

## Сочетанное применение вакцинации и иммунопрепарата в достижении длительной клинической ремиссии хронической ВПЧ-инфекции, проявляющейся остроконечными кондиломами аногенитальной области

А.Д. Протасов<sup>1</sup> (crosss82@mail.ru), Ю.В. Тезиков<sup>1</sup> (yra.75@inbox.ru),  
М.П. Костинов<sup>2</sup> (vaccine@bk.ru), И.С. Липатов<sup>1</sup> (i.lipatoff2012@yandex.ru),  
О.О. Магаршак<sup>2</sup> (vaccine@bk.ru), А.А. Рыжов<sup>2</sup> (vaccine@bk.ru)

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара,

<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить эффективность сочетанного применения препарата имихимод 5% крем и вакцинации против вируса папилломы человека с использованием квадριвалентной рекомбинантной вакцины для достижения длительной клинической ремиссии хронической ВПЧ-инфекции, проявляющейся остроконечными кондиломами аногенитальной области. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 36 испытуемых в возрасте  $26,4 \pm 4,1$  лет (22 мужчины), имеющих от 1 до 5 остроконечных кондилом аногенитальной области. Участники исследования были привиты квадριвалентной рекомбинантной вакциной по схеме 0 – 2 – 6 месяцев с одновременным использованием имихимода 5% крема 3 раза в неделю не более 16 недель.

**Результаты.** Полное исчезновение остроконечных кондилом наблюдалось у 34 из 36 человек (94,4%) через 1 год от начала исследования. Двое пациентов, имевших остроконечные кондиломы аногенитальной области спустя 1 год, в сроки 1 год 3 мес. и 1 год 4 мес. самостоятельно прошли курс лечения препаратом «Солкодерм». При этом у данных пациентов отмечалось исчезновение остроконечных кондилом. В течение 1 года 6 мес. не выявлено рецидивов остроконечных кондилом аногенитальной области.

**Выводы.** Вакцинация с использованием квадριвалентной рекомбинантной вакцины с одновременным использованием имихимода 5% крема приводит к достижению длительной клинической ремиссии хронической ВПЧ-инфекции, проявляющейся остроконечными кондиломами аногенитальной области по крайней мере в 94,4% случаев (наблюдение в течение 1 года 6 мес.).

**Ключевые слова:** ВПЧ-инфекция, остроконечные кондиломы, вакцинация, вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная, имихимод, сочетанное применение

### **Combined Use of Vaccination and Immunotherapy Drugs to Achieve a Long-Term Clinical Remission in Patients with Chronic HPV-infection Manifested in Condyloma Accuminata of the Anogenital Area**

A.D. Protasov<sup>1</sup> (crosss82@mail.ru), Yu.V. Tezikov<sup>1</sup> (yra.75@inbox.ru), M.P. Kostinov<sup>2</sup> (vaccine@bk.ru),  
I.S. Lipatov<sup>1</sup> (i.lipatoff2012@yandex.ru), O.O. Magarshak<sup>2</sup> (vaccine@bk.ru), A.A. Ryzhov<sup>2</sup> (vaccine@bk.ru)

<sup>1</sup>State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation «Samara State Medical University»

<sup>2</sup>Federal State Budget Institution of Science «Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Moscow

### **Abstract**

**Study objective.** The study aims at evaluating the efficacy of combined administration of imiquimod 5% cream and human papillomavirus (HPV) quadrivalent recombinant vaccine in order to achieve a long-term clinical remission in patients with chronic HPV infection manifested in condyloma accuminata of the anogenital area.

**Materials and Methods.** The study enrolled 36 subjects aged 26.4 (4.1) years (including 22 men) with 1 to 5 condyloma accuminata of the anogenital area. Study participants were vaccinated with human papillomavirus quadrivalent recombinant vaccine using a 0 – 2 – 6 month regimen with concomitant administration of imiquimod 5% cream applied 3 times per week for not more than 16 weeks.

