. Основной целью терапии является элиминация поражений, которые вызывают симптомы, сопряженные с физическим и психологическим дискомфортом [78, 79, 202].

ВПЧ реплицируется только в слоях базального слоя, а в клетках других слоев только персистирует. Пораженные вирусом клетки вследствие смещения к поверхности перестают делиться и становятся средой для репликации вируса [80]. Следовательно, методы лечения, направленные только на удаление поверхностного слоя клеток без базального слоя, недостаточно эффективны и сопровождаются рецидивом заболевания. Поскольку полного излечения в настоящее время достичь невозможно, целью лечения является перевод инфекции в стадию устойчивой ремиссии (клинического выздоровления).

В настоящее время используются методы лечения ПВИ: крио- и лазерная терапия, радиоволновое и хирургическое иссечение, применение химиопрепаратов, системная и локальная иммунотерапия [81]. Их условно можно разделить на 3 вида: локальная, системная и комбинированная терапия, по возможности применения – самостоятельное лечение и терапия в условиях клиники [27,82, 83, 84].

Эффективность локального лечения деструктивными методами (электро-, крио-, лазеро-, химическая коагуляция) по данным различных авторов составляет от 45 до 97% [85, 86].

Для химической коагуляции экзофитных кондилом используют подофиллотоксин, 5-фторурацил, неорганические кислоты, нитрат серебра и др. Для локальной иммунотерапии применяют внутриэпителиальное и внутрикондиломное введение интерферона, кремы, гели для наружного применения (5%-имихимод, интерфероны, синтетические иммуномодуляторы) [82, 87, 88, 89, 90, 91,162,163].

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по лечению аногенитальных (венерических) бородавок (Рахматулина М.Р., 2015) подофиллотоксин является первой линией цитотоксической терапии остроконечных кондилом [92, 93]. Исследования показали большую эффективность подофиллотоксина, чем подофиллина, которая составляет 50-77% [94, 95]. Наиболее частыми побочными реакциями при лечении подофиллотоксином являются местные воспалительные реакции, эритема, жжение, болезненность, зуд, незначительное мокнутие и эрозии в ходе аппликации. Поэтому подофиллотоксин не рекомендуется применять в терапии остроконечных кондилом, расположенных на слизистой оболочке прямой кишки, влагалища, шейки матки, уретры.

Для лечения клинических проявлений ПВИ и доброкачественных заболеваний кожи широко используется имиквимод, который не обладает прямым противовирусным действием. Его эффект обусловлен активацией факторов как неспецифической защиты, так и специфического иммунного

ответа путем стимуляции TLR7-рецепторов, индукцией синтеза интерферона  $\alpha$  ( $\alpha$ -INF) и других цитокинов, привлекающих в место нанесения иммунокомпетентные клетки с цитотоксической активностью, которые и обуславливают противовирусное действие и уничтожение вирусинфицированных клеток. Применение данного препарата приводит к видимому исчезновению остроконечных кондилом, а также к уничтожению вирусинфицированных клеток. При применении имихимода возможно наступление клинической ремиссии за счет элиминации вируса, тем не менее, после терапии наблюдаются рецидивы, что может быть обусловлено неполным уничтожением вирусинфицированных клеток, например, у пациентов с иммунодефицитными состояниями (абсолютный дефицит клеток с цитотоксической активностью или их функциональная несостоятельность), низким комплаенсом при применении имихимода, повторным инфицированием ВПЧ 6 и 11 типов. Эффективность терапии имихимодом колеблется от 35 до 68%, уровень рецидивирования составляет от 6 до 26% в течение года. Отмечается значительное число побочных эффектов в виде раздражения, изъязвления [96, 97, 98, 99, 100].

Среди химических методов лечения остроконечных кондилом препаратом выбора может быть препарат солкодерм (SolcoBasel). Это комбинированный кислотный препарат, оказывающий прижигающее и мумифицирующее воздействие за счет кислот в невысокой концентрации, дающий выраженный клинический эффект за счет окислительно-восстановительных реакций. Продукты окисления азота, образующиеся в результате этих реакций, характеризуются более полным разрушением пораженного участка и уменьшением повреждающего воздействия на окружающие здоровые ткани [94]. При наличии единичных остроконечных кондилом достаточно однократной обработки солкодермом, а в случае распространенной инфекции может потребоваться от 2-х до 5 аппликаций препарата. Частыми побочными реакциями являются жжение, гиперемия и повышенная чувствительность обработанных участков. Полное отторжение

струпа происходит в период от 5-7 дней. Цитотоксический и химический методы эффективны для лечения нежных неороговевающих бородавок малых размеров. Противопоказанием к их использованию являются диспластические изменения эпителия в участке поражения [101].

Криотерапия позволяет удалить ткань на строго ограниченном участке без распространения на окружающие ткани. После двух, трех еженедельных обработок остроконечные кондиломы обычно исчезают полностью, поэтому эффективность лечения составляет от 31 до 52% [103]. Криотерапия не оказывает системного действия, что делает ее современной терапией выбора для беременных с множественными бородавками [164].

Одним из наиболее эффективных методов лечения ПВИ является лазерное воздействие, особенно на кератинизированные поражения [104]. Заживление лазерных ран происходит с минимальным рубцеванием. С помощью аргоноплазменной коагуляции («ЭХВЧА-140-02-Фотек», г. Екатеринбург) возможно проведение деструкции остроконечных кондилом с одновременным гемостазом. Энергия тока высокой частоты передается на ткань бесконтактным способом, с помощью ионизированного газа (аргона) с образованием плазменного факела между электродом и тканью. При воздействии на ткань происходит ее локальный нагрев и коагуляция, глубина которой не превышает трех миллиметров и зависит от длительности воздействия, режима аппарата и установленной мощности.

Много работ посвящено системному использованию интерферонов, но полученные результаты неоднозначны: эффективность составляет от 10 до 82% [102]. Применение интерферонов системного действия (интерферона гамма) рекомендовано при рецидивирующем течении заболевания. Перспективным направлением является разработка лечения ПВИ с помощью коррекции иммунного статуса на фоне локальной деструкции измененных тканей [82].

Таким образом, в арсенале врачей имеется множество методов лечения ПВИ, но с позиций доказательной медицины эффективность считается



доказанной (уровень доказательности А) только для электро-, крио-, лазерного и хирургического иссечения очагов поражения ПВИ, а из лекарственных препаратов – для подофиллотоксина, имихимода и местного введения препаратов интерферона [105]. При наличии ПВИ гениталий обследованию и лечению подлежат оба половых партнера, а во время лечения рекомендуется использование барьерной контрацепции (презервативов), которая снижает риск передачи ВПЧ.

С каждым годом появляется все больше средств для профилактики и лечения ПВИ гениталий, что подчеркивает важность осведомленности врачей и пациентов для правильного и индивидуального подхода к каждому отдельному случаю. Ни одна схема лечения не гарантирует полной элиминации вируса [106].

Научно-практические поиски направлены на изучение методов лечения ПВИ, которые сочетают не только деструкцию патологически измененной ткани, но и тормозящее влияние на размножение вируса в клетках.

Одним из значимых научных достижений явилось создание вакцины против ВПЧ. С июня 2006 года во всем мире началась новая эра в профилактике ПВИ при помощи вакцинации. Международная организация по исследованиям в области рака (IARC) официально признала, что ПВИ является вакциноуправляемой инфекцией [119,120]. ВОЗ рекомендует включить плановую вакцинацию против ПВИ в национальные программы иммунизации (уровень доказательности 1А) [109]. Для первичной специфической профилактики заболеваний, связанных с ПВИ, в России зарегистрированы 2 вакцины:

- Двухвалентная (Церварикс, ГлаксоСмитКляйнБайолоджикалзс, Бельгия)
- Четырехвалентная (Гардасил, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды)

Разработана также девятивалентная вакцина (Гардасил 9, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды), охватывает дополнительные пять типов вируса: 31,

33, 45, 52 и 58, но не зарегистрирована для использования на территории Российской Федерации.

Все эти вакцины получены из очищенных капсидных белков L1 и не содержат ни живых биологических продуктов, ни вирусных ДНК, не могут стать причиной инфицирования. Титр антител после трехдозной схемы вакцинации достигает пика после третьей дозы и остается стабильным не менее 5 лет. Для четырехвалентной вакцины продемонстрирована сохранность титра антител до 8 лет, хотя уровень антител через 4 года снижается, но клинический эффект сохраняется и не изменяется. Клиническая эффективность вакцин прослежена в течение 9 лет. Курс вакцинации желательно провести еще до начала сексуальной активности, до того, когда подростки могут подвергнуться воздействию ПВИ [111, 112, 113, 114, 115, 116, 121, 122].

Эффективность вакцинации оценивают по динамике ПВИ-ассоциированной заболеваемости. Так, в США, несмотря на низкий охват вакцинацией (только 32% девушек в возрасте 13-17 лет в течение 2010 г.) распространенность типов ВПЧ, входящих в состав вакцины, снизилась с 11,5% в 2003-2006 гг. до 5,1% в 2007-2010 гг. ( $p < 0,001$ ). В Австралии после внедрения четырехвалентной вакцины против ВПЧ в национальный календарь прививок заболеваемость остроконечными кондиломами за 4 года (2007-2011 гг.) снизилась на 93% у девушек до 21 года и на 73% у молодых женщин до 30 лет [123, 124].

По результатам вакцинации в России (в Московской области) в 2008-2012 гг. в рамках пилотного проекта были иммунизированы четырехвалентной вакциной девочки 12-13 лет, отмечено снижение случаев возникновения остроконечных кондилом на 42% по сравнению с периодом до вакцинации [125]. Связи вакцинации против ВПЧ с влиянием на фертильность, развитием аутоиммунных заболеваний или смерти не установлено. Частота встречаемости данных сообщений не отличалась от таковой для общей популяции [126, 127].

В последние годы обсуждается эффект препарата на основе индол-3-карбинола (I3C) для лечения ПВИ. Это фитонутриент, содержащийся в овощах семейства крестоцветных. Многочисленные данные литературы указывают на то, что прием более 3 месяцев I3C предупреждает развитие опухолей кишечника, легких и органов женской репродуктивной системы [128, 129, 130]. Данное соединение отличается крайней нестабильностью и легко подвергается олигомеризации, которая многократно усиливается в кислой среде. При этом основным олигомерным продуктом I3C является его димерная форма 3,3-дииндолилметан (DIM). Фармакокинетические исследования показали, что под воздействием кислой среды желудка принятый перорально I3C почти мгновенно превращается в DIM. Большинство клинических эффектов, наблюдаемых при его приеме, на самом деле обусловлены димерной формой I3C-DIM [131].

I3C относится к препаратам, способным деметилировать ген WIF1. Многие исследователи высказывали предположение, что гиперметилирование гена WIF1 сопровождает процесс неоплазии за счет снижения уровня экспрессии гена WIF1 и синтеза белка с дальнейшей неконтролируемой активацией WNT-сигнального пути [191—196]. Данное предположение также подтверждается результатами работ, где было показано, что восстановление уровня экспрессии за счет деметилирования гена WIF1 приводит к выраженной опухолевой супрессии, уменьшению подвижности опухолевых клеток и снижению их инвазивного и метастатического потенциала. Учитывая высокую вероятность влияния метилирования гена WIF1 на образование кожных опухолей, в том числе и ВПЧ-индуцированных, необходимо провести дальнейшие исследования, основанные на применении деметилирующих препаратов [193—196].

Одним из важнейших механизмов антипролиферативного действия I3C является его способность индуцировать апоптоз – «программируемую гибель» опухолевых клеток через систему Bax-Bcl [132, 133]. Восстановление способности клеток к апоптозу, в свою очередь, приводит к

снижению степени гиперплазии ткани, так как апоптоз уравнивает усиленную пролиферацию ткани.

Важным фактом является способность DIM проявлять антинеоангиогенную активность. Патологический рост сосудов практически всегда сопровождается гипер- и неопластические процессы. Известно, что без формирования сети капиллярных сосудов, снабжающих вновь образованную опухоль, достигшую в диаметре 1-2 мм, кислородом и питательными веществами, абсолютно невозможен ее дальнейший рост.

Показано, что в условиях *in vitro* микромолярные концентрации DIM эффективно подавляют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также их способность образовывать сосуды. *In vivo* введенный подкожно экспериментальным животным DIM (5 мг/кг, ежедневно) на 74% подавлял патологический неоангиогенез [134].

В условиях *in vitro* в опухолевых клетках DIM стимулирует IFN $\gamma$ -зависимые сигнальные каскады посредством активации экспрессии рецепторов IFN $\gamma$ , а также других IFN-респонсивных регуляторных белков [135].

В этой связи, с большой вероятностью ИЗС обладает высокой противоопухолевой и противовирусной активностью в отношении ВПЧ-инфицированных клеток.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материал исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами исследование проводилось на базе отделения эстетической гинекологии и реабилитации (заведующая – доктор медицинских наук, профессор Аполихина И.А.), лаборатории молекулярно-генетических методов (заведующий – кандидат биологических наук Донников А.Е.), 1-патологоанатомического отделения (заведующий – доктор медицинских наук, профессор Щеголев А.И.) ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России (далее – Центр). Исследование было одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований Центра (протокол № 4 от 05 июня 2014 г).

В период с октября 2013 г. по сентябрь 2017 г. были обследованы 187 женщин, обратившихся в гинекологическое отделение восстановительного лечения (до февраля 2016 г.) и в отделение эстетической гинекологии и реабилитации Центра. В соответствии с заданными критериями включения были отобраны 159 пациенток, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, из них (n=90) 57% с остроконечными кондиломами наружных половых органов вошли в основную группу и (n=69) 43% женщин здоровых женщин составили группу сравнения. В процессе комбинированного противорецидивного лечения пациентки основной группы (n=90) были рандомизированы и разделены на 3 группы (n=30).



Рисунок 1. Дизайн исследования

**Критерии включения для основной группы:**

1. Женщины в возрасте 18-60 лет;
2. Наличие остроконечных кондилом на наружных половых органах;

3. Отсутствие сопутствующих заболеваний, не поддающихся лечебному контролю;
4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с правилами Good Clinical Practice (GCP).

**Критерии включения для группы сравнения:**

1. Женщины в возрасте 18-60 лет;
2. Отсутствие остроконечных кондилом наружных половых органов;
3. Отсутствие сопутствующих заболеваний, не поддающихся лечебному контролю;
4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с правилами Good Clinical Practice (GCP).

**Критерии исключения:**

1. Беременность, послеродовой период и лактация;
2. Миома матки, соответствующая размерам узла более 3 см;
3. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия II-III степени;
4. Эндометриоз II-III степени распространения;
5. Любые заболевания и клинические состояния, связанные с риском для жизни;
6. Наличие в анамнезе инфицирования ВИЧ, гепатитом В или гепатитом С, туберкулезом;
7. Наличие остроконечных кондилом только перианальной локализации;
8. Гигантские кондиломы наружных половых органов;
9. Прием препаратов, содержащих индол-3-карбинол в течение 1 месяца, предшествующего исследованию;
10. Сопутствующие кожные заболевания генитальной области;
11. Отсутствие возможности следования протоколу исследования.

После проведения диагностических процедур всем пациенткам основной группы (n=90) была проведена их хирургическая деструкция. Полученный материал тканей остроконечных кондилом послужил материалом для дальнейших исследований.

Пациентки основной группы в процессе терапии были рандомизированы и разделены на 3 группы. В I группу (n=30) включены женщины с остроконечными кондиломами наружных половых органов, которым после деструкции проводилась комбинированная терапия  $\alpha$ 2-интерфероном ( $\alpha$ -IFN) в виде ректальных свечей, по 1 суппозиторию (доза 1 млн. МЕ) 2 раза в сутки в течение 10 дней в сочетании с приемом внутрь капсул ИС в дозе 400 мг/сутки (2 капсулы по 100 мг 2 раза в сутки) в течение 6 месяцев. Во II группе сравнения (n=30) пациенткам после деструкции для профилактики рецидивов остроконечных кондилом проводилась только стандартная иммуномодулирующая терапия  $\alpha$ -IFN в виде ректальных суппозиториев. В III группу включены (n=30) пациентки, не получавшие дополнительную терапию, которым была выполнена только деструкция. Для исследования диагностической роли ВЧ УЗИ были обследованы 69 женщин без видимых проявлений остроконечных кондилом, вошедших в группу сравнения (n=69). Максимальный период наблюдения за пациентками после лечения составил 12 месяцев.

Деструкция остроконечных кондилом выполнялась инструментом для биопсии кожи, иглой-стиллетом Dermo Punch, который широко применяется в дерматологии, и представляет собой круглое металлическое лезвие с пластиковой ребристой рукоятью, позволяющей надежно удерживать инструмент в руке и контролировать процедуру удаления (рис. 2). Имеется широкий диапазон размеров – диаметров лезвия. Размер устройства подбирается индивидуально, в зависимости от примерного диаметра остроконечных кондилом. Диаметр лезвия устройства и глубина погружения инструмента определялась индивидуально, в зависимости от размеров остроконечных кондилом и данных о микроструктуре кожи и глубине



поражения у каждой пациентки (диаметр лезвия 3,5-7 мм). Устройства стерильные, предназначены для одноразового использования.

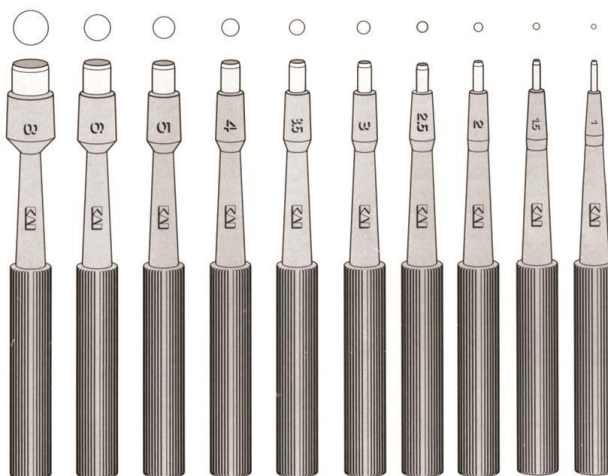


Рисунок 2. Инструмент Dermo Punch для биопсии

### Препараты, применяемые в данном исследовании

Для медикаментозной противорецидивной терапии остроконечных кондилом применялись препараты:

**Индинол** (индол-3-карбинол, ИЗС) 100 мг, производитель АО «ИльмиксГрупп», Россия. Препарат в виде твердых желатиновых капсул по 300 мг во флаконах, содержащих 120 или 60 капсул, либо в блистерах по 10 капсул, упакованных в картонные пачки, содержащие 3 блистера.

**Генферон** ( $\alpha 2$ -интерферон, интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2,  $\alpha$ -IFN), 1000000 ME, производитель – ЗАО «БИОКАД», Россия. Препарат в виде суппозиторий ректальных в блистерах, содержащих 10 суппозиторий, упакованных в картонные пачки.

### Порядок использования препаратов

ИЗС: перорально по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 6 месяцев.

$\alpha$ -IFN: ректально по 1 суппозиторию (1000000 ME) 2 раза в сутки в течение 10 дней.

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. *Общеклинические исследования*

Общеклиническое исследование включало изучение жалоб, анамнеза, репродуктивной функции, факторов риска развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний генитальной области, проведение общего и гинекологического осмотра, определение индекса массы тела. Сбор клиничко-анамнестических данных включал в себя заполнение специально разработанной анкеты. В анкете указывали: Ф.И.О. пациентки, дату рождения, контактные данные, сведения о наследственности, данные аллергического анамнеза, наличие вредных привычек, сведения о перенесенных заболеваниях и операциях, ИППП, сроки дебюта ПВИ, ранее выявленные типы ВПЧ, возраст коитархе, количество половых партнеров всего, за последние 6 месяцев, метод контрацепции. Также указывались другие характеристики анамнеза пациентки, такие как возраст менархе, особенности менструального цикла, количество беременностей, аборт и выкидышей в анамнезе. Особое внимание было уделено анализу жалоб: уточняли их характер, длительность заболевания, продолжительность и эффективность ранее предшествующей терапии.

Общий осмотр. Обращали внимание на конституциональные особенности и телосложение, вычисляли индекс массы тела.

Гинекологическое обследование позволяло определить особенности развития женских половых органов, наличие патологических процессов в области вульвы, промежности, преддверия влагалища, бартолиниевых желез, состояние влагалища, шейки матки, отмечалось наличие или отсутствие остроконечных кондилом, их локализация, количество и размеры. Проводилась их фотофиксация.

## **2.2.2. Специальные методы исследования**

### **Молекулярно-биологические методы**

Для ВПЧ-типирования с помощью ПЦР в реальном времени у всех пациенток проводился забор мазков из цервикального канала, соскобов с поверхности остроконечных кондилом и материалов тканей, полученных при их эксцизии. Биологический материал помещался в пробирки с физиологическим раствором. Осаждение клеток проводили путем центрифугирования при 13000G в течение 10 минут. Полученные клетки ресуспендировали в 100 мкл физиологического раствора.

