

Е.И. ЮНУСОВА¹, Е.Н. СИЛАНТЬЕВА^{1,2}

Г.Р. РУВИНСКАЯ^{1,2}, А.С. КАБИРОВА³, Н.Г.КАПРАЛОВА³

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

420011, Российская Федерация, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, Россия;

²ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
Министерства образования и науки Российской Федерации, Институт
фундаментальной медицины и биологии, Казань, Россия

420012, Российская Федерация, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74, Россия;

³Государственное автономное учреждение здравоохранения
«Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер
Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора А.Г. Ге»

420012, Российская Федерация, г. Казань, ул. Ново-Азинская, д. 33, Россия.

Информация об авторах:

Юнусова Е.И. — <https://orcid.org/0000-0002-4550-9578>

Силантьева Е.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2701-6374>

Рувинская Г.Р. — <https://orcid.org/0000-0003-4995-8757>

E.I. YUNUSOVA¹, E.N. SILANTIEVA^{1,2}

G.R. RUVINSKAYA^{1,2}, A.S. KABIROVA³, N.G.KAPRALOVA³

¹Kazan State Medical Academy — branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russian Federation

²Kazan (Volga region) Federal University, Institute of fundamental medicine and biology, Kazan, Russian Federation

³State Autonomous Healthcare Institution “Republican Clinical Dermatovenerological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after Professor A.G. Ge”, Kazan, Russian Federation.

Information about the authors:

Yunusova E.I. — <https://orcid.org/0000-0002-4550-9578>

Silantieva E.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2701-6374>

Ruvinskaya G.R. – <https://orcid.org/0000-0003-4995-8757>

Контактная информация

Юнусова Елена Ивановна - к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Казанской государственной медицинской академии – филиал Федерального бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия

непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420011, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36;

Силантьева Елена Николаевна - кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры стоматологии и имплантологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, 420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74, Россия;

Рувинская Гузель Ренадовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры стоматологии и имплантологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, 420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74, Россия;

Кабирова А.С. – заведующий поликлиническим отделением №4 Государственного автономного учреждения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора А.Г. Ге», 420011, Россия, Казань, ул. Ново-Азинская, д 33, Россия;

Капралова Н.Г. – врач-дермаовенеролог поликлинического отделения №4 Государственного автономного учреждения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора А.Г. Ге», 420011, Россия, Казань, ул. Ново-Азинская, д 33, Россия.

ВПЧ-ассоциированная патология слизистой оболочки рта и аногенитальной области. Опыт применения комбинированной терапии

Юнусова Е.И., Силантьева Е.Н., Рувинская Г.Р., Кабирова А.С., Капралова Н.Г.

Резюме.

Целью исследования: оценить эффективность применения препарата Панавир у пациентов с ВПЧ-ассоциированной патологией слизистой оболочки рта и при сочетании с поражениями в аногенитальной области. В исследование вошли 60 женщин с диагнозом «Вирусные бородавки. Остроконечная кондилома полости рта». У 15 пациенток также диагностировались «Аногенитальные бородавки». Пациентки были разделены на три группы по 20 женщин (15 - с ВПЧ-ассоциированной патологией слизистой оболочки (СО) полости рта; 5 - с сочетанной ВПЧ-ассоциированной патологией СО рта и аногенитальной области). В первой группе по схеме внутривенно вводился препарат Панавир, между третьей и четвертой инъекциями - радиохирургическая деструкция кондилом/папиллом с последующим применением геля Панавир до полной эпителизации зоны деструкции. Затем рекомендовалось в течение 4 недель использование спрея Панавир-инлайт в ротовую полость и спрея Панавир-интим в аногенитальную область. Во второй группе проводилась деструкция кондилом с наружным лечением аналогичным в первой группе. В третьей - после деструкции добавлялись аппликации на слизистую оболочку рта масляного раствора витамина А 3-4 раза в день до полной эпителизации элементов поражения, в аногенитальной области наружно применялся спиртовой раствор фукоцина и крем пантенол. При

клинико-лабораторном мониторинге через 3-6-12 месяцев элиминация ВПЧ в первой группе достигнута в 70-85-90% случаев; во второй - в 50-75 -80%; в третьей - в 30-40-40% соответственно; в течение 12 месяцев рецидивы в первой группе были зарегистрированы в 10% случаев; во второй и в третьей группах - 20% и 45% соответственно. Таким образом, комбинированная терапия, включающая деструкцию и комплексное применение разных лекарственных форм препаратов Панавир показало более высокую клиническую эффективность и позволило добиться снижения уровня рецидивов.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, ВПЧ-ассоциированная патология, иммунитет, панавир.

HPV-associated pathology of the oral mucosa and anogenital area. Experience in the use of combination therapy.

Yunusova E.I., Silantieva E.N., Ruvinskaya G.R., Kabirova A.S., Kapralova N.G.