**Results.** Complete disappearance of condyloma accuminata was observed in 34 out of 36 subjects (94.4%) after one year from the start of treatment. Two patients still having condyloma accuminata of the anogenital area after one year of combination treatment underwent a successful course of treatment with solcoderm (one patient for 1 year 3 months and the other for 1 year 4 months) that resulted in complete disappearance of condyloma accuminata. Within the 1 year 6 month period no recurrence of condyloma

*accuminata of the anogenital area has been observed.*

*Conclusion. Vaccination with human papillomavirus quadrivalent recombinant vaccine along with concomitant use of imiquimod 5% cream enables to achieve a long-term clinical remission in patients with chronic HPV infection manifesting in condyloma accuminata of the anogenital area, in at least 94.4% of patients followed up for 1 year 6 months.*

**Key words:** HPV infection, condyloma accuminata, vaccination, human papillomavirus quadrivalent recombinant vaccine, imiquimod, combined administration

## Введение

Остроконечные кондиломы аногенитальной области (ОКАО) представляют собой инфекцию, передающуюся преимущественно половым путем и вызываемую вирусами папилломы человека (ВПЧ) низкого онкогенного риска, а именно ВПЧ 6 и 11 типов. ОКАО склонны к самоизлечению, но чаще отмечается их рецидивирующее течение, обусловленное персистенцией вируса. Распространенность ВПЧ-инфекции в популяции достигает 80%.

Остроконечные кондиломы в исключительно редких случаях способны малигнизироваться, они значительно снижают качества жизни пациентов (физиологический, психологический и сексуальный дискомфорт) [1].

Разработано множество подходов к терапии остроконечных кондилом (криодеструкция жидким азотом, хирургическое удаление, лазерная терапия, электрокоагуляция, применение подофиллотоксина, интерферонов, имихимода, других иммунных препаратов). Однако ни один из них не является идеальным и по своей сути они способны только облегчить течение заболевания. Риск рецидивов после любого лечения, согласно многочисленным данным, достигает 30% [1]. Очевидна актуальность разработки новых эффективных, обеспечивающих длительную ремиссию с возможной элиминацией вируса способов лечения хронической ВПЧ-инфекции, проявляющейся остроконечными кондиломами аногенитальной области.

Наиболее перспективными в плане решения данной проблемы являются иммунопрепарат имихимод и квадριвалентная рекомбинантная вакцина, направленная на создание иммунитета к ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов. Возможный механизм действия сочетанного применения имихимода и квадριвалентной рекомбинантной вакцины у пациентов с ОКАО заключается в следующем: крем вызывает элиминацию ВПЧ из окружающих тканей, а вакцинация способствует формированию иммунитета, что предотвращает повторное инфицирование. Однако данная гипотеза требует уточнения и подтверждения в дальнейших исследованиях с применением лабораторных методов выявления ВПЧ.

**Цель исследования** – оценить эффективность сочетанного применения препарата имихимод 5% крем и вакцинации против вируса папилломы человека с использованием квадριвалентной рекомбинантной вакцины для достижения дли-

тельной клинической ремиссии хронической ВПЧ-инфекции, проявляющейся остроконечными кондиломами аногенитальной области.

## Материалы и методы

Было проведено одноцентровое, нерандомизированное, открытое, проспективное, пилотное исследование с участием 36 испытуемых в возрасте  $26,4 \pm 4,1$  лет (22 мужчины), имеющих от 1 до 5 остроконечных кондилом аногенитальной области. Среди участников исследования было 6 ВИЧ-инфицированных пациенток, которые получали высокоактивную антиретровирусную терапию (4 пациентки – ламивудин 300 мг + абакавир 600 мг + атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в день; 2 пациентки – ламивудин 300 мг + эфавиренз 600 мг 1 раз в день + зидовудин 300 мг 2 раза в день). У всех шести испытуемых наблюдалась неопределяемая вирусная нагрузка (<400 копий РНК ВИЧ), уровень CD4+ составлял >500 клеток в 1 мкл крови. Пациенты с ВИЧ-инфекцией представляют собой группу, в которой вероятность формирования специфического иммунитета к вакцинным антигенам представляется сомнительной в силу возможного иммунодефицита. В нашем исследовании на момент включения у ВИЧ-инфицированных отсутствовал иммунодефицит на фоне проводимой высокоактивной антиретровирусной терапии.