Для выделения ДНК использовали наборы «Проба ГС» («ДНК-Технология», Россия). Метод основан на использовании для лизиса клеток сильного хаотропного агента с последующей сорбцией нуклеиновых кислот на твердом носителе, последующих отмывках сорбента и элюции ДНК с сорбента. Объем образцов после выделения составил 100 мкл. Амплификацию типоспецифических фрагментов ДНК ВПЧ и человеческой ДНК (контроль адекватности взятия биоматериала) проводили с помощью комплекта реагентов для выявления, типирования и количественного определения вируса папилломы человека методом ПЦР HPV «Квант-21» («ДНК-Технология», Россия).

Амплификацию осуществляли в режиме «реального времени» с помощью прибора «ДТ-964» («ДНК-Технология», Россия). Измерение уровня флуоресценции проводили на каждом цикле амплификации по каналам FAM, HEX, ROX и Cy5. Обработка результатов осуществлялась автоматически с помощью программного обеспечения к приборам.

### **Вульвоскопия**

Осмотр и оценка состояния кожных покровов и слизистой вульвы с использованием кольпоскопа «CarlZeiss», обеспечивающего 7-15-30- кратное

увеличение, как без обработки, так и с последующим нанесением 3% раствора уксусной кислоты проводились всем отобранным пациенткам. Для интерпретации кольпоскопической картины оценивали следующие параметры: наличие или отсутствие эпителиальных образований с пальцеобразными выростами, придающими им неправильную форму, которые становятся белесоватыми после обработки места поражения 3% раствором уксусной кислоты. Результаты исследования описывались и документировались в протоколе кольпо/вульвоскопии.

#### Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи и слизистой вульвы

Исследование проводилось на УЗ сканере Digital Ultraschall Bildsystem (DUB 22-75, Taberna pro Medicum, Германия), принцип действия которого заключается в следующем: генератор производит короткий электрический импульс, который при помощи пьезокристалла преобразуется в УЗ сигнал с частотой от 22 до 75 МГц в зависимости от используемых датчиков. Эти сигналы передаются на кожу и там из-за неоднородности тканей (клеточные структуры, межклеточное пространство и др.) происходит их отражение, поглощение, рассеивание и др. Отраженные эхосигналы принимаются тем же самым преобразователем и трансформируются вновь в электрические импульсы. Принятые сигналы обрабатываются, сохраняются компьютером, производится их цифровая обработка и затем происходит построение изображения, которое и демонстрируется на мониторе. Данный метод позволяет проводить исследование кожи в разные интервалы времени, документально фиксируя все особенности, а также получать количественные параметры: толщину эпидермиса и дермы, размеры сканируемых образований в изучаемой зоне, акустическую плотность эпидермиса, дермы и подкожной клетчатки [65, 69].

ВЧ УЗ сканирование кожи проводилось на аппарате «DUB – Digital Ultraschall Bildsystem» и программного обеспечения DUB – Skin Scan (рис. 3). Использовалась сканирующая головка прибора, генерирующая

ультразвуковую волну с частотой до 75 МГц с разрешением 78 мкм. Эта волна проникает в ткани на глубину до 8 мм, что позволяет получить информацию о состоянии эпидермиса и дермы. Оценка структуры кожи осуществлялась контактным ультразвуковым способом. Сканирование проводили в В-режиме, при котором вибрирующий ультразвуковой сигнал проходит через ткань для получения снимка в определенной плоскости. Преобразование сигнала в цифровой с датчика 22 МГц производилось с частотой 100 МГц. Датчик располагали перпендикулярно исследуемому участку кожи с использованием геля для ультразвуковых исследований «Медиагель» (Гельтек-Медика, Россия, регистрационное удостоверение РЗН 2016/3706 от 19.02.2016 г.). Получали двухмерную картину среза кожи 13x10 мм, определяли и измеряли соотношение и объем интересующих нас структур – толщину эпидермиса и дермы (мкм), дополнительные объемные структуры, их акустическую плотность и глубину распространения.



Рисунок 3. Аппарат для проведения ВЧ УЗИ

#### Методика проведения ВЧ УЗИ кожи и слизистой вульвы

Пациентка находилась на гинекологическом кресле, на область наружных половых органов наносился гель для ультразвуковых исследований. Датчик располагался перпендикулярно исследуемому участку кожи или слизистой, в процессе исследования используется закрытая водная

система и гель для УЗИ. Полученные сканограммы демонстрировались на мониторе и сохранялись в электронном носителе устройства. Оценивались толщина слоев кожи, ультразвуковая плотность тканей, наличие и характер изменений внутренней структуры кожи или слизистой.

Ниже приведен пример протокола ВЧ УЗИ кожи и слизистой наружных половых органов и сканограммы исследования (рис. 4).

Клиническое наблюдение:

Пациентка В., 23 лет с множественными остроконечными кондиломами, расположенными в области преддверия влагалища и вокруг уретры. При ВЧ УЗ сканировании на большей площади поля зрения в области преддверия влагалища и вокруг уретры визуализируется деформация и резкое утолщение эпителиальной ткани, деформация наружного контура эпителия в виде пирамидальных волн, максимальная толщина (высота) до 3000 мкм. Отмечается выраженное рассеивание сигнала при использовании датчика 75 МГц, строма не визуализируется. При использовании датчика 22 МГц визуализируется четкая граница измененной эпителиальной ткани и подлежащей стромы, однако из-за выраженного рассеивания сигнала вся толщина стромы не просматривается. Заключение: эхо-признаки остроконечных кондилом вульвы.

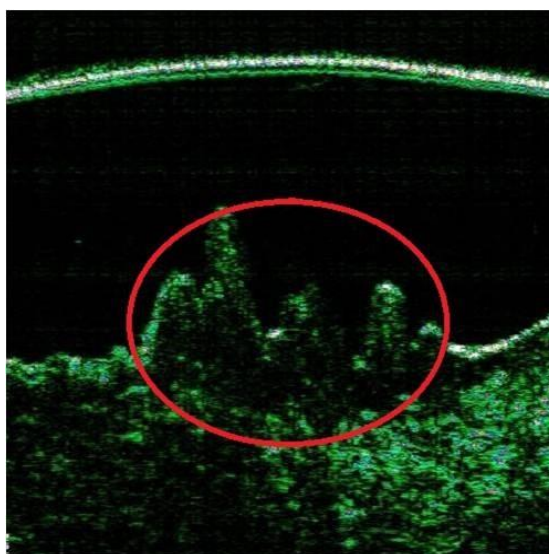


Рисунок 4. Сканограмма ВЧ УЗИ кожи вульвы у пациентки В. (22 МГц)

### Морфологические методы исследования (гистологическое исследование биопсийного материала)

Гистологический метод является окончательным в диагностике остроконечных кондилом. Мы проводили эксцизию с последующим морфологическим исследованием материала всем пациенткам с диаметром поражений не менее 3 мм. Противопоказаниями к проведению эксцизии были острые воспалительные заболевания и выраженные коагулопатии. Перед манипуляцией проводили комплексное клиничко-лабораторное обследование пациентки по общепринятой в гинекологической практике схеме и получали согласие пациентки в письменном виде с указанием возможных сопутствующих реакций. После соответствующей антисептической обработки наружных половых органов раствором антисептика и предварительной анестезии путем орошения слизистой или кожи спреем, содержащим 10%-раствор Лидокаина, проводилось хирургическое иссечение остроконечных кондилом при помощи инструмента для биопсии кожи Dermo Punch с диаметром 3-7 мм в зависимости от диаметра остроконечных кондилом, с захватом подкожной стромы на глубину 2-5 мм (в зависимости от данных ВЧ УЗИ о глубине очага). Остроконечные кондиломы извлекались при помощи пинцета. При необходимости проводился гемостаз на месте иссечения при помощи коллагеновой губки. Материал помещали в стерильную емкость с формалином, маркировали и отправляли на гистологическое исследование. В лаборатории его фиксировали в парафин или замораживали в термостате. Затем парафиновый блок или замороженный кусочек резали и помещали срезы на стекла, окрашивали и исследовали под микроскопом. Основными цито- и морфологическими признаками ВПЧ являются койлоцитоз и дискератоз, а также трансэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация и базально-клеточная гиперплазия и отек дермы с расширением капилляров. В

ряде случаев отмечаются только второстепенные признаки ВПЧ: паракератоз и гиперкератоз [46].

### ***2.2.3. Проведение хирургической деструкции остроконечных кондилом***

Пациентка находится на гинекологическом кресле, наружные половые органы обрабатываются раствором антисептика (Октенисепт), на участках вокруг поражений производится местная анестезия путем орошения слизистой или кожи спреем, содержащим 10%-раствор Лидокаина. Удаляется защитное покрытие с устройства Dermo Punch, образование целиком погружается в круглое лезвие устройства, делается надрез путем совершения вращательного движения по часовой стрелке и против часовой стрелки, при этом следует слегка нажимать на кожу или слизистую, что позволит инструменту проникнуть в ткань (рис. 5). Глубина погружения инструмента определялась индивидуально, в зависимости от данных о микроструктуре кожи и глубине поражения, выявленных при помощи ВЧ УЗИ кожи и слизистых у каждой пациентки. После погружения инструмента на необходимую глубину Dermo Punch вытягивается, полоска кожи или слизистой отрезается при помощи пинцета и скальпеля, образование извлекается. При необходимости проводится гемостаз на месте деструкции.



Рисунок 5. Процесс хирургической деструкции остроконечных кондилом вульвы с инструментом Dermo Punch



#### 2.2.4. Статистические методы

Статистическая обработка данных, построение графиков, анализ результатов выполнен на персональном компьютере с применением программ IBM SPSS версия 22 таблиц «Microsoft Excel 2013». Все полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обработаны общепринятыми статистическими методами. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения  $M (SD)$ , качественные в виде абсолютных ( $n$ ) и относительных (%) величин. Ввиду нормального распределения количественных переменных в каждой из сравниваемых групп различия между переменными проверялись при помощи  $t$ -критерия Стьюдента для двух переменных и при помощи однофакторного дисперсионного анализа для трех и более переменных. Взаимосвязь качественных признаков проверялась при помощи критерия Хи-квадрат и отношения шансов (ОШ). Результаты признавались статистически значимыми при уровне значимости ( $p$ ) меньшем или равном 0,05.

Для сравнения непараметрических данных применялись критерии Вилкоксона и Манна-Уитни.

Для сравнения качественных данных определяли показатели частоты (%), использовались различные модификации метода  $\chi^2$  (Пирсона, Фишера, Йетса).

Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$  (95%-й доверительный интервал) и при  $p < 0,01$  (99%-й доверительный интервал). Отношение шансов и значимость различий в частоте встречаемости качественных признаков рассчитывали с помощью программного продукта WINPEPI. ОШ приведено с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Для оценки диагностического потенциала метода ВЧ УЗИ вычислены чувствительность

$\left(\frac{a}{a+c}\right)$ , где  $a$  число пациенток с выявленными при ВЧ УЗИ остроконечными кондиломами,  $c$  – число пациенток без остроконечных кондилом)

специфичность

$\left(\frac{d}{b+d}\right)$ , где  $d$  количество отрицательных результатов у пациенток без заболевания,  $b$  – количество ложноположительных результатов

прогностическая точность метода  $\left(\frac{a+d}{a+b+c+d}\right)$  где

$a$  –

число пациенток с выявленными при ВЧ УЗИ остроконечными кондиломами

$b$  – количество ложноположительных результатов,  $c$  –

число пациенток без остроконечных кондилом,  $d$  –

количество отрицательных результатов у пациенток без заболевания),

истинно положительный  $\left(\frac{a}{a+b}\right)$  – прогностическая значимость

положительного результата и истинно отрицательный результаты  $\left(\frac{d}{c+d}\right)$  –

прогностическая значимость отрицательного результата,

ложноположительный  $\left(\frac{b}{b+d}\right)$  и ложноотрицательный результаты  $\left(\frac{c}{a+c}\right)$ . Для

оценки диагностического потенциала вульвоскопии и ВЧ УЗИ проведен ROC анализ с обозначением площади под ROC-кривыми (AUC).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых женщин

В соответствии с целью и задачами исследования были обследованы 187 пациенток, обратившихся в ГОВЛ (до февраля 2016 г) и ОЭГиР Центра, из них включены в исследование 159 женщин, все они были опрошены с помощью специально разработанной анкеты для выявления основных анамнестических данных, играющих роль при развитии ПВИ. При сборе анамнеза обращали внимание на следующие факторы: возраст пациентки, масса тела и рост, семейный анамнез (наличие онкологических заболеваний у ближайших родственников), возраст начала половой жизни, количество половых партнеров за жизнь, наличие ВПЧ-ассоциированных заболеваний половых органов в анамнезе и методы их лечения, перенесенные воспалительные и инфекционные заболевания гениталий, способ контрацепции, прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК), акушерский анамнез (число беременностей, родов и абортов в анамнезе), перенесенные детские инфекции (паротит, корь, краснуха), экстрагенитальная патология и операции за всю жизнь, курение. В рамках задач, связанных с совершенствованием диагностики, пациентки были разделены на 2 группы: основная группа – с остроконечными кондиломами наружных половых органов (n=90) и группа сравнения – без видимых проявлений остроконечных кондилом (n=69).

Проведен подробный анализ клинико-anamnestических данных обследуемых пациенток (таб. 1).

Таблица 1. Данные о возрастном составе обследуемых женщин

Возраст, Годы	Основная группа (n=90)		Группа сравнения (n=69)		Всего (n=159)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18-24	39	43,3	27	39	66	41,5
25-34	45	50	36	52	81	51
35-44	4	4,4	5	7,2	9	5,7
45-60	2	2,2	1	1,4	3	1,8
Средний возраст и стандартное отклонение M(SD)	27,3(2,2)		25,4(1,2)		26,2(1,9)	

Большая часть пациенток исследуемых групп находилась в репродуктивном возрасте – в пределах 25-34 лет (51%). Средний возраст в основной и контрольной группах составил 27,3(2,2) и 25,4(1,2) лет соответственно. Статистически значимых различий между группами не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Сравнительный анализ антропометрических данных, таких как рост, вес, ИМТ, так же не выявил значимых различий между двумя группами (таб. 2).

Таблица 2.

Антропометрическая характеристика (рост, вес, ИМТ) обследуемых женщин (n=159)

Показатель	Группы	Основная группа (n=90)	Группа сравнения (n=69)
		Минимум	159
Рост (см)	Максимум	177	176*
	Среднее	165,4(6,6)	164,1(5,9)*
Вес (кг)	Минимум	47	49*

	Максимум	93	86*
	Среднее	62,1(8,6)	63,3(10,7)*
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Минимум	18	17,8*
	Максимум	29,3	27*
	Среднее	23,5(5,5)	21,7(4,9)*

\* $p > 0,05$

Оценка менструальной функции (возраст менархе, продолжительность менструального цикла, регулярность и другие особенности) показала, что возраст наступления менархе в основной и группе сравнения был сопоставим и составлял 12,7(1,2) лет и 12,(1,1) лет соответственно. Средняя продолжительность менструального цикла в основной и контрольной группах составила 28(1,5) дней и 28(1,4) дней, средняя продолжительность менструации 5(1,1) дней и 5(1,2) дней. Таким образом, статистически значимых различий в группах выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (Таб. 3).

Таблица 3. Менструальный анамнез исследуемых групп

Показатель	Основная группа (n=90) М (SD)*	Группа сравнения (n=69) М (SD)*
Возраст менархе (лет)	12,7(1,2)	12,6(1,1)**
Продолжительность цикла (дней)	28(1,5)	28(1,4)**
Продолжительность менструаций (дней)	5(1,1)	5(1,2)**

\*данные представлены как средние (М) и стандартное отклонение (SD)

\*\*  $p > 0,05$

Для оценки значимости возраста коитархе и промискуитета в инфицировании ПВИ мы провели анализ особенностей полового поведения у всех исследуемых женщин: с остроконечными кондиломами (n=90), без признаков остроконечных кондилом (n=69).

Таблица 4. Возраст начала половой жизни

Возраст	Основная группа (n=90)		Группа сравнения (n=69)	
	абс.	%	абс.	%
12-16	17	18,9	5*	7,24
17-20	67	74,4	63*	91,3
21-24	5	5,55	1*	1,44
≥25	1	1,11	0*	0

\*p > 0,05

Как видно из таблицы 4, раннее начало половой жизни (до 16 лет) отмечали 18,9% женщин из основной группы и 7,24% из группы сравнения. Женщины из группы сравнения достоверно позже вступали в половые отношения, чем женщины из основной группы (p=0,03).

У женщин с остроконечными кондиломами средний возраст коитархе достоверно ниже, чем у женщин из группы сравнения.

Таблица 5.Количество половых партнеров

Группы женщин	Число партнеров													
	1		2		3-5		6-9		10-15		16-20		≥21	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа (n=90)*	18	20	6	6,6	29	32,2	24	26,7	6	6,7	5	5,6	2	2,3
Группа сравнения (n=69)	13	18,9	19	27,5	21	30,4	16	23,2	0	-	0	-	0	-
Всего (n=159)	31	19,5	25	15,7	50	31,4	40	25,2	6	3,7	5	3,1	2	1,3

\*p < 0,05, различия значимы

Количество половых партнеров за всю жизнь варьировало от 1 до 23. 31 женщин (19,5%) на момент исследования имели в течение жизни 1 полового партнера, 75 пациенток (47,1%) отмечали наличие до 5 половых партнеров, у 2 женщин (1,3%) отмечено более 20 половых партнеров. При анализе полового поведения в группах выявлены достоверные различия в количестве половых партнеров: около 3/4 исследуемых женщин (80%) из основной группы имели более 1 полового партнера (p<0,05) (Таб. 5).

Таким образом, промискуитет является одним из значимых факторов риска заражения ПВИ.

В таблице 6 представлены методы контрацепции, которые применялись регулярно в течение 1 года до начала исследования. При детальном анализе исследуемых групп статистически значимых отличий по использованию методов контрацепции в основной и контрольной группах не выявлено ( $p>0,05$ ) (Таб. 6).

Таблица 6. Частота использования различных методов контрацепции (n=159)

Метод контрацепции	Основная группа (n=90)		Группа сравнения (n=69)	
	абс.	%	абс.	%
Отсутствие контрацепции	15	17	10*	14
Барьерный метод	35	39	28*	41
Календарный метод	3	3	1*	2
ППА	27	30	18*	26
Гормональная контрацепция	9	10	10*	14
ВМС	1	1	1*	2
Спермицидные средства	0		1*	2

\*  $p>0,05$

#### Акушерский анамнез исследуемых пациенток

Общее число женщин с беременностью в анамнезе составило 62 (69%) в 1 группе, 54 (78%) во 2 групп (таб. 8). Общее число беременностей от всех женщин в 1 группе (n=90) составило 121, во 2 группе (n=69) 110. Из них в 1 группе самопроизвольными родами завершились 83 (68% из общего числа беременностей), во 2 группе 49 (44% из общего числа беременностей), операцией кесарева сечения в 1 группе завершились 21 беременностей (25% из общего числа родов), во 2 группе 12 беременностей (11% от общего числа родов). Искусственным абортom завершились в 1 группе 25 беременностей (21% из общего числа беременностей), во 2 группе 49 (44% от общего числа

беременностей). Самопроизвольные выкидыши на различных сроках составили исход 11 беременностей (9% от общего числа) в 1 группе и 12 беременностей (11% от общего числа) во 2 группе. Эктопическая беременность была отмечена в 2 случаях (1 группа) (Таб. 7, 8).

Таблица 7.Количество беременностей в анамнезе

Количество беременностей	Основная группа (n=90)		Группа сравнения (n=69)		Всего (n=159)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	28	31	15	22	43	27
1	32	36	22	32	54	34
2	12	13	14	20	26	16
3 и более	18	20	18	26	36	23

$p > 0,05$

Таблица 8.Репродуктивные исходы

Показатель	Основная группа (n=90)	Группа сравнения (n=69)
Беременности	Всего 121	Всего 110
Родов всего	83 (68% из общего числа беременностей)	49 (44% из общего числа беременностей)
Из них самопроизвольных	62 (75% из общего количества родов)	37 (75% от общего числа родов)
Путем кесарева сечения	21 (25% из общего числа родов)	12 (11% от общего числа родов)
Искусственные аборты	25 (21% из общего числа беременностей)	49 (44% от общего числа беременностей)
Самопроизвольные выкидыши	11 (9%)	12 (11% от общего числа беременностей)
Внематочная беременность	2 случая (1,6%)	0

$p > 0,05$



Данные акушерского анамнеза, репродуктивных исходов в группах достоверно не различаются ( $p > 0,05$ ).

Данные о перенесенной соматической патологии, представленной заболеваниями органов сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительных органов, ЛОР-органов, аутоиммунными, аллергическими, эндокринными заболеваниями статистически значимо не отличались среди исследуемых групп (Рис. 6).