Summary.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the drug Panavir in patients with HPV-associated pathology of the oral mucosa and in combination with lesions in the anogenital region. The study included 60 women diagnosed with "Viral warts. Genital condyloma of the oral cavity. 15 patients were also diagnosed with "Anogenital warts". The patients were divided into three groups of 20 women (15 with HPV-associated pathology of the oral cavity; 5 with combined HPV-associated pathology of the oral cavity and anogenital area). In the first group, the drug Panavir was

administered intravenously according to the scheme, between the third and fourth injections - radiosurgical destruction of condylomas/papillomas, followed by the use of Panavir gel until complete epithelialization of the destruction zone. Then it was recommended to use Panavir-inlight spray in the oral cavity and Panavir-intim spray in the anogenital area for 4 weeks. In the second group, the destruction of condylomas was carried out with external treatment similar to the first group. In the third, after destruction, applications of an oil solution of vitamin A were added to the oral mucosa 3-4 times a day until complete epithelization of the lesion elements, an alcohol solution of fucorcine and panthenol cream were applied externally in the anogenital area. With clinical and laboratory monitoring after 3-6-12 months, HPV elimination in the first group was achieved in 70-85-90% of cases; in the second - in 50-75 -80%; the third - in 30-40-40%, respectively; within 12 months, relapses in the first group were registered in 10% of cases; in the second and third groups - 20% and 45% of cases, respectively. Thus, combination therapy, including the destruction and complex use of different dosage forms of the drug Panavir, showed higher clinical efficacy and allowed to achieve a reduction in the level of relapses.

Key words: papillomavirus infection, HPV-associated pathology, immunity, Panavir.

Неуклонный рост вирусных инфекционных заболеваний наблюдается среди населения всего мира, в том числе в России. Одно из первых мест занимает патология, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ) и на протяжении последних десятилетий проблема ведения таких пациентов является приоритетной.

ВПЧ-ассоциированная патология, представлена большой группой заболеваний, характеризующихся развитием папилломатозных (бородавчатых) образований на коже и слизистых оболочках, хроническим рецидивирующим течением, широким распространением, высокой контагиозностью. Передача ВПЧ, антропонозного возбудителя, возможна контактно-бытовым или половым путем, а также от матери к ребенку [1, 2, 3].

По эпидемиологическим оценкам в мире инфицировано 10-13% населения или приблизительно 630 млн. человек. При проведении массовых скрининговых исследований ВПЧ обнаруживается у 40-50% сексуально активных мужчин и женщин, но у большинства из них, особенно в молодом возрасте, может исчезнуть без лечения, не приводя к какой-либо патологии. Однако, в 10-20% случаев после инфицирования ВПЧ формируются клинические формы инфекции в виде различного рода доброкачественных, а в ряде случаев и злокачественных образований.

Клетками-мишенями для ВПЧ являются преимущественно незрелые делящиеся клетки базального слоя эпителия, которые вирус инфицирует, проникая через микроповреждения кожи и/или слизистых. Далее в дифференцированных клетках эпителия происходит репликация вируса и сборка вирусных частиц на уровне поверхностного слоя. Вирус может оказывать на эпителий продуктивное воздействие с появлением на коже и/или слизистых оболочек доброкачественных новообразований в виде папиллом, бородавок или кондилом, либо приводить к атипической трансформации эпителия с риском формирования онкопатологии

[3,4,6,7]. Установлено, что ВПЧ способен влиять на механизмы регуляции молекулярно-генетического цикла деления клеток и блокировать апоптоз за счет активации убиквитин опосредованного протеолиза белка p53 являющегося супрессором канцерогенеза [8,9].

Высокая распространенность ВПЧ-ассоциированной патологии полости рта в виде доброкачественных и злокачественных образований с регистрацией широкого спектра генотипов вируса отмечается во многих исследованиях [10-13]. Клинически инфекции с генотипами низкого риска проявляются в виде доброкачественных образований таких как, плоскоклеточная папиллома, остроконечная кондилома, обыкновенная бородавка или мультифокальная эпителиальная гиперплазия [7]. ВПЧ генотипов высокого риска нередко оказывает трансформирующее воздействие на эпителий, приводя к дисплазиям различной степени тяжести, прогрессирующее развитие которых приводит к раку [6,7]. Распространенность ВПЧ при потенциально злокачественных заболеваниях (ПЗЗ) полости рта составляет 22,5%. Наиболее распространенным генотипом, выделенным при отсутствии клинических проявлений инфекции, является ВПЧ-16 -го типа [10, 12, 13]. Высокодифференцированный рак слизистой дна полости рта и языка чаще встречается у ВПЧ-положительных больных (52,77%), чем у ВПЧ-негативных (32,81%) [11]. При этом важно понимать, что инфицирование папилломавирусом СО рта, это не только риск развития ВПЧ-ассоциированной патологии ротовой полости, ее осложнений, но и ожидаемо высокий риск

формирования респираторного папилломатоза, что требует особой настороженности в плане ведения таких пациентов.

