

## Регрессия генитальных кондилом и цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени на фоне иммунотерапии (клиническое наблюдение)

С.И. Роговская<sup>1</sup>, Т.Н. Бебнева<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Общероссийская общественная организация «РАГИН», Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена одной из актуальных проблем в цервикологии — заболеваниям, ассоциированным с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Известно, что одним из кофакторов риска персистенции ВПЧ является снижение локального иммунитета (дефицит макрофагов). Проблема менеджмента цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) актуализируется ростом частоты данного заболевания, лечение таких пациентов, как правило, заключается в удалении пораженной ткани. Учитывая, что даже после полного удаления пораженных ВПЧ тканей может возникнуть рецидив CIN, в отечественной и иностранной научной литературе все чаще акцентируется внимание на вспомогательной иммунотерапии не только как профилактике рецидивов, но и как стимуляции собственных защитных сил организма. В данной публикации на клиническом примере рассматривается тактика ведения пациентки с клинической формой ВПЧ-инфекции (генитальные кондиломы) и субклинической формой — CIN легкой степени. Применение иммунотерапии в лечении пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями увеличивает эффективность основной терапии и приводит к элиминации ВПЧ.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, неоплазия, кондиломы, LSIL, фагоцит, иммуномодулятор, ЦОГ-2, Полиоксидоний.

**Для цитирования:** 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;3(2):100–104. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-100-104.

## Regression of genital papules and mild cervical intraepithelial neoplasia during immunotherapy (clinical case)

S.I. Rogovskaya<sup>1</sup>, T.N. Bebneva<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Public organization «RAGIN», Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The article is devoted to one of the most urgent problems in cervicology — diseases associated with the human papillomavirus (HPV). It is known that one of the co-risk factors for HPV persistence is a decrease in local immunity (deficiency of macrophages). The problem of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) management is actualized by the tendency to increase this disease incidence; as a rule, the treatment of such patients consists in removing the infected tissue. Given that even after complete removal of HPV-infected tissues, CIN relapse may occur; national and foreign scientific literature increasingly focuses on auxiliary immunotherapy not only as prevention of relapses but also to stimulate the body's defences. This publication uses a clinical example to consider patient management with a clinical form of HPV infection (genital papules) and a subclinical form (mild intraepithelial lesion). Immunotherapy use in the treatment of patients with HPV-associated diseases increases the efficacy of the main therapy and leads to HPV elimination.

**Keywords:** human papillomavirus, neoplasia, papules, LSIL, phagocyte, immunomodulator, COX-2, Polyoxidonium.

**For citation:** Rogovskaya S.I., Bebneva T.N. Regression of genital papules and mild cervical intraepithelial neoplasia during immunotherapy (clinical case). Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):100–104. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-100-104.

### Актуальность

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является наиболее распространенной инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП) и имеющей достаточно доказательств ее канцерогенного воздействия в разных локализациях.

Приспособительные механизмы ускользания от различных элементов иммунной системы позволяют инфекции оставаться довольно долго в организме. К счастью, большинство ВПЧ-инфекций подавляются иммунитетом, даже если

этот процесс занимает 1–3 года после заражения, и только у небольшого числа инфицированных развивается рак.

Естественный иммунный контроль инфекции ВПЧ достигается врожденным и адаптивным иммунитетом, включающим специфические антитела и эффекторные Т-клетки. Важную роль в распознавании и элиминации пораженных вирусом клеток играет клеточное звено иммунитета: макрофаги, натуральные киллеры (НК-клетки) и цитотоксические лимфоциты (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>) [1].

По сравнению с клеточным иммунитетом гуморальный иммунитет возникает позже и вызывает меньший эффект. В одной из последних работ о роли антительного ответа было показано снижение концентрации IgA независимо от степени поражения шейки матки. Последующая иммунотерапия имела положительный отклик в виде нормализации уровня данных антител [2].

В последних работах показана роль цитокинов, хемокинов и противомикробных белков (дефензинов) в подавлении экспрессии вирусных генов, а также в создании условий для элиминации ВПЧ [3].