Заболевания мочевыделительной системы включали мочекаменную болезнь, хронический пиелонефрит, цистит, цистоуретрит, уретральный синдром. Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта отмечались хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, болезни билиарной системы (ЖКБ, холецистит). Заболевания ЛОР-органов включали риниты, фарингиты, отиты, синуситы, тонзиллит. Аллергический анамнез включал эпизоды различных аллергических реакций в анамнезе (крапивница, отек Квинке). Из заболеваний эндокринной системы в анамнезе был отмечен узловой зоб. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы были артериальная гипертензия, ИБС, нарушения ритма ЧСС и пролапс митрального клапана. Аутоиммунная патология была представлена случаями аутоиммунного тиреоидита среди пациенток исследуемых групп. Следует отметить, что к периоду обследования все пациентки находились в стадии ремиссии, под диспансерным наблюдением профильных специалистов и не требовали дополнительного специального лечения. При анализе частоты встречаемости соматической патологии в анамнезе исследуемых женщин, достоверных различий между группами исследования выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (Рис. 6).

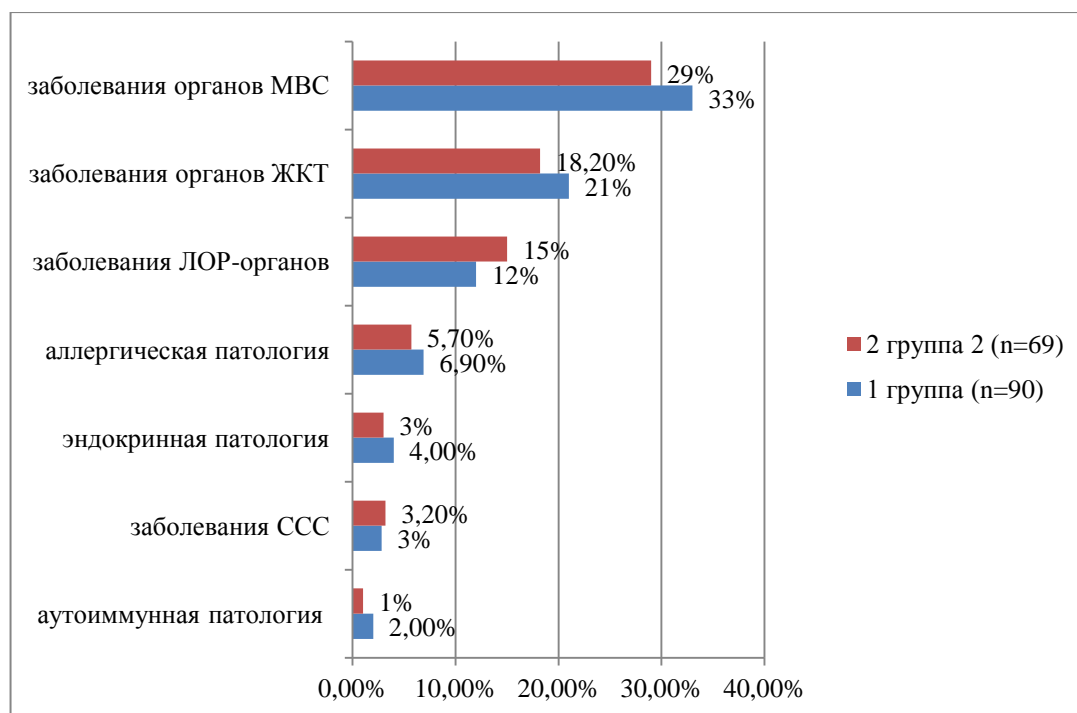
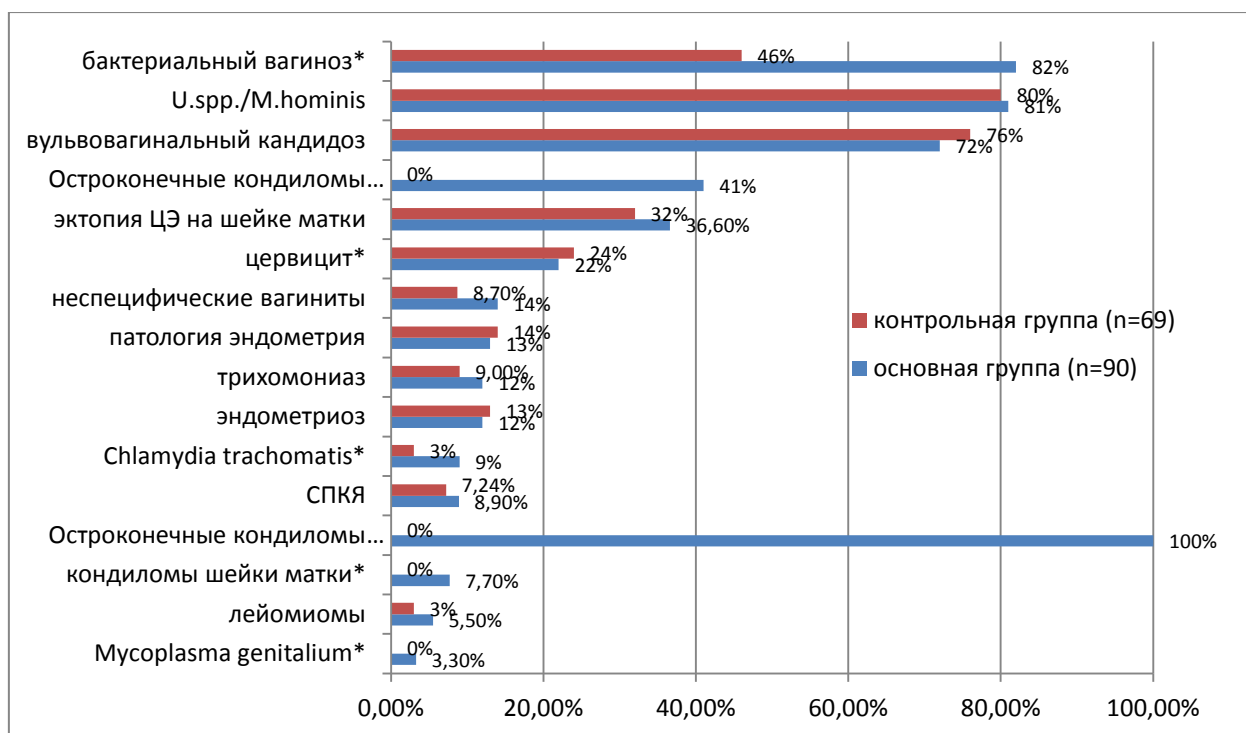


Рисунок 6. Соматические заболевания в анамнезе

При анализе структуры гинекологических заболеваний у пациенток в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия в частоте остроконечных кондилом вульвы и влагалища: (100% и 41% в 1 группе, во 2 группе не выявлено ни одного случая остроконечных кондилом), кондилом шейки матки (7,7 % в 1 группе, во 2 группе не выявлено), бактериального вагиноза (82% в 1 группе, 46% – во 2 группе), хламидийного цервицита (в 1 группе 9%, во 2 группе 3%), *M. Genitalium*: в 1 группе выявлен у 3 пациенток (3,3%), во 2 группе не выявлено ни одного случая, цервицитов (в 1 группе у 24%, во 2 группе – у 22%) (рис.7, таб.9).



\* $p < 0,05$  различия значимы

Рисунок 7. Гинекологические заболевания в анамнезе

Таблица 9. Структура гинекологических заболеваний в анамнезе

Нозология	Основная группа (n=90)		Группа сравнения (n=69)		P-уровень
	абс.	%	абс.	%	
Вульвовагинальный кандидоз	65	72	52	76	$p=0,793$
Бактериальный вагиноз*	74	82	32	46	$p < 0,001$
Ur. spp., M. hominis	73	81	55	80	$p=0,985$
ОК вульвы*	90	100	0	0	$p < 0,001$
ОК влагалища*	37	41	0	0	$p < 0,001$

Кондиломы шейки матки*	7	7,7	0	0	p=0,018
Эктопия ЦЭ на шейке матки	33	36,6	22	32	p=0,65
Цервициты*	7	22	16	24	p=0,013
Неспецифические вагиниты	13	14	6	8,7	p=0,39
Патология эндометрия	12	13	10	14	p=0,98
Лейомиомы	6	5,5	2	3	p = 0,48
Эндометриоз	11	12	9	13	p=0,93
СПКЯ	8	8,9	5	7,24	p=0,93
Трихомоноз	11	12	6	9	p=0,65
Chlamydia trachomatis*	8	9	2	3	p=0,0279
Mycoplasma Genitalium*	3	3,3	0	0	p=0,0279

\*p<0,05

Заключение: сопутствующие ИППП являются значимым фактором риска заражения ПВИ.

### 3.2. Результаты ВПЧ-типирования обследуемых женщин

Для ВПЧ-типирования с помощью ПЦР в реальном времени с определением вирусной нагрузки у всех пациенток 1 группы (n=90) проводился забор биоматериала из 3 локализаций: мазков из цервикального канала, соскобов с поверхности остроконечных кондилом и материалов тканей, полученных при их эксцизии.

Сравнивались частота выявления типов ВПЧ и вирусная нагрузка между эпителием цервикального канала, соскобом с поверхности поражений и материалом тканей остроконечных кондилом. Нами были проанализированы различия в частоте выявления ВПЧ в данных локализациях, различия в их вирусной нагрузке, а так же зависимость величины вирусной нагрузки от локализации поражений (на коже или слизистой наружных половых органов).

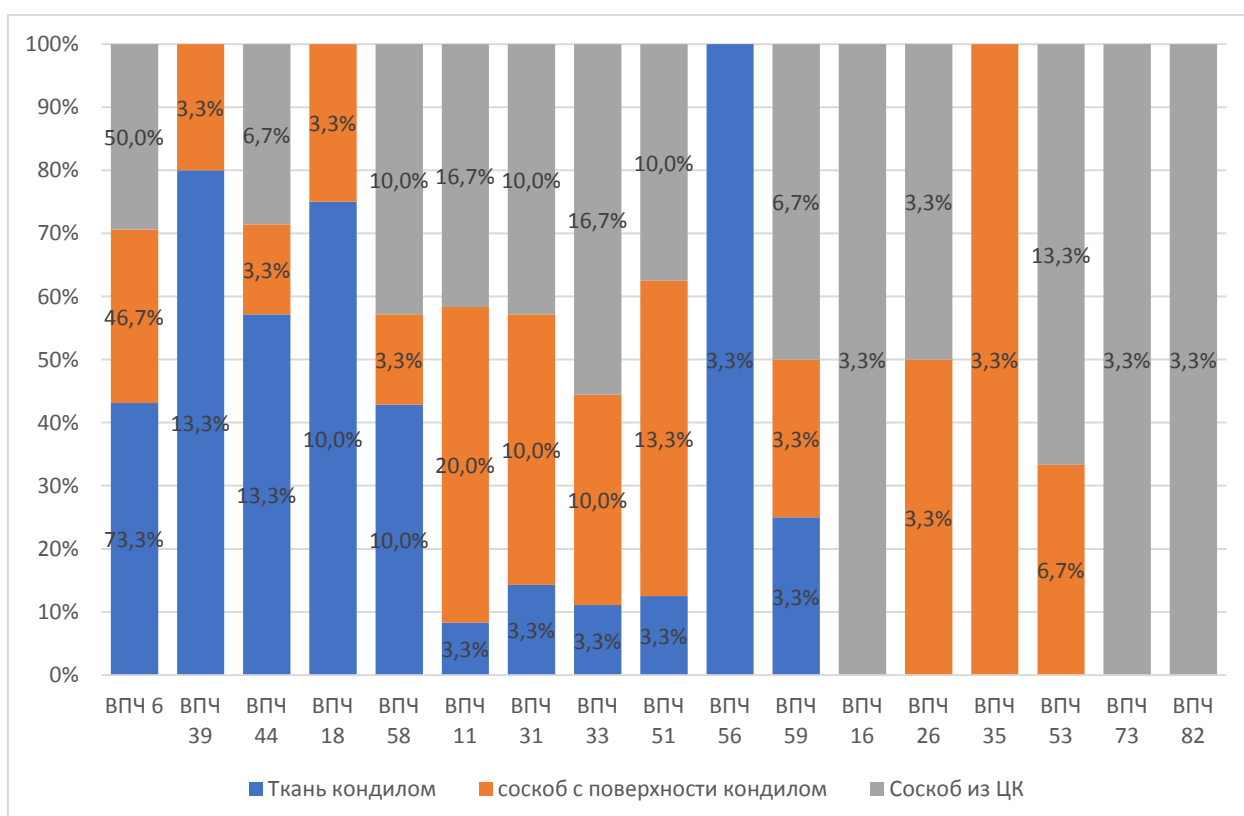


Рисунок 8. Результаты ВПЧ типирования материалов из трех локализаций (n=90)

По результатам исследования (рис.8) ВПЧ 6 типа является наиболее часто встречающимся типом во всех локализациях у пациенток с остроконечными кондиломами. При анализе частоты выявления типов ВПЧ в тканях 6 тип обнаружен у 81 пациентки (73,3%), 39 и 44 типы у 12 пациенток (13,3%), 18, 58 типы у 9 женщин (10%). ВПЧ 11,31,33,51,56,59 типов в тканях встречались лишь в 3,3% случаев.

В соскобах с поверхности поражений ВПЧ 6 типа выявлен у 42 (46,7%) женщин, ВПЧ 11 типа – у 18 (20%), ВПЧ 51 – у 12 (13,3%), ВПЧ 53 типа – у 6 (6,7%) женщин. Остальные типы ВПЧ в соскобах с поверхности встречались в 3,3% случаев.

При ПЦР-диагностике ДНК ВПЧ в цервикальном канале выявлено следующее распределение типов: ВПЧ 6 типа обнаружен у 45 женщин (50%), ВПЧ 11 и 33 типов выявлены у 15 пациентов (16,7%), ВПЧ 53 типа – у 12 (13,3%), ВПЧ 31,51 и 58 типов обнаружены у 9 женщин (10%), остальные типы встречались менее чем в 10% случаев: 44, 59 типы – у 6 (6,7%), 16, 26, 73, 82 типы – у 3 (3,3%), при этом высокоонкогенные типы ВПЧ 16, 73, 82 типов встречались исключительно в цервикальном канале, не было ни одного случая выявления этих типов вируса в тканях и соскобах с поверхности кондилом. Следует отметить, что у 36% пациенток было выявлено 2 и более различных типов ВПЧ.

При анализе частоты выявления типов ВПЧ в положительных образцах эпителиев из разных локализаций выяснилось, что в тканях кондилом ВПЧ 6 типа встречается в 1,5 раз чаще, чем в цервикальном канале (ОШ=12,3; 95% ДИ (1,3-118),  $p=0,04$ )\* и в 1,6 раза чаще, чем в соскобах с поверхности поражений. ВПЧ 11 типа в соскобах с поверхности встречался в 1,2 раза чаще чем в цервикальном канале (ОШ=46; 95% ДИ(3,3-634,  $p=0,002$ )\* и в 6 раз чаще чем в тканях кондилом (ОШ=8,3; 95% ДИ (1,4 – 47,6),  $p=0,04$ )\*,

\* отношение шансов с 95% доверительным интервалом, р-уровень

ВПЧ 44 типа встречался в тканях остроконечных кондилом в 2 раза чаще чем в цервикальном канале и в 4 раза чаще чем в соскобах с поверхности.

В тканях кондилом также были выявлены высокоонкогенные типы ВПЧ 18,31,33,39,51,56,58,59 типов, при этом чаще вирусная нагрузка была статистически значимо выше в образцах эпителия цервикального канала ( $p < 0,05$ ) (рис.9). У пациенток с высокоонкогенными типами ВПЧ при кольпоскопии были выявлены изменения эпителия различной выраженности.

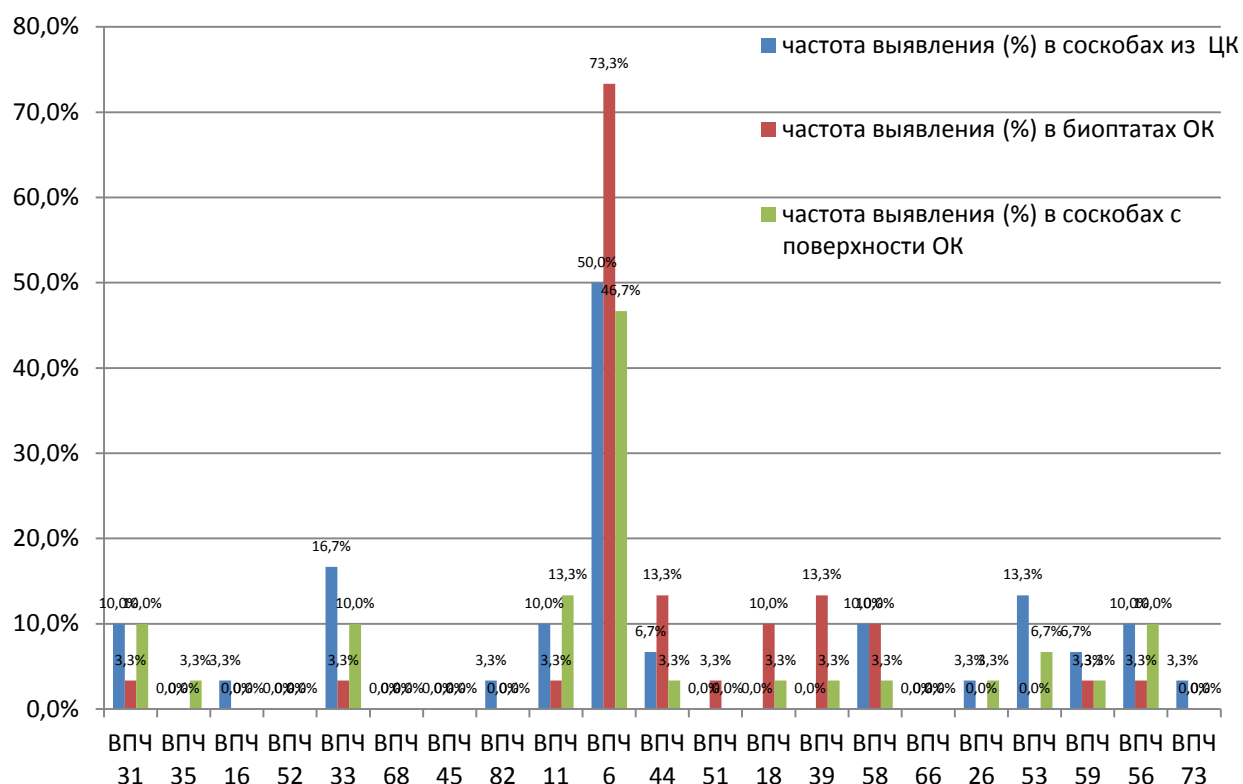


Рисунок 9. Частота выявления (%) типов ВПЧ в положительных образцах эпителиев цервикального канала, тканях и соскоба с поверхности остроконечных кондилом (n=90)

При анализе вирусной нагрузки между образцами эпителиев из трех локализаций в отношении наиболее часто выявляемых ВПЧ 6 и 44 типов выяснилось, что вирусная нагрузка в тканях остроконечных кондилом оказывалась статистически значимо выше, чем в соскобах с поверхности поражений и в эпителии цервикального канала (таб.10).

Средняя вирусная нагрузка ВПЧ 6 типа составила: в тканях остроконечных кондилом – 5,3 (4,9-5,7)\*, в соскобах с поверхности поражений – 4,1 (1,4 -5,2), в эпителии из цервикального канала – 3,7 (1,2 - 5,3)\*. Средняя вирусная нагрузка ВПЧ 44 типа составила: в тканях остроконечных кондилом – 5,5 (4,7 - 6,0)\*, в соскобах с поверхности поражений – 1,5 (1,3-2,2)\*, в эпителии цервикального канала – 1,2 (1,1-2,1)\*. Значение вирусной нагрузки в соскобах с поверхности остроконечных кондилом, локализованных на слизистой вульвы, оказалась статистически значимо выше по сравнению с поражениями, локализованными на коже вульвы (p=0,02)

Таб. 10. Средняя вирусная нагрузка в положительных образцах эпителиев из различных локализаций.

Типы ВПЧ	Материал ткани остроконечных кондилом Me (1Q-3Q)	Соскоб с поверхности остроконечных кондилом Me (1Q-3Q)	Мазок из цервикального канала Me (1Q-3Q)	p-уровень
6	5,3 (4,9-5,7)	4,1 (1,4-5,2)	3,7 (1,2-5,3)	0,023**
				0,011***
44	5,5 (4,7 -6,0)	1,5 (1,3 -2,2)	1,2 (1,1 -2,1)	0,04**
				0,028***

\* данные представлены в виде Медианы (Me) нижний Q1 (0,25) и верхний Q3 (0,75) квантили

\*\*p-уровень значимости различий между средними вирусными нагрузками ВПЧ в материалах тканей и эпителии цервикального канала, критерий знаковых рангов Уилкоксона

\*\*\* p-уровень значимости различий между средними вирусными нагрузками ВПЧ в материалах тканей и соскобах с поверхности остроконечных кондилом, критерий знаковых рангов Уилкоксона



Значение вирусной нагрузки в соскобах с поверхности остроконечных кондилом, локализованных на слизистой вульвы, оказалась статистически значимо выше по сравнению с поражениями, локализованными на коже вульвы ( $p=0,02$ ).

