



# ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ АЛЛОФЕРОН В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ: ОБЗОРНЫЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ

И.Н. Кононова<sup>1</sup> ✉, Е.Н. Карева<sup>1,2</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## Резюме

**Цель обзора:** проанализировать опубликованные результаты научных исследований, посвященных оценке влияния противовирусного препарата аллоферон на снижение вирусной нагрузки (ВН) или элиминацию вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска как в монотерапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) легкой степени, так и в комплексном лечении CIN тяжелой степени, а также оценить влияние препарата на динамику клинических проявлений CIN.

**Основные положения.** Проанализированы 8 опубликованных отечественных исследований противовирусного препарата аллоферон при лечении CIN разной степени тяжести. Проведен отбор релевантных публикаций в научной базе цитирования PubMed и Google Scholar по оценке противовирусного и иммуномодулирующего эффекта данного препарата и совокупный анализ результатов эффективности лечения 646 пациенток с CIN разной степени (361 получала аллоферон, а 285 составили группу контроля). Средний возраст — 31 год. ВН рассчитывали на 100 000 клеток человека: менее 3 lg на 10<sup>5</sup> клеток — низкая, клинически малозначимая концентрация; от 3 до 5 lg на 10<sup>5</sup> клеток — средняя, клинически значимая концентрация; свыше 5 lg на 10<sup>5</sup> клеток — высокая. Влияние препарата на динамику клинических проявлений CIN оценивали по результатам цитологического исследования и/или расширенной кольпоскопии.

**Заключение.** Анализ исследований показал высокую эффективность аллоферона в отношении ВПЧ при монотерапии (85%: элиминация ВПЧ — 32%, значимое снижение ВН — 53%) и комплексной терапии (93%: элиминация ВПЧ — 89,7%, снижение ВН — 3,3%). Клиническая эффективность препарата при монотерапии CIN 1 — 79,9%, а при комплексном лечении CIN 2 — 96,8%.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, рецидивирование, противовирусная терапия, иммуномодулирующая терапия, аллоферон.

## Для цитирования

Кононова И.Н., Карева Е.Н., Доброхотова Ю.Э. Противовирусный препарат аллоферон в лечении пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями: обзорный анализ исследований. Женское здоровье и репродукция. 2023. № 2 (57). URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/4372/> (дата обращения: дд.мм.гггг).

## Авторы

**Кононова Ирина Николаевна** ✉ — д. м. н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. <https://orcid.org/0000-0003-3483-9464>. E-mail: irkonmed@mail.ru

**Карева Елена Николаевна** — д. м. н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени П.В. Сергеева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: elenakareva@mail.ru

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

## ALLOFERON ANTIVIRAL DRUG STUDIES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIAS: A SYSTEMATIC REVIEW

I.N. Kononova<sup>1</sup> ✉, E.N. Kareva<sup>1,2</sup>, Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov Str., Moscow, Russian Federation 117997

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8-2 Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation 119991

### Abstract

**Aim:** Analysis of the published results of scientific studies evaluating the effect of the antiviral drug alloferon on the reduction of viral load (VL) or the elimination of human papillomavirus (HPV) of high carcinogenic risk both in monotherapy of mild cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and in complex treatment of severe CIN, as well as to evaluate the effect of the drug on the dynamics of clinical manifestations of CIN.

**Key points.** Eight published domestic studies of the antiviral drug alloferon in the treatment of CIN of varying severity were analyzed. The selection of relevant publications in the scientific citation database PubMed and Google Scholar was carried out to assess the antiviral and immunomodulatory effect of this drug and a cumulative analysis of the results of the treatment of 646 patients with CIN of varying degrees (361 received alloferon, and 285 were in the control group). The average age is 31 years. VL was calculated per 100,000 human cells: less than 3 lg per 10<sup>5</sup> cells — low, clinically insignificant concentration: from 3 to 5 lg per 10<sup>5</sup> cells — average, clinically significant concentration: more than 5 lg per 10<sup>5</sup> cells — high. The effect of the drug on the dynamics of clinical manifestations of CIN was assessed by the results of a cytological study and/or extended colposcopy.

**Conclusion.** The analysis of studies showed the high efficiency of alloferon against HPV in monotherapy (85%: elimination of HPV — 32%, a significant decrease in VL — 53%). Efficiency in complex therapy (93%: elimination of HPV — 89.7%, reduction in VN — 3.3%). The clinical efficacy of the drug in CIN 1 in monotherapy is 79.9%, and in the complex treatment of CIN 2 — 96.8%.