Возникновение и формирование ВПЧ-ассоциированной, как и другой инфекционной патологии, тяжесть ее течения и возможный исход напрямую зависят от иммунного статуса и способности организма к реагированию на наличие патогена. Взаимодействие ВПЧ и иммунной системы человека отличается разнонаправленным характером. С одной стороны, клеточное звено иммунитета оказывает блокирующее воздействие на персистенцию вируса и в некоторых случаях спонтанный регресс поражений [14]. С другой стороны, благодаря иммуносупрессивным свойствам вирусных белков, обуславливающих угнетение Th1 звена клеточного иммунитета и сдвиг баланса в сторону Th2 – иммунной реакции, ВПЧ приобрел феномен ускользания от иммунологической защиты [15]. ВПЧ блокирует определенные звенья иммунитета и проявляет устойчивость к TNF-опосредованному ингибированию пролиферации, что связано со значительным снижением экспрессии TNF-рецепторов [16-18]. Доказано также, что за счет способности избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых интерфероном, белок E7 ВПЧ нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность интерферона- $\alpha 2$. Такие многосторонние механизмы взаимодействия с иммунной системой способствуют выживаемости и длительной персистенции вируса с высоким риском развития как ВПЧ-ассоциированной патологии, так и ее осложнений, особенно при наличии триггерных факторов [5]. На сегодняшний день хорошо известна роль ВПЧ в

канцерогенезе патологий ротоглотки и аногенитальной области и вместе с тем нередко встречается их сочетанное поражение. Формирование ВПЧ-ассоциированных патологий одновременно в разных анатомических областях - на коже и слизистых оболочках, скорее всего указывает на несостоятельность иммунной системы в борьбе с вирусом, диктует необходимость комплексного подхода к ведению таких пациентов с взаимодействием врачей разных специальностей.

Одной из наиболее частой ВПЧ-ассоциированной патологией полости рта и аногенитальной областей, являются бородавки в виде остроконечных или плоских кондилом с выраженным экзофитным ростом. Проблема лечения такой патологии, связана с особенностями формирования и течения заболевания. Наличие клинических проявлений вирусных бородавок служит показанием к применению деструктивной терапии, которая является приоритетной. В настоящее время применяются различные деструктивные методы: физические (электрокоагуляция, криодеструкция, лазерная деструкция, радиохирургическая деструкция), химические (1,5% раствором цинка хлорпропионата в 50% 2-хлорпропионовой кислоте, комбинацией азотной, уксусной, щавелевой, молочной кислот и тригидрата нитрата меди). Однако, эффективность различных методов составляет 50-80%, с высоким риском развития рецидива после регенерации тканей. Вероятно, это связано с особенностями жизненного цикла вируса, ДНК которого могут выявляться на расстоянии до 1 см от видимых границ опухоли и удаление разрастаний без санации клеток базального слоя, где происходит репликация ДНК

ВПЧ, малоэффективны, а также иммунодефицитным состоянием, регистрирующимся при длительной персистенции вируса и рецидивирующим течением инфекционного процесса [19].

Способность к персистенции ВПЧ в организме человека и формирование вторичного иммунодефицита делает целесообразным включение в комплекс лечения больных препаратов, нарушающих репликацию вируса и улучшающих регенерацию. Согласно, многим исследованиям наиболее эффективным методом лечения ВПЧ-индуцированных новообразований кожи является комбинированный, сочетающий одновременное либо поэтапное применение местного деструктивного воздействия и системного использования противовирусных и иммунопротективных средств [3, 5, 7].

В выборе алгоритма ведения пациентов с ВПЧ-ассоциированной патологией, характеризующейся хроническим, рецидивирующим течением либо распространенным процессом особенно с одновременным поражением различных анатомических зон, должны учитываться патогенетические механизмы взаимодействия вируса и иммунной системы организма, достоверно влияющие на исход заболевания, с включением комбинации метода деструкции очага поражения и назначения (системно и/или местно) препаратов с противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

Выбор нами отечественного препарата Панавир с противовирусным и иммуномодулирующим воздействием в комплексном лечении пациентов с ВПЧ-ассоциированной патологией был основан на характеристиках его

разнонаправленного фармакологического действия, приводящего к элиминации вируса. Активное вещество Панавира представлено полисахаридами растения *Solanum tuberosum* (побегов картофеля). Антивирусное действие препарата связано с способностью его активного вещества угнетать синтез вирусной ДНК в клетках, которые были поражены вирусом. Панавир активирует выработку интерферона, повышает неспецифический иммунитет.

Цель: оценить клиническую эффективность и безопасность применения препарата Панавир у пациентов с ВПЧ-ассоциированной патологией слизистой оболочки рта и при сочетании с поражениями в аногенитальной области.

Материалы и методы: под наблюдением находилось 60 пациенток с установленным диагнозом «Вирусные бородавки. Остроконечная кондилома полости рта» (код по МКБ-10 B07.X1) в возрасте от 18 до 43 лет (медиана возраста 27 лет), с давностью заболевания от 2 месяцев до года. У 15 пациенток регистрировались сочетанные ВПЧ-ассоциированные поражения СО рта и аногенитальной области («Аногенитальные бородавки» (код по МКБ-10 A63.0)). Критериями невключения в исследование стали: возраст до 18 лет, беременность, лактация, наличие других инфекций, передаваемых половым путем, сопутствующая стоматологическая или урогинекологическая патология, отказ от применения исследуемого препарата или гиперчувствительность к его компонентам, отказ от участия в исследовании на любом из этапов.