Заключение: Наиболее часто встречающимся типом ВПЧ среди женщин с остроконечными кондиломами во всех локализациях является ВПЧ 6 типа, обнаруженный в 73% обследованных материалов тканей, у 36% женщин выявлено 2 и более типов ВПЧ. В тканях остроконечных кондилом ВПЧ 6,44 типов выявлены статистически значимо чаще чем в эпителии цервикального канала и в соскобах с поверхности поражений. В тканях кондилом также встречались высокоонкогенные типы ВПЧ 18,31,33,51,39,56,58,59 типов, при этом чаще вирусная нагрузка была статистически значимо выше в образцах эпителия из цервикального канала ( $p < 0,05$ ).

При анализе средней вирусной нагрузки ВПЧ в тканях кондилом оказалась статистически значимо выше таковой в эпителии цервикального канала и соскобов с поверхности поражений. Вирусная нагрузка в соскобах с поверхности кондилом оказалась статистически значимо выше в случаях поражений, локализованных на слизистой вульвы по сравнению с образованиями, расположенными на коже наружных половых органов.

### **3.3. Результаты расширенной кольпоскопии/вульвоскопии**

Расширенная кольпоскопия/вульвоскопия проводилась всем пациенткам ( $n=159$ ), при этом нормальная кольпоскопическая картина наблюдалась у 102 (64%) пациенток, анормальная кольпоскопическая картина выявлена у 14 (9%) пациенток. Так как интенсивность изменений эпителия коррелирует со степенью тяжести процесса, выделяют слабовыраженные (нежный АБЭ, нежная мозаика или пунктация), выраженные (грубый АБЭ, грубая пунктация, наличие атипических сосудов) изменения.

Как видно из таблицы 11, изменения цервикального эпителия при кольпоскопии статистически значимо чаще встречались среди пациенток первой группы ( $p < 0,05$ ). Так, слабовыраженные изменения были зарегистрированы у 10 (11%) пациенток из 1 группы и у 1 (1,4%) из 2 группы. Выраженные изменения эпителия были выявлены только у 3 (3,3%) пациенток из 1 группы (таб.11, рис. 10,11). Наряду с расширенной кольпоскопией пациенткам проводилась вульвоскопия (рис. 13,14,15), при обнаружении подозрительных на предмет остроконечных кондилом образований проводилась проба с 3% раствором уксусной кислоты (рис. 13). Диагноз остроконечных кондилом при вульвоскопии подтвердился у 90 (100%) пациенток из 1 группы, у 61 (68%) из них было сочетанное поражение влагалища и вульвы, у 5 (5,5%) были обнаружены кондиломы на шейке матки. При вульвоскопии были обнаружены невидимые невооруженным глазом субклинические очаги кондилом у 2 (3%) пациенток из 2 группы.

Таблица 11. Результаты расширенной кольпоскопии.

Кольпоскопическая картина	Основная группа (n=90)	Группа сравнения (n=69)	p-уровень, $\chi^2$ с поправкой на непрерывность
Нормальная кольпоскопическая картина*	45 (50%)	57 (82,6%)	<0,001
Аномальная кольпоскопическая картина (слабовыраженные и выраженные изменения)*	13 (14,4%)	1 (1,4%)	0,01
Другая кольпоскопическая картина (кондиломы, воспаление, полипы, эндометриоз и др.)*	32 (35,6%)	11 (16%)	0,01

Слабовыраженные изменения (тонкий АБЭ, нежная мозаика, нежная пунктация)*	10 (11%)	1 (1,4%)	0,04
Выраженные изменения (плотный АБЭ, грубая мозаика, грубая пунктация)	3 (3,3%)	0	0,126
Экзофитные кондиломы шейки матки	5 (5,5%)	0	0,13
Остроконечные кондиломы вульвы и влагалища*	61 (68%)	2 (3%)	<0,001
Остроконечные кондиломы вульвы*	84 (93,3%)	5 (7,24%)	<0,001

\* $p < 0,05$  – различия значимы

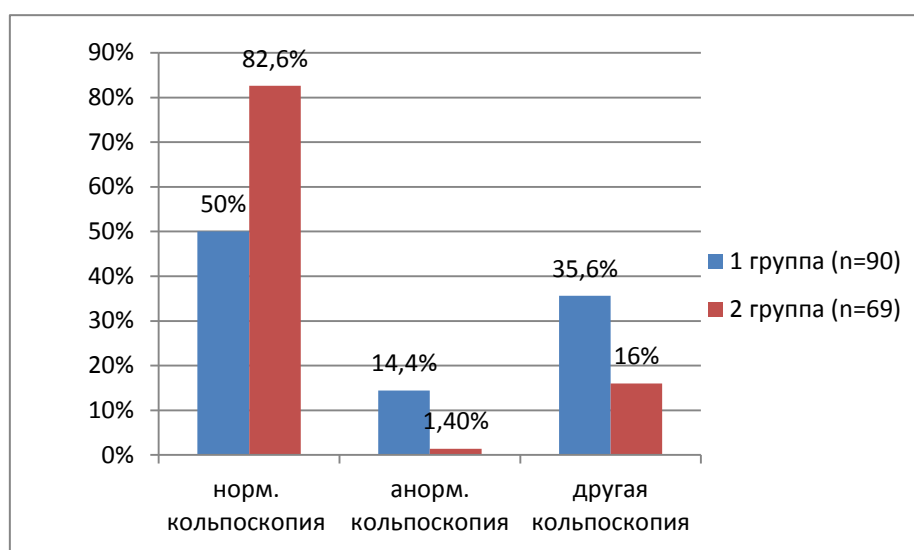


Рисунок 10. Результаты кольпоскопии

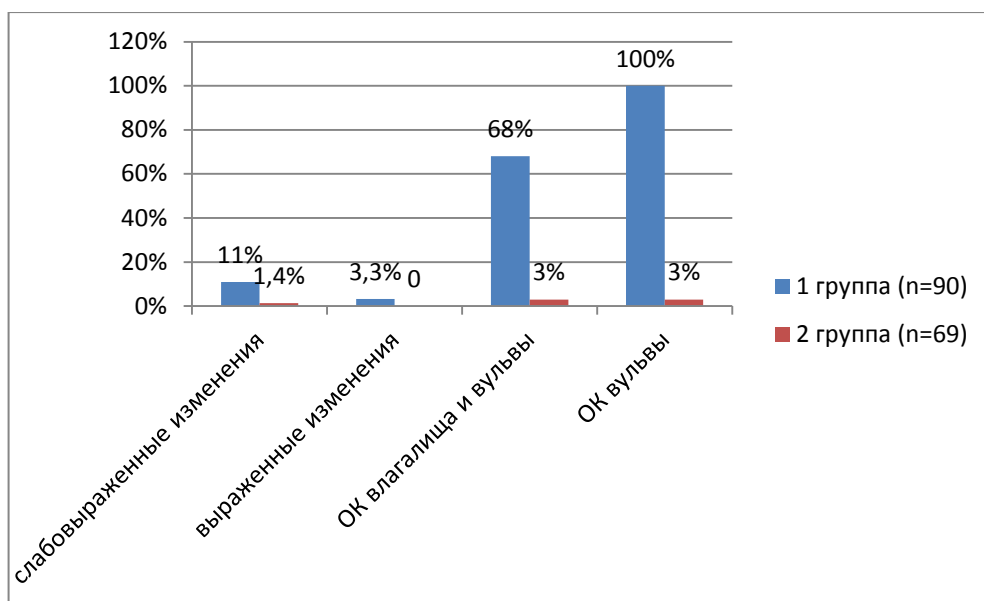


Рисунок 11. Результаты кольпоскопии

### ROC – анализ

Проведенный ROC – анализ позволил определить диагностическую чувствительность и специфичность метода вульвоскопии в диагностике остроконечных кондилом вульвы. Так, чувствительность вульвоскопии составила 94,4% (95% ДИ 89,7-99,2), специфичность 90 % (95% ДИ 82,7-97). Данные представлены в таб. 12 и рис. 12. Также прогностическая точность метода составила 92,4% (95%ДИ 88,4-96,6), прогностическая значимость положительного результата – 92,4 (95% ДИ 87-97,8), прогностическая значимость отрицательного результата – 92,5 (95% ДИ 86,2-98,5), ложноположительный результат отмечен в 4,4% случаев, ложноотрицательный результат – в 3,2% случаев.

Таблица 12. Площадь под кривой

Площадь	р-уровень	95% Доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,93	0,000	0,88	0,97

Тестовая переменная : вульвоскопия: кондиломы есть -1, нет -2 имеет, по крайней мере, одно совпадение положительной и отрицательной группам реального состояния. Статистики могут быть смещенными.

а. В непараметрическом случае.

б. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0.5

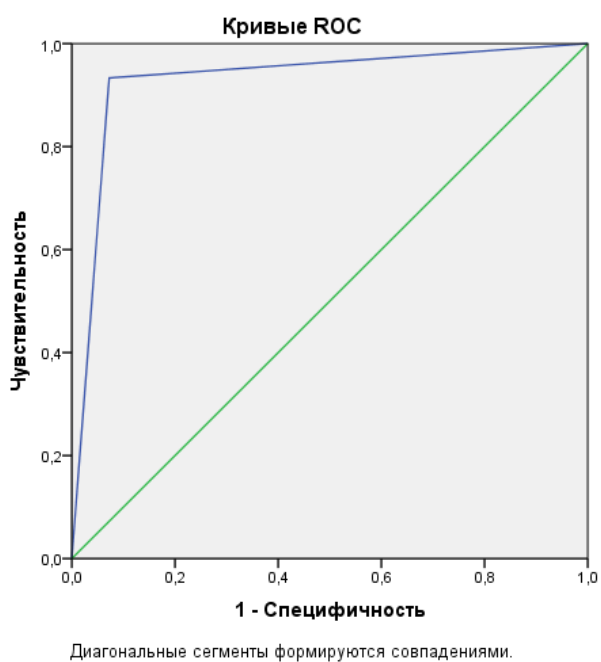


Рисунок 12. ROC кривые для вульвоскопии



Рисунок 13. Пациентка В., 27 лет. Остроконечные кондиломы вульвы.  
Вульвоскопия: после обработки 3%-раствором уксусной кислоты



Рисунок 14. Пациентка В., 51 год. Остроконечные кондиломы вульвы.  
Вульвоскопия



Рис. 15. Пациентка Г., 34 года. Остроконечные кондиломы вульвы.  
Вульвоскопия

### 3.4. Результаты ВЧ УЗИ кожи и слизистой вульвы у обследуемых женщин

ВЧ УЗИ кожи проведено всем пациенткам (n=159) на УЗ сканере Digital Ultraschall Bildsystem (DUB 22-75, Taberna pro Medicum, Германия) и программного обеспечения DUB – Skin Scan. Исследование начиналось с использованием датчика 22 МГц, поскольку он обеспечивает большую область визуализации, позволяя оценить мелкие структуры эпидермиса и дермы, а проникающая способность ультразвука составляет 6-7 мм. В процессе исследования частотный диапазон повышался до датчика 75 МГц для получения максимально четкого изображения исследуемого слоя кожи. В данном частотном диапазоне проникающая способность волн минимальна и составляет 0,13-3 мм, а разрешение изображения выше и возможен детальный анализ структур эпидермиса, базальной мембраны. При оценке поражения исследуемая область сравнивалась с неизменной кожей противоположной симметричной или смежной областей.

При ВЧ УЗИ кожи и слизистых наружных половых органов у пациенток основной группы (n=90) с видимыми проявлениями остроконечных кондилом и группы сравнения (n=69) без видимых поражений установлены основные эхо-признаки остроконечных кондилом: деформация наружного контура образования (в виде волн, гребней), четко отграниченная от стромы наружная часть, снижение ультразвуковой плотности образования и проведения ультразвукового сигнала в подлежащие ткани (рис. 17-18).

Таблица 13. Результаты ВЧ УЗИ кожи и слизистых наружных половых органов

Эхо-признаки остроконечных кондилом при ВЧ УЗИ кожи и слизистой вульвы	Основная группа (n=90)		Группа сравнения (n=69)	
	абс.	%	абс.	%
Деформация	87	96,6	7	10

наружного контура образования (в виде волн, гребней)				
Четко отграниченная от стромы наружная часть	87	96,6	5	7,2
Сниженная ультразвуковая плотность образования	85	94,4	4	5,7
Снижение проведения ультразвукового сигнала в подлежащие ткани	83	92,2	3	4,3

По результатам ВЧ УЗИ у 3 пациенток из 1 группы совокупности эхо-признаков остроконечных кондилом не выявлено, в то время как у 7 пациенток из 2 группы выявлена та или иная комбинация эхо-признаков: у 5 пациенток – совокупность 3 вышеперечисленных эхо-признаков, у 2 женщин – по 2 эхо-признака остроконечных кондилом.

У 3 пациенток из 1 группы диагноз остроконечных кондилом не подтвердился морфологически: в 1 случае был установлен диагноз контактиозный моллюск, в 2 случаях морфологических изменений не выявлено, оказалось, что у этих пациенток мелкие обрывки девственной плевы были ошибочно расценены как остроконечные кондиломы. Ложноотрицательные результаты, по-видимому, связаны с высокой степенью субъективности при их оценке.

### **ROC – анализ**

Проведенный ROC – анализ позволил определить диагностическую чувствительность и специфичность метода ВЧ УЗИ в диагностике остроконечных кондилом. Так, чувствительность ВЧ УЗИ кожи и слизистых вульвы составила 100%, специфичность 97% (95% ДИ 93,1-101). Данные представлены в таб. 14, рис. 16. Также оценивались прогностическая точность метода, которая составила 98,8% (95% ДИ 97-101), прогностическая



значимость положительного результата – 97,8% (95% ДИ 95-101), прогностическая значимость отрицательного результата – 100%, ложноположительный результат отмечен в 2,9% случаев, ложноотрицательных результатов не выявлено.

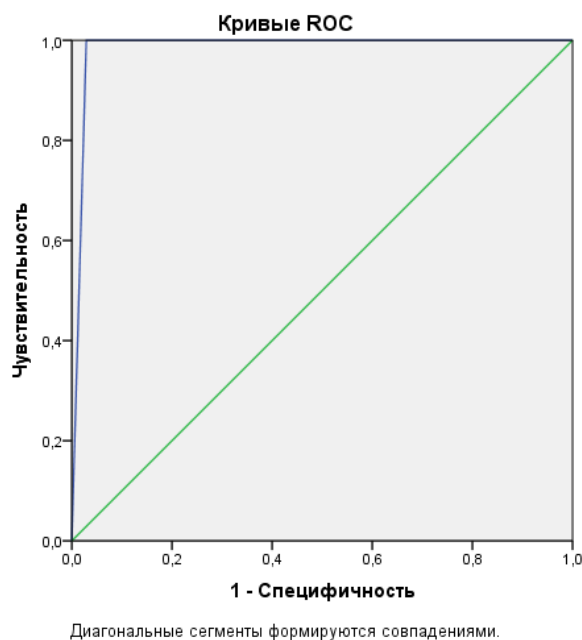


Рисунок 16. Кривые ROC для ВЧ УЗИ в диагностике остроконечных  
кондиллом

Таблица 14. Площадь под кривой. Тестовая переменная ВЧ УЗИ

Площадь	Асимптотическая Знч.. <sup>b</sup>	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,986	0,000	0,962	1,000

Тестовая переменная: ВЧ УЗИ имеет по крайней мере одно совпадение в положительной и отрицательной группах реального состояния.

а. В непараметрическом случае

в. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0,5

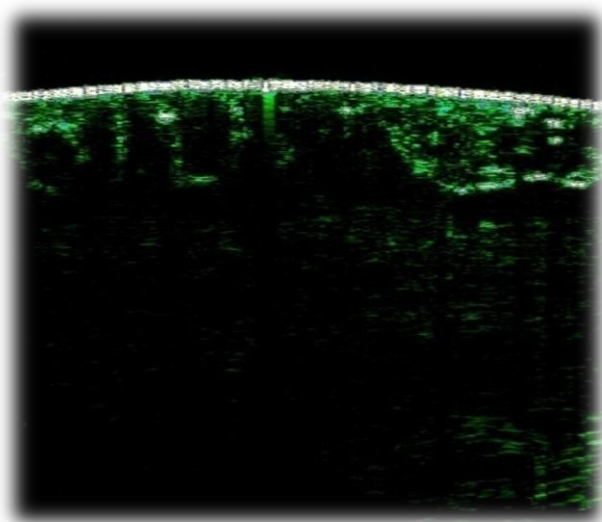


Рис. 17. Пациентка Е., 49 лет. Сканограмма ВЧ УЗИ кожи вульвы. 75 МГц

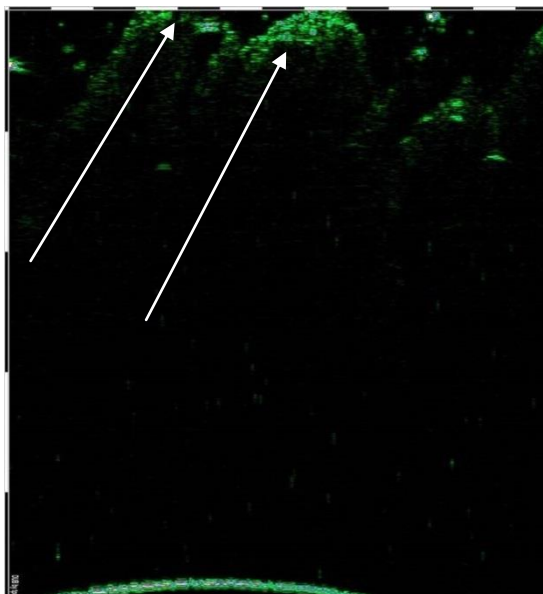


Рис. 18. Пациентка Л., 27 лет. Сканограмма ВЧ УЗИ слизистой вульвы. 75 МГц

По результатам ВЧ УЗИ кожи и слизистых выявление сочетания любых трех патогномоничных эхо-признаков позволяет верифицировать диагноз остроконечных кондилом.

### **3.5. Результаты морфологического исследования биоптатов ткани ОК у пациенток 1 группы**

Эксцизия остроконечных кондилом выполнялась при помощи инструмента для биопсии кожи Dermo Punch. Полученные ткани служили материалом для дальнейшего морфологического исследования и ПЦР-диагностики. Устройство позволяет усовершенствовать метод хирургического иссечения остроконечных кондилом, выполняемый хирургическим скальпелем, так как удаляет даже мелкие поражения целиком, вместе с глубоко подлежащей стромой, что не представляется возможным при обычном хирургическом иссечении и получить достаточный по количеству и качеству препарат для дальнейших исследований. Эксцизия остроконечных кондилом с дальнейшим морфологическим исследованием полученного препарата было проведено всем пациенткам 1 группы (n=90). Специфические морфологические признаки остроконечных кондилом были обнаружены у 87 (96,6%) пациенток (рис.19), у 2 пациенток патологии не выявлено («миртовидные» сосочки – обрывки гимена ошибочно расценены как кондиломы), у 1 выявлена кератопапиллома (рис. 20).

Метод морфологического исследования рассматривается как наиболее эффективный в диагностике остроконечных кондилом.



Рисунок 19. Остроконечная кондилома

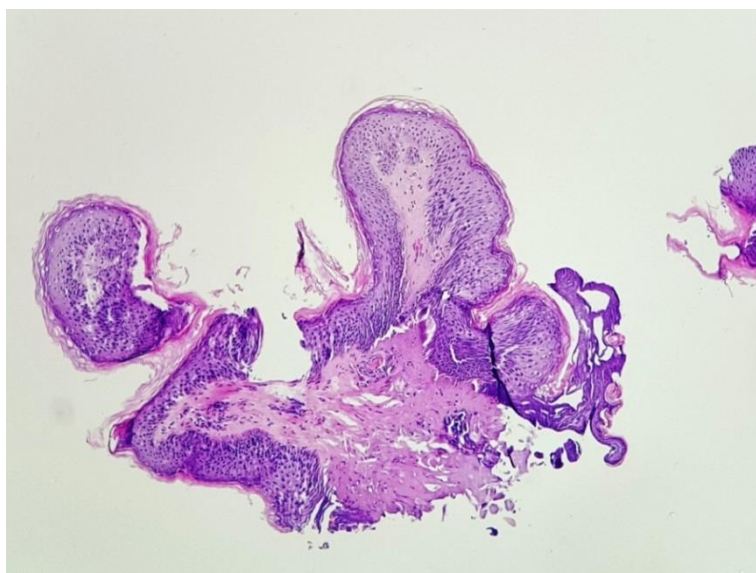


Рисунок 20. Кератопапиллома

### **Сравнительный анализ эффективности методов вульвоскопии и ВЧ УЗИ в диагностике остроконечных кондилом**

На следующем этапе нашей работы мы сравнили эффективность методов вульвоскопии и ВЧ УЗИ. Критерием достоверности являлся метод морфологического исследования материалов тканей остроконечных кондилом. Данные сравнения представлены в таб. 15.