**Keywords:** human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, recurrence, antiviral therapy, immunomodulatory therapy, alloferon.

### For citation

Kononova I.N., Kareva E.N., Dobrokhotova Yu.E. Alloferon antiviral drug studies in the treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasias: a systematic review. Women`s Health and Reproduction. 2023. № 2 (57). (in Russian). URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/4372/> (application: mm/dd/yyyy)

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) при негативном сценарии трансформации в рак шейки матки занимают лидирующее место в онкогинекологии, поражая в основном женщин репродуктивного возраста [1]<sup>1</sup>. Значительный рост распространенности цервикальной онкопатологии в Российской Федерации придал проблеме ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) онкологических болезней социальную значимость, они составляют 11,5–12% всех онкозаболеваний [2]. Ввиду резкого роста их частоты, значительной контагиозности, высокого онкогенного потенциала папилломавирусной инфекции на фоне демографических проблем борьба с данным вирусом вошла в ряд приоритетных медико-социальных проблем [3].

Уникальность иммунопатологического влияния онкогенных вирусных белков Е6 и Е7 на иммунное микроокружение цервикального эпителия с возникновением вторичного иммунодефицита и других проявлений иммунных дисфункций создала предпосылки длительной персистенции ВПЧ, а отсутствие виремии почти исключило специфический иммунный ответ в виде антителообразования [4]. Практически бессмертие вирус-инфицированных клеток с подавлением апоптоза на фоне генетической детерминированности доминирования ряда лактобактерий и полиморфизма генов цитокينوобразования способствовали длительной прогрессирующей неопластической трансформации у каждой второй пациентки [5].

На сегодняшний день при CIN 2 радикальным лечением является эксцизия разными методами. Конизация — максимально радикальный вариант эксцизии, но даже такое глубокое вмешательство иногда не может изъять полностью все очаги неоплазии. Это связано с тем, что очаги CIN расположены и вне зоны видимости и доступа. Поэтому применение противовирусных препаратов с иммуномодулирующим действием в комплексной терапии CIN тяжелой степени патогенетически обосновано.

Необходимость иммуномодулирующей терапии в дополнение к наблюдению вызвана тем, что зачастую имеющиеся сопутствующие заболевания, факторы риска не позволяют ВПЧ самостоятельно элиминироваться, а также не всегда известны сроки инфицирования женщины.

Следует отметить, что эффективность иммуномодулирующей терапии CIN исследовалась неоднократно. Изучалось влияние интерферонов (ИФН), индукторов ИФН и других иммуномодулирующих препаратов с различными точками приложения. Препараты ИФН имеют ограниченное применение в связи с кратковременностью их эффекта, а зачастую — и полным его отсутствием из-за частого необоснованного использования и возникновения аутоиммунных комплексов к ИФН [6]. Иммуномодуляторы нормализуют иммунный ответ

в зависимости от его дефекта, но не оказывают противовирусное действие. В связи с этим более глубокое изучение препаратов с противовирусными свойствами, способных модулировать иммунный ответ, является наиболее перспективным.

Аллокин-альфа — российский противовирусный препарат с уникальным механизмом действия, разработанный международным коллективом ученых (рег. № 002829/01 от 22.09.2003 г.). Действующее вещество — аллоферон, это 13-аминокислотный олигопептид, изначально был выделен из иммунокомпетентных клеток гемолимфы насекомых. Он:

- активирует систему естественных киллеров и стимулирует распознавание и лизис дефектных клеток цитотоксическими лимфоцитами, вызывает индукцию синтеза эндогенных ИФН, преимущественно ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , интерлейкина (ИЛ)  $1\beta$  и активацию цитотоксических Т-клеток CD3+HLA-DR+ даже на фоне снижения абсолютного числа CD3+ CD8+ клеток, усиливая противоопухолевый ответ;
- значительно повышает экспрессию активирующего рецептора 2B4 (CD244) в натуральных киллерах и их цитотоксичность за счет усиления экзоцитоза перфорина и гранзимов;
- повышает рост количества CD4 и приводит к коррекции иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и эффективности презентации антигенов и способности распознавания антигенов Т-лимфоцитами и натуральными киллерами [7–9].