Все пациенты были осмотрены врачом-стоматологом ГАУЗ «Республиканская стоматологическая поликлиника РТ» и врачом

дерматовенерологом ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер МЗ РТ имени профессора А.Г.Ге» или ООО ЛДЦ «Биомед» по поводу жалоб на появление образований в полости рта, области гениталий. При физикальном осмотре регистрировались единичные или множественные папилломатозные разрастания в полости рта преимущественно на спинке языка у 30 женщины (50,0%); области уздечки языка у 18 женщин (30,0%); деснах у 9 женщин (15,0%); на мягком и/или твердом небе у 3 женщин (5,0%) (рисунок 1-3). В 25% случаях регистрировалось сочетанное поражение нескольких анатомических зон полости рта. В аногенитальной области бородавки на коже и слизистых оболочках больших и малых половых губ выявлялись у 12 из 15 женщин (80,0%), в области задней спайки — у 8 (53,3%), на слизистой оболочке губок уретры — у 7 (46,7%), во влагалище — у 5 (33,3%), на коже перианальной области — у 5 (33,3%) пациенток (рисунок 4-6). В 73,3% случаях (у 11 из 15 женщин) регистрировалось сочетанное поражение нескольких анатомических зон аногенитальной области. С целью визуализации папилломатозных образований и уточнения границы поражения при затруднительной оценке клинических проявлений проводилась проба с 3-5% раствором уксусной кислоты. При исследовании соскобов с образований на СО рта методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR) ВПЧ низкого канцерогенного риска (6-й, 11-й тип) верифицированы у 41 (68,3 %) больных, высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 39, 59 типы) - у 19 (31,7%), из них сочетание вирусов высокого и низкого онкогенного риска - у 12 (20,0%) пациентов. В 53,3%

(у 32 женщин) регистрировалось инфицирование 2 и 3 типами ВПЧ. С разрастаний аногенитальной области - ВПЧ низкого канцерогенного риска (6-й, 11-й тип) верифицированы у 9 из 15 женщин (60,0 %) больных, высокого канцерогенного риска (16, 31, 33, 59 типы) - у 6 (40,0%), из них сочетание вирусов высокого и низкого онкогенного риска - у 8 (53,3%) пациенток. В 73,3% (у 11 пациенток) отмечалось инфицирование 2 и 3 типами ВПЧ (таблица 1,2). Идентичные типы вирусов на СО рта и аногенитальной области регистрировались в 85,0% случаев (у 51 больной), что указывает на возможный путь аутоинокуляции. У всех пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями аногенитальной области, включенных в исследование, методом Real-time PCR были исключены другие инфекции, передаваемых половым путем (ИППП). Лабораторных признаков воспаления по результатам микроскопического исследования мазков из уретры, цервикального канала, влагалища, ректум не определялось. Регистрировалась смешанная микрофлора; трихомонада, кандиды и внутриклеточно расположенные диплококки не обнаружены. Результаты анализов крови на сифилис, гепатиты ВИЧ у всех больных были отрицательны.

Обследуемые были разделены на три статистически однородные группы по 20 пациенток в каждой (15 женщин с ВПЧ-ассоциированной патологией СО рта; 5 - с сочетанной ВПЧ-ассоциированной патологией СО рта и аногенитальной области). В первой группе внутривенно вводился противовирусный и иммуномодулирующий препарат - Панавир по 5,0 мл 0,04% раствора 5 инъекций по схеме (три раза с интервалом 48 часов и два раза с интервалом 72 часа). Между

третье и четвертой инъекциями Панавира радиохирургическим методом проводилась деструкция кондилом/папиллом с последующим наружным применением 3-4 раза в сутки геля Панавир до полной эпителизации зоны деструкции (в среднем 7-8 дней). При деструкции кондилом во влагалище гель Панавир вводился на тампоне во влагалище на ночь в течение двух недель. Затем пациенткам рекомендовалось в течение 4 недель использование 5 раз в сутки в ротовую полость спрея Панавир-инлайт и 2 раза в сутки Панавир-интим в аногенитальной области. Во второй и третьей группах системная терапия не назначалась. Во второй группе проводилась только деструкция кондилом с местным лечением как в первой группе (Панавир гель, и спрей Панавир-инлайт Панавир-интим). В третьей (контрольной) группе после деструкции добавлялись аппликации на СО рта масляного раствора витамина А 3-4 раза в день до полной эпителизации элементов поражения, в аногенитальной области наружно применялся спиртовой раствор фукоцина и крем пантенол.

Эффективность терапии определялась на основании осмотра и анализа динамики патологического процесса. В процессе лечения оценивались эффективность препарата, наличие и выраженность побочных явлений.