**Сравнение эффективности вульвоскопии и ВЧ УЗИ в диагностике  
остроконечных кондилом**

Метод	Чувствительность, %	Специфичность%	Прогностическая точность метода, %	Прогностическая значимость положительного результата, %	Прогностическая значимость отрицательного результата, %	Ложноположительный результат, %	Ложноотрицательный результат, %	Площадь под ROC-кривой (AUC)
ВЧ УЗИ	100	97	98,8	97,8	100	2,9	0	0,986
Вульвоскопия	94,4	90	92,4	92,4	92,5	4,4	3,2	0,930

По результатам нашего исследования было установлено, что ВЧ УЗИ является наиболее эффективным методом для выявления остроконечных кондилом, в том числе субклинических очагов, невидимых невооруженным глазом, так как данный метод обладает наиболее высокой диагностической чувствительностью и специфичностью по сравнению с расширенной вульвоскопией.

### **3.6. Результаты хирургического иссечения остроконечных кондилом инструментом для биопсии кожи Dermo Punch**

Основным отличием физических деструктивных методов лечения остроконечных кондилом является то, что при их использовании происходит быстрое, одномоментное разрушение поражений. При использовании других методов поражения ликвидируются через несколько часов или недель. К физическим деструктивным методам относятся электрохирургические методы, крио- и лазеродеструкцию, хирургическое иссечение.

На сегодняшний день самым доступным и эффективным методом деструкции остроконечных кондилом является хирургическое иссечение, которое также позволяет получить достаточный материал для гистологического исследования даже при удалении поражений малых размеров. В нашем исследовании мы усовершенствовали и впервые применили метод хирургического иссечения остроконечных кондилом с

помощью инструмента для биопсии кожи. Метод позволяет удалить поражение целиком, вместе с глубоко подлежащей стромой, что недоступно при простом хирургическом иссечении. Для проведения деструкции требуется устройство для биопсии кожи Dermo Punch, которое широко применяется в дерматологии и представляет собой круглое металлическое лезвие с пластиковой ребристой рукоятью, позволяющей надежно удерживать инструмент в руке и контролировать процедуру удаления. Есть широкий диапазон размеров – диаметров лезвия. Размер устройства подбирается индивидуально, в зависимости от примерного диаметра образования, для облегчения идентификации размер указан на каждом инструменте. Устройства стерильные, предназначены для одноразового использования.

В нашем исследовании усовершенствованное хирургическое иссечение остроконечных кондилом инструментом Dermo Punch было проведено 90 пациенткам. Период наблюдения за пациентками после деструкции составил 12 месяцев. Критерием рецидива мы считали наличие хотя бы одной вновь появившейся кондиломы. При оценке частоты рецидивов спустя 6 месяцев от начала лечения остроконечные кондиломы обнаружены у 10 (32,3%) пациенток, все вновь появившиеся поражения были вновь повторно иссечены с помощью Dermo Punch. Спустя 12 месяцев от начала лечения ни одного случая рецидива не выявлено, что указывает на высокую эффективность данного метода в отдаленный период наблюдения. Отмечен положительный косметический эффект. Среди ограничений данного метода следует указать, что у 5 пациенток отмечены случаи незначительных кровянистых выделений из участков иссечения, которые сохранялись в течение 3-8 часов. (рис. 21, 22, 23, 24).



Рисунок 21. Пациентка В., 50 лет. Множественные мелкие ОК вульвы



Рисунок 22. Пациентка В. Спустя 2 недели после хирургического иссечения остроконечных кондилом при помощи Dermo Punch



Рисунок 23. Пациентка С., 31 г. Сразу после иссечения остроконечных кондилом при помощи Dermo Punch



Рисунок 24. Пациентка Е., 27 лет. Спустя 10 дней после иссечения остроконечных кондилом при помощи Dermo Punch



### **3.7. Результаты комбинированной противорецидивной терапии остроконечных кондилом вульвы**

После одномоментной биопсии и хирургического удаления остроконечных кондилом инструментом Dermo Punch все пациентки основной группы (n=90) были рандомизированы и разделены на 3 группы. В основной группе (n=30) проводилась комбинированная терапия  $\alpha 2$ -интерфероном ( $\alpha$ -IFN) в виде ректальных суппозиторий, по 1 суппозиторию (доза 1 млн. МЕ) 2 раза в сутки в течение 10 дней в сочетании с приемом внутрь таблеток индол-3-карбинола (13С) в дозе 400 мг/сутки (2 капсулы по 100 мг 2 раза в сутки) в течение 6 месяцев. В группе сравнения (n=30) для профилактики рецидивов пациентки получали только стандартную иммуномодулирующую терапию  $\alpha$ -IFN в виде ректальных суппозиторий. Пациенткам контрольной группы (n=30) выполнялась только деструкция остроконечных кондилом. Максимальный период наблюдения за исследуемыми пациентками составил 12 месяцев, по истечении 6 месяцев после деструкции и начала противорецидивной терапии проводилась количественная и качественная ПЦР-диагностика для выявления ВПЧ. Полный цикл наблюдения завершило 88 пациенток.

Эффективность применяемых нами методов оценивалась путем анализа количества пациентов с отсутствием рецидивов остроконечных кондилом наружных половых органов в течение 12 месяцев периода наблюдения, а также по данным выявления качественного теста на вирус папилломы человека (ВПЧ), ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31 и 33 типов методом ПЦР и анализу значимости различий между группами по частоте элиминации ВПЧ с помощью критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

Полный период наблюдения прошли 88 пациенток: 29 в основной группе, 29 – в группе сравнения и 30 – в контрольной. 1 пациентка в группе сравнения завершила участие в исследовании по причине неявки на

запланированный визит, при этом длительность их участия в исследовании составила 7, 142 и 379 дней. 1 пациентка из основной группы прекратила участие в исследовании досрочно, в связи с развитием нежелательного явления (НЯ) – аллергического дерматита умеренной степени тяжести.

Для оценки эффективности назначенного лечения в ходе настоящего исследования нами анализировались следующие показатели:

1. Частота рецидивов остроконечных кондилом у пациенток спустя 6 и 12 месяцев от начала лечения. Критерием рецидива нами расценивалось наличие хотя бы одного образования в области наружных половых органов.

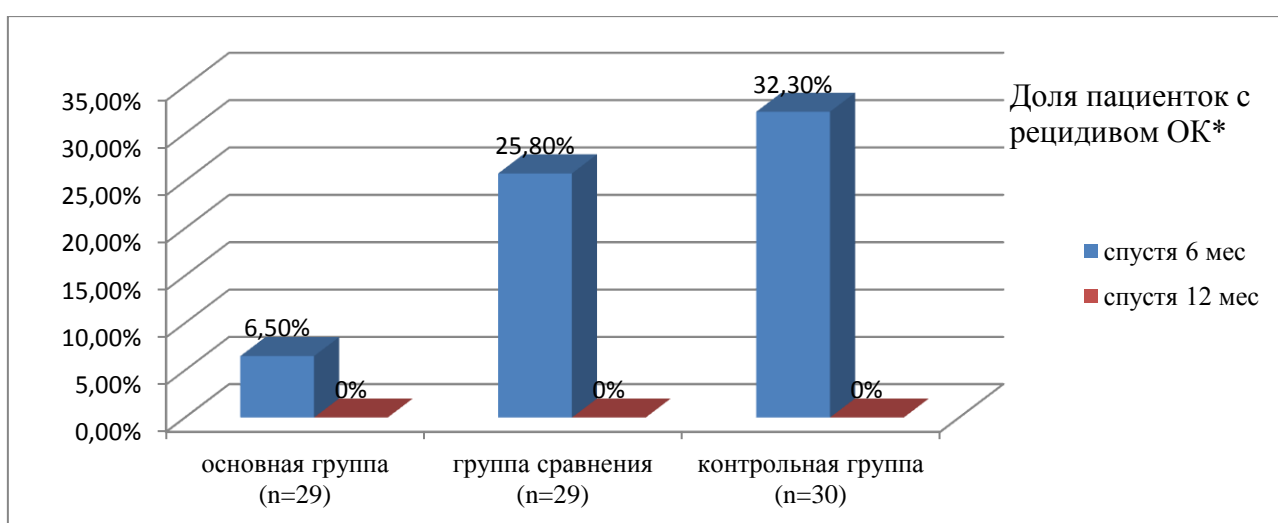
2. Показатели элиминации ДНК ВПЧ из эпителиальных клеток цервикального канала и шейки матки, обнаруживаемых методом ПЦР, спустя 12 месяцев от начала лечения.

При оценке частоты рецидивов спустя 6 месяцев от начала лечения остроконечные кондиломы обнаружены в основной группе у 2 (6,5%), в группе сравнения у 8 (25,8%), в контрольной у 10 (32,3%) пациенток (рис. 28), что указывает на значительную разницу в эффективности комбинированной терапии  $\alpha$ -IFN и ИЗС для предотвращения рецидивов по сравнению с монотерапией  $\alpha$ -IFN ( $p=0,038$ ) и деструкцией остроконечных кондилом без последующего лечения ( $p=0,01$ ). Обнаруженные спустя 6 месяцев от начала лечения рецидивы подвергались повторной деструкции инструментом Dermo Punch.

Спустя 12 месяцев от начала лечения ни в одной из групп случая рецидива не выявлено (рис. 25), что указывает на высокую эффективность всех видов лечения, применяемых в данном исследовании, в отдаленный период наблюдения.

Качественный тест на ВПЧ в мазках из цервикального канала был положительным не у всех пациенток: в основной группе у 14 пациенток (45,1%), в группе сравнения у 15 пациенток (48,3%), а в группе контроля у 11 (35,4%) человек, что говорит о целесообразности проведения ПЦР диагностики ВПЧ тканей и соскобов кондилом. При оценке данных

качественного теста на ВПЧ методом ПЦР в отдаленный период наблюдения (спустя 12 месяцев от начала лечения) установлено, что элиминация вируса составила в основной группе 85,7% (у 12 из 14), в группе сравнения 66,66% (у 10 из 15), в контрольной группе 54,54% (у 5 из 11) (рис. 26, 27), что указывает на разницу в эффективности комбинированной терапии  $\alpha$ -IFN и ИЗС по сравнению с монотерапией  $\alpha$ -IFN и деструкцией остроконечных кондилом без последующего лечения.



\*Значимость различий между группами 1 и 2  $p=0,038$ , между группами 1 и 3  $p=0,010$

Рисунок 25. Доля пациенток с рецидивом остроконечных кондилом спустя 6 и 12 месяцев от начала лечения

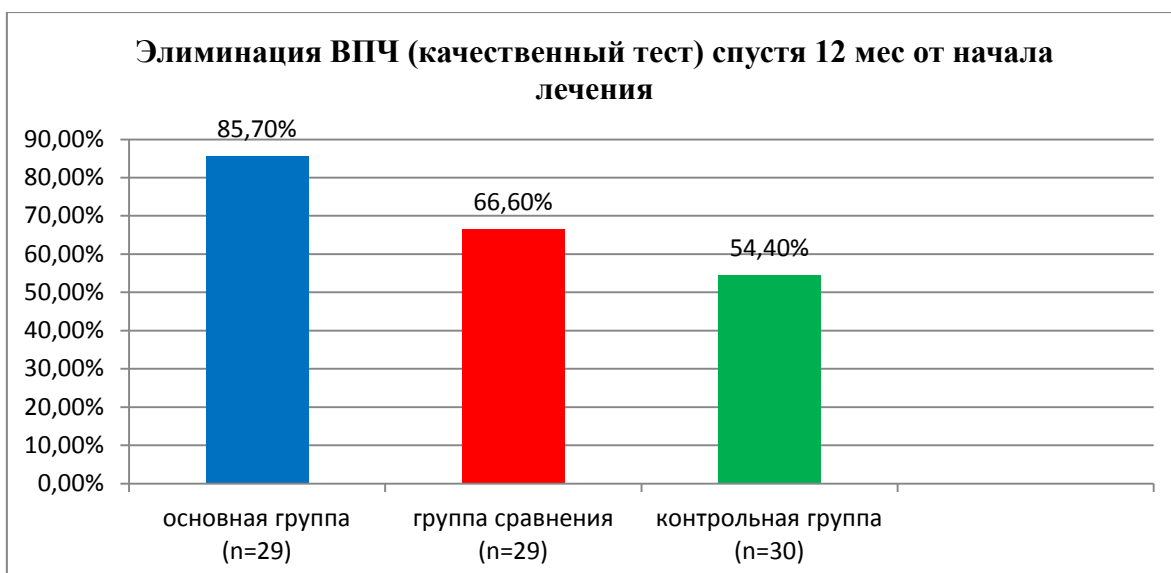


Рисунок 26. Элиминация ВПЧ (качественный тест) спустя 12 месяцев от начала лечения

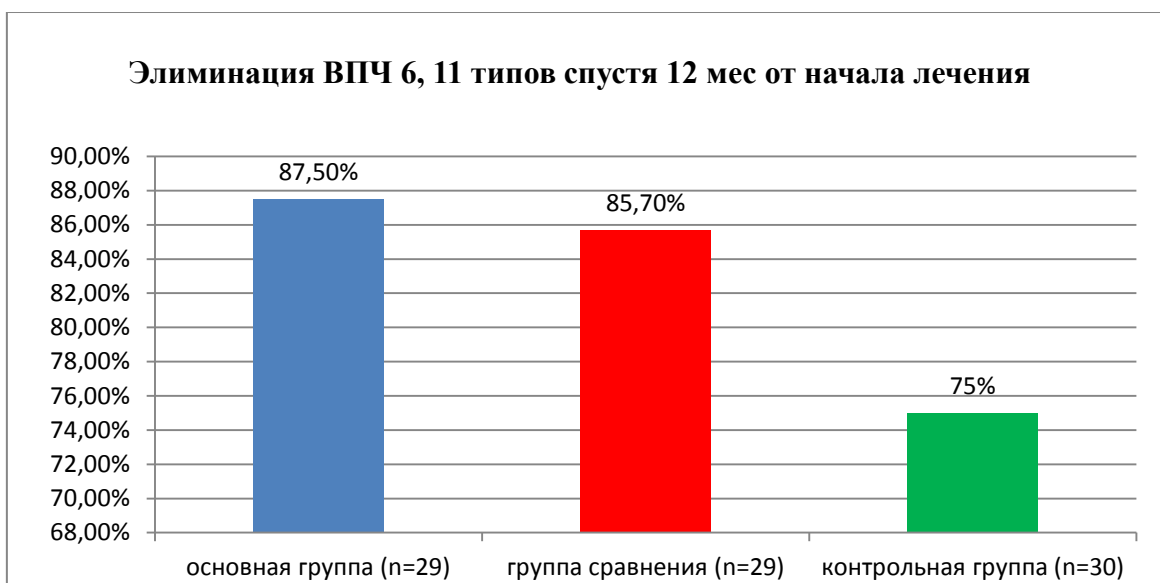


Рисунок 27. Элиминация ВПЧ 6, 11 типов спустя 12 месяцев от начала лечения

Использование комбинированной терапии I3C и  $\alpha$ -IFN статистически значимо снижает частоту рецидивов остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин в отдаленном периоде наблюдения (спустя 12 месяцев от начала лечения), способствует элиминации ВПЧ. Комбинация I3C

и  $\alpha$ -IFN обладает более высокой эффективностью, чем стандартное использование лишь  $\alpha$ -IFN.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВПЧ-ассоциированные заболевания являются глобальной медико-социальной проблемой, решение которой необходимо для усовершенствования диагностических и лечебно-профилактических подходов. За период 2004-2014 гг. в общей структуре ИППП заболеваемость аногенитальными бородавками увеличилась с 6 до 11% [6]. Клинико-визуальный метод является ведущим в диагностике проявлений ПВИ гениталий на коже и слизистой. Выраженные клинические проявления остроконечных кондилом видны невооруженным глазом при гинекологическом осмотре. Однако зачастую субклинические проявления остроконечных кондилом, невидимые невооруженным глазом, не диагностируются при рутинном гинекологическом осмотре, являются резервуаром ПВИ и передаются при половых контактах. Этиологическим фактором остроконечных кондилом чаще всего являются ВПЧ 6,11 низкоонкогенных типов, но также могут быть ВПЧ среднего и высокого онкогенного риска 16, 18, 30, 31, 32, 33, 35, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 59 типов [136]. Остроконечные кондиломы – заболевание, характеризующееся высоким числом рецидивов, которые даже после «успешного» лечения могут достигать 30-40% [15].

Принимая во внимание все вышеизложенное, целью данной работы стало совершенствование неинвазивной диагностики, оптимизация лечения и противорецидивных мероприятий при остроконечных кондиломах наружных половых органов у женщин. Для достижения поставленной цели нами, в соответствии с заданными критериями включения, были отобраны 159 пациенток в возрасте от 18-45 лет. Средний возраст пациенток составил  $31 \pm 6,6$  лет. Были сформированы группы пациенток: на этапе диагностики 2 группы: основная группа – с наличием видимых клинических проявлений остроконечных кондилом ( $n=90$ ), группа сравнения – без клинических проявлений кондилом ( $n=69$ ); на этапе лечения все пациентки с подтвержденным диагнозом ( $n=90$ ) были рандомизированы и разделены на 3

подгруппы. В основной подгруппе (n=30) проводилась комбинированная терапия  $\alpha 2$ -интерфероном ( $\alpha$ -IFN) в виде ректальных суппозиториях, по 1 суппозиторию (доза 1 млн. ME) 2 раза в сутки в течение 10 дней в сочетании с приемом внутрь таблеток индол-3-карбинола (ИЗС) в дозе 400 мг/сутки (2 капсулы по 100 мг 2 раза в сутки) в течение 6 месяцев. В подгруппе сравнения (n=30) для профилактики рецидивов остроконечных кондилом пациентки получали только стандартную иммуномодулирующую терапию  $\alpha$ -IFN в виде ректальных суппозиториях. Пациенткам контрольной подгруппы (n=30) выполнялась только деструкция.

Обследование женщин проводилось с применением методов исследования, включающих как общеклинические, так и специальные. Мы предложили использовать специальный метод исследования с помощью ВЧ УЗИ кожи и слизистых вульвы, ПЦР-диагностику ДНК ВПЧ в тканях и соскобах с поверхности остроконечных кондилом.

При анализе клинико-anamnestических данных группы статистически значимо не отличались по возрасту, антропометрическим данным, менструальной функции, акушерскому анамнезу и соматической заболеваемости. Были выявлены статистически значимые различия в возрасте коитархе, который в основной группе был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения. При сравнении количества половых партнеров за всю жизнь оказалось, что в 1 группе среднее число половых партнеров обследуемых женщин статистически значимо выше, чем в группе сравнения. При изучении структуры гинекологических заболеваний в анамнезе были выявлены статистически значимые различия между группами в наличии ИППП и БВ. Наши данные схожи с ранее описанными наиболее значимыми факторами риска заражения ПВИ: раннее коитархе, промискуитет, наличие сопутствующих ИППП и нарушений микробиоты влагалища [82, 168].

Первой задачей исследования было изучить распространенность различных типов ВПЧ в трех локализациях: эпителии цервикального канала, соскобах с поверхности поражений, материалах ткани остроконечных

кондилом в сравнительном аспекте. Для ВПЧ-типирования с помощью ПЦР в реальном времени от каждой пациентки из основной группы (n=90) проводился забор биоматериалов из трех локализаций: мазков из цервикального канала, соскобов с поверхности поражений и материалов тканей, полученных при эксцизии остроконечных кондилом. Исследование урогенитальных соскобов для определения ДНК ВПЧ менее инвазивна, чем биопсия, но зачастую неинформативна при ОК. Anic G.M., Messina J.L. et al. проанализировали корреляцию типов ВПЧ в урогенитальных мазках и биоптатах из патологических элементов, выявили высокий уровень корреляции ВПЧ 16, 18 типов в мазках и биоптатах у пациентов с PeIN, слабую корреляцию ВПЧ 6 и 11 типов в мазках и биоптатах у пациентов с ОК [152]. В данном исследовании сравнивались выявляемость ВПЧ и вирусная нагрузка между эпителием цервикального канала, соскобом с поверхности поражений и тканями остроконечных кондилом. Нами были проанализированы различия в выявляемости ВПЧ в данных локализациях, различия в их вирусной нагрузке, а также зависимость величины вирусной нагрузки от локализации поражений (на коже или слизистой наружных половых органов). В ходе исследования было выявлено, что наиболее часто встречающимся типом ВПЧ среди женщин с остроконечными кондиломами является ВПЧ 6 типа. Полученные нами данные совпадают с представленными ранее данными, согласно которым наиболее частым этиологическим фактором остроконечных кондилом являются низкоонкогенные типы ВПЧ [3, 33, 34, 35, 117, 118, 154, 170]. В нашем исследовании у 38% женщин выявлено более два и более типов ВПЧ. По данным Pista A., Oliveira A. et al. в популяции женщин Южной Европы при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях два и более типов ВПЧ встречаются в 35,3% случаев [153]. В исследовании Hawkins M.G., Winder D.M. et al. при аногенитальных бородавках наружных половых органов множественные типы ВПЧ были выявлены у 33,3% случаев [154].