Действие препарата проявляется не системно, а локально — только в местах нахождения инфекционного агента или опухолевой ткани.

### Обзор клинических исследований лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий с применением препарата аллоферон

Нами проанализированы 8 отечественных исследований, опубликованных за период с 2012 по 2022 год, 5 из которых рандомизированные, одно — плацебо-контролируемое.

Всего в них приняли участие 646 пациенток, из которых 361 получала аллоферон, а 285 составили группу контроля. Средний возраст — 31 год. Вирусную нагрузку (ВН) рассчитывали на 100 000 клеток человека: менее 3 Ig на  $10^5$  клеток — низкая, клинически малозначимая концентрация: от 3 до 5 Ig на  $10^5$  клеток — средняя, клинически значимая концентрация: свыше 5 Ig на  $10^5$  клеток — высокая. Влияние препарата на динамику клинических проявлений CIN оценивали по результатам цитологического исследования и/или расширенной кольпоскопии.

Следует отметить, что выжидательная тактика ведения пациенток с CIN 1 не всегда оправдана

<sup>1</sup> Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107> (дата обращения — 14.04.2023).

и зачастую приводит к прогрессированию неоплазий, особенно у женщин с нарушением локального и системного иммунного ответа и генетической детерминацией к цервикальной онкопатологии. Монотерапия противовирусным препаратом в дополнение к наблюдению является в таких случаях обоснованной.

Плацебо-контролируемое исследование проводилось в 2013 году А.Е. Шульженко и И.Н. Зуйковой на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России и Московского государственного медико-стоматологического университета [10].

В исследование включены 60 пациенток с CIN легкой степени с длительной персистенцией (более 2 лет) ВПЧ, в основном высокого онкогенного риска (77,5%), с высокой ВН (от  $3,6 \pm 0,3$  до  $6,8 \pm 0,1$  Ig). Результаты введения 40 женщинам препарата аллоферон 1,0 мл подкожно (п/к) через день № 6 в качестве средства монотерапии свидетельствовали об элиминации онкогенных типов ВПЧ у 20% пациенток (ВПЧ-тест отрицательный), а у 50% женщин наблюдалось снижение ВН до значений ниже клинически значимого порога (3 Ig на 100 000 клеток).

Клиническая эффективность после проведенного лечения подтверждена через 3 месяца у 92,5% пациенток.

Применение данного противовирусного препарата в монотерапии также клинически оценивалось в исследовании коллектива авторов во главе с О.П. Виноградовой [11]. Изучалось влияние аллоферона на локальный иммунный статус, снижение ВН ВПЧ с его дальнейшей элиминацией и клиническая эффективность лечения ВПЧ-ассоциированных CIN 1 препаратом без применения деструктивных методов.

Исследование проводилось на кафедре акушерства и гинекологии Пензенского института усовершенствования врачей и амбулаторно-поликлинических учреждений г. Саранска.

Обследованы и пролечены 86 пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN 1 с ВПЧ высокого онкогенного риска и исходно клинически значимой ВН (от  $4,1 \pm 0,1$  до  $6,2 \pm 0,2$  Ig ВПЧ на 100 000 клеток). Выявлено, что CIN 1, возникшие на фоне ВПЧ высокого онкогенного риска с высокой ВН, сопровождались изменениями локального иммунного гомеостаза, в частности доминированием противовоспалительных цитокинов над провоспалительными с угнетением экспрессии ИЛ-18, что повышало вероятность персистенции ВПЧ и способствовало прогрессированию CIN с переходом в тяжелые предраковые процессы. Пациентки основной группы (n = 43) получали препарат аллоферон 1,0 мл п/к через день № 6, в группе контроля проводилось динамическое наблюдение и использовалась выжидательная тактика (согласно клиническим рекомендациям).

Оценка результата лечения через 12 месяцев продемонстрировала элиминацию ВПЧ у 44,2% пациенток основной группы с сохранением кольпоскопически и цитологически CIN 1 лишь у 32,56%.

В группе контроля отмечалась отрицательная динамика. У 9,3% участниц кольпоскопическая

и цитологическая картина свидетельствовала о прогрессировании CIN до 2-й степени, выявлена контаминация дополнительно другими типами ВПЧ у каждой 3-й пациентки.