Проблема персистенции связана со снижением локального иммунитета, не способного вызвать элиминацию ВПЧ. Большую роль играют сопутствующие инфекционно-воспалительные заболевания нижних отделов половых путей. Эпидемиологическое исследование, проведенное в 2019 г., показало, что ВПЧ-инфекция высокого риска в 20,5% случаев коморбидна с бактериальным вагинозом, в 15,7% — с *Chlamydia trachomatis*, и более чем у половины (51,6%) — с *Ureaplasma urealyticum* [4]. Хроническое воспаление не только снижает шанс на излечение, но и тактически меняет подход к ведению таких больных, зачастую откладывая запланированное хирургическое лечение до полной санации.

На данный момент отсутствуют способы этиотропного воздействия на сам вирус или процесс его репликации. Персистенция вируса остается нерешенной проблемой в гинекологии. Поэтому в мире предпринимаются попытки активизировать иммунное звено местной защиты слизистой оболочки, что приведет к сдерживанию размножения ВПЧ и предотвращению перехода неоплазии в предраковые состояния. В приведенном ниже клиническом наблюдении продемонстрирован подход к менеджменту пациентки с длительным анамнезом ВПЧ-инфицирования и развития на его фоне заболеваний нижнего отдела гениталий.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Визит 1.** Пациентка О., 22 года, обратилась с жалобами на выделения из половых путей, дискомфорт при мочеиспускании. У нее диагностировано плоскоклеточное интраэпителиальное поражение легкой степени (low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) по данным цервикальной цитологии 8 мес. назад, подтверждено дважды. Женщина гетеросексуальна, имела двух партнеров и была в новых отношениях в течение последних 4 мес. Использовала комбинированные оральные контрацептивы в течение 8 мес. как метод контроля рождаемости. На момент консультации не принимала никаких других лекарств. Не была вакцинирована от ВПЧ.

**Анамнез заболевания.** Выделения из половых путей впервые появились 9 мес. назад. По рекомендации знакомой использовала свечи (со слов, комбинированный антимикробный препарат) с временным эффектом. Через месяц после лечения вновь появились выделения. При обращении к врачу диагностированы генитальные кондиломы во влагалище и на вульве на фоне вагинита, по результатам Пап-теста выявлено LSIL. Был рекомендован деквалиния хлорид, который дал временный эффект, после чего выполнено удаление кондилом влагалища и вульвы с помощью аргонноплазменной абляции. По поводу LSIL рекомендовано наблюдение.

**Из анамнеза.** Оперативные вмешательства отрицает, из детских инфекций перенесла ветряную оспу. Болеет острыми респираторными заболеваниями 3–4 раза в год. Курение и другие вредные привычки отрицает. Наслед-

ственность: у матери миома матки, ожирение. Аллергологический анамнез без особенностей.

**Сопутствующие заболевания:** хронический гастрит в стадии ремиссии, цистит.

**Гинекологический анамнез.** Менструации с 12 лет, регулярные, умеренные, по 4–5 дней через 27–30 дней. Половая жизнь с 21 года. Беременностей не было. Ранее к гинекологу обращалась 8 мес. назад, когда была рекомендована гормональная контрацепция и удалены кондиломы методом аргонноплазменной абляции.

**Осмотр.** Рост — 162 см, вес — 57 кг. Кожные покровы обычной окраски, склонность к сухости кожи. Артериальное давление — 110/70 мм рт. ст. Молочные железы развиты правильно, симметричные, округлой формы, мягкие при пальпации.

**Status genitalis.** Наружные половые органы развиты правильно. Оволосение по женскому типу. Слизистые преддверия вульвы и в области уретры незначительно гиперемизированы. На внутренней поверхности малых половых губ, в области преддверия и стенок влагалища расположены множественные мелкие кондиломы. Выделения — хлопьевидные, в умеренном количестве. Шейка матки конической формы, визуально не изменена. *Per vaginum:* своды свободные, тело матки в *anteflexio*, нормальной формы и размеров, плотное, безболезненное. Область придатков безболезненная.