Статистическую обработку материалов проводили с вычислением средних значений, стандартных отклонений, стандартной ошибки средних значений. Статистическая значимость различий средних сравниваемых величин определялась по *t*-критерию Стьюдента, статистическая значимость корреляции количественных признаков в группах сравнения — с помощью точного критерия

Фишера, с применением компьютерных программ описательной статистики STATISTICA для Windows, Windows XP. Результат оценивался как достоверный при значении показателя $p < 0,05$.

Результаты: период заживления после удаления бородавок занял в среднем в первой и во второй группах $7 \pm 0,01$ дней, в третьей - $13 \pm 0,021$ дней ($p < 0,05$). При лабораторном мониторинге (методом Real-time PCR) пациентов через 3-6-12 месяцев элиминация ВПЧ в первой группе достигнута в 70-85-90% случаев; во второй - в 50-75 -80%; третьей - в 30-40-40% соответственно. На всех этапах мониторинга между первой и третьей группой разница достоверная ($p < 0,05$). В клиническом процессе наблюдения через 3 месяца в первой и второй группах рецидивы зарегистрированы не были, в третьей группе были отмечены в 10% случаев (у одной больной в полости рта и одной - в аногенитальной области). В течение 6 месяцев после окончания терапии рецидивов в первой группе не наблюдалось, во второй - диагностированы в 15% случаев (у одной женщины в полости рта и двух - в аногенитальной области); в третьей группе - в 30% случаев (у трех пациенток в полости рта; у двух - в полости рта и аногенитальной области; у одной - в аногенитальной области). Клинический мониторинг течение 12 месяцев выявил рецидивы в первой группе в 10% случаев (у одной пациентке в полости рта и одной - в аногенитальной области); во второй -,- в 20% случаев (у двух больных в полости рта и двух больных в аногенитальной области); в третьей - в 45% случаев (у 5 пациенток в полости рта; у трех - в полости рта и аногенитальной области; у

одной - в аногенитальной области). При сравнении групп разница была достоверная ($p < 0,05$) (рисунок 7,8).

Разницы в эффективности терапии у пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией только СО рта и в сочетании с поражениями аногенитальной области во всех трех группах отмечено не было.

Терапию все пациентки перенесли хорошо. Применение Панавира не сопровождалось побочными явлениями, за исключением двух больных, которые при использовании формы геля отмечали кратковременный зуд в области влагалища. Однако, незначительная выраженность и быстрое исчезновение этих симптомов не потребовали отмены препарата или применения каких-либо дополнительных терапевтических вмешательств.

Вывод: применение препарата Панавир в комплексном лечении пациентов с ВПЧ-ассоциированной патологией СО рта и ее сочетании с поражением аногенитальной области, показало высокую клиническую эффективность, хорошую переносимость лечения и отсутствие побочных эффектов. Многообразие лекарственных форм препарата и разнообразный диапазон терапевтического действия разрешает добиться качественной реабилитации таких пациентов. Комбинированное применение препаратов Панавир местного и системного действия помогает достичь более значимого процента элиминации вируса и низкого уровня рецидивов, что позволяет рекомендовать его при данных патологиях к широкому использованию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кулаков В.И., Аполихина И.А., Прилепская В.Н., Сухих Г.Т. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий женщин и их значение для скрининга рака шейки матки. Гинекология. 2000; №1 (2): 4 - 8. [Kulakov V.I., Apolikhina I.A., Prilepskaya V.N., Sukhikh G.T. Sovremennyye podkhody k diagnostike papillomavirusnoy infektsii genitaliy zhenshchin i ikh znacheniye dlya skringa raka sheyki matki. Ginekologiya. 2000; №1 (2): 4 - 8. (in Russ.).]
2. Betz, S.J. HPV-Related Papillary Lesions of the Oral Mucosa: A Review. Head and Neck Pathol. 2019;13 (1):80–90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693456/>
<https://doi.org/10.1007/s12105-019-01003-7>
3. Юнусова Е.И., Данилова О.В., Гизатуллина Р.Д. Папилломавирусная инфекция и беременность. Опыт применения комбинированной терапии на предгравидарном этапе // Практическая медицина.-2022. -Т.20.- №2.- С.82-86. [Yunusova E.I., Danilova O.V., Gizatullina R.D. Papillomavirusnaya infektsiya i beremennost'. Opyt primeneniya kombinirovannoy terapii na predgravidarnom etape // Prakticheskaya meditsina.-2022. -Т.20.- №2.- S.82-86. (in Russ.).] <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-2-82-86>
4. Юнусова Е.И., Данилова О.В., Гизатуллина Р.Д. Панавир в лечении больных с рецидивирующей формой папилломавирусной инфекции урогенитального тракта //Дневник казанской медицинской школы. – 2016 - №11 (XII). – С.118-121. [Yunusova E.I., Danilova O.V., Gizatullina R.D. Panavir v lechenii bol'nykh s

retsidiviruyushchey formoy papillomavirusnoy infektsii urogenital'nogo trakta //Dnevnik kazanskoj meditsinskoj shkoly. – 2016 - №11 (XII). – S.118-121. (in Russ.)]