Предположительно в популяции российских женщин два и более типов ВПЧ встречаются чаще.

В остроконечных кондилом ВПЧ 6, 44 типов выявлены достоверно чаще чем в цервикальном канале и в соскобах с поверхности поражений. В тканях кондилом также встречались высокоонкогенные типы ВПЧ 18, 31, 33, 51, 39, 56, 58, 59 типов, при этом вирусная нагрузка достоверно выше была в образцах эпителия из шейки матки ( $p=0,038$ ), что подтверждает данные Anic G.M., Messina J.L. о высокой корреляции высокоонкогенных типов ВПЧ в урогенитальных мазках и биоптатах от пациентов с кондиломами по сравнению с низкоонкогенными типами ВПЧ [152]. Выявление высокоонкогенных типов ВПЧ описано в исследовании Yaghoobi R., Makvandi M. et al, в ходе которого у 58,69% пациентов с остроконечными кондиломами был выявлен ВПЧ 16 типа, в то время как низкоонкогенные ВПЧ 6 и 11 типов были выявлены с частотой 15 и 21% соответственно [155]. Bhageerathy P.S., Cecilia M. описали клинический случай с выявлением ВПЧ 16 типа в гигантской кондиломе вульвы [156]. В нашем исследовании высокоонкогенные типы ВПЧ 18, 31, 56, 58 типов выявлены у 10% женщин с остроконечными кондиломами.

При анализе средней вирусной нагрузки ВПЧ в тканях остроконечных кондилом оказалась достоверно выше таковой в эпителии цервикального канала и соскобов с поверхности поражений. Вирусная нагрузка в соскобах с поверхности поражений оказалась достоверно выше в случаях кондилом, локализованных на слизистой вульвы по сравнению с образованиями, расположенными на коже наружных половых органов. Из этого следует вывод о высокой контагиозности остроконечных кондилом, локализованных на слизистой вульвы. Эти поражения даже при субклинических проявлениях являются резервуаром ПВИ и способствуют заражению половых партнеров.

Мелкие слабовыраженные очаги остроконечных кондилом, невидимые невооруженным глазом, чаще всего диагностируются при кольпо/вульвоскопии, вместе с тем возможности кольпоскопии ограничены

ложно-положительными (от 4 до 33%) и ложно-отрицательными результатами (от 15 до 62%) [13, 14].

В исследовании Santoso J.T., Likes W. при диагностике вульварных интраэпителиальных неоплазий чувствительность и специфичность кольпо/вульвоскопии составили 97% и 40% соответственно [149].

В исследовании Fan A., Wang C. et al. в диагностике HSIL кольпоскопический диагноз в 65,5% случаев соответствовал морфологическому диагнозу. Чувствительность, специфичность для выявления HSIL/Cancer in situ составили 71,6% и 98,0% соответственно. Ложноотрицательный результат выявлен в 22,1% случаев, ложноположительный – в 12,3% [150]. Достоверная корреляция кольпо/вульвоскопического и морфологического диагнозов в диагностике ОК была отмечена в работах Ritter J., Baldauf J.J. et al [151]. Ключевую роль в вульвоскопии играет проба с уксусной кислотой. В исследовании Santoso J.T., Likes W. определили чувствительность и специфичность данного теста в рамках вульвоскопии при диагностике различных поражений вульвы – 97% и 40% соответственно [149].

Высокие чувствительность и специфичность вульвоскопии в диагностике субклинических проявлений остроконечных кондилом в нашем исследовании подтверждают важность данного метода в практике гинеколога. Выявление высококонтагиозных субклинических очагов ПВИ позволяет своевременно проводить рациональное лечение.

УЗИ кожи в дерматологии – «быстрый» и относительно недорогой метод исследования *in vivo*. Возможность визуализации в режиме реального времени, измерения структур кожи, безопасность, связанная с использованием неионизирующих сред, а также отсутствие противопоказаний к ее выполнению, являются бесспорными преимуществами сонографии кожи.

В настоящее время ВЧ УЗИ является перспективным методом оценки и изучения кожи при самых разнообразных заболеваниях. Описаны способы

диагностики гидраденита с помощью ВЧ УЗИ. Анализ ультразвукового изображения позволил выявить большое количество субклинических поражений, которые не могли быть достоверно различимы только при пальпации [138, 139]. Gupta A.K., Turnbull D.H. et al описали специфические ВЧ УЗ эхо-признаки при псориазе [148]. В исследовании Jambusaria-Pahlajani A., Schmults C.D. в оценке структуры кожи при злокачественных новообразованиях чувствительность и специфичность ВЧ УЗИ составили 80% и 84% соответственно [140].

Многочисленные исследования подтверждают высокую корреляцию (коэффициент корреляции 88-96%) между ультразвуковыми и гистологическими данными в отношении глубины инвазии опухоли при меланоме и базальноклеточном раке кожи, что особенно важно при планировании объема операции. Точная оценка пределов инфильтрации может способствовать увеличению процента радикальных методов лечения и улучшению отдаленных результатов [141, 142, 143, 144, 145, 146]. Также в данном исследовании было установлено, что при остроконечных кондиломах ВЧ УЗИ позволяет оценивать глубину поражения и в дальнейшем провести рациональную деструкцию и, таким образом, способствовать снижению рецидивов. Jasaitiene S., Valiukeviciene D. описали специфические эхо-признаки крупных скоплений апоптотических или паракератотических клеток, а также некроз клеток, выявляемые при ВЧ УЗИ [147].

При ВЧ УЗИ здоровой кожи возможна визуализация трех слоев: гиперэхогенное «входное» эхо, дерма – слой, богатый рассеянными эхо различной интенсивности, подкожная клетчатка – анэхогенный или гипоэхогенный слой, в котором иногда можно наблюдать структуры повышенной эхогенности – перегородки. Эхографическая картина слоев кожи зависит от содержания основных ее компонентов [205]. Эхогенность эпидермиса обусловлена содержанием в нем кератина, дермы – коллагена, а подкожно-жировой клетчатки – количеством жировых долек и соединительнотканых волокон. Эпидермис здоровой кожи выглядит как

гиперэхогенная линия на всей поверхности тела, за исключение ладонных и подошвенных областей, на этих участках эпидермис визуализируется в виде двуслойной гиперэхогенной линии. При ВЧ УЗИ неизменный эпителий кожи и слизистых наружных половых органов визуализируется в виде ровной поверхности, в некоторых случаях наблюдается плавная мелковолнистая деформация. При этом наружный контур эпителия очень близко повторяет форму деформации наружной границы. Этот фактор рассматривался как отличительный признак нормального эпителия. При дифференцировании патологических изменений эпителия со складками слизистой, остатками девственной плевы и «вестибулярным папилломатозом» признак параллельности внутреннего и наружного контура эпителия использовали как отличительный признак нормальной ткани. Толщина эпителия неизменных участков равномерная. Сонографически эпителий разделяется на две зоны: наружный гиперэхогенный и подлежащий гипоэхогенный слой. Толщина входящего эха составляла от 45 мкм до 65 мкм, толщина подлежащего слоя от 145 мкм до 300 мкм. Вся толща эпителия по фронту сканирования визуализируется хорошо, толщина эпителия неизменных участков равномерная и составляет от 190 мкм до 350 мкм.

При визуализации остроконечных кондилом мы отмечаем следующие признаки: наружный контур эпителия значительно деформирован и значительно выбухает наружу. Деформация имеет вид «гребней», пирамидальных остроконечных выростов, крупных волн, расположенных поодиночке, либо в виде конгломератов и скоплений. Измененный (в проекции образований) эпителий оказался значительно утолщен по сравнению с неизменными участками. Высота образований составляла от 500 до 2500 мкм. Примечательно, что такие «гребни, пирамидальные выросты» были сами вторично деформированы из-за воздействия датчика на достаточно нежные вегетации кондилом. Наблюдалось ослабление проведения ультразвукового сигнала в более глубокие отделы (легкая ультразвуковая тень). Данные изменения связаны с рассеиванием эхосигнала

из-за сложного рельефа (вегетации) поверхности образований. Наружная граница образования с подлежащей соединительно-тканной пластинкой (стромой) может быть ровной или несколько деформированной («вогнутой») в сторону подлежащих тканей. Эхогенность внутренних отделов образования понижена по сравнению с неизменным эпителием. Внутренняя эхоструктура образования однородная.

Граница между образованием и подлежащей собственной пластинкой определяется как четкая. Явлений инфильтративного роста не выявлено. В нашем исследовании при ВЧ УЗИ кожи и слизистых наружных половых органов у пациенток основной группы (n=90) с видимыми проявлениями остроконечных кондилом и группы сравнения (n=69) без видимых поражений установлены основные эхо-признаки данной нозологии: деформация наружного контура образования (в виде волн, гребней), четко отграниченная от стромы наружная часть, снижение ультразвуковой плотности образования и проведения ультразвукового сигнала в подлежащие ткани. Таким образом, выявление сочетания любых 3 эхо-признаков позволяет достоверно верифицировать диагноз остроконечных кондилом, что позволяет диагностировать невидимые невооруженным глазом субклинические очаги, являющиеся источником заражения, и начать своевременное лечение. ВЧ УЗИ позволяет оценивать глубину поражения, что дает возможность проведения рациональной деструкции на необходимую глубину и таким образом сократить число рецидивов. Чувствительность и специфичность ВЧ УЗИ в нашем исследовании оказались выше таковых расширенной вульвоскопии и составили 100 и 97%, прогностическая точность метода – 97,8%. Чувствительность и специфичность вульвоскопии составили 94,4% и 90% соответственно, прогностическая точность метода – 92,4%. Тогда, как чувствительность и специфичность морфологического исследования составили 100%.

Согласно существующим принципам по ведению больных с остроконечными кондиломами лечение направлено либо на разрушение тем

или иным методом папилломатозных очагов, возникающих на месте внедрения вируса, либо на стимуляцию противовирусного иммунного ответа, либо на сочетание этих подходов [165-190]. С позиций доказательной медицины наиболее оправдано применение деструктивных методов терапии остроконечных кондилом, которые подразделены на химические и физические методы. К химическим деструктивным методам относится применение концентрированных растворов кислот – азотной и трихлоруксусной кислот, которое приводит к постепенному разрушению остроконечных кондилом. Метод лечения сопровождается большим числом рецидивов.

Основным отличием физических деструктивных методов является то, что при их использовании происходит быстрое, одномоментное разрушение поражений. При использовании других методов поражения ликвидируются через несколько часов или недель. К физическим деструктивным методам относятся электрохирургические методы, крио- и лазеродеструкцию, хирургическое иссечение. Диатермокоагуляция – это подвергание ткани кондилом воздействию высоких температур. Процедура болезненная, поэтому может проводиться только под местной анестезией. Под действием высокой температуры ткань образования коагулируется, на его месте образуется струп, остаются рубцы. Криодеструкция, или прижигание жидким азотом, метод, при котором ткань остроконечных кондилом подвергается действию низких температур и разрушается под их действием. Выполнение криодеструкции возможно только врачом в условиях специализированного лечебного учреждения. Криодеструкция является дешевым методом удаления остроконечных кондилом, не требует дорогостоящих препаратов и специального оборудования. Работа с жидким азотом требует большого опыта, т.к. при попадании на окружающие ткани может вызвать значительный ожог половых органов. Лазерная деструкция – метод удаления остроконечных кондилом путем подвергания ее тканей действию излучения хирургического лазера. Под действием этого излучения ткань остроконечных

кондиллом разрушается, на ее месте остается струп, под которым восстанавливаются здоровые ткани. Метод вполне безопасен и эффективен, но требует специального оборудования. При радиохирургической деструкции остроконечных кондиллом удаляются специальным прибором для радиоволновой хирургии, в котором разрез тканей производится узконаправленным пучком радиоволн высокой частоты. При удалении остроконечных кондиллом этим методом полностью исключено образование шрамов или рубцов на их месте. Заживление кожи после удаления происходит в течение нескольких суток. Все перечисленные методы сопровождаются выпариванием ткани остроконечных кондиллом, что делает невозможным последующее гистологическое исследование материала, которое необходимо для верификации диагноза.

На сегодняшний день самым доступным и эффективным методом деструкции остроконечных кондиллом является хирургическое иссечение, которое также позволяет получить достаточный материал для гистологического исследования даже при удалении остроконечных кондиллом малых размеров. В отличие от электро, лазерной, радиоволновой, аргоноплазменной абляции данный метод не сопровождается выделением испарения, содержащего ВПЧ. В нашем исследовании мы усовершенствовали и применили метод хирургического иссечения остроконечных кондиллом с помощью инструмента для биопсии кожи. Метод позволяет удалить поражение целиком, вместе с глубоко подлежащей стромой, что недоступно при простом хирургическом иссечении и в то же время получить достаточный по количеству и качеству (без признаков коагуляционного некроза) материал для дальнейшего гистологического исследования.

В рамках исследования после проведенного лечения и наблюдения в течение 12 месяцев у пациенток с остроконечными кондилломами в анамнезе был проведен анализ данных клинической эффективности и безопасности иммуномодулирующей терапии по сравнению с иммуномодулирующей

терапией при совместном назначении препарата, содержащего IЗС для профилактики рецидивов остроконечных кондилом. Известны исследования, в ходе которых описывалась эффективность IЗС в лечении ювенильного папилломатоза гортани, этиологическим фактором которого являются низкоонкогенные типы ВПЧ [196,197]. В качестве иммуномодулирующей терапии пациенткам назначалось лечение препаратом с  $\alpha 2$ -интерфероном, в дозировке 1 млн. МЕ в виде суппозиториев. Дополнительно к стандартной терапии, пациентки одной из трех групп получали препарат, содержащий IЗС, в дозировке 400 мг/сутки в виде капсул. Пациенткам контрольной группы была проведена только деструкция остроконечных кондилом.

В качестве показателей эффективности в ходе настоящего исследования анализу подвергались следующие показатели:

1. Данные обнаружения ДНК ВПЧ, полученные методом ПЦР-диагностики материала соскоба шейки матки и цервикального канала;
2. Наличие рецидива остроконечных кондилом после 6 месяцев терапии.

При оценке частоты рецидивов спустя 6 месяцев от начала лечения остроконечных кондилом обнаружены в основной группе у 2 (6,5%), в группе сравнения у 8 (25,8%), в контрольной у 10 (32,3%) пациенток, что указывает на значительную разницу в эффективности комбинированной терапии  $\alpha$ -IFN и IЗС для предотвращения рецидива остроконечных кондилом по сравнению с монотерапией  $\alpha$ -IFN ( $p=0,038$ ) и деструкцией без последующего лечения ( $p=0,010$ ). Обнаруженные спустя 6 месяцев от начала лечения рецидивы подвергались повторной деструкции. Спустя 12 месяцев от начала лечения ни в одной из групп случая рецидива не выявлено, что указывает на высокую эффективность всех видов лечения, применяемых в данном исследовании, в отдаленный период наблюдения.

На визите скрининга качественный тест на ВПЧ из цервикального канала был положительным не у всех пациенток: в основной группе у 14 пациенток (45,1%), в группе сравнения у 15 пациенток (48,3%), а в группе



контроля у 11 (35,4%) человек, что говорит о целесообразности ПЦР диагностики ВПЧ тканей и соскобов остроконечных кондилом. При оценке данных качественного теста на ВПЧ методом ПЦР в отдаленный период наблюдения (спустя 12 месяцев от начала лечения) установлено, что элиминация вируса составила в основной группе 85,7% (у 12 из 14), в группе сравнения 66,66% (у 10 из 15), в контрольной группе 54,54% (у 5 из 11), что указывает на разницу в эффективности комбинированной терапии  $\alpha$ -IFN и ИЗС по сравнению с монотерапией  $\alpha$ -IFN и деструкцией без последующего лечения.

По данным ПЦР-диагностики ВПЧ высокоонкогенных типов (16 и 18), эффективность проведенной терапии при отдаленном наблюдении (спустя 12 мес от начала лечения) в группе, пациентки которой принимали стандартную терапию в сочетании с ИЗС составила 100%, тогда как в группе только с приемом  $\alpha$ -интерферона и в контрольной группе она составила 96,6%. При этом эффективность проведенной терапии к окончанию курса лечения (через 6 месяцев) в группе, пациентки которой принимали стандартную терапию в сочетании с ИЗС составила 100,0%, тогда как в группе только с приемом  $\alpha$ -IFN – 93,5% и в контрольной группе – 83,9% (отличия статистически значимы,  $p=0,026$ ). В мировой и отечественной литературе указывается, что ВПЧ 6 и 11 типов являются основной причиной развития остроконечных кондилом, также имеются данные о том, что причиной развития остроконечных кондилом могут быть ВПЧ 42, 43, 44, 46, 47, 50, 54 типов. В нашем исследовании элиминация ВПЧ 6, 11 типов спустя 12 месяцев от начала лечения в основной группе составила 87,5% (у 7 из 8 женщин), в группе сравнения – 85,7% (у 6 из 7) и 75% в контрольной группе (у 6 из 8).

На сегодняшний день подходы к лечению ПВИ остаются дискуссионными. В отечественной литературе есть данные об эффективности препаратов, стимулирующих клеточное звено локальной иммунной системы. При их применении происходит снижение вирусной нагрузки, в отдельных случаях элиминация ВПЧ. Как известно, при

длительной персистенции ПВИ под воздействием иммуносупрессивного эффекта ВПЧ происходит подавление клеточного звена иммунной системы. Установлено, что снижение вирусной нагрузки ассоциировалось с выработкой В-клетками антител, поэтому для успешной борьбы с ВПЧ необходимо стимулировать клеточное звено локальной иммунной системы. [23, 94, 199, 205]. В последние годы успешно применяются препараты, содержащие инозин в качестве активного ингредиента, стимулирующие иммунную защиту на клеточном уровне [161,186, 199].

Частота реинфекции ВПЧ (заражение новым типом ВПЧ либо инфицирование в период исследования у излеченных пациенток, от которых в ходе исследования не требовалось соблюдения каких-либо мер, препятствующих заражению) на фоне курса лечения в основной группе составила 7,4%, тогда как в группе сравнения 6,5% и в контрольной группе 20%.

Нежелательные явления, отмеченные в ходе данного исследования, имели легкую, либо умеренную степень тяжести. Вероятная связь с препаратом нами отмечена только в 3 случаях: боли в правом подреберье, головокружение, эпизодическое повышение АД; аллергический дерматит. Аллергический дерматит был умеренной степени тяжести, в то время как 2 остальных НЯ легкой степени.

Большое количество методов лечения ПВИ в целом способствует решению проблемы остроконечных кондилом аногенитальной области, однако частота рецидивов после проведенной терапии остается высокой (30-70%). В нашем исследовании наименьшие показатели рецидивов (6,5%) спустя 6 месяцев от начала лечения выявлены в основной группе с применением комбинированной терапии  $\alpha$ -IFN и ИЗС. В результате динамического наблюдения нами было установлено, что в 25,8% случаев проведенная интерферонотерапия не имела успеха: у пациентов возникали рецидивы ОК. По данным литературы при лечении интерферонами рецидивы возникали в среднем спустя 4-5 месяцев в 21% случаев [163,165,182,199].

В ранний период наблюдения (спустя 6 месяцев от начала лечения) с рецидивом остроконечных кондилом к нам обратилось 10 пациенток (32,3%) из контрольной группы. По данным отечественной литературы в случае деструкции ОК без дополнительной терапии рецидив наступает, как правило, у 30-70% пациенток через 3-6 месяцев что во многом обусловлено способностью ВПЧ к персистенции на фоне вторичного иммунодефицита, наличием других ИППП, также не исключается роль реинфицирования от партнера, которое наблюдается примерно в 20-30% случаев [165,182,185-190]. В течение 6 месяцев от начала лечения лишь у 6,5.% пациенток основной группы потребовалась повторная деструкция ОК, в то время как в группе контроля – у 32,3%. Таким образом, в группе сравнения эффективность составила 74,2%, в то время, как в основной группе пациенток, получающих комбинированную терапию сочетанием  $\alpha$ -IFN и ИЗС, эффективность составила – 93,5%.