Взяты мазки на онкоцитологию и ВПЧ-тест, мазок на флору и возбудителей ИППП, после чего выполнена кольпоскопия. Кольпоскопическая картина адекватная, шейка матки покрыта плоским эпителием. После пробы с раствором 3% уксусной кислоты на экзоцервиксе выявлена небольшая эктопия с зоной трансформации 1 типа. Имеются белесоватые участки с нежным ацетобелым эпителием и небольшие сосочковые разрастания с сосудистой петлей внутри. Стык плоского и цилиндрического эпителия визуализируется. Заключение: аномальная картина I степени, зона трансформации 1 типа, кондиломы. LSIL?

**Предварительный диагноз.** Аногенитальные бородавки. LSIL? Вульвовагинит. Гормональная контрацепция. Наблюдение за применением противозачаточных лекарственных средств.

Рекомендовано: 1) Пап-тест; 2) ПЦР-диагностика на ИППП + ВПЧ; 3) мазок на степень чистоты влагалища; 4) обследование полового партнера; 5) барьерные методы контрацепции.

**Визит 2.** Получены результаты обследования.

**Мазок на степень чистоты влагалища:** эпителий в умеренном количестве, лейкоциты — 30–40 в поле зрения, местами сплошь; флора палочковая, обильная; диплококки не обнаружены, *Trichomonas vaginalis* обнаружены, споры и мицелий грибов обнаружены, «ключевые клетки» не обнаружены.

**ПЦР-диагностика на ИППП:** отрицательная.

**ВПЧ-тест с типированием:** ВПЧ 31 и 11 типа.

**Пап-тест:** LSIL.

**Диагноз.** Слабовыраженная дисплазия шейки матки. Рецидивирующие аногенитальные кондиломы. Трихомонадная инфекция. Кандидозный вульвовагинит. Папилломавирусная инфекция. Наблюдение за применением противозачаточных лекарственных средств.

Рекомендовано: 1) метронидазол 500 мг внутрь 2 р./сут в течение 7 дней; 2) сертаконазол по 1 суппозиторию 1 р./сут. на ночь интравагинально 7 дней; 3) плановая биопсия шейки матки.

**Визит 3.** Осмотр через 5 дней после окончания курса лечения. Жалоб нет. *При осмотре:* на внутренней поверхности малых половых губ, в области преддверия и стенок влагалища имеются множественные мелкие кондиломы. Признаков воспаления нет. В зеркалах: слизистые влагалища розовые, выделения физиологичные. Кондиломы слегка уменьшились в размерах по сравнению с предыдущим визитом. Выполнена прицельная биопсия шейки матки.

*Гистологическое заключение:* остроконечные кондиломы, LSIL.

*Диагноз.* Аногенитальные бородавки множественные. LSIL. Наблюдение за применением противозачаточных лекарственных средств.

Учитывая молодой возраст, отсутствие расхождений в результатах обследования и персистирующую ВПЧ-инфекцию с наличием рецидивирующих множественных генитальных кондилом на фоне хронического воспаления, врач рекомендовал иммунотерапию препаратом Полиоксидоний® по схеме 1 суппозиторий (12 мг) ежедневно интравагинально в течение 3 дней, а затем 1 суппозиторий через день общим курсом 10 введений.

**Визит 4.** Осмотр через 3 мес. Жалоб нет. При осмотре кондиломы отсутствуют. Проведенный Пап-тест показал: NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy — интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют). Рекомендован следующий осмотр через 6 мес.

**Визит 5.** Осмотр через 6 мес. Жалоб нет. При осмотре: кондиломы отсутствуют. Проведен Пап-тест, результат: NILM. Рекомендован контроль 1 раз в год.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует клиническую эффективность назначения противовоспалительной этиотропной терапии в комбинации с иммунотерапией препаратом Полиоксидоний® при рецидивирующих мелких множественных кондиломах вульвы и влагалища и LSIL.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка — молодая женщина с LSIL по результатам цитологии шейки матки. После обсуждения результатов и возможных рисков индивидуальная тактика ведения осуществляется в соответствии с международными стандартами и российским протоколом (2017) [5], по которым возможно наблюдение либо лечение. Согласно обновленным клиническим рекомендациям вместо немедленной кольпоскопии, которая была бы предпочтительным выбором, можно выбрать тактику наблюдения для женщин в возрасте 21–24 лет. При мазках типа ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance — атипичические клетки плоского эпителия неопределенного значения) или LSIL в соответствии с алгоритмом можно повторить цитологическое исследование только через 12 мес.