Все испытуемые изначально подписали форму информированного согласия.

Остроконечные кондиломы диагностировались при сборе анамнеза (указание на наличие незащищенных половых контактов, наличие диагностированных врачом остроконечных кондилом у постоянного полового партнера) и клиническом осмотре. В исследование не включались пациенты с сомнительным диагнозом (имеющие папулезное ожерелье полового члена, вестибулярный папилломатоз половых губ).

## Критерии включения

- Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет.
- Наличие от 1 до 5 остроконечных кондилом, локализующихся в аногенитальной области.
- Пациенты, ранее не получавшие вакцинацию против вируса папилломы человека с использованием квадριвалентной рекомбинантной вакцины.
- Наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в пилотном исследовании.

- Способность выполнять требования протокола.
- Для женщин детородного возраста – отрицательный результат теста на беременность перед вакцинацией (человеческий хорионический гонадотропин).

## Критерии исключения

- Возраст моложе 18 лет.
- Более 5 остроконечных кондилом аногенитальной области.
- Вакцинация против вируса папилломы человека с использованием квадринагентной рекомбинантной вакцины в анамнезе.
- Применение препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение трех последних месяцев до начала исследования.
- Длительное применение (более 14 дней) иммунодепрессантов или других иммуносупрессивных препаратов за 6 месяцев до начала исследования.
- Любое подтвержденное или предполагаемое иммуносупрессивное или иммунодефицитное состояние.
- Наличие дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, нарушений функции печени и почек, установленных при физикальном обследовании на визите 1.
- Выраженные врожденные дефекты или серьезные хронические заболевания в стадии обострения, включая любые клинически важные обострения хронических заболеваний легких, печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем, психических заболеваний или метаболических нарушений, подтвержденных данными анамнеза или объективным обследованием.
- Тяжелые аллергические реакции в анамнезе, аутоиммунные заболевания.
- Наличие острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний в течение 1 месяца до начала исследования.
- В анамнезе – хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков.
- Кормление грудью.
- Беременность.
- Участие в другом клиническом исследовании в течение последних 3 месяцев.
- Наличие в анамнезе или в настоящее время онкогематологических и других онкологических заболеваний.

Испытуемым, имеющим от 1 до 5 остроконечных кондилом аногенитальной области, назначалось нанесение на кондиломы имихимода 5% крема 3 раза в неделю перед сном с последующим смыванием утром водой с мылом до исчезновения видимых аногенитальных бородавок, но не более 16 недель, с одновременным трехкратным введением квадринагентной рекомбинантной вакцины против вируса папилломы человека по схеме 0 – 2 – 6 мес. Контрольные визиты проводились через

1 год и 1 год 6 мес. При необходимости пациенты имели возможность связаться с врачом-исследователем в любое время. Согласно последним данным, вакцинация квадринагентной рекомбинантной вакциной возможна по «облегченной» схеме 0 – 6 мес., однако в нашем исследовании использовалась стандартная схема 0 – 2 – 6 мес.

С целью оценки безопасности применения препаратов проводился сбор информации о нежелательных явлениях.

**Безопасность вакцинации** оценивалась следующим образом: после введения каждой дозы вакцины в течение 7 дней все пациенты заполняли специально разработанную анкету, отражающую местные и общие нежелательные явления. К регистрируемым местным нежелательным явлениям относили болезненность в месте введения вакцины (да/нет), размеры гиперемии (в сантиметрах). Также после вакцинации в течение недели проводилась оценка общих (системных) симптомов – температуры тела, наличие головной боли, общего недомогания, боли в суставах и мышцах.

