



ФУВ ГУ МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского,  
кафедра дермато-  
венерологии и  
дерматоонкологии;

ФПФОВ ПМГМУ  
им. И.М. Сеченова,  
кафедра кожных  
и венерических  
болезней;

ФПКМР  
РУДН, кафедра  
дерматовенерологии

# Противовирусная терапия в лечении генитальной папилломавирусной инфекции

Д.м.н., проф. А.В. МОЛОЧКОВ, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
Г.Э. БАГРАМОВА, М.А. ГУРЕЕВА

*Генитальная папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Только в США ею поражены около 20 млн и ежегодно заражаются 5,5 млн человек [8]. Чрезвычайная опасность и важная социальная значимость этой инфекции обусловлены ее этиологической ролью в развитии практически всех случаев рака шейки матки, около 50% других видов рака аногенитальной области, а также ряда разновидностей злокачественных новообразований верхних дыхательных путей и кожи [10, 14].*

**В** России официально регистрируются только случаи аногенитальных (венерических) бородавок, показатель заболеваемости которыми составил в 2004–2005 гг. 32,9 случая на 100 тысяч населения, что свидетельствует об эпидемическом характере распространенности этой категории ПВИ [2]. В то же время, даже с учетом 10-кратного роста регистрируемой за последние 10 лет заболеваемости ПВИ [3], эти цифры не отражают масштабов ее истинной распространенности. Во многом это связано со сложностью диагностики субклинических и латентных форм инфекции.

При половом заражении ВПЧ-инфекция чаще всего приводит к развитию аногенитальных бородавок, классической формой которых являются остроконечные кондиломы – доброкачественные мягкие папилломатозные разрастания, расположенные, как правило, в аногенитальной области и обычно обусловленные ВПЧ 6 и 11 типа и реже другими, в том числе высокоонкоген-

ными, типами ВПЧ. В целом же не менее 35 типов ВПЧ (16, 18 и др.) вызывают дисплазию и рак половых органов (шейки матки, вульвы, влагалища, полового члена), гортани и заднего прохода [1].

Пик частоты ВПЧ-инфекции гениталий приходится на 18–25 лет. Это возраст наивысшей половой активности. После 30 лет ее распространенность снижается, но существенно возрастает частота дисплазий и рака шейки матки, причем пик частоты последнего приходится на 45 лет. К числу важных в эпидемиологическом и клиническом отношении особенностей ПВИ относятся нередко субклиническое течение и длительность инкубационного периода (от нескольких месяцев до нескольких лет), что существенно затрудняет диагностику и лечение заболевания [4]. ВПЧ относятся к роду А семейства паповавирусов (Papovaviridae). Вирионы не имеют оболочки, диаметр их равен 50–55 нм. Геном представлен двуспиральной кольцевидно скрученной ДНК, включает около

8000 основных пар и кодирует всего 8 открытых рамок считывания. В процессе репликационного цикла геном вируса экспрессирует от 8 до 10 белковых продуктов. Ранние белки (early), контролирующие репликацию вируса, транскрипцию и клеточную трансформацию, кодируются онкопротеинами Е6 и Е7. Поздние белки (late) L1 и L2 кодируют структурные белки вириона. Белок L1 формирует капсомеры. Белки Е1 и Е2 регулируют репликацию вирусной ДНК и экспрессию генов. Онкогены Е6 и Е7 всегда выявляются в опухолевых клетках зараженных ВПЧ, в то время как другие фрагменты вирусного генома могут быть утрачены в процессе его длительной персистенции.