Мы считаем, что применение комбинации  $\alpha$ -IFN и ИЗС после хирургической деструкции в качестве противорецидивной терапии остроконечных кондилом имеет объективные преимущества. При многообразии механизмов развития ПВИ и остроконечных кондилом успех лечения будет зависеть от полноты охвата всех известных звеньев патогенеза заболевания. С этой позиции в арсенале врачей необходимо иметь универсальный метод лечения остроконечных кондилом, действие которого объединяет этиотропный, патогенетический и симптоматический подходы, при этом не вызывающий нежелательных побочных эффектов. Данный метод лечения может быть применен у молодых женщин с сохраненной репродуктивной и менструальной функцией, но при надежной контрацепции, т.к. применение ИЗС при беременности не рекомендуется ввиду недостаточной изученности влияния на плод.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее часто встречающимся типом ВПЧ среди женщин с остроконечными кондиломами является ВПЧ 6 типа. В материалах ткани остроконечных кондилом низкоонкогенные ВПЧ 6, 44 типов выявлены статистически значимо чаще, чем в цервикальном канале и в соскобах с поверхности поражений: в материалах ткани кондилом ВПЧ 6 типа выявлялся в 1,5 раз чаще, чем в цервикальном канале (ОШ=12,3; 95% ДИ (1,3-118),  $p=0,04$ ) и в 1,6 раза чаще, чем в соскобах с поверхности поражений ( $p<0,05$ ), ВПЧ 44 типа определяется в материалах ткани остроконечных кондилом в 2 раза чаще, чем в цервикальном канале и в 4 раза чаще, чем в соскобах с поверхности поражений ( $p<0,05$ ).
2. Средняя вирусная нагрузка ВПЧ в отношении наиболее часто выявляемых 6 и 44 типов в материалах тканей остроконечных кондилом статистически значимо выше таковой в эпителии цервикального канала и соскобов с поверхности поражений. В соскобах с поверхности остроконечных кондилом вирусная нагрузка статистически значимо выше в случаях поражений, локализованных на слизистой вульвы по сравнению с таковыми, расположенными на коже наружных половых органов.
3. Установлены патогномоничные эхо-признаки остроконечных кондилом при ВЧ УЗИ: деформация наружного контура образования (в виде волн, гребней), четко отграниченная от стромы наружная часть образования, снижение ультразвуковой плотности образования и снижение проведения ультразвукового сигнала в подлежащие ткани.
4. Диагностика остроконечных кондилом вульвы с помощью ВЧ УЗИ показала чувствительность - 100%, специфичность – 97 % (95% ДИ 93,1 - 101), прогностическая точность метода – 98,8 % (95% ДИ 97 - 101), прогностическая значимость положительного результата – 97,8% (95% ДИ 95 - 101), прогностическая значимость отрицательного результата – 100%, ложноположительный результат отмечен в 2,9% случаев, ложноотрицательный – не выявлен.

5. При диагностике остроконечных кондилом вульвы с помощью вульвоскопии чувствительность составляет 94,4% (95% ДИ 89,7 - 99,2), специфичность 90 % (95% ДИ 82,7 - 97), прогностическая точность метода - 92,4% (95% ДИ 88,4 - 96,6), прогностическая значимость положительного результата – 92,4% (95% ДИ 87 - 97,8), прогностическая значимость отрицательного результата – 92,5% (95% ДИ 86,2 - 98,5), ложноположительный результат отмечен в 4,4% случаев, ложноотрицательный результат – 3,2% случаев.
6. Хирургическое иссечение остроконечных кондилом с помощью инструмента для биопсии кожи Dermo Punch позволяет удалить их на всю глубину без формирования дефекта тканей и при этом получить достаточный по количеству и качеству материал для дальнейшего морфологического исследования.
7. Комбинированная терапия ИЗС и  $\alpha$ -IFN в 4 раза ( $p=0,038$ ) по сравнению с монотерапией  $\alpha$ -IFN и в 5 раз ( $p=0,01$ ) по сравнению с иссечением без последующего лечения снижает частоту рецидивов остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин, способствует элиминации ВПЧ (в основной группе у 85,7%, в группе сравнения у 66,7%, в контрольной – у 54,5%). Комбинация ИЗС и  $\alpha$ -IFN более эффективно чем монотерапия  $\alpha$ -IFN.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Остроконечные кондиломы на слизистой наружных половых органов даже при субклиническом течении являются резервуаром ПВИ и обладают более выраженным вирусным потенциалом по сравнению с остроконечными кондиломами, локализованными на коже, нуждаются в своевременном лечении и контроле излеченности.

2. Выявление комбинации эхо-признаков остроконечных кондилом деформация наружного контура образования (в виде волн, гребней), четко отграниченная от стромы наружная часть, снижение ультразвуковой плотности образования и проведения ультразвукового сигнала в подлежащие ткани) с помощью ВЧ УЗИ позволяет установить диагноз остроконечных кондилом (патент РФ на изобретение №2607956 от 11.01.2017).

3. Вульвоскопия показана в рамках проведения рутинного гинекологического исследования, в особенности у женщин с факторами риска заражения ПВИ (раннее коитархе – до 16 лет, промискуитет – 10 и более половых партнеров, сопутствующие ИППП – БВ, Chlam.tr., Muc.genitalium и цервицит).

4. Метод хирургического иссечения остроконечных кондилом кожи и слизистых вульвы с помощью инструмента для биопсии кожи Dermo Punch позволяет удалить очаг поражения полностью на всей глубине и получить достаточный по качеству и количеству материал для дальнейшего морфологического исследования или ПЦР-диагностики, избежать дефектов заживления тканей.

5. Курс индол-3-карбинола (в дозе 200 мг 2 раза в сутки, в течение 6 мес) и  $\alpha$ -интерферона (в дозе 1млн МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней) рекомендовано в качестве оптимальной противорецидивной терапии остроконечных кондилом после их удаления.

## Список сокращений

- ВПЧ – вирус папилломы человека
- ПВИ – папилломавирусная инфекция
- РШМ – рак шейки матки
- ОК – остроконечные кондиломы
- ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- КС – кольпоскопия
- VIN – интраэпителиальная неоплазия вульвы
- VAIN – вагинальная интраэпителиальная неоплазия
- CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия
- ВЧ УЗИ – высокочастотное ультразвуковое исследование
- ПЦР – полимерная цепная реакция
- РФ – Российская Федерация
- ИЗС - индол-3-карбинол
- $\alpha$ -IFN –  $\alpha$ -интерферон
- HSIL – высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
- ФД – фотодинамическая терапия
- TLR7-рецептор – толл-подобный рецептор<sup>7</sup>
- IARC – Международная организация по исследованиям в области рака
- США – Соединенные Штаты Америки
- DIM – 3,3-дииндолилметан

in vitro – «в стекле», «в пробирке»

in vivo – на человеке или на животной модели

ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова Министерства Российской Федерации

GCP – Good Clinical Practice

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

DUB – Digital Ultraschall Bildsystem

ANOVA – ANalysis Of VAriance

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ППА – прерванный половой акт

ВМС – внутриматочная спираль

ЛОР – отоларингология

ЖКБ – желчекаменная болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЧСС – частота сердечных сокращений

ССС – сердечно-сосудистая система

ЦЭ – цилиндрический эпителий

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ЦК – цервикальный канал

МЕ – международные единицы

НЯ – нежелательное явление



БВ – бактериальный вагиноз

АД – артериальное давление

## Список литературы

1. Еженедельный эпидемиологический бюллетень № 43, 2014, 89, с. 465-492 <http://www.who.int/wer>
2. Гасанова Г.Ф., Аполихина И.А. Современные подходы к диагностике кожных проявлений вируса папилломы человека. *Акушерство и гинекология*. 2015; 11: 11-15.
3. F.Xavier Bosch, Thomas R. Broker, David Forman, Anna-Barbara Moscicki, Maura L.Gillison, Jonh Doorbar, Peter L. Stern et al. *Comprehensive Control of Human Papillomavirus infections and Related Diseases. Vaccine*. 2013; 31(suppl.7) h1-h31: 114-115
4. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Под ред. Роговской С.И., Липовой Е.В. *Status Praesens*. 2014.
5. Заболевания шейки матки (клинические лекции) под ред. В.Н. Прилепской. М: 1997;882
6. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. *Дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2014 года. Успехи, достижения. Основные пути развития. Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 4: 13-26
7. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0/ IARC CancerBaseN5*. Lyon: IARC Press GLOBOCAN 2000 ([www-dep.iarc.fr](http://www-dep.iarc.fr))
8. John Shanley. *Papillomavirus – Emedicine*. Aug. 2007
9. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В., *Генитальные инфекции*. М.: Династия; 2003. 136 с
10. Роговская С.И. *Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника и лечение. Заболевания шейки матки. Клинические лекции*. М. 1997. Р.46-51
11. Garland S.M, Steben M., Sings H.L., et al. *Natural history of genital*

warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009; 199: 805-14.

12. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Межевитинова Е.А. Кольпоскопия: Практическое руководство. М.; 2001. С. 100

13. Gross G.E., Barrasso R. Human Papilloma Virus Infection: A Clinical Atlas. 1997.

14. Зуева, Т.П., Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Петренко С.И. Использование кольпоскопии с целью прогнозирования дисплазий у пациенток с вирусом папилломы человека. Материалы V Регионального научного форума «Мать и дитя». – Геленджик. – 2011. – С. 206-207.

15. Stern P.L., Vander Burg S.H., Hampson I.N., Broker T.R., Fiander A., Lacey C.J., Kitchener H.C., Einstein M.H. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine*. 2012; 30(suppl.5): 71-82.

16. Аполихина И.А., Кулаков В.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения.- Москва, 2006. – 98 с.

17. De Villiers E. M., Fauquet C., Broker T. R. et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27

18. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции. Изд. 4-е. М.: МЕДпресс–информ, 2005. – 432 с.

19. Bouvard, V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan, B. el Ghissassi, F. Benbrahim-Tallaa, L., Guha N., Freeman C., Galichet L., Cogliano V. A review of human carcinogens. Part B. Biological agents. *Lancet. Oncol.* 2009, 10, 321–322.

20. Satterwhite C.L., Torrone E., Meites E., et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013;40:187–93.

21. Myers E.R., Mc Crory D.C., Nanda K. et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis.

Am J Epidemiol 2000;151:1158-71

22. Guidelines of Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services 2015. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, Volume 11, Issue 3, Pages 249 - 257, March 2010

23. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – СПб.–М.: Роза мира, 2003.

24. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Руководство для врача. — М.: ИИД «Филин», 1997. – 536 с.

25. Bosch F.X., Muñoz N., The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res.* – 2002. –89, № 2. – P. 183–190.

26. Куевда Д.А., Шипулина О.Ю. ВПЧ-тестирование: алгоритмы диагностики и требования к молекулярным тестам для выявления вирусов папилломы. «Preventive Medicine» №4/2008

27. Goldmeier D., Madden P., Lacey et. al. *Sex. Transm. Infect.* 2005; 81(4): 360

28. Инфекции, передающиеся половым путем. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕД пресс-информ; 2014

29. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. Под ред. Сухих Г.Т., Прилепской В.Н. М.: Медпресс-информ; 2012. 20-36, 79-86

30. Zur Hausen H., Gissmann L. *Bibl. Haematol.* 1975; Vol.43: 569-71

31. IUSTI World Congress, 2016.

32. Franco E., Harper D.M. Vaccination against Human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005; 23: 2388–94

33. Meyer T, Arndt R, Christophers E, Beckmann ER, Schroder S, Gissmann L. et al. Association of rare human papillomavirus types with genital premalignant and malignant lesions. *J Infect Dis* 1998; 178:252-5

34. Brown D.R., Schroeder J.M., Bryan J.M., Stoler M.H., Fife K.H.

Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1999;37:3316-22

35. C.J.N. Lacey, S.C. Woodhall<sup>1</sup>, A. Wikstrom and J. Ross 2011. European Guideline for the Management of Anogenital Warts IUSTI 2011 GW guidelines V7 130911

36. Patel H., Wagner M., Singhal P., Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:39.

37. Ina U. Park, Camille Introcaso, Eileen F. Dunne. 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-S855

38. Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с аногенитальными бородавками. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2016 г.

39. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с аногенитальными бородавками. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2013 г.

40. Kyrgion M., Tsoumpou I., Vrekoussis T. et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer. Treat. Rev.* – 2006. – Vol. 32 (7). – P.516-523

41. Woodhall S.C., Jit M., Soldan K. et al. the impact of genital warts: lost of quality of life and cost of treatment in eight sexual health clinics in the UK. *Sex Trans. Infect.* – 2011. – Vol. 87 (6). – P. 458 – 463.

42. Woodhall S., Ramsey T., Cai C., Crouch S., Jit M., Birks Y., Edmunds J., Newton R., Lacey C.J. Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex Transm Inf* 2008; 84:161-6

43. Maw R.D, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts; perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J*

STD AIDS 1998; 9: 571-8

44. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Пер. с нем. О.А. Зубановой; под ред. С.И. Роговской. - М.: ГЭОТАР - МЕД 2002.

45. E. Burghardt, H. Pickel, F. Girardi, K. Tamussino. Primary care colposcopy. Textbook and atlas. Thieme Stuttgart-New York: p.82.

46. Яковлева В. А., Манькин А. А. Эволюция цитоморфологического метода индикации вируса папилломы человека. Новости клин. цитол. России. 2005; 9(1-2): С. 41-44

47. Яковлева В. А., Манькин А. А., Коньшев Т. А., Богатырев В. Н. Результаты цитоморфологического исследования мазком из экто-эндоцервикса пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2007; 18(3): с. 73-77

48. Ван Крог Г., Лейси Д., Гросс Г. и др. Европейский клуб по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ: рекомендации для врачей общей практики по диагностике и лечению аногенитальных бородавок. ЗППП; 2001.1: 5-12.

49. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М: Медлит; 2004: 272.

50. Шипулин Г.А., Шипулина О.Ю. Разработка и апробация ПЦР-тестов для проведения скрининговых исследований на наличие папилломавирусной инфекции и предраковых заболеваний шейки матки. Информационное письмо № 2. Департамент здравоохранения г. Москвы, ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, 15 марта 2006.

51. Molijn A., Kleter B., Quint W., van Doorn L.J. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections .J. Clin. Virol. 2005 Mar.; Vol. 32, Suppl.1: 43-51

52. Lin P.R., Shao M.F. et. al. One-tube, nested PCR assay for the detection Trichomonas vaginalis in the vaginal discharges. Medical Parasitology. 1997; 19 (6): 437-440

53. Moberg M., Gustavsson I., Wilander E. et. al. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br. J. Cancer*. 2005. Vol. 92: 891-894
54. Snijders J., van den Brule A., Meijer C. Clinical relevance of HPV testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J. Pathol.* 2003; Vol. 201: P.1-6.
55. Van Duin M., Snijders P., Schrijnemakers H. Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance. *Int. J. Cancer*. 2002; Vol. 98(4): P.590–595
56. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под редакцией В.П. Прилепской. – М., Медпресс, 2008. – 383 с.
57. Шипицына Е.Б., Бабкина К.А., Оржесковская Е.А. и др. Определение вирусной нагрузки и статуса ДНК вируса папилломы человека 16 типа методом ПЦР в реальном времени. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2004, Т. LIII(4): С. 26–32.
58. Garland S.M., Tabrizi S. In: Monson J. *Emerging issues on HPV infection*. Basel, Karger, 2006// [www.carger.com](http://www.carger.com)
59. Красновский А.А. Фотодинамическое действие и синглетный кислород. *Биофизика*. 2004. Т. 9, №. 2. С. 305–321
60. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2005. Vol. 2. P. 91–106.
61. Fehr M.K., Chapman C.F., Krasieva T. et. al. Selective photosensitizer distribution in vulvar condyloma acuminatum after topical application of 5-aminolevulinic acid. *Am.J. Obstet. Gynecol.* – 1996. Vol. 174, 3, p. 951-957
62. Денисова Е.Д. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия остроконечных кондилом вульвы. Дис. канд. мед.наук. М.- 2011
63. Dreijer N. *Diagnostic ultrasound*. Naerum: Brüeland Kjær, 1979.
64. Serup J., Keiding J., Fullerton A. et al. Highfrequency ultrasound examination of skin: introduction and guide. In: Serup J, Jemec GBE, eds. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press, 1995:

239-56.

65. Ультразвуковое исследование кожи, принципы и возможности метода. Безуглый А.П., Ахмедова Л.Е., Эйри А.М. Альманах клинической медицины. 2006; 9: 20-23

66. Hoffmann K., Gammal S., Matthes U. et. al. Digital 20 mhzsonography of the skin in preoperative diagnosis. Z. Hautarzt. 1989; Vol. 64(10): 851-858.

67. Hoffmann K., StuckerM., GammalS. et. al. Digital 20 mhz sonography of basalioma in the B- scan. Hautarzt. 1990; Vol. 41(6): 333—339.

68. Kraus W., Narl-Elias A., Schramm A. Diagnostic progress in malignant melanomas by high-resolutionreal-timesonography. Hautarzt. 1985; Vol. 36(7): 386-392.

69. Безуглый А.П., Бикбулатова Н.Н., Шугинина Е.А. и др. Ультразвуковое исследование кожи в практике врача-косметолога. Вестн. дерматол. и венерол. 2011; 3: 142—152.

70. Fornage B.D., Mc Gavran M.N., Duvic M. et.al. Imaging of the skin with 20 MHz US. Radiology. 1993; Vol. 189(1): 69—76.

71. Васильевская Е.А., Иванова Е.В., Кузьмина Т.С. и др. Использование высокочастотной ультразвуковой аппаратуры для исследования кожи в норме и при патологии. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2005; 1: 33—37.

72. Резайкин А.В., Кубанова А.А., Резайкина А.В. Неинвазивные методы исследования кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2009; 6: 28-30.

73. A.Polańska, A. Dańczak-Pazdrowska et al. High-frequency ultrasonography in monitoring the effects of treatment of selected dermatoses. Post Dermatol Alergol 2011; XXVIII, 4: 255–260.

74. Sulli A., Ruaro B., Smith V., Paolino S., Pizzorni C., Pesce G., Cutolo M. Subclinical dermal involvement is detectable by high frequencyultrasound even in patients with limited cutaneous systemic sclerosis. Arthritis Res Ther. 2017 Mar



20; 19(1): 61

75. Hayashi K., Koga H., Uhara H., Saida T. High-frequency 30-MHz sonography in preoperative assessment of tumor thickness of primary melanoma: usefulness in determination of surgical margin and indication for sentinel lymph node biopsy. *Int. J. Clin. Oncol.* 2009; Vol. 14, № 5. P. 426-430.

76. Vidal D., Echeverria B., García-Gavín J., Comba Pérez-Pérez L. Ultrasound in the management of nail disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Nov;106 Suppl 1:60-6.

77. Аполихина И.А., Гасанова Г.Ф., Горбунова Е.А. и др. «Метод неинвазивной диагностики остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин». Патент Российской Федерации на изобретение №2607956 от 11.01.2017.

78. Sexually transmitted diseases treatment guidelines.2006. *MMWR.* 2006; 55(11): 62-67.

79. Centers for Disease Control and Prevention guidelines *MMWR Recomm Rep.* June 5, 2015. Vol. 64. No. 3: 84-90.

80. Steben M., Duarte-Fnmko E. Human Papillomavirus: pathophysiology. *Gynaecologic Oncology.* 2007. Vol.107, №6. P. 2-5.

81. Langley P.C. Acost-effectiveness analysis of sinecatechins in the treatment of external genital warts. *J. Med. Econ.* 2010. Vol. 13, 1. P. 1-7.

82. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижнего отдела гениталий: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дисс. ...докт.мед.наук. М. 2003.

83. C. J. N. Lacey, S .C .Woodhall, A. Wikstrom and J. Ross European Guideline for the Management of Anogenital Warts IUSTI 2011 GW guidelines V7 130911. стр 5-12.

84. Thappa D.M., Chiramel M.J. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J.* 2016 Sep-Oct; 7(5): 364-370.

85. Fallani M.G., Penna C., Marchionni M. et al. Prognostic significance

of high-risk HPV persistence after laser CO<sub>2</sub> conization for high-grade CIN: a prospective clinical study. *Eur. J. Gynaecol Oncol.* 2008. Vol.29, № 4. P. 378-382.

86. Cogrel O. Destructive procedures for genital warts. *Ann Dermatol Venereol.* 2016 Nov; 143(11): 793-795.

87. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. М., Гэотар-Мед.2002.

88. Werner R.N., Westfechtel L., Dressler C., Nast A. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis. *Sex. Transm. Infect.* 2016 Nov 1. pii: sextrans-2016-052768.

89. Grillo-Ardila C.F., Angel-Müller E., Salazar-Díaz L.C., Gaitán H.G., Ruiz-Parra A.I., Lethaby A. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 1; (11): CD010389.

90. Sikanić Dugić N., Ljubojević Hadžavdić S., Pustišek N., Hiršl Hećej V. Treatment of anogenital warts in an 18-month-old girl with 5% imiquimod cream. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2014; 22(1): 40-3.

91. Berman B., Wolf J. The role of imiquimod 3.75% cream in the treatment of external genital warts. *Skin Therapy Lett.* 2012 Apr; 17(4): 5-7.

92. Brodell L.A., Mercurio M.G., Brodell R.T. The diagnosis and treatment of human papillomavirus-mediated genital lesions. *Cutis.* 2007. Vol. 79, № 4. P. 5-10.

93. Thurgar E., Barton S., Karner C., Edwards S.J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for the treatment of anogenital warts: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016 Mar; 20 (24): 1-486.

94. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: «ГЕОТАР-Медиа» 2013.

95. Yan J., Chen S.L., Wang H.N. et al. Meta-analysis of 5% imiquimod and 0,5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata.

Dermatology. 2006. Vol. 213, № 3. P. 218-223.