**Безопасность местного применения** имихимода 5% крема оценивалась по наличию болезненности в месте нанесения препарата и возникновению изъязвлений. Информация об их наличии собиралась через 6 месяцев от начала исследования, во время введения третьей дозы квадринагентной рекомбинантной вакцины.

Имихимод 5% крем (Алдара) для наружного применения (МЕДА, Швеция) в качестве активного вещества на 100 мг препарата содержит имихимод 5 мг, а также следующие вспомогательные вещества: изостеариновая кислота – 25,0 мг, цетиловый спирт – 2,2 мг, стеариловый спирт – 3,1 мг, парафин мягкий белый – 3,0 мг, полисорбат-60 – 3,4 мг, сорбитана стеарат – 0,6 мг, бензиловый спирт – 2,0 мг, метилпарагидроксибензоат – 0,2 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0,02 мг, глицерол – 2,0 мг, ксантановая камедь – 0,5 мг, вода очищенная – 52,98 мг. Согласно краткой характеристике лекарственного средства, крем наносится пациентом самостоятельно – тонким слоем на предварительно очищенную поверхность кондиломы – и аккуратно втирается в кожу до полного впитывания, применяется только наружно, на пораженную область 3 раза в неделю перед сном и оставляется на коже на 6 – 10 часов. В течение этого времени не следует принимать душ или ванну. По прошествии этого периода крем необходимо смыть водой с мылом. Лечение продолжают до исчезновения видимых аногенитальных кондилом, но не более 16 недель.

Квадринагентная рекомбинантная вакцина против вируса папилломы человека предназначена для профилактики заболеваний, вызываемых ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов и содержит L1-белки вируса папилломы человека указанных типов; вспомогательных веществ – алюминия гидроксифосфат сульфат аморфный – 225 мкг, натрия хлорид –

9,56 мг, L-гистидин – 780 мкг, полисорбат 80 – 50 мкг, натрия борат – 35 мкг, вода для инъекций. Согласно краткой характеристике лекарственного средства, вакцина вводится по схеме 0 – 2 – 6 месяцев в/м в дельтовидную мышцу плеча или верхненаружную поверхность средней трети бедра.

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ StatPlus 2009 Professional 5.8.4. Выбор мер центральной тенденции и мер рассеяния проводился в зависимости от характера распределения величин. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, будет представлено в виде среднего значения (стандартное отклонение); признаки, отличающиеся от нормального распределения – в виде медианы (интерквартильной широты). Качественные признаки будут представлены в виде % от абсолютного числа. Также был проведен расчет 95% доверительных интервалов.

### Результаты и обсуждение

#### Оценка безопасности вакцинации

##### Введение первой дозы вакцины

Болезненность в месте инъекции в течение первых 7 дней после введения квадριвалентной рекомбинантной вакцины против вируса папилломы человека отмечена у 26/36 человек (72,2%), гиперемия в месте инъекции до 5 см – у 8/36 (22,2%) участников исследования, повышение температуры тела до 37,5 °С – у 7/36 (19,4%) человек, о наличии головной боли сообщили 13/36 (36,1%) пациентов, общее недомогание наблюдалось у 15/36 (41,7%) участников, боль в суставах и мышцах – у 21/36 (58,3%) пациентов.

##### Введение второй дозы вакцины

Болезненность в месте инъекции в течение первых 7 дней после введения квадριвалентной рекомбинантной вакцины против вируса папилломы человека отмечена у 20/36 человек (55,6%), гиперемия в месте инъекции до 5 см – у 4/36 (11,1%) участников исследования, повышение температуры тела до 37,5 °С – у 3/36 (8,3%) человек, о наличии головной боли сообщили 9/36 (25%) пациентов, общее недомогание наблюдалось у 11/36

(30,6%) участников, боль в суставах и мышцах у 14/36 (38,9%) пациентов.