5. Юнусова Е.И., Данилова О.В., Юсупова Л.А., Мавлютова Г.И., Гараева З.Ш. Папилломавирусная инфекция и беременность. Особенности диагностики и тактики ведения // Лечащий врач. - 2018. - №. 5. - С.56-59. [Yunusova E.I., Danilova O.V., Yusupova L.A., Mavlyutova G.I., Garayeva Z.SH. Papillomavirusnaya infektsiya i beremennost'. Osobennosti diagnostiki i taktiki vedeniya // Lechashchiy vrach. - 2018. - №. 5. - С.56-59. (in Russ.)]

6. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. Издательская группа «ГЕОТАР – Медиа» Москва 2005. – С.15-17. [Rogovskaya S.I. Papillomavirusnaya infektsiya u zhenshchin i patologiya sheyki matki. Izdatel'skaya grupa «GEOTAR – Media» Moskva 2005. – S.15-17. (in Russ.)]

7. Юнусова Е.И., Юсупова Л.А., Мавлютова Г.И., Гараева З.Ш. Плоские бородавки: особенности и возможности терапии. Лечащий врач. – 2016. - №5. – С.52-55. [Yunusova E.I., Yusupova L.A., Mavlyutova G.I., Garayeva Z.SH. Ploskiye borodavki: osobennosti i vozmozhnosti terapii. Lechashchiy vrach. – 2016. - №5. – S.52-55. (in Russ.)]

8. Aguilar-Martinez E., Morrisroe C., Sharrocks A.D. The ubiquitin ligase UBE3A dampens ERK pathway signalling in HPV E6 transformed HeLa cells. PLoS One 2015 Mar; 27; 10 (3). 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119366>

9. Jing K., Shin S., Jeong S., Kim S., Song K.S., Park J.H., Heo J.Y., Seo K.S., Park S.K., Kweon G.R., Wu T., Park J.I., Lim K. Docosahexaenoic acid induces the degradation of

HPV E6/E7 oncoproteins by activating the ubiquitin-proteasome system. *Cell Death Dis* 2014 Nov; 13; 5: 1524. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.477>

10. Pringle GA. The role of human papillomavirus in oral disease. The role of human papillomavirus in oral disease. *Dent Clin North Am.* 2014; 58(2):385-99. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.008>. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.008>

11. Папко С. В., Кокоев В. Г., Панов В. В. и другие. Плоскоклеточный рак слизистой дна полости рта и языка, ассоциированный с вирусами Эпштейна-Барр и папилломы человека // Военно-медицинский журнал. 2017; 338 (5):72-74. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29108230>. [Papko S. V., Kokoyev V. G., Panov V. V. i drugiye. Ploskokletochnyy rak slizistoy dna polosti rta i yazyka, assotsiirovannyy s virusami Epshteyna-Barr i papillomy cheloveka // Voyenno-meditsinskiy zhurnal. 2017; 338 (5):72-74. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29108230>

(in Russ.).]

12. Михалев Д. Е., Байдик О. Д., Мухамедов М. Р., Александров Г. О. Роль вируса папилломы человека в развитии потенциально злокачественных заболеваний и плоскоклеточных карцином слизистой оболочки полости рта // Российский стоматологический журнал. 2022, 26 (3): 267-276. [Mikhalev D. Ye., Baydik O. D., Mukhamedov M. R., Aleksandrov G. O. Rol' virusa papillomy cheloveka v razvitiі potentsial'no zlokachestvennykh zabolevaniy i ploskokletochnykh kartsinom slizistoy obolochki polosti rta // Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal. 2022, 26 (3): 267-276. (in Russ.).] <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2022-26-3-267-276>.

13. Serrano B., Brotons M., Bosch F.X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018, 47:14-26. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006>
14. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Регрессия генитальных кондилом и цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени на фоне иммунотерапии (клиническое наблюдение). РМЖ. Мать и дитя. 2020. №2. С.100-104. [Rogovskaya S.I., Bebneva T.N. Regressiya genital'nykh kondilom i tservikal'noy intraepitelial'noy neoplazii legkoj stepeni na foneimmunoterapii (klinicheskoye nablyudeniye). RMZH. Mat' i ditya. 2020. №2. S.100-104. (in Russ.)] <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-100-104>
15. Cobos C, Figueroe JA, MranddaL et al. The role of human papilloma virus (HPV) infection in non-anogenital cancer and the promise of immunotherapy a review. Int Rev Immunol. 2014 Oct;33(5):383-401. <https://doi.org/10.3109/08830185.2014.911857>
16. Рахматуллина М.Р., Нечаева И.А., Шалва Марди. Опыт деструктивной терапии аногенитальных бородавок. Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. - №5. – С.96-101. [Rakhmatullina M.R., Nechayeva I.A., Shalva Mardi. Opyt destruktivnoy terapii anogenital'nykh borodavok. Vestnik dermatologii i venerologii. – 2016. - №5. – S.96-101. (in Russ.)] <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-5-96-101>
17. Tavares M.C., de Lima Junior S.F., Coelho A.V. et al. Ann Hum Biol 2015 Jun; 16; 1-8.
18. Prabhavathy D., Subramanian C.K., Karunagaran D. Re-expression of HPV16 E2 in SiHa (human cervical cancer) cell potentiates NF- κ B activation induced by TNF- α

concurrently increasing senescence and survival. Biosci Rep 2015Feb; 25; 35 (1).