96. Hengge U.R., Benninghoff B., Ruzicka T., Gooset M. Topical immunomodulators – progress towards treating inflammation, infection, and cancer. *Lancet Infectious Diseases*. 2001; 1(3): 189–198.

97. Ahn C.S., Huang W.W. Imiquimod in the treatment of cutaneous warts: an evidence-based review. *Am J Clin. Dermatol* 2014; 15 (5): 387–399.

98. Domingues E., Chaney K.C., Scharf M.J., et al. Imiquimod reactivation of lichen planus. *Cutis* 2012; 89: 276–7, 83.

99. Patel U., Mark N.M., Machler B.C., et al. Imiquimod 5% cream induced psoriasis: a case report, summary of the literature and mechanism. *Br J Dermatol* 2011; 164: 670-2.

100. Kumar B., Narang T. Local and systemic adverse effects to topical imiquimod due to systemic immune stimulation. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 432.

101. O Mahony C. Genital warts: current and future management options. *Am. J. Clin. Dermatol*. 2005. Vol.6. 4. P. 239-243.

102. Pasmatzi E., Kapranos N., Monastirli A., Melachrinou M., Georgiou S., Tsambaos D. Large benign condyloma acuminatum: successful treatment with isotretinoin and interferon alpha. *Acta Derm.Venereol*. 2012 May; 92(3): 249-50.

103. Gibbs S., Harvey I., Sterling J., Stark R. Local treatments for cutaneous warts: systematic review. *BMJ* 2002; 325 (7362): 461.

104. Fallani M.G., Penna C., Marchionni M. et al. Prognostic significance of high-risk HPV persistence after laser CO2 conization for high-grade CIN: a prospective clinical study. *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 2008. Vol.29, 4. P.378-382.

105. Ежегодный краткий справочник. Доказательная медицина 2005. Под редакцией Бащинского С.И. М.Медиа Сфера. 2006. 332-336.

106. Mayeaux E.J., Dunton C. Modern management of external genital warts. *J. Low genit. Tractdis*. 2008. Vol. 12, №3. 185-192.

107. International Human Papillomavirus Reference Center. Human Papillomavirus Reference Clones. 2014 (<http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>, accessed September 2014).

108. Doorbar J. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012; 30S: F55-F70.
109. Вакцины против вируса папилломы человека. Документ по позиции ВОЗ. 10 April 2009, 84<sup>th</sup>Year. No. 15, 2009; 84: 117-132.
110. Flores-Díaz E., Sereday K.A., Ferreira S.J. HPV-11 variability, persistence and progression to genital warts in men: the HIM study. *Gen Virol*. 2017 Sep; 98(9): 2339-2342.
111. Vorno T., Lutsar K., Uusküla A., Padrik L., et al. Cost-effectiveness of HPV vaccination in the context of high cervical cancer incidence and low screening coverage. *Vaccine*. 2017 Nov 1; 35(46): 6329-6335.
112. Yu Y., Guo J., Li D., Liu Y., Yu Y., Wang L. Development of a human papillomavirus type 6, 11 vaccine candidate for the prevention of condyloma acuminatum. *Vaccine*. 2018 Aug 6; 36(32 Pt B): 4927-4934.
113. Herweijer E., Ploner A., Sparen P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. *Vaccine*. 2018 Apr 5; 36(15): 1917-1920.
114. Scherer A.M., Schacht Reisinger H., Schweizer M.L., Askelson N.M., Fagerlin A., Lynch C.F. Cross-sectional associations between psychological traits, and HPV vaccine uptake and intentions in young adults from the United States. *PLoS One*. 2018 Feb 23; 13(2): e0193363.
115. Díez-Domingo J., Sánchez-Alonso V., Villanueva R.J. et al. Random Network Models to Predict the Long-Term Impact of HPV Vaccination on Genital Warts. *Viruses*. 2017 Oct 16; 9(10).
116. Luxembourg A., Moeller E. 9-Valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. *Expert Rev Vaccines*. 2017 Nov; 16(11): 1119-1139.
117. Garland S.M., Steben M., Sings H.L. et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine. *J Infect. Dis*. 2009; 199(6): 805-14.

118. Lacey C.J., Lowndes C.M., Shah K.V. Chapter 4: burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6,11 disease. *Vaccine*. 2006; 24(Suppl 3): S3/35-41.

119. Минкина Г.Н. Вакцинопрофилактика рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2007; 6: 47-51.

120. Роговская С.И. Вакцины против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака. *Гинекология*. 2007; 9:1: 15-20.

121. Ali H., Donovan B., Wand H. et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013; 346: 2032.

122. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека. Федеральные клинические рекомендации. Москва. ПедиатрЪ. 2016.

123. Crowe E., Pandeya N., Brotherton J. M. et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus virus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014; 348: g1458.

124. Donovan B., Franklin N., Buy R., Grulich A.E., Regan D.G., Ali H., Wand H. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11: 39-44

125. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В. и соавт. Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015; 3: 9-14.

126. Pedro L. Moro. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine in pregnancy: Adverse events among non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2013. *Vaccine*. 2015; 33: 519-522.

127. Mary A Goss et al. Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine*. 2015; 33: 3422-3428
128. Brignall M.S. Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol. *Altern Med Rev*, 2001. 6(6): p. 580-9.
129. Cram E.J. et al. Indole-3-carbinol inhibits CDK6 expression in human MCF-7 breast cancer cells by disrupting Sp1 transcription factor interactions with a composite element in the CDK6 gene promoter. *J Biol. Chem*, 2001. 276(25): p. 22332-40.
130. Meng Q. et al., Inhibitory effects of Indole-3-carbinol on invasion and migration in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*, 2000. 63(2): p. 147-52.
131. Arneson D.W. et al. 1999 Presence of 3,3'-diindolylmethane in human plasma after oral administration of indole-3-carbinol (Abstract). *Proc Am Assoc Cancer Res* 40: 2833.
132. Rahman K.M., Aranha O., Sarkar F.H. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells. *Nutr Cancer*, 2003. 45(1): p. 101-12.
133. Sarkar F.H., Rahman K.M., Li Y. Bax translocation to mitochondria is an important event in inducing apoptotic cell death by indole-3-carbinol (I3C) treatment of breast cancer cells. *J Nutr*, 2003. 133(7 Suppl): p. 2434 S-2439 S.
134. Chang X. et al. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. *Carcinogenesis*. 2005. 26(4): p. 771-8.
135. Riby J.E., et al., Activation and potentiation of interferon-gamma signaling by 3,3'-diindolylmethane in MCF-7 breast cancer cells. *Mol Pharmacol*, 2006. 69(2): p. 430-9.
136. Grayson W. Infections diseases of the skin. Calonje E., BrennT., Lazar T.A. et al. Mckee's skin pathology with clinical correlations. 4<sup>th</sup> ed. Toronto: Elsevier; 2012. P. 760-795.

137. Heather A. Cubie. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology* Vol. 445, October 2013, Pages 21-34.
138. Wortsman X., Rodriguez C., Lobos C., et al. Ultrasound diagnosis and staging in pediatric hidradenitissuppurativa. *Pediatr. Dermatol.* 2016; 33: 260–4.
139. Wortsman X. Imaging of hidradenitissuppurativa. *Dermatol. Clin.* 2016; 34: 59–68.
140. Jambusaria-Pahlajani A., Schmults C.D., Miller C.J., et al. Test characteristics of high-resolution ultrasound in the preoperative assessment of margins of basal cell and squamous cell carcinoma in patients undergoing Mohs micrographic surgery. *Dermatol. Surg.* 2009; 35: 9–15.
141. Pellacani G., Seidenari S. Preoperative melanoma thickness determination by 20-MHz sonography and digital videomicroscopy in combination. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 293-8.
142. Tacke J., Haagen G., Hornstein O.P., et al. Clinical relevance of sonometry-derived tumour thickness in malignant melanoma: a statistical analysis. *Br J Dermatol.* 1995; 132: 209–14.
143. Lassau N., Koscielny S., Avril M.F., et al. Prognostic value of angiogenesis evaluated with high-frequency and color Doppler sonography for preoperative assessment of melanomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 178: 1547–51.
144. Serrone L., Solivetti F.M., Thorel M.F., et al. High frequency ultrasound in the preoperative staging of primary melanoma: a statistical analysis. *Melanoma Res.* 2002; 12: 287–90.
145. Guitera P., Li L.X., Crotty K., et al. Melanoma histological Bres low thickness predicted by 75-MHz ultrasonography. *Br J. Dermatol.* 2008; 159: 364-9.
146. Bobadilla F., Wortsman X., Muñoz C., et al. Pre-surgical high resolution ultrasound of facial basal cell carcinoma: correlation with histology. *Cancer Imaging.* 2008; 22: 63–72.
147. S. Jasaitiene, D. Valiukeviciene, Linkeviciute G., et al. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. *J. Eur. Acad.*

Dermatol. Venereol. 2011; 25: 375–82.

148. Gupta A.K., Turnbull D.H., Harasiewicz K.A., et al. The use of high-frequency ultrasound as a method of assessing the severity of a plaque of psoriasis. Arch. Dermatol. 1996; 132: 658–62.

149. Santoso J.T., LikesW.. Colposcopic acetowhitening of vulvar lesion: a validity study. Arch. Gynecol. Obstet. 2015 Aug; 292(2): 387-90.

150. Fan A., Wang C., Zhang L., Yan Y., Han C., Xue F. Diagnostic value of the 2011 International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Terminology in predicting cervical lesions. Onco target. 2018 Jan 8; 9(10): 9166-9176.

151. Ritter J., Baldauf J.J., Philippe E., Dreyfus M., Dillmann J.C. Colposcopy of the vulva. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 1991; 20(4): 511-8.

152. Anic G.M., Messina J.L., Stoler M.H., Rollison D.E., Stockwell H., Villa L L., Lazcano-Ponce E., Gage C., Silva R.J., Baggio M.L., Salmerón J., Giuliano A. R. Concordance of human papillomavirus types detected on the surface and in the tissue of genital lesions in men. J. Med. Virol. 2013. Sep; 85(9): 1561-6.

153. Pista A., Oliveira A., Verdasca N., Ribeiro F. Single and multiple human papillomavirus infections in cervical abnormalities in Portuguese women. Clin. Microbiol Infect. 2011. Jun; 17(6): 941-6.

154. Hawkins M.G., Winder D.M., Ball S.L., Vaughan K., Sonnex C., Stanley M.A., Sterling J.C., Goon P.K. Detection of specific HPV subtypes responsible for the pathogenesis of condylomata acuminata. Virol J. 2013 May 1; 10: 137.

155. Yaghoobi R., Makvandi M., Afshar N., Pazyar N., Hamidifard M., Sharifpour C. Jundishapur. High Frequency of Human Papillomavirus Genotype 16 Among Patients With Anogenital Warts. J Microbiol. 2015 Nov 21; 8(11): e25882.

156. Bhageerathy P.S., Cecilia M., Sebastian A., Raghavendran A., Abraham P., Thomas A., Peedicayil A. Human papilloma virus-16 causing giant



condyloma acuminata. J Surg Case Rep. 2014 Jan 27; 2014(1).

157. Schmid-Wendter M.H., Dill-Muller D. Ultrasound technology in dermatology. Sem Cutan Med. Surg. 2008; 27: 44-51.

158. Dill-Müller D., Maschke J. Ultrasonography in dermatology. J Dtsch Dermatol Ges. 2007; 5: 689–707.

159. Jasaitiene D., Valiukeviciene S., Linkeviciute G., et al. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. J Eur Acad Dermatol.Venereol. 2011; 25: 375-82.

160. Jemec G.B., Gniadecka M., Ulrich J. Ultrasound in dermatology. Part I: High frequency ultrasound. Eur J Dermatol. 2000; 10 :492-7.

161. Долгушина В.В., Ахматова А.Н., Беренда М.А. Эффективность изопринозина в лечении хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией. Фарматека. 2009; 14.

162. Stern P.L., van der Burg S.H., Hampson I.N., Broker T.R., Fiander A., Lacey C.J., Kitchener H.C., Einstein M.H. Therapy of human papillomavirus-related disease. Vaccine. 2012; 30(suppl.5): 71-82.

163. Yang J., Pu Y.G., Zeng Z.M., Yu Z.J. et al. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. BMC Infect Dis. 2009 Sep 21;9:156.

164. Von Krogh G., Longstaff E. Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. Sex Transm Infect. 2001 77:409-12.

165. Бобрицкая В.В., Грищенко О.В., Черняк О.Л. Природные механизмы иммунитета в процессе элиминации вирусной инфекции. Здоровье женщины. 2017, №1 (117), с. 44

166. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И., Стовбун С.В., Кучеров В.А., Багаева М.И., Сафронов Д.Ю. Папилломавирусная инфекция у сексуально активных женщин репродуктивного возраста, возможности безопасной и эффективной терапии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014, т.14 №6, с.90-93

167. Симрок В.В., Удовика Н.А., Гордиенко Е.В., Гусаковская О.В.

Опыт ведения молодых пациенток с генитальной папилломавирусной инфекцией. Электронный научный журнал. 2016, №11-1 (14), с.33-40

168. Олина А.А., Метелева Т.А. Лечение аногенитальных бородавок: клиническое наблюдение. Акушерство и гинекология. 2017, №6, с.183-186

169. Касымов О.И. , Муниева С.Х. , Касымов А.О., Гафурова Ш.А. Эффективность комплексного лечения больных аногенитальными бородавками. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2017, №2, с.32-36

170. Олина А.А. , Метелева Т.А. Эффективность терапии клинических форм папилломавирусной инфекции у женщин молодого фертильного возраста. Фарматека. 2016, №3 (316), с.78-83

171. Бицадзе В.О., Хамани Н.М. Место иммуномодуляторов в контроле ВПЧ-ассоциированных заболеваний: проблемы и перспективы. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016, т.10, №3, с.76-84

172. Брико Н.И., Лопухов П.Д. Необходимость контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017, Т.16, №2 (93), с.10-15

173. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Сапрыкина О.А. ВПЧ-ассоциированные поражения кожи и слизистых оболочек женских половых органов. Возможности локальной терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2018, т.1, №1, с.57-61

174. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Опыт реализации программ первичной профилактики заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека, в Московской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017, т.16, №6 (97), с.59-65

175. Шахрай С.В., Кудрицкий Д.В., Гаин Ю.М., Гаин М.Ю. Сравнительная оценка эффективности современных методов инвазивного лечения кондиломатоза перианальной области. Инновационные технологии в медицине. 2018, №1, с.29-35

176. Боровиков И.О., Куценко И.И. , Горринг Х.И. Опыт применения

иммуномодулирующего препарата в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2018, №3, с.122-128

177. Ключарева С.В., Сыдигов А.А., Чупров И.Н., Касаткин Е.В., Гивировский С.Е., Эсавулова Л.Т., Бафталовская О.А., Ахалая М.Р. Папилломавирусная инфекция: современные представления о патогенезе и лечении. *Клиническая дерматология и венерология*. т.17, №1, с.94-103

178. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Арсланян К.Н., Амирханян А.С., Чернова В.Ф. Заболевания нижних отделов гениталий, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: радикальное лечение или иммунотерапия? *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017, №4 (18), с.13-19

179. Удовика Н.А., Степура В.В. Оптимизация лечения остроконечных кондилом у женщин, проживающих в городах. *Научная дискуссия: вопросы медицины*. 2015, №5-6 (28), с.28-33

180. Мальцев В.Н. Особенности хирургического лечения остроконечных кондилом наружных половых органов. Роль В.М. Тарновского в становлении отечественной медицины. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 110-летию со дня смерти В.М. Тарновского*. ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России; под ред. Л.В. Силиной. 2016, с.76-78

181. Протасов А.Д., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Жестков А.В. Применение имихимода и квадريفалентной рекомбинантной вакцины для достижения длительной ремиссии при лечении остроконечных кондилом, клинические и медико-организационные решения по сохранению репродуктивного здоровья семьи. *Сборник научных работ научно-практической конференции Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина*. 2017, с.284-287

182. Бутов Ю.С., Васенова В.Ю. Современные возможности терапии остроконечных кондилом. *Фарматека*. 2018, №S1, с.26-31

183. Назарова Н.М., Мгерян А.Н. ВПЧ-ассоциированные

аногенитальные кондиломы: клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. Медицинский оппонент. 2018, №:2 (2), с.50-55

184. Назарова Н.М., Некрасова М.Е., Прилепская В.Н., Гусаков К.И., Трофимов Д.Ю. Аногенитальные кондиломы, ассоциированные с ВПЧ: клинико-морфологические аспекты и принципы терапии. Медицинский совет. 2018, №13, с.10-15

185. Протасов А.Д., Липатов И.С., Костинов М.П., Тезиков Ю.В., Шमितько А.Д., Пахомов Д.В., Благовидов Д.А., Жестков А.В., Рыжов А.А., Вехова Е.В. Остроконечные кондиломы аногенитальной области: новый путь решения распространенной проблемы урологии (результаты долгосрочного наблюдения). Урология. 2016, №5, с.47-51

186. Антипова Е.В., Филиппенко В.А., Кузнецова Е.В., Фабрикова Е.А., Давидович Д.Л., Соломка А.Я. Периаанальные кондиломы: клиника, диагностика, перспективы лечения. Альманах клинической медицины. 2014, №34, с.96-99

187. Шустов С.А. Комбинированный фармако- физиотерапевтический метод в лечении пациентов с остроконечными кондиломами аногенитальной области. Физиотерапевт. 2014, №5, с.60-63

188. Муниева С.Х., Касымов О.И. Иммуностимулирующая терапия в комплексном лечении женщин с остроконечными кондиломами. Санкт-петербургские дерматологические чтения. Сборник тезисов X Юбилейной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов. 2016, с.84-86

189. Набиев Т.А., Порсохонова Д.Ф., Новоселов В.С., Якубович А.И., Абдуллаев М.А. Онкогенный потенциал тканей у пациентов с остроконечными кондиломами гениталий. Эффективная фармакотерапия. 2018. №21, с.10-13

190. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А., Рубан М.С., Опанашук М.А. Оценка эффективности применения комбинированной терапии у мужчин с ВПЧ и кондиломами наружных половых органов.

Тенденции развития науки и образования. 2018, т.37, №5, с.

191. Xinhong L, Roel N. Wnt-signaling in skin development, homeostasis, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013 Feb;5(2):a008029.

192. Воротеляк Е.А. Морфогенез и его регуляция в культуре эпидермальных клеток человека: Дисс. ... д-ра биол. наук. М. 2012;38.

193. Steenbergen RDM, et al. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer Nature Publishing Group.* 2014; 14: 6: 395-405.

194. Rahman I, Chung S. Dietary polyphenols, deacetylases and chromatin remodeling in inflammation. *Pers Nutr Transl Nutr Res into Diet Guidel.* 2010; 101: 84-94.

195. Lin YC, You L, Xu Z, He B et al. Wnt inhibitory factor-1 gene transfer inhibits melanoma cell growth. *Hum Gene Ther.* 2007;18(4): 379-386.

196. Масюкова С.А., Киселев В.И., Потехаев Н.Н., Назарова М.Н., Полозников А.А., Бабкина И.О., Ахтямов С.Н., Тарасенко Э.Н. Изучение статуса метилирования гена WIF1 при ВПЧ-ассоциированных доброкачественных образованиях кожи и слизистых оболочек. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017, т.16, №4, с.38-43.

197. Huber K, Sadick H, Götte K. Current therapeutic options for recurrent respiratory papillomatosis. 2005 Nov; 53(11): 921-7.

198. Солдатский Ю.Л., Киселев В.И. Анализ эффективности противорецидивной терапии ювенильного респираторного папилломатоза при помощи индола. *Вестник оториноларингологии.* 2006. № 1. с.46-48.

199. Гасанова Г.Ф., Аполихина И.А. Додова Е.Г., Горбунова Е.А. Комбинированные подходы к терапии остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* №3/2017: 65-71

200. Сборник Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.*

201. Гасанова Г.Ф., Аполихина И.А. Додова Е.г., Горбунова Е.А., Саидова А.С., Белков П.А., Баширова Л.К. Высокочастотное ультразвуковое исследование в диагностике остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин. Акушерство и гинекология, №11/2017: 141-147.

202. Гасанова Г.Ф., Аполихина И.А. Лечение остроконечных кондилом: клинический опыт и перспективы. Акушерство и гинекология, №3/2015, с. 103-107.

203. Безуглый А.П., Бикбулатова Н.Н., Шугинина Е.А., Белков П.А., Хабутдинова Н.Р. Ультразвуковое исследование кожи в практике врача косметолога. Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 3. С. 142-152.

204. Зубейко К.А., Курлович М.В., Смысленова М.В., Привалова Е.Г. Ультразвуковое исследование кожи (обзор литературы). Радиология - практика. 2014. № 6. С. 40-49.

205. Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Шиббаева Е.В., Гасанова Г.Ф., Салех Ю.В., Асланян К.О., Тетерина Т.А. Комбинированная противорецидивная терапия остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин. Акушерство и гинекология, №5/2015, с. 80-86.