##### Введение третьей дозы вакцины

Болезненность в месте инъекции в течение первых 7 дней после введения квадριвалентной рекомбинантной вакцины против вируса папилломы человека отмечена у 12/36 человек (33,3%), гиперемия в месте инъекции до 5 см – у 5/36 (13,9%) участников исследования, повышение температуры тела до 37,5 °С – у 4/36 (11,1%) человек, о наличии головной боли сообщили 10/36 (27,8%) пациентов, общее недомогание наблюдалось у 13/36 (36,1%) участников, боль в суставах и мышцах – у 12/36 (33,3%) пациентов.

Все нежелательные явления, связанные с вакцинацией, купировались самостоятельно в течение первых 7 дней после введения вакцины и не требовали медикаментозной терапии.

#### Оценка безопасности местного применения

##### имихимода 5% крема

Через 6 месяцев от начала исследования все пациенты сообщили о наличии у них болезненности в месте использования препарата и возникновении изъязвлений, которые самостоятельно купировались в 100% случаев в течение 14 дней после прекращения использования имихимода 5% крема.

Все пациенты закончили исследование в соответствии с протоколом. Комплаентность пациентов лечению составила 100%. В таблице 1 приведена клиническая характеристика участников исследования исходно, через 6, 12 и 18 месяцев (количество ОКАО).

После завершения установленного курса терапии (трехкратная вакцинация квадριвалентной рекомбинантной вакциной по схеме 0 – 2 – 6 месяцев + использование имихимод 5% крема 3 раза в неделю не более 16 недель) полное исчезновение остроконечных кондилом наблюдалось у 34 из 36 испытуемых (94,4%) через 12 месяцев от начала исследования, включая пациентов с ВИЧ-инфекцией. У 2 пациентов без ВИЧ-инфекции количество кондилом уменьшилось с исходных 5 до 1 через 1 год. Двое пациентов, имевших остроконечных

Таблица 1.

Клиническая характеристика участников исследования исходно, через 6, 12 и 18 месяцев (количество остроконечных кондилом аногенитальной области)

Количество остроконечных кондилом аногенитальной области	Исходно		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		Через 18 месяцев	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 остроконечная кондилома	4	11,1	2	5,6	2	5,6	0	0
2 остроконечные кондиломы	8	22,2	2	5,6	0	0	0	0
3 остроконечные кондиломы	6	16,7	0	0	0	0	0	0
4 остроконечные кондиломы	4	11,1	0	0	0	0	0	0
5 остроконечных кондилом	14	38,9	0	0	0	0	0	0

нечные кондиломы аногенитальной области спустя 1 год, в сроки 1 год 3 мес. и 1 год 4 мес. прошли успешный курс лечения препаратом «Солкодерм». При этом у данных пациентов отмечалось исчезновение остроконечных кондилом. В течение 1 года 6 мес. не выявлено рецидивов остроконечных кондилом аногенитальной области.

Клинически важных местных или общих реакций при использовании данного метода достижения длительной клинической ремиссии хронической ВПЧ-инфекции, проявляющейся ОКАО, отмечено не было.

В таблице 2 приведены клиническая характеристика пациентов с ОКАО на протяжении 1 года участия в исследовании и статистические показатели.

Обсуждаемая проблема не нова. Однако новое представление о вопросе лечения остроконечных кондилом аногенитальной области, представленное в статье, по мнению авторов, заслуживает внимания.

Многие авторы занимались разработкой методов лечения аногенитальных бородавок. Так, Гомберг М.А., Соловьев А.М. (2011) сообщают о применении деструктивных способов терапии ОКАО: электрохирургических методов, криотерапии, лазеротерапии, хирургическом иссечении, лазерном фототермолизе. При этом частота рецидивов аногенитальных бородавок не зависела от выбора метода деструктивного лечения. Преимуществом данных методов является то, что при их использовании кондиломы разрушаются быстро, часто одновременно, недостатки: болезненность процедуры, рецидивы остроконечных кондилом, потребность в специальных помещениях, дорогостоящее оборудо-

вание, обученный персонал, имеющий сертификаты на данный вид медицинской деятельности [2].