В инфицированных эпителиальных клетках на начальных стадиях вирусный генетический материал персистирует в эписомальной форме, при этом клетка способна продуцировать вирусные частицы. На более поздних стадиях геном вируса интегрирует в клеточный геном, и способность к репродукции вируса утрачивается. Интеграция вирусной ДНК в клеточную может индуцировать несколько важных событий. Во-первых, она часто сопровождается потерей вирусного материала, при этом обязательно обеспечивается сохранение генов Е6 и Е7; во-вторых, независимо от делеций вирусный геном в интегрированной форме не способен к полной репликации; в-третьих, индуцируется нестабильность клеточного генома. Так, показано, что в канцерогенез шейки матки вовлечены определенные участки



хромосом, что указывает на множественность генетических нарушений в опухолевой клетке. При интеграции вирусного генома в клеточный не только сохраняется транскрипция вирусных генов, прежде всего E6 и E7, но и активируется транскрипция некоторых клеточных генов.

Обнаружение существенных различий в спектре синтезируемых опухолю ДНК указывает на разнообразие генетических механизмов, вовлеченных в процесс канцерогенеза, обусловленного ВПЧ. В частности, белки E6 и E7 могут инактивировать белки-супрессоры опухолевого роста p53 и pRb105 соответственно. Кроме того, указанные онкобелки влияют на некоторые белки-циклины и циклин-зависимые киназы, являющиеся регуляторами цикла деления клетки [7, 13]. Репликация ДНК ВПЧ происходит в клетках базального слоя, поэтому методы лечения, направленные только на удаление поверхностного слоя эпидермиса, неэффективны: инфицированные клетки служат постоянным источником заражения других эпителиальных клеток, что приводит к рецидиву заболевания.

После инфицирования ВПЧ в клетках эпидермиса нарушается нормальный процесс дифференцировки, особенно это касается клеток шиповатого слоя, в котором наблюдается клональная экспансия инфицированных ВПЧ клеток базального слоя, прошедших только первичную стадию дифференцировки. Эта клональная экспансия связана с их трансформацией и последующей иммортализацией, которая контролируется генами ВПЧ, кодирующими ранние (early) белки E6 и E7. При этом наблюдаются деформация внутренних слоев эпидермиса и утолщение кожи, а клетки шиповатого слоя при переходе в зернистый оказываются наиболее активными в синтезе вирусной ДНК. Эта фаза жизненного цикла ПВИ включает 2-й этап репликативной диссеминации вируса внутри эпидермиса, в результате чего значительно поражается зернистый слой эпидермиса. Экспрессия поздних (late) генов L1 и L2 происходит на конечной стадии дифференцировки клеток в ороговевающем слое эпидермиса, где и наблюдается активная сборка зрелых вирус-

ных частиц, их выделение из клетки и почкование прямо на поверхности кожи. Именно эти участки кожи инфекционно опасны в отношении контактного заражения.

Иммунный ответ хозяина играет важную роль в предотвращении клинической манифестации ВПЧ-инфекции. ВПЧ вызывает как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ. Клеточный иммунитет, особенно Т-клеточная иммунная система, играет основную роль как в персистенции очагов ПВИ, так и в их спонтанном регрессе, который имеет место в 90% случаев и может наступить через 6–8 месяцев после начала заболевания. Роль иммунных нарушений в патогенезе ВПЧ-инфекции подтверждается данными о более высокой частоте ВПЧ-ассоциированных заболеваний у реципиентов трансплантата внутренних органов [5] и ВИЧ-инфицированных [11], нарушениях Т-клеточного иммунитета у больных с генитальными бородавками, снижении количества клеток Лангерганса в очагах цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а также большим количеством CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в инфильтрате регрессирующих генитальных бородавок [12]. Необходимо отметить, что онкобелки E6 и E7 достоверно иммуногенны, хорошо распознаются Т-лимфоцитами и проявляют свой эффект через формирование комплексов со специфическими белками – p53 и Rb, которые обычно выполняют в клетке противоопухолевую функцию. У вирусов с высоким онкогенным потенциалом комплексы E6-p53 и E7-Rb более стабильны, а инфицированные вирусом клетки неотвратимо становятся раковыми. Клинически выделяют 4 типа генитальных бородавок.