Вместо кольпоскопии и биопсии должны быть повторно выполнены цитологические исследования — один раз в 12 мес. Если результаты последующего цитологического исследования покажут более высокую аномалию (ASC-H, AGC или HSIL), то по международным рекомендациям следует провести кольпоскопию [6].

У нашей пациентки дополнительно к легкой дисплазии и носительству онкогенного ВПЧ 31 типа имеются рецидивирующие аногенитальные кондиломы на фоне низкоонкогенного ВПЧ 11 типа с деструктивным лечением в анамнезе, а также рецидивирующий генитальный кандидоз. Поэтому в данном случае проводились более прицельные

обследования и неоднократная стандартная терапия с временным эффектом. Следовало рассмотреть возможность дополнительного лечения.

## ПРОБЛЕМА И ОБОСНОВАНИЕ ИММУНОТЕРАПИИ

ВПЧ-инфекция является одной из наиболее распространенных ИППП, которой инфицирована большая часть сексуально активного населения. Пик инфицирования ВПЧ приходится на молодой возраст 15–30 лет, составляя 17,6–20,8% среди женщин данной возрастной группы. Аногенитальные кондиломы как одна из форм папилломавирусной инфекции передаются половым путем. В 65–70% случаев они выявляются одновременно у обоих половых партнеров. Около 90% случаев генитального кондиломатоза вызвано ВПЧ 6 и 11 типов. У 25% пациенток с генитальными кондиломами наружных половых органов наблюдаются кондиломы шейки матки и/или влагалища. У 2% женщин с аногенитальными бородавками диагностируется CIN II–III (цервикальная интраэпителиальная неоплазия — cervical intraepithelial neoplasia, CIN), обычно в возрасте 25 лет и старше.

Иммунитет при ВПЧ-инфекции типоспецифичный и низкий. Следовательно, возможно заражение соседних участков эпителия. Известно, что иммунный ответ хозяина направлен на предотвращение клинической манифестной ВПЧ-инфекции. Клеточный иммунитет оказывает блокирующее воздействие на персистенцию вируса и в ряде случаев способствует спонтанному регрессу поражений. Часто при ВПЧ-инфекции наблюдается снижение клеточного иммунитета, цитокинов, а также дефицит  $\alpha$ -интерферона и  $\gamma$ -интерферона, что неоднократно подтверждено многими исследованиями [2, 3, 7]. С учетом того, что ВПЧ-инфекция персистирует в организме у лиц с иммунодефицитным состоянием, а также имеется высокий риск рецидива кондилом после хирургического удаления, данному контингенту пациенток рекомендована иммунотерапия. Особенно важно ее включение при наличии LSIL и инфекционно-воспалительных заболеваний шейки и влагалища, т. к. необходима и их санация, и подготовка к возможному выполнению эксцизии или абляции. Для активации противоинфекционного иммунитета наиболее целесообразно применение иммуномодуляторов, воздействующих в первую очередь на клеточный иммунитет, а также стимулирующих гуморальное звено.

Элиминация большинства патогенных микробов из макроорганизма осуществляется в конечном итоге с помощью клеток макрофагально-фагоцитарной системы. Поэтому Полиоксидоний®, по нашему мнению, можно рекомендовать как препарат выбора первого этапа терапии при лечении инфекций [8]. Препарат активирует все факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и НК-клетки, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях [9–11]. Активация макрофагов ведет к усилению синтеза практически всех цитокинов, вырабатываемых этими клетками, следствием чего является усиление функциональной активности факторов как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Исследования показали, что Полиоксидоний® повышает иммунную резистентность организма в отношении заболеваний нижних отделов половых путей, вызванных самыми разными патогенными микроорганизмами [12–16]. В ранее проведенной нами работе был продемонстрирован эффект препарата Полиоксидоний® в нормализации или