Кузнецовой Ю.Н. (2005) было проведено исследование по изучению лечения остроконечных ОКАО препаратом «Солкодерм» путем нанесения с помощью капиллярных трубочек с последующим механическим воздействием пластиковым шпателем для более глубокой пенетрации раствора. Эффективность способа составила 80,1%, уровень рецидивирования – 6 – 10% в течение года. Автор указывает следующие преимущества указанного способа: амбулаторный характер лечения, не требуется использования дорогостоящей аппаратуры и обезболивания, отсутствие рубцов по окончании лечения, приемлемая стоимость терапии, недостатки: рецидивы остроконечных кондилом, необходимость нанесения препарата врачом [3].

Аполихина И.А., Салех Ю.В. (2011) изучили применение подофиллотоксина (Кондилин, Вартек) путем нанесения 2 раза в сутки в течение 3 дней с последующим 4-дневным перерывом (продолжительность лечения не более 5 недель). Эффективность способа составила 87% у мужчин и 77% у женщин, уровень рецидивирования – 6 – 100% в течение года. Из преимуществ применения подофиллотоксина для лечения ОКАО авторы отметили амбулаторный характер лечения, возможность самостоятельного применения препарата пациентом; недостатки: рецидивы остроконечных кондилом, высокая стоимость препарата, большая длительность лечения в сочетании с не очень высокой эффективностью [4].

Неймарк Б.А. и соавт. (2015) провели исследование по изучению лечения остроконечных конди-

**Таблица 2.**  
**Клиническая характеристика пациентов с ОКАО на протяжении 1 года участия в исследовании и статистические показатели**

Показатель (формула)	Исходно (n = 36)	Через 1 год (имихимод + Гардасил, n = 36)
Число пациентов с остроконечными кондиломами (ОК)	36	2
Шанс наличия ОК (n пациентов с ОК / n пациентов без ОК)		2/36 = 0,06
АР (n пациентов с ОК / n пациентов с риском ОК)	36/36 = 1 = 100%	2/36 = 0,06 = 6%
ОР (АР при вмешательстве/АР без вмешательства), 95% ДИ		0,06/1 = 0,06 = 6% (0,06; 0,07)*
УАР (АР при вмешательстве – АР без вмешательства), 95% ДИ		0,06 – 1 = - 0,94 = - 94% (- 1,02; -0,86)*
УОР (Разница АР/АР без вмешательства)		(100 – 6%)/100% = 0,94 = 94%
ЧПЛП (1/УАР)		1/0,94 = 1,06

Примечание: \* $p < 0,05$ .

Сокращения: АР – абсолютный риск, ОР – относительный риск, УАР – уменьшение абсолютного риска,

УОР – уменьшение относительного риска,

ЧПЛП – число пациентов, которых надо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход.

лом аногенитальной области препаратом изопринозин, который назначали по 3 г/сут (2 таблетки 3 раза в сутки) как дополнение к местной терапии или хирургическому вмешательству в течение 14 – 28 дней или 5 дней в неделю последовательно в течение 1 – 2 недель в месяц в течение 3 месяцев. Эффективность комбинированной терапии с изопринозином, по сообщению авторов, составила 41 – 87,5%, частота рецидивов – 7 – 28% [5].

Основным недостатком применяемых подходов к терапии является частое рецидивирование остроконечных кондилом. Наше исследование предлагает новый взгляд на решение данной проблемы с использованием зарегистрированных препаратов. Сочетанное применение квадριвалентной рекомбинантной вакцины против вируса папилломы человека и имихимода 5% крема, с одной стороны, направлено на клиническое излечение (исчезновение остроконечных кондилом) с возможной элиминацией вируса, а, с другой стороны, на предупреждение повторного инфицирования кондиломагенными типами ВПЧ, сопровождающегося длительной ремиссией.