<https://doi.org/10.1042/bsr20140160>

19. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Микаэлян А.В., Кещьян Л.В., Лазарев И.Н. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления). Российский вестник акушера-гинеколога, 2016, №2, с.30-36. [Krasnopol'skiy V.I., Zarochentseva N.V., Mikaelyan A.V., Keshch'yan L.V., Lazarev I.N. Rol' papillomavirusnoy infektsii v patologii beremennosti i iskhode dlya novorozhdennoy (sovremennyye predstavleniya). Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa, 2016, №2, s.30-36. (in Russ.)]

<https://doi.org/10.17116/rosakush201616230-36>

Рисунок 1. Папиломатозное образование на слизистой оболочке десны в области 11 и 12 зубов.

Figure 1. Papilomatous formation on the mucous membrane of the gums in the area of 11 and 12 teeth.



Рисунок 2. Остроконечная кондилома по форме «цветной капусты» на мягком небе

Figure 2. Genital warts in the form of "cauliflower" on the soft palate



Рисунок 3. Мелкие остроконечные кондиломы на спинке языка

Figure 3. Small genital warts on the back of the tongue



Рисунок 4. Остроконечные кондиломы в области губок уретры, входа во влагалище

Figure 4. Genital warts in the area of the sponges of the urethra, the entrance to the vagina

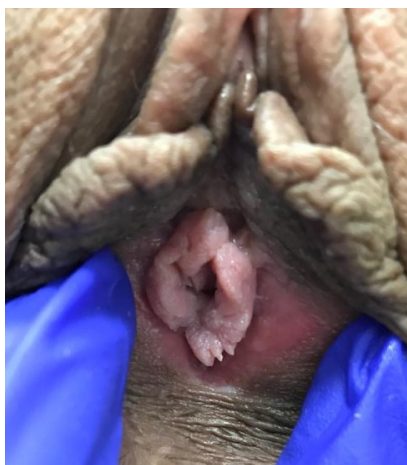


Рисунок 5. Аногенитальные бородавки в варианте «петушиного гребня» на внутренней поверхности малых половых губ и у входа во влагалище

Figure 5. Anogenital warts in the "cockscomb" variant on the inner surface of the labia minora and at the entrance to the vagina



Рисунок 6. Аногенитальные бородавки в форме плоских папиллом на наружных половых органах и перианальной области

Figure 6. Anogenital warts in the form of flat papillomas on the vulva and perianal region



Рисунок 7. Процент рецидивов ВПЧ-ассоциированной патологии в течение года клинического мониторинга

Figure 7. Percentage of relapses of HPV-associated pathology during the year of clinical monitoring