значительном улучшении показателя ВПЧ-теста на 31,2% больше, чем в группе без применения Полиоксидония, в когорте пациенток, инфицированных ВПЧ высокого риска. У всех пациенток цитологическая картина соответствовала LSIL. По результатам скрининга через 12 мес. на 10% достоверно меньше ( $p < 0,05$ ) определялись патологические изменения в онкоцитологической картине у пациенток, применявших указанное лечение, по сравнению с группой динамического наблюдения. Помимо этого, мы определяли иммуногистохимический маркер ЦОГ-2 (циклооксигеназа-2) в качестве биомаркера ранней стадии развития неопластических процессов шейки матки. В отдаленном сроке наблюдения на 9,1% снизилась доля пациенток, применявших препарат Полиоксидоний®, с ярко положительным (+++) маркером инфицирования ВПЧ (ЦОГ-2), тогда как в группе без лечения не наблюдалось этого снижения. При этом препарат оказывает неспецифическое защитное действие относительно широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на стимуляции иммунитета макроорганизма [17].

В приведенном клиническом наблюдении препарат Полиоксидоний® оказал ожидаемый эффект. Механизм его действия объясняется прямым воздействием на фагоцитирующие клетки и НК-клетки, а также стимуляцией антителообразования, синтезом  $\alpha$ -интерферона и  $\gamma$ -интерферона [17]. Активация данных звеньев иммунной защиты слизистой оболочки способствовала подавлению вирусной экспансии и продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, инициирующего и поддерживающего прогрессию CIN до инвазивного рака. Отсутствие рецидива ВПЧ-инфекции зафиксировано у нашей пациентки в течение 10 мес. после лечения, что позволяет говорить об элиминации ВПЧ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При хронических воспалительных процессах, обусловленных персистирующей или латентной инфекцией, без активного иммунотропного воздействия трудно добиться положительных результатов лечения. Сам факт наличия микст-инфекции свидетельствует о снижении иммунитета, прежде всего его локального звена. Именно по этой причине противовоспалительная терапия рецидивирующей инфекции должна сопровождаться иммунотерапией.

Что касается папилломавирусной инфекции, именно наличие воспалительного процесса является фактором риска ее персистенции. Повышение элиминации ВПЧ эффективнее после устранения сопровождающих кофакторов. Таким образом, целью иммунотерапии является значительное уменьшение проявлений болезни или полное выздоровление, а также прекращение обострений при рецидивирующем течении болезни.

Добавление иммуномодулятора (препарата Полиоксидоний®) в схемы лечения или его моноприменение позволяют существенно повысить результаты лечения и устранить рецидивы. Результат проведенного лечения подтверждает целесообразность применения Полиоксидония при хронических бактериальных, вирусных инфекциях урогенитального тракта. Комплексный подход, включающий иммунотропную терапию, позволяет воздействовать на все звенья иммунной системы, что обеспечивает успешный исход лечения данной категории пациенток.

## Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «НПО Петров-Фарм» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ.

## Acknowledgement

The publication is supported by LLC "NPO Petrovax Pharm" according to the internal policy and existing legislation.

## Литература

1. Abdulrahman Z., de Miranda N., van Esch E.M.G et al. Pre-existing inflammatory immune microenvironment predicts the clinical response of vulvar high-grade squamous intraepithelial lesions to therapeutic HPV16 vaccination. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):pii: e000563. DOI: 10.1136/jitc-2020-000563.
2. Meng J.W., Song J.H. Association between interleukin 2, interleukin 10, secretory immunoglobulin A and immunoglobulin G expression in vaginal fluid and human papilloma virus outcome in patients with cervical lesions. *Oncology letters*. 2019;18(5):5543–5548. DOI: 10.3892/ol.2019.10897.
3. Gulati N.M., Miyagi M., Wiens M.E. et al.  $\alpha$ -Defensin HD5 Stabilizes Human Papillomavirus 16 Capsid/Core Interactions. *Pathogens and Immunity*. 2019;4:196–234. DOI: 10.20411/pai.v4i2.314.
4. Lv P., Zhao F., Xu X. et al. Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Canadian J of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2019;2019: 9678104. DOI: 10.1155/2019/9678104.
5. Письмо Минздрава России от 02.11.2017 № 15–4/10/2–7676 «О направлении клинических рекомендаций «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака (вместе с Клиническими рекомендациями)»». 6. Cuschieri K., Ronco G., Lorincz A. et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer*. 2018;143(4):735–745. DOI: 10.1002/ijc.31261.
7. Steinbach A., Riemer A. B. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: an update. *Int J Cancer*. 2018;142(2):224–229. DOI: 10.1002/ijc.31027.
8. Схемы лечения. Акушерство и гинекология. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: Литтерра; 2020.
9. Иванова А.С., Дасаева А.Д., Демина Ю.М. и др. Доклиническое изучение полимерного иммуномодулятора МБ-100. Тез. докл. I Всесоюзного иммунологического съезда. М.; 1989.
10. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. Создание и фармакологические свойства нового иммуномодулятора Полиоксидоний. Сб. тез. III Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М.; 1996.
11. Атауллаханов Р.И. Принципы иммунокоррекции. В кн.: Иммунотерапия. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
12. Роговская С.И., Аكوпова Е.С., Коган Е.А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий. *РМЖ*. 2011;20:1238–1243.
13. Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции урогенитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):87–93.
14. Коджаева М.Х., Подзолкова Н.М., Кулаков А.В. и др. Полиоксидоний в комплексной терапии рецидивирующих инфекций урогенитального тракта. *Медицинский вестник*. 2007;17(402):11.
15. Смирнова Л.Е. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. *Consilium Medicum*. 2008;12(6):26–30.
16. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
17. Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний®. (Электронный ресурс). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=74caff66-7bc5-49e1-aa7e-78dde6981e4c&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74caff66-7bc5-49e1-aa7e-78dde6981e4c&t=). Дата обращения: 18.03.2020.