Имихимод не обладает прямым противовирусным действием. Его эффект объясняется активацией факторов неспецифической защиты и стимуляцией TLR7-рецепторов, индукцией синтеза интерферона альфа и других цитокинов, привлекающих в место нанесения иммунокомпетентные клетки с цитотоксической активностью, которые и обуславливают противовирусное действие и уничтожение вирус-инфицированных клеток. Это важный момент, выгодно отличающим данный препарат от других, используемых для лечения ОКАО. Применение имихимода приводит не только к видимому исчезновению остроконечных кондилом, но, возможно, и к уничтожению вирус-инфицированных клеток, чего не наблюдается при использовании других известных терапевтических подходов [6]. Однако данная гипотеза требует дальнейшего подтверждения, так как в нашей работе не проводилось лабораторное исследование на наличие ВПЧ.

При применении имихимода возможно наступление клинической ремиссии за счет элиминации вируса, тем не менее, после монотерапии имихимодом наблюдается рецидивирование ОКАО. Это

обусловлено неполным уничтожением вирус-инфицированных 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. По данным литературы, эффективность монотерапии имихимодом колеблется от 35 до 68%, уровень рецидивирования составляет от 6 до 26% в течение года [6].

Данное пилотное исследование имеет ряд ограничений: малый размер выборки, отсутствие группы контроля, рандомизации и плацебо. Требуется проведение хорошо спланированных, рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых, многоцентровых, проспективных исследований для уточнения и подтверждения выявленного нами эффекта сочетанного применения квадριвалентной рекомбинантной вакцины против вируса папилломы человека и имихимода 5% крема для лечения остроконечных кондилом аногенитальной области для достижения длительной клинической ремиссии. Неизученным также остается вопрос вирусологического излечения при данном подходе.

### Выводы

1. Вакцинация квадριвалентной рекомбинантной вакциной против вируса папилломы человека по схеме 0 – 2 – 6 месяцев с одновременным использованием имихимода 5% крема 3 раза в неделю не более 16 недель приводит к достижению длительной клинической ремиссии хронической ВПЧ-инфекции, проявляющейся остроконечными кондиломами аногенитальной области, по крайней мере, в 94,4% случаев (наблюдение в течение 1 года 6 мес.).
2. Требуется дальнейшее углубленное исследование эффекта сочетанного применения квадριвалентной рекомбинантной вакцины против вируса папилломы человека и имихимода 5% крема для лечения остроконечных кондилом аногенитальной области

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. ■

### Литература

1. Howell-Jones R., de Silva N., Akpan M., Oakeshott P., Carder C., Coupland L. et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) infections in sexually active adolescents and young women in England, prior to widespread HPV immunization. *Vaccine*. 2012; 30(26): 3867 – 3875. doi:10.1016/j.vaccine.2012.04.006.
2. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Лечение бородавок и остроконечных кондилом – просто и эффективно. *Медицинский совет*. 2011; 5 – 6: 60 – 65.
3. Кузнецова Ю.Н. Лечение остроконечных кондилом аногенитальной области препаратом Солкодерм. *Уральский медицинский журнал*. 2005; 3: 2 – 3.
4. Аполихина И.А., Салех Ю.В. Современные возможности в лечении остроконечных кондилом. *Акушерство и гинекология*. 2011; 5: 134 – 136
5. Неймарк Б.А., Кондратьева Ю.С., Зологина В.С., Торбик Д.В. Эффективность комбинированного лечения папилломавирусной инфекции. *Урология*. 2015; 2: 39 – 42.
6. 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. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00095-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00095-0).

### References

1. Howell-Jones R., de Silva N., Akpan M., Oakeshott P., Carder C., Coupland L. et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) infections in sexually active adolescents and young women in England, prior to widespread HPV immunization. *Vaccine*. 2012; 30(26): 3867 – 3875. doi:10.1016/j.vaccine.2012.04.006.
2. Gomberg M.A., Solovyov A.M. Carbuncle and pointed condyloma treatment – easy and effective. *Meditsinskii sovet*. 2011; 5 – 6: 60 – 65 (in Russian).