*Остроконечные кондиломы* – наиболее частая разновидность генитальных бородавок. Это мягкие папилломатозные фиброэпителиальные разрастания, по внешнему виду напоминающие цветную капусту, часто с мацерированной поверхностью, поражающие, как правило, слизистые оболочки (головка полового члена, наружное отверстие уретры, внутренний листок крайней плоти, малые половые губы, вход во вла-

галище, шейка матки, анус и анальный канал), реже – ороговевший эпителий (пах, промежность, перианальная область). На слизистых оболочках образования более плоские. Гистологическая картина: роговой слой состоит из паракератотических клеток, зернистый слой отсутствует; акантоз и резко выраженный папилломатоз с утолщением и удлинением ветвящихся эпителиальных выростов; характерна вакуолизация верхних слоев эпидермиса; дерма резко отекает с расширенными сосудами; отмечаются очаговые воспалительные инфильтраты. В ряде случаев остроконечные кондиломы могут трансформироваться в гигантскую кондилому Бушке–Левенштейна.

*Кератотические бородавки* – папулы, имеющие роговой вид и часто напоминающие цветную капусту или себорейный кератоз, обычно располагающиеся на коже ствола полового члена, мошонки, половых губ, паховых складок.

*Папулезные бородавки* – куполообразные папулы диаметром от 1 до 4 мм с гладкой поверхностью (менее роговой, чем кератотические), имеющие цвет сырого мяса и располагающиеся на коже, покрытой полностью ороговевающим эпителием.

*Плоские бородавки* – пятнистые элементы или слегка приподнятые папулы, обычно невидимые невооруженным глазом, располагающиеся на фоне частично или полностью ороговевшего эпителия.

Без лечения генитальные бородавки могут спонтанно инволюционировать (в 90% случаев), длительно персистировать или увеличиваться в размере и количестве, трансформируясь в рак (в 10% случаев). Рак in situ без лечения переходит в инвазивный рак в 36% случаях за 3,8–5,7 лет [19]. С меньшей частотой спонтанной инволюции подвергаются более длительно существующие очаги поражений. Отсутствие спонтанной инволюции генитальных бородавок также может быть связано с повторным инфицированием новыми типами ВПЧ. Реинфекция одним и тем же типом ВПЧ встречается нечасто, возможно, благодаря приобретенному иммунитету.

Исходя из биологических особенностей ПВИ, помимо удаления гени-



тальных бородавок большое внимание должно быть уделено лечению субклинической и латентно протекающих ВПЧ-инфекций. Кроме того, решающее значение для предотвращения рецидива и приостановления процесса канцерогенеза имеет элиминация ВПЧ. В настоящее время эффективность различных методов лечения генитальных бородавок, даже с учетом проведения повторных курсов, составляет 60–80% [6]. Рецидивы в 25–50% случаев наступают в течение первых 3 месяцев после лечения и чаще всего обусловлены реактивацией вируса. Таким образом, медикаментозная терапия должна быть направлена на эрадикацию вируса из организма и укрепление противовирусного иммунитета.

При разработке стратегии лечения важно учитывать возраст больного, локализацию, количество элементов, площадь очагов поражения, частоту рецидивов, наличие сопутствующей соматической патологии (в том числе урогенитальных инфекций), переносимость метода лечения, а также клинический опыт врача.

В большинстве случаев для лечения клинических проявлений ПВИ бывает достаточно применения методов деструкции (криодеструкции, электрокоагуляции, лечения лучами лазера или фотодинамической терапии), однако при оценке вероятности рецидивирования клинических проявлений ПВИ становится очевидной необходимость более или менее массивного курса иммунотропной и противовирусной терапии в каждом случае. При этом первым, по нашему мнению, этапом терапии, предшествующим деструкции новообразований, должна быть иммунозаместительная и противовирусная терапия.