ВН в группе противовирусной терапии значительно снизилась — на 2 Ig (в среднем с  $5,1 \pm 0,65$  до  $3,2 \pm 0,92$  Ig) — через 12 месяцев, тогда как в группе с выжидательной тактикой ВН уменьшилась незначительно — с  $4,78 \pm 0,55$  до  $4,3 \pm 0,75$  Ig на 100 000 клеток. В исследовании продемонстрировано значительное повышение уровней ИЛ-18 и индуцированного им ИФН- $\gamma$  на фоне противовирусной терапии с последующим их снижением на фоне подавления репликации ВПЧ и устранением местного воспалительного процесса в цервикальном эпителии [11].

Важным показателем эффективности противовирусного препарата в комбинированной терапии CIN является выраженное уменьшение ВН на предоперационном этапе, до эксцизионного вмешательства.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Л.И. Короленкова проводила исследование противовирусного и иммуномодулирующего эффектов аллоферона при его применении перед эксцизией в комбинированном лечении 32 пациенток с гистологически верифицированным CIN 2–3/carcinoma *in situ* (тяжелая степень) с отсрочкой конизации на 40–60 дней. Идентификация ДНК ВПЧ производилась методом гибридного захвата (HC2) с определением ВН в RLU. ВН оценивалась трижды: перед лечением, после терапии препаратом и после эксцизии. Сравнение проводилось с группой контроля (n = 28), в которой использовались традиционные методы оперативного лечения без введения противовирусного препарата.

В результате применения аллоферона до эксцизии ВН у большинства пациенток (71,9%) значительно снизилась, при этом у 9,4% больных отмечалась элиминация ВПЧ. Медиана значений HC2-теста значимо уменьшилась — с 340 до 68 ед (p = 0,035). Медиана величины снижения HC2 составила 107 RLU (уменьшилась в 3,3 раза от исходного уровня). При этом в группе контроля ВН не снизилась ни у одной больной, у 26 из 28 отмечен ее рост (p < 0,0001).

Следует обратить внимание на то, что у 9 (28%) женщин основной группы при кольпоскопии наблюдалось некоторое уменьшение площади поражения и толщины ацетобелого эпителия. У 7 (21,8%) участниц отмечено изменение результатов цитологического исследования — уменьшение тяжести повреждений от high grade/low grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/LSIL) до atypical squamous cells of undetermined significance или нормы.

У больных контрольной группы изменения площади поражения, улучшение результатов цитологических исследований не наблюдались.

Через 2 месяца после эксцизионного лечения HC2-тест был негативным у всех пациенток, получивших противовирусную иммуномодулирующую терапию [12].

Таким образом, сделан вывод, что если эффект от лечения получен у больных с тяжелыми степенями

CIN, то тем более его можно ожидать у пациенток с легкими повреждениями, персистирующей и транзитной папилломовирусной инфекцией.

Отсрочка эксцизии на 3 месяца с оценкой динамики ВН при терапии только аллофероном была и в исследовании И.Н. Кононовой и соавт., проведенном ретроспективно с использованием базы данных за 2020–2021 гг. трех медицинских центров и амбулаторно-поликлинического отделения Городского перинатального центра г. Екатеринбурга [13].

Проанализированы результаты лечения 194 пациенток с CIN 2-й степени, сопоставимых по возрасту, паритету, наличию экстрагенитальных заболеваний, генотипированию ВПЧ; средний возраст —  $33,6 \pm 2,6$  года. У большинства имелись косвенные признаки снижения локальной иммунологической толерантности на локальном (у 78,9% пациенток) и на системном (56,7% пациенток) уровнях. В большинстве случаев выявлено коинфицирование несколькими типами ВПЧ (74,7% женщин), наиболее часто встречались сочетания 16 + 31 и 16 + 58, высокая ВН была у 91,8% пациенток.

В основной группе 97 пациенток получали терапию аллофероном перед эксцизией, 97 участниц группы контроля — только эксцизию. ВН оценивалась трижды: до лечения, после терапии препаратом до эксцизии, после эксцизии.

В группе, в которой применяли аллоферон 1,0 мл п/к через день № 6 на этапе подготовки к оперативному лечению, у 69% пациенток через 3 месяца ВН снижалась значительно, на 2 lg (в среднем с 5,7 lg на 100 000 клеток до 3,55 lg на 100 000 клеток), в отличие от группы контроля без противовирусной и иммуномодулирующей терапии ( $p = 0,0001$  при  $\chi^2 = 9858$ ), в которой ВН у ряда пациенток даже возросла.