## References

1. Abdulrahman Z., de Miranda N., van Esch EMG et al. Pre-existing inflammatory immune microenvironment predicts the clinical response of vulvar high-grade squamous intraepithelial lesions to therapeutic HPV16 vaccination. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):pii: e000563. DOI: 10.1136/jitc-2020-000563.
2. Meng J.W., Song J.H. Association between interleukin 2, interleukin 10, secretory immunoglobulin A and immunoglobulin G expression in vaginal fluid and human papilloma virus outcome in patients with cervical lesions. *Oncology letters*. 2019;18(5):5543–5548. DOI: 10.3892/ol.2019.10897.
3. Gulati N.M., Miyagi M., Wiens M.E. et al.  $\alpha$ -Defensin HD5 Stabilizes Human Papillomavirus 16 Capsid/Core Interactions. *Pathogens and Immunity*. 2019;4:196–234. DOI: 10.20411/pai.v4i2.314.
4. Lv P., Zhao F., Xu X. et al. Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Canadian J of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2019;2019: 9678104. DOI: 10.1155/2019/9678104.
5. Letter of the Ministry of Health of Russia dated 02.11.2017 No. 15–4 /10/2–7676 On the direction of clinical recommendations "Benign and precancerous diseases of the cervix uteri from the perspective of cancer prevention (together with Clinical recommendations)" (in Russ.).
6. Cuschieri K., Ronco G., Lorincz A. et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer*. 2018;143(4):735–745. DOI: 10.1002/ijc.31261.

7. Steinbach A., Riemer A. B. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: an update. *Int J Cancer*. 2018;142(2):224–229. DOI: 10.1002/ijc.31027.  
 8. Treatment regimens. *Obstetrics and gynecology*. Ed. V.N. Serov, G.T. Sukhikh. M.: Litterra; 2020. (in Russ.).  
 9. Ivanova A.S., Dasaev A.D., Demina Yu.M. et al. Preclinical study of the polymer immunomodulator MB-100. *Thes. lec. I All-Union Immunological Congress*. M.; 1989 (in Russ.).  
 10. Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Ivanova A.S. Creation and pharmacological properties of the new immunomodulator Polyoxidonium. *Sat thesis. III Russ. nat. congr. "Man and medicine"*. M.; 1996 (in Russ.).  
 11. Ataulakhanov R.I. Principles of immunocorrection. In: *Immunotherapy*. Ed. Khaitova R.M., Ataulakhanov R.I. M.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russ.).  
 12. Rogovskaya S.I., Akopova E.S., Kogan E.A. Improving the treatment and diagnostic approaches to HPV infection of the genitals. *RMJ*. 2011;20:1238–1243 (in Russ.).  
 13. Shulzhenko A.E., Schubelko R.V., Zuykova I.N. Recurrent mixed infections of the urogenital tract in women: a strategy for the correction of mucosal immunity. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):87–93 (in Russ.).  
 14. Kodjaeva M.Kh., Podzolkova N.M., Kulakov A.V. et al. Polyoxidonium in complex treatment of recurrent infections of the urogenital tract. *Meditinskiy vestnik*. 2007;17(402):11 (in Russ.).  
 15. Smirnova L.E. The use of immunomodulating therapy in the complex treatment of chronic inflammatory diseases of the internal genital organs. *Consilium Medicum*. 2008;12(6):26–30 (in Russ.).  
 16. Rogovskaya S.I. *Practical colposcopy*. GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).  
 17. Instructions for medical use of the drug Polyoxidonium®. (Electronic resource). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=74cafe6-7bc5-49e1-aa7e-78dde698e1c4&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74cafe6-7bc5-49e1-aa7e-78dde698e1c4&t=). Access date: 18.03.2020 (in Russ.).