В связи с тем, что латентная стадия жизненного цикла ВПЧ протекает в клетках базального слоя эпидермиса и ДНК ВПЧ могут находиться на расстоянии до 1 см от видимых границ опухоли, физическими методами очаг поражения сложно удалить полностью. Поэтому во избежание рецидива после проведения деструкции (по окончании регенерации эпидермиса) противовирусная

терапия в сочетании с препаратами, активирующими собственные защитные системы организма, должна быть продолжена.

Все интерфероны (ИФН) в той или иной степени эффективны в отношении ВПЧ. При остrokонечных кондиломах их применяют (инъекции внутрь очага или системно) в качестве терапии резерва, особенно при отсутствии эффекта от общепринятой терапии. ИФН – это цитокины первой фазы иммунного ответа, обладающие антивирусными, антипролиферативными и иммуностимулирующими свойствами путем усиления цитотоксической активности Т-лимфоцитов и стимуляции их способности уничтожать клетки с измененной антигенной структурой. В клинической практике при лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний широко используется интерферон  $\alpha$ -2. Внутриочаговые инъекции под основание генитальных бородавок проводят препаратами ИФН- $\alpha$ -2 в дозе 5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель. ИФН применяют также с целью предварительной терапии крупных очагов поражения для уменьшения их площади перед деструктивным методом, а также с целью профилактики рецидивов [9].

Nees M. и соавт. в 2001 году подтвердили, что длительное использование препаратов ИФН- $\alpha$ -2 более чем у 50% пролеченных пациентов с ПВИ не приводит к клиническому улучшению в связи с резистентностью инфицированных клеток к ИФН, что напрямую связано с уровнем синтеза онкобелка E7. Существует достоверная связь между онкобелком E7, который нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность ИФН- $\alpha$ -2 за счет избирательного блокирования большинства индуцируемых интерфероном генов. Таким образом, онкобелок E7 является мощным иммуносупрессором, значительно снижающим эффективность иммунокорректирующей терапии. Эти данные послужили основанием для включения в комплексную терапию генитальной папилломавирусной инфекции Индинола как препарата, избирательно ингибирующего син-

тез онкобелка E7 в эпителиальных клетках, инфицированных ВПЧ.

Под нашим наблюдением находились 22 пациента (13 мужчин и 9 женщин) с диагнозом «остrokонечные кондиломы аногенитальной области». Возраст пациентов варьировал от 21 до 39 лет и в среднем составлял 26,8 лет. Для идентификации типа ВПЧ в каждом случае проводилась ПЦР. Необходимо отметить, что наиболее часто выявлялись ВПЧ 6, 11, 31 и 33 типов, при этом в группе женщин у 5 из 9 пациентов был выявлен ВПЧ 6 типа. Все пациенты ранее неоднократно проходили лечение по поводу остrokонечных кондилом с применением различных методов деструкции: электрокоагуляция, криодеструкция, лазерная вапоризация и др. В среднем количество рецидивов составляло 3,2, при этом средний межрецидивный период составлял 2,6 месяца, ни в одном случае его продолжительность не превышала 4 месяцев.

Всем пациентам проводился 30-дневный курс терапии препаратом Индинол по 200 мг 2 раза в день в сочетании с препаратом рекомбинантного интерферона альфа в форме ректальных суппозиторий Виферон по 1 млн МЕ в сутки. На 30-й день проводилась деструкция новообразований методом электрокоагуляции или фотодинамической терапии, после чего пациентам было рекомендовано продолжить применение препарата Индинол по 200 мг 2 раза в день в течение еще 60 дней. В период наблюдения не менее 10 месяцев рецидивы заболевания отмечены лишь у 2 пациентов. Особо необходимо отметить хорошую переносимость применявшихся препаратов: побочных эффектов или осложнений не было отмечено ни в одном случае.