В группе аллоферона элиминация ВПЧ через 6 месяцев произошла у 94,8% пациенток, что значительно отличалось от группы контроля (53,6%,  $p = 0,0001$  при  $\chi^2 = 13549$ ).

Рецидивирование CIN в основной группе через 12 месяцев происходило в 7,4 раза реже, чем в группе контроля [13].

Следует отметить, что условия для отсрочки хирургического вмешательства с целью проведения противовирусного лечения до эксцизии имеют далеко не всегда. Критерием оценки эффективности противовирусного препарата в комплексной терапии в этом случае является сравнительная динамика ВН в группах с противовирусным препаратом и без него.

Сравнительное рандомизированное контролируемое исследование проведено коллективом авторов под руководством С.И. Роговской в 2014 г. с целью оценки клинической эффективности препарата у пациенток с сочетанной инфекцией вируса простого герпеса (ВПГ)/ВПЧ (CIN 1) в комплексной терапии (аллоферон + деструкция) [14].

Отмечено, что ВПГ модулирует и угнетает иммунный ответ, создавая благоприятные условия для своей пожизненной персистенции и для активации ВПЧ с последующей длительной персистенцией.

Именно это создало предпосылки применения клинически наиболее эффективного противовирусного препарата с иммуномодулирующим действием.

Оценена клиническая эффективность применения препарата (регресс ВПЧ-ассоциированных изменений и элиминация ВПЧ) у 31 пациентки основной группы. Группу контроля составили 29 женщин, у которых проводилась деструктивная терапия без противовирусного лечения.

В группе получавших аллоферон через 3 месяца у 56,7% пациенток отмечалась элиминация ВПЧ, а через 6 месяцев — уже у 77,4%, тогда как в группе контроля — у 41,4 и 58,6% участниц соответственно ( $p = 0,002$ ).

Регресс ВПЧ-ассоциированных изменений через 6 месяцев после комплексного лечения с применением препарата достигнут у 90,3% пациенток, в то время как в группе контроля — только у 68,9% ( $p = 0,002$ ). Число рецидивов герпес-вирусной инфекции в группе аллоферона снизилось на 63%, а в группе контроля — лишь на 47% ( $p = 0,001$ ) [14].

Коллектив авторов Российского университета дружбы народов под руководством В.Е. Радзинского в 2018 г. провел исследование с использованием комплексного лечения [15]. Пятьдесят пациенток репродуктивного возраста с ВПЧ-ассоциированными пролиферативными заболеваниями шейки матки LSIL (24%) и HSIL (76%) получали противовирусный препарат аллоферон п/к 1,0 мл через день, 6 инъекций, за 20 дней до радиоволнового лечения. Идентификация ДНК ВПЧ проводилась методом гибридного захвата (HC2) с определением отношения RLU/COV.

Спектр генотипов ВПЧ в основном включал сочетания ВПЧ 16, 18 и 31/33 типов с доминированием среди них 31/33 генотипов.

Абсолютное большинство пациенток (92%) имели высокую ВН ( $> 10^5$ , т. е.  $> 5$  lg на 100 000 клеток). Через 3 месяца после комплексного лечения у 47 (94%) из них наступили элиминация ВПЧ, нормализация цитологической и кольпоскопической картины.

У 3 (6%) пациенток отмечалось сохранение ВН, после повторного курса препарата у них зафиксированы 100% элиминация ВПЧ и нормализация цитологической и кольпоскопической картины.

Исследование, проведенное коллективом авторов под руководством Н.В. Зароченцевой на клинической базе ГБУЗ МОНИИАГ в 2013 г., включало 50 пациенток репродуктивного возраста с CIN 1–2. Основную группу составили 25 пациенток, получавших в сочетании с деструктивными и оперативными вмешательствами противовирусную и иммуномодулирующую терапию аллофероном в дозе 1,0 мл п/к № 6 через день, группу контроля — 25 пациенток, которым проводили лишь деструктивное или оперативное лечение [16]. Группы были сопоставимы по возрасту, паритету, гинекологическому и экстрагенитальному анамнезу. Результаты, оцененные через 3 месяца, продемонстрировали элиминацию ВПЧ на фоне комплексного лечения в 84% случаев, в группе контроля ВПЧ-негативных женщин оказалось незначительно меньше (76%,  $p = 0,063$ ), из них 20% — с высокой

ВН, что свидетельствовало о недостаточной клинической эффективности, сохранении персистенции ВПЧ и могло стать предпосылкой рецидивирования неоплазии у данных пациенток.