3. Kuznetsova Yu.N. Treatment of genital warts with solkoderm. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2005; 3: 2 – 3 (in Russian).
4. Apolikhina I.A., Salekh Yu.V. Current possibilities in the treatment of pointed condylomas. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 5: 134 – 136 (in Russian).
5. Nejmark B.A., Kondrat'eva Yu.S., Zologina V.S., Torbik D.V. Effectiveness of combined treatment of hpv infection. *Urologiya*. 2015; 2: 39 – 42 (in Russian).
6. 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. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00095-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00095-0).

## Проблемы вакцинопрофилактики глубоких микозов

А.В. Липницкий (microgrib.lab@yandex.ru), Н.В. Половец, В.А. Антонов

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт»  
Роспотребнадзор, г. Волгоград

### Резюме

В обзоре литературы представлены данные последних лет относительно стратегии получения и протективных свойств различных экспериментальных вакцин против оппортунистических и особо опасных глубоких микозов. Обсуждается роль Т-лимфоцитов Th1 и Th17 типов, взаимосвязи CD4+T- и CD8+T-клеток в иммунном ответе и сохранении иммунологической памяти после введения противогрибковой вакцины.

**Ключевые слова:** вакцина, иммунопрофилактика, иммунный ответ, Т-клетки, протективность

### Problems of Vaccinal Prevention of Deep Mycoses

A.V. Lipnitsky (microgrib.lab@yandex.ru), N.V. Polovets, V.A. Antonov

Federal State Health Agency «Volgograd Research Institute for Plaque Control» of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Volgograd, Russian Federation

### Abstract

A literature review presents data obtained during the last years about the strategy of production and protective characteristics of different experimental vaccines against opportunistic and particularly dangerous deep mycoses. The role of T-lymphocytes of Th1 and Th17 types, interactions of CD4+T – and CD8+T-cells in the immune response and maintenance of immunologic memory after immunization with vaccines against mycoses are discussed.

**Key words:** vaccine, immune prevention, immune response, T-cells, protection

Глубокие (системные) микозы человека могут быть первичными – после инфицирования патогенами (*Coccidioides immitis*, *C. posadasii*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*) в их эндемических очагах, так и оппортунистическими, вызываемыми, преимущественно родами *Candida* и *Aspergillus*.

В мире ежегодно регистрируется 5 – 10 млн новых случаев инфицирования микозами людей [1, 2]. Ими поражаются как иммунокомпетентные, так и иммунокомпрометированные лица. Оппортунистические системные микозы поражают ежегодно десятки миллионов человек, в основном с различными формами иммуносупрессии [3, 4].

Пока не существует коммерческих вакцин против микозов человека. Основные трудности в их разработке были связаны со сложностью их клинических испытаний [5, 6]. Это объяснялось тем, что при высоком уровне инфицированности населения различными грибами клинические формы с тяжелым течением были относительно редки. Это ограничивало возможности реальной оценки про-

филактических препаратов и проведение массовой вакцинации.

Однако в последние два десятилетия ситуация существенно изменилась. Целесообразность создания в настоящее время вакцинных препаратов против основных грибных патогенов обусловлена значительным увеличением среди населения числа субъектов с иммуносупрессией, причем группы риска по заболеваемости глубокими микозами включают не только ВИЧ-инфицированных, но и лиц, подвергающихся лечению различными средствами, подавляющими иммунитет. Расширение показаний и увеличение спектра химиотерапевтических препаратов, применяемых для лечения злокачественных заболеваний и при трансплантации органов, создают условия для развития тяжелых форм микозов [7, 8].

Заболеваемость и смертность (около 50%) особенно высоки при инвазивном аспергиллезе и системном кандидозе даже при своевременном начале химиотерапии [9]. Именно недостаточная эффективность лечения многих больных микозами