Таким образом, применение блокатора онкобелка E7 Индинола в комплексе с препаратом рекомбинантного интерферона альфа Вифероном в качестве комплексной противовирусной терапии при генитальной ПВИ позволяет достичь высокой напряженности противовирусного иммунитета и обеспечить минимальное количество рецидивов. ●



# Литература

**А.А. ХАЛДИН, А.Н. ЛЬВОВ**

## Алгоритм ведения больных с рецидивирующим простым герпесом

1. Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Полеско И.В., Халдин А.А. Клинико-патогенетическое значение иммунологического реагирования при простом герпесе // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001. № 2. С. 31–36.
2. Зуев А.В., Халдин А.А., Братчикова Е.Б., Чернов А.С., Комратова О.Н. Консультирование в комплексном подходе к терапии и реабилитации при простом герпесе // Герпес. 2006. № 1. С. 47–50.
3. Иванов О.Л., Самгин М.А., Халдин А.А., Малиновская В.В., Сускова В.С. Современные подходы к дифференцированной терапии простого герпеса: методические рекомендации. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2000. С. 31.
4. Иванов О.Л., Халдин А.А., Самгин М.А., Малиновская В.В., Сускова В.С. Рациональный выбор терапии простого герпеса: учебно-методическое пособие. М.: Мед. Центр УД Президента РФ, 2002. С. 20.
5. Львов А.Н., Халдин А.А., Федякова Е.В. Рецидивирующий простой герпес: клинико-психоиммунные соотношения на фоне комплексной терапии // Герпес. 2006. № 1. С. 36–39.
6. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты). М.: МЕДпресс-информ, 2002. С. 160.
7. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес: современные достижения в изучении клиники и патогенеза заболевания и их практическое значение // Materia Medica. 2002. № 3–4. С. 27–35.
8. Самгин М.А., Халдин А.А. Клиника дерматологического синдрома герпетической болезни // Materia Medica. 2003. № 4. С. 24–34.
9. Халдин А.А. Клинико-иммунологическое обоснование пролонгированного назначения Фамвира при дерматологическом синдроме герпетической болезни // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005. № 2. С. 68–72.
10. Халдин А.А., Львов А.Н., Федякова Е.В., Малиновская В.В. Клинико-иммунологические и психосоматические особенности у больных простым герпесом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003. № 6. С. 22–26.
11. Халдин А.А., Полеско И.В. Алгоритм терапии обострений и вторичной профилактики простого герпеса Вифероном // Герпес. 2006. № 1. С. 58–59.
12. Щеголева В.И., Халдин А.А., Малиновская В.В., Пантелеев И.В., Кузнецова И.В., Галегов Г.А., Сускова В.С. Особенности патогенеза и терапии «менструальной» формы простого герпеса // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005. № 6. С. 25–30.

**А.А. ХАЛДИН, Д.В. ИГНАТЬЕВ**

## Новый индуктор интерферона Кагоцел в терапии простого герпеса: возможности и перспективы

1. Куле Ж.П. Основные тенденции в эпидемиологии вирусных инфекций папилломы человека (ВПЧ), простого герпеса 2 (ВПГ-2) и гепатита В во Франции // Вестник дерматовенерологии. 2000. № 6. С. 59–60.
2. Герпес: неизвестная эпидемия (патогенез, диагностика, клиника, лечение) / Под ред. Л.Н. Хахалина. Смоленск: Фармаграфикс, 1997. С. 162.
3. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес: этиология, диагностика и лечение. М., 1986.
4. Долгих Т.И., Масюкова С.А., Петренко Л.А. и др. Эффективность и переносимость препарата Кагоцел при лечении герпетической инфекции // Медлайн-экспресс. 2007. № 2. С. 34–36.
5. Долгих Т.И., Минакова Е.Ю., Запарий Н.С. Клиникоиммунологическая оценка эффективности применения Кагоцела при лечении па-

циентов с рецидивирующей герпетической инфекцией // Рос. журн. кож. и вен. бол. (Прилож.: Герпес). 2010. № 1. С. 15–18.