В основной группе через 3 месяца ВПЧ выявили только у 4 (16%) больных, у 3 (12%) была высокая ВН, а в группе контроля — у 6 (24%) пациенток, причем у 5 (20%) — с высокой ВН.

В 2021–2022 гг. коллективом авторов под руководством О.П. Виноградовой на базе Пензенского института усовершенствования врачей, Национального исследовательского Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарёва проведено рандомизированное исследование 86 женщин репродуктивного возраста с CIN средней тяжести (CIN 2), ассоциированной с ВПЧ [17]. В группе CIN 2 всем пациенткам проведена эксцизия с иссечением пораженного участка; 43 женщины после эксцизии находились под наблюдением (подгруппа А), а у 43 участниц хирургическое лечение проведено на фоне применения противовирусного препарата (подгруппа В). Оценку эффективности выбранной терапии проводили через 3 и 6 месяцев. Основными критериями эффективности лечения были элиминация ВПЧ или уменьшение ВН ниже значимых величин, а также изменение показателей локального иммунитета.

Концентрацию ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Через 3 месяца после лечения в подгруппе В у 79% ВПЧ элиминировался, а у 7% ВН стала ниже клинически значимой, то есть эффективность составила

86%. В подгруппе А у 53,5 % произошла элиминация ВПЧ, у 20,9% — снижение ВН ниже клинически значимой. Общая эффективность составила 74,4%.

Через 6 месяцев в подгруппе В у 88,4% пациенток ВПЧ элиминировался и у 4,6% ВН была ниже клинически значимой, в подгруппе А — у 58,1 и 7% соответственно. Эффективность в подгруппе В оказалась 93%, в подгруппе А — только 65,1%. У 34,9% участниц подгруппы А сохранялась высокая ВН с большой вероятностью рецидивирования процесса.

## Заключение

Общая эффективность применения аллоферона при CIN различной степени тяжести продемонстрирована у 361 из 646 пациенток, принявших участие в исследованиях. Эффективность препарата в отношении ВПЧ в монотерапии составила 85% (32% — элиминация ВПЧ, 53% — значимое снижение ВН), в комплексной терапии — 93% (элиминация — 89,7%; 3,3% — снижение ВН).

Клиническая эффективность препарата при монотерапии CIN 1 — 79,9%, а при комплексном лечении CIN 2 — 96,8%.

Полученные результаты снижения вирусной нагрузки, элиминации ВПЧ, более высокой клинической эффективности при введении аллоферона при лечении CIN диктуют необходимость включения данного препарата в комплексную терапию цервикальных интраэпителиальных поражений различной степени тяжести для улучшения исходов.

## Литература

1. Кононова И.Н. Папилломавирусная инфекция как репродуктивно значимая проблема: возможности иммунопрофилактики. *Поликлиника*. 2022;1:56–60. Kononova I.N. Papillomavirus infection as a reproductively significant problem: possibilities of immunoprophylaxis. *Polyclinic*. 2022;1:56–60. (in Russian)
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России. М.; 2020. 239 с.
3. Браткова В.В., Кочесоков А.К., Кочесокова М.К. Анализ демографической ситуации в современной России. *Вестник экспертного совета*. 2021;1(24):76–81. Bratkova V.V., Kochesokov A.K., Kochesokova M.K. Analysis of the demographic situation in modern Russia. *Vestnik ekspertnogo soveta*. 2021;1(24):76–81. (in Russian)
4. Кононова И.Н., Ворошилина Е.С. Особенности местного иммунитета при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Российский иммунологический журнал*. 2014;8(3):809–11. Kononova I.N., Voroshilina E.S. Features local immunity in cervical intraepithelial neoplasia associated with HPV infection. *Russian Journal of Immunology*. 2014;8(3):809–11. (in Russian)
5. Zhou C., Tuong Z.K., Frazer I.H. Papillomavirus immune evasion strategies target the infected cell and the local immune system. *Front. Oncol.* 2019;9:682. DOI: 10.3389/fonc.2019.00682
6. De Beaudrap P., Sobngwi J., Tebeu P., Clifford G. Residual or recurrent precancerous lesions after treatment of cervical lesions in human immunodeficiency virus-infected women: a systematic review and meta-analysis of treatment failure. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;69:1555–65. DOI: 10.1093/cid/ciy1123
7. Куценко И.И., Боровиков И.О., Дехтяренко Ю.В., Булгакова В.П. Комплексная терапия рецидивирующего генитального герпеса у женщин. *Вестник РУДН, серия «Медицина. Акушерство и гинекология»*. 2012;5:334–41.
8. Коновалова Н.В., Храменко Н.И., Величко Л.Н. Клиническое состояние глаз и динамика тканевого иммунитета у больных иридоциклитом под влиянием противовирусного препарата аллокин-альфа. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2017;3:57–60. Konovalova N.V., Khramenko N.I., Velichko L.N. Clinical eye condition and tissue immunity dynamics of patients with iridocyclitis under the influence of antiviral drug allokina-alpha. *Point of View. East — West*. 2017;3:57–60. (in Russian)
9. Bae S., Oh K., Kim H., Kim Y. et al. The effect of alloferon on the enhancement of NK cell cytotoxicity against cancer via the up-regulation of perforin/granzyme B secretion. *Immunobiology*. 2013;218(8):1026–33. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.12.002
10. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый баланс и подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;18:54–61. Zuykova I.N., Shulzhenko A.E. Persistent