**Сведения об авторах:**

<sup>1</sup>Роговская Светлана Ивановна — д.м.н., президент Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии (РАГИН), ORCID iD 0000-0002-8675-7201;

<sup>2,3</sup>Бибнева Тамара Николаевна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог, ORCID iD 0000-0001-9524-8962.

<sup>1</sup>Общероссийская общественная организация «РАГИН». 121165, г. Москва, Кутузовский просп., д. 35.

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

**Контактная информация:** Роговская Светлана Ивановна, e-mail: [srogovskaya@mail.ru](mailto:srogovskaya@mail.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 02.03.2020.**

**About the authors:**

<sup>1</sup>Svetlana I. Rogovskaya — MD, PhD, Chairman of Public organization "Russian Association of Genital Infections and Neoplasia" (RAGIN), ORCID iD 0000-0002-8675-7201;

<sup>2,3</sup>Tamara N. Bibneva — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, obstetrician-gynecologist, ORCID iD 0000-0001-9524-8962.

<sup>1</sup>Public organization "RAGIN". 35, Kutuzovsky prosp., Moscow, 121165, Russian Federation.

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia. 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation.

<sup>3</sup>National Medical Research Center of Endocrinology. 11, Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117036, Russian Federation.

**Contact information:** Svetlana I. Rogovskaya, e-mail: [srogovskaya@mail.ru](mailto:srogovskaya@mail.ru). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interest.** **Received 02.03.2020.**

На данный момент отсутствует этиотропное лечение ВПЧ  
**Однако возможна спонтанная элиминация вируса за счет активации клеточного иммунитета<sup>1,2</sup>**

**Полиоксидоний®**  
**может:**



Активировать клеточный и гуморальный иммунитет<sup>3</sup>



Подавлять ВПЧ-инфекцию<sup>4</sup>



Активировать собственный иммунитет, способствуя регрессу неопластического процесса<sup>4</sup>



**РЕКОМЕНДОВАННЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ**

**Суппозитории**



Вагинально / Ректально  
 12 мг / №10

1 раз в сутки  
 3 дня подряд,  
 далее через день



Полиоксидоний®  
 10 суппозиториях  
 1 упаковка

**Лиофилизат**



Внутримышечно  
 6 мг / №5

1 раз в сутки  
 3 дня подряд,  
 далее через день



Полиоксидоний®  
 10 инъекций,  
 2 упаковки

1. Письмо Минздрава РФ от 2 ноября 2017 г. N 15-4/10/2-7676. 2. Курмышкина О.В. Иммунный ответ организма при индукции и прогрессии рака шейки матки – возможные механизмы. О.В. Курмышкина и др. *Гинекология*. 2011. №3 – С. 65-70. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний®. 4. Роговская С.И., Аколова Е.С., Коган Е.А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий. *PMЖ*, №20, 2011.



Полиоксидоний\_Рекламный модуль\_Гинекология\_51-20

Реклама. РУ: Р N002935-03 от 13.10.2018

ООО «НПО Петровакс Фарм»: 142143, Московская область, город Подольск, село Покров, ул. Сосновая, д. 1. **Тел./факс:** 8 (495) 730-75-45, e-mail: [info@petrovax.ru](mailto:info@petrovax.ru)

**Телефон:** +7 (495) 730-75-45 polyoxidonium.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