6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 356.
7. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем / Под ред. К. Рэдклифа, В.П. Адашкевича. М.: Мед. литература, 2006. С. 264.
8. Мавров Г.И., Чинов Г.П., Нагорный А.Е. Эффективность лечения больных генитальным герпесом с применением индуктора эндогенных интерферонов Кагоцела // Рос. журн. кож. и вен. бол. (Прилож.: Герпес). 2007. № 1. С. 30–32.
9. Коломиец А.Г., Малевич Ю.К., Коломиец Н.Д. Вирус простого герпеса и его роль в патологии человека. Минск, 1986.
10. Масюкова С.А., Гладько В.В., Устинов М.В., Егорова Ю.С. Кагоцел в лечении генитального герпеса // Рос. журн. кож. и вен. бол. (Прилож.: Герпес). 2006. № 2. С. 48–52.
11. Оспельникова Т.П., Полонский В.О., Наровлянский А.Н. и др. Эффективность препарата Кагоцел при хроническом рецидивирующем генитальном герпесе // Медлайн-экспресс. 2006. № 2–3. С. 39–41.

**А.А. ХАЛДИН, Л.А. ШЕСТАКОВА, Д.В. ИГНАТЬЕВ**

## Терапевтические возможности 1% крема Фенистил Пенцивир при купировании обострений простого герпеса различных локализаций

1. Каламкарян А.А., Делекторский В.В., Гребенюк В.Н., Масюкова С.А., Захалева В.А. Некоторые особенности местного иммунитета у больных генитальным герпесом // Вестник дерматологии и венерологии. 1982. № 4. С. 4–6.
2. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Халдин А.А., Сускова В.С. Клинико-патогенетическое значение иммунологического реагирования при простом герпесе // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001. № 2. С. 31–36.
3. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес: дерматологические аспекты. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 160 с.
4. Халдин А.А., Самгин М.А., Баскакова Д.В. Местная терапия простого герпеса: PRO и CONTRA // Герпес. 2007. № 2. С. 4–10.
5. Fetiano F, Gombos F, Scully C. Recurrent herpes labialis efficacy of topical therapy with penciclovir compared with acyclovir // Oral Diseases. 2001. Vol. 7. P. 31–33.
6. Hasler-Nguyen N., Shelton D., Ponard G., Bader M., Schaffrik M., Mallefet P. Evaluation of the in vitro skin permeation of antiviral drugs from penciclovir 1% cream and acyclovir 5% cream used to treat herpes simplex virus infection // Dermatology, BMC. 2009. Vol. 9. P. 3.
7. Raborn G.W., Martel A.Y., Lassonde M., Levis M.O., Boon R., Spotswood L. Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream // JADA. 2002. Vol. 133. P. 303–309.
8. Schmid-Wendner M.-H., Korting H.C. Penciclovir cream – improved topical treatment for herpes simplex infections // Skin Pharmacology and Physiology. 2004. Vol. 17. P. 214–218.
9. Vere Hodge R.A., Perkins R.M. Mode of action of 9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine (BRL 39123) against herpes simplex virus in MRC-5 cells // Antimicrob. Agents Chemother. 1989. Vol. 33. P. 223–229.

**А.В. МОЛОЧКОВ, А.Н. ХЛЕБНИКОВА, Г.Э. БАГРАМОВА, М.А. ГУРЕЕВА**

## Противовирусная терапия в лечении генитальной папилломавирусной инфекции

1. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. М.: Медицинская книга, 2006.
2. Евстигнеева Н.П. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин: эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация



# Литература

- ранней диагностики и профилактики онкогенеза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2007.
3. *Киселев В.И.* Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Димитрейд График Групп, 2004.
  4. *Allen A.L., Siegfried E.C.* What's new in human papillomavirus infection // *Curr. Opin. Pediatr.* 2000. Vol. 12. P. 365–369.
  5. *Benton C., Shahidullah H., Hunter J.A.A.* Human papillomavirus in the immunosuppressed // *Papillomavirus Rep.* 1992. Vol. 1. P. 23–26.
  6. *Berman B., Ramires C.C.* Anogenital warts // *Treatment of Skin Disease. Comprehensive therapeutic strategies* / Ed. by M.G. Leibold et al. Mosby, 2006. P. 47–49.
  7. *Greenfield I., Cutill S.* Antivirals // *Human papillomavirus. Clinical and scientific advances* / Ed. by J.C. Sterling & S.K. Tyring-London Arnold, 2001. P. 1120–1130.
  8. *Kirnbauer R., Lenz P., Okun M.M.* Human papillomavirus // *Dermatology* / Ed. by J.L. Bologna et al. Edinburgh: Mosby, 2002. P. 1217–1234.
  9. *Koutsky L.A., Kiviar N.B.* Genital human papillomavirus // *Sexual Transmitted Diseases* / Ed. by K.K. Holmes et al. New York: Mc.Growhill, 1999. P. 347–360.
  10. *Munoz N.* Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence // *J. Clin. Virol.* 2000. Vol. 19. P. 1–90.
  11. *Palefski J.M.* Anal squamous cell intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection // *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.* 1999. Vol. 21. P. 42–48.
  12. *Tagami H.* Regression phenomenon of numerous Hat warts – An experiment on the nature of tumor immunity in man // *Int. J. Dermatol.* 1983. Vol. 22. P. 570–571.
  13. *Wiley D.J., Douglas J., Beutner K. et al.* External genital warts: diagnosis, treatment? And prevention // *Clin. Inf. Dis.* 2002. Vol. 35. P. 210–224.
  14. *Zur Hauzen H.* Papillomavirus infection – a major cause of human cancer // *Byochem. Biophys. Acta.* 1996. Vol. 1288. P. F.55–F.78.
  3. *Sterry W., Paus R., Burgdorf W.* *Dermatology.* Thieme clinical companions. Germany, 2006. P. 596–599.
  4. *Munro D.D.* The effect of percutaneously absorbed steroids on hypothalamic--pituitary--adrenal function after intensive use in in-patients // *Br. J. Dermatol.* 1976. Vol. 94. Suppl. 12. P. 67–76.
  5. *Aalto-Korte K., Turpeinen M.* Pharmacokinetics of topical hydrocortisone at plasma level after applications once or twice daily in patients with widespread dermatitis // *Br. J. Dermatol.* 1995. Vol. 133. № 2. P. 259–263.
  6. *Jacobson C., Cornell R.C., Savin R.C.* A comparison of clobetasol propionate 0.05 percent ointment and an optimized betamethasone dipropionate 0.05 percent ointment in the treatment of psoriasis // *Cutis.* 1986. Vol. 37. № 3. P. 213–214, 216, 218–220.
  7. *Lee F.W., Nystrom D.D., Kooce W.* Comparison of the percutaneous absorption of fluticasone 17-propionate from cream and ointment formulation in rats // *Pharm. Res.* 1989. Vol. 6. Suppl. P. S106.
  8. *Tan C.Y., Marks R., Payne P.* Comparison of xeroradiographic and ultrasound detection of corticosteroid induced dermal thinning // *J. Invest. Dermatol.* 1981. Vol. 76. № 2. P. 126–128.
  9. *Josse G., Rouvrais C., Mas A., Haftek M., Delalleau A., Ferrag Y., Ossant F., George J., Lagarde J.M., Schmitt A.M.* A multitechnique evaluation of topical corticosteroid treatment // *Skin Res. Technol.* 2009. Vol. 15. № 1. P. 35–39.