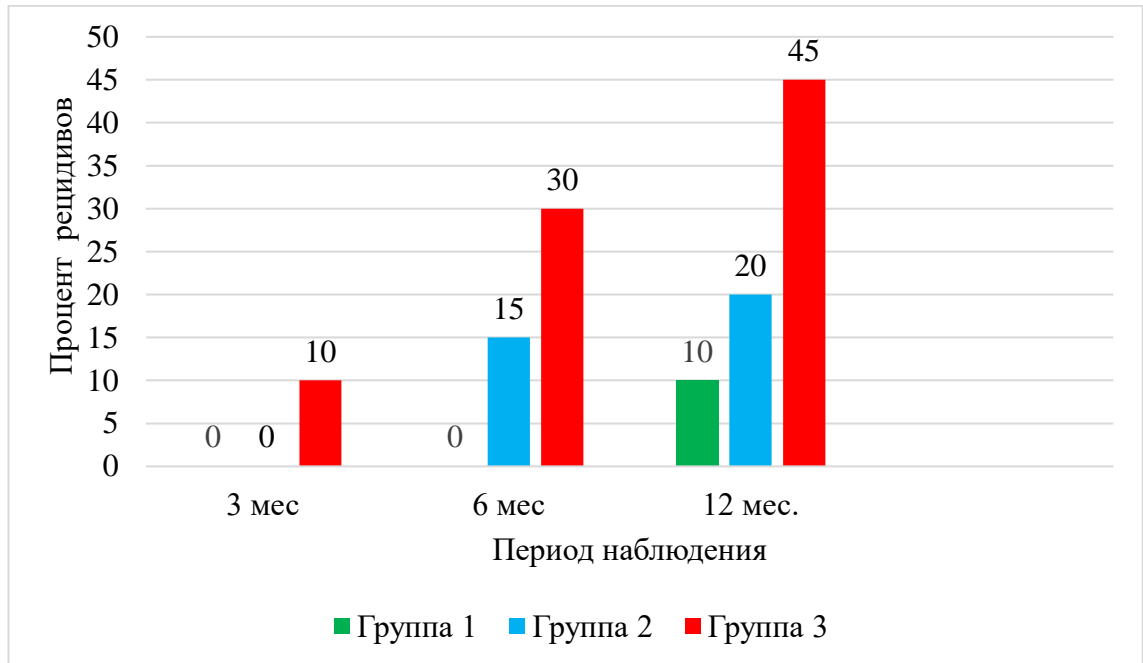


Рисунок 8. Процент элиминации ВПЧ в течение года лабораторного мониторинга методом ПЦР Reai-time PCR

Figure 8. Percentage of HPV elimination during the year of laboratory monitoring using the Reai-time PCR method

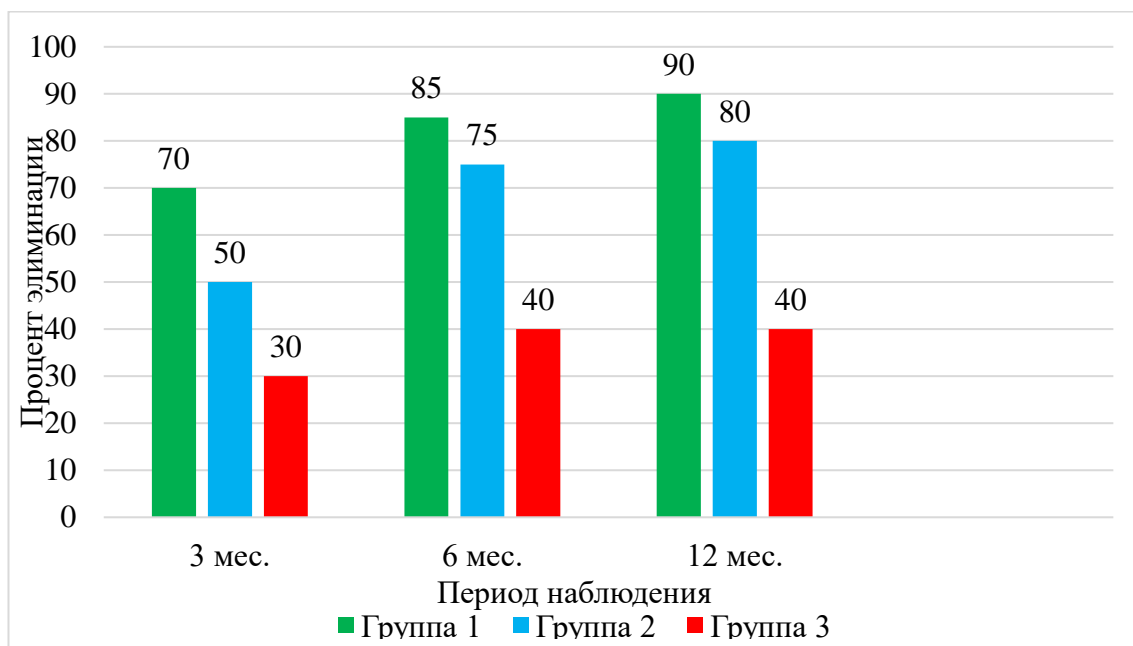


Таблица 1. Генотипы ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска выявленные при поражении полости рта и аногенитальной области

Table 1. HPV genotypes of high and low carcinogenic risk identified in lesions of the oral cavity and anogenital area

Зона поражения	Генотипы ВПЧ							
	6	11	16	18	31	33	39	59
полость рта	30,0% (18/60)	38,3% (23/60)	5,0% (3/60)	6,7% (4/60)	5,0% (3/60)	6,7% (4/60)	3,3% (2/60)	5,0% (3/60)
аногенитальная область	40,0% (6/15)	20,0% (3/15)	13,3% (2/15)	-	13,3% (2/15)	6,7% (1/15)	-	6,7% (1/15)

Таблица 2. Сочетание генотипов ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска выявленные при поражении полости рта и аногенитальной области

Table 2. Combination of HPV genotypes of high and low carcinogenic risk detected in lesions of the oral cavity and anogenital area

Зона поражения	Генотипы ВПЧ							
	6+18	6+16+33	6+39	6+33+59	11+16	11+16+18	11+33+39	11+59
полость рта	1,7% (1/60)	3,3% (2/60)	3,3% (2/60)	1,7% (1/60)	3,3% (2/60)	3,3% (2/60)	1,7% (1/60)	1,7% (1/60)
аногенитальная область	-	13,3% (2/15)	-	20,0% (3/15)	13,3% (2/15)	-	-	6,7% (1/15)

Автор, ответственный за переписку: Юнусова Елена Ивановна - к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Казанской государственной медицинской академии – филиал Федерального бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420011, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36;
e-mail: elenaiu@mail.ru
тел. 89196352861;