  10. *Kao J.S., Fluhr J.W., Man M.Q., Fowler A.J., Hachem J.P., Crumrine D., Ahn S.K., Brown B.E., Elias P.M., Feingold K.R.* Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities // *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 120. № 3. P. 456–464.
  11. *Nurnberger F.G.* A comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005%, and hydrocortisone-17-butyrate ointment, 0.1%, in the treatment of psoriasis // *Cutis.* 1996. Vol. 57. № 2. Suppl. P. 39–44.
  12. *Roberts D.T.* Comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005%, and betamethasone-17,21-dipropionate ointment, 0.05%, in the treatment of psoriasis // *Cutis.* 1996. Vol. 57. № 2. Suppl. P. 27–31.
  13. *Leibold M.G., Tan M.H., Meador S.L., Singer G.* Limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005% in patients with psoriasis of the face and intertriginous areas // *J Am Acad Dermatol.* 2001. Vol. 44. № 1. P. 77–82.
  14. *Bleeker J.* Double-blind comparison between two new topical corticosteroids, halcinonide 0.1 % and clobetasol propionate cream 0.05% // *Curr. Med. Res. Opin.* 1975. Vol. 3. № 4. P. 225–228.
  15. *Gip L., Hamfelt A.* Studies on the efficacy and adrenal effects of Diprolone ointment 0.05 percent and Dermovate ointment 0.05 percent in patients with psoriasis or other resistant dermatoses // *Cutis.* 1984. Vol. 33. № 2. P. 215–217, 220–222, 224.
  16. *Jacobson C., Cornell R.C., Savin R.C.* A comparison of clobetasol propionate 0.05 percent ointment and an optimized betamethasone dipropionate 0.05 percent ointment in the treatment of psoriasis // *Cutis.* 1986. Vol. 37. № 3. P. 213–214, 216, 218–220.
  17. *Zampetti A., Barone A., Antuzzi D., Amerio P, Tulli A., Feliciani C., Amerio P.* Topical preparations for the treatment of psoriasis: results of a retrospective study over 15 years // *J. Dermatolog. Treat.* 2008. Vol. 19. № 3. P. 134–140.
- О. ДЖОРДЖИЕВА, Л.Ш. ТОГОЕВА, И.Г. ДИКОВИЦКАЯ, И.М. КОРСУНСКАЯ**  
**Лактофильтрум в комплексной терапии экземы**
1. *Чистякова И.А.* Экзема // *Трудный пациент.* 2000. № 1. P. 26–30.
  2. *Williams H.C., Grindlay D.J.* What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2007 and 2008. Part 2. Disease prevention and treatment // *Clin. Exp. Dermatol.* 2009. Oct. 23.
  3. *Johannsen H., Prescott S.L.* Practical prebiotics, probiotics and synbiotics for allergists: how useful are they? // *Clin. Exp. Allergy.* 2009. Vol. 39. № 12. P. 1801–1814.
  4. *Калужная Л.Д., Милорава Т.Т., Тукич Н.В.* Новый пребиотик в комплексной терапии атопического дерматита у детей. Применение метода энтеросорбции в практической медицине. М., 2008.
  5. *Молочков В.А., Караулов А.В., Николаева С.А.* Лактофильтрум как фактор повышения бактерицидной функции кожи // *Эффективная фармакотерапия в дерматовенерологии и дерматокосметологии.* 2010. № 1. С. 32–34.
- Н.В. ГАЛИЕВА, Е.В. ДВОРЯНКОВА, А.Л. ПИРУЗЯН, И.М. КОРСУНСКАЯ**  
**Топические глюкокортикостероиды в терапии псориаза**
1. *Sulzberger M.B., Witten V.H.* The effect of topically applied compound F in selected dermatoses // *J. Invest. Dermatol.* 1952. Vol. 19. № 2. P. 101–102.
  2. *Ahn S.K., Bak H.N., Park B.D., Kim Y.H., Youm J.K., Choi E.H., Hong S.P., Lee S.H.* Effects of a multilamellar emulsion on glucocorticoid-induced epidermal atrophy and barrier impairment // *J. Dermatol.* 2006. Vol. 33. № 2. P. 80–90.