- human papillomavirus infection: cytokine dysbalance and treatment strategies. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;18:54–61. (in Russian)
11. Епифанова О.В., Виноградова О.П., Андреева Н.А. Особенности консервативной иммунопротивовирусной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I степени. *Акушерство и гинекология*. 2020;3:174–80. Epifanova O.V., Vinogradova O.P., Andreeva N.A. Immune antiviral drug therapy in patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia grade I. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;3:174–80. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2020.3.174-180
  12. Короленкова Л.И. Снижение вирусной нагрузки, определенной методом гибридного захвата, у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки как результат эффективной предэкцизионной терапии аллокином-альфа. *Акушерство и гинекология*. 2012;4–2:78–82. Korolenkova L.I. Effective preexcision allokine-alpha therapy-induced reduction in the viral load determined by the hybrid capture assay in patients with severe cervical intraepithelial neoplasias. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;4–2:78–82. (in Russian)
  13. Кононова И.Н., Доброхотова Ю.Э., Карева Е.Н., Шмакова Н.А. и др. Оценка эффективности противовирусной терапии аллокином-альфа в комплексном лечении пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями II степени. *Акушерство и гинекология*. 2022;11:155–62. Kononova I.N., Dobrokhotova Yu.E., Kareva E.N., Shmakova N.A. et al. Evaluation of the efficacy of antiviral therapy with allokine-alpha in the combination treatment of patients with grade II HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;11:155–62. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2022.11.155-162
  14. Роговская С.И., Бебенева Т.Н., Некрасов П.И., Полонская Н.Ю. Эффективность терапии заболеваний гениталий при сочетании папилломавирусной и герпесвирусной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2014;9:90–7. Rogovskaya S.I., Bebeneva T.N., Nekrasov P.I., Polonskaya N.Y. Efficiency of therapy for genital diseases concurrent with papillomavirus and herpesvirus infections. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;9:90–7. (in Russian)
  15. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Буянова Н.В., Зыков Е.В. Индукторы интерферонов в комплексной терапии заболеваний шейки матки при персистирующей папилломавирусной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2018;1:121–6. Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Buyanova N.V., Zikov E.V. Interferon inducers in the combination therapy of uterine cervical diseases in persistent human papillomavirus infection. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;1:121–6. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2018.1.121-126
  16. Зароченцева Н.В., Меньшикова Н.С., Джиджихия Л.К., Метелева Е.А. и др. Возможности применения препарата аллокин-альфа у больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I–II степени. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(5):95–8. Zarochentseva N.V., Men'shikova N.S., Dzhidzhikhia L.K., Meteleva E.A. et al. Possibilities of using allokine-alpha in patients with cervical intraepithelial neoplasias grade I–II. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(5):95–8. (in Russian)
  17. Виноградова О.П., Андреева Н.А., Артёмова О.И., Епифанова О.В. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии. *Доктор.Ру*. 2022;21(1):54–8. Vinogradova O.P., Andreeva N.A., Artemova O.I., Epifanova O.V. Cervical stage II intraepithelial neoplasia: antivirals efficacy. *Doctor.Ru*. 2022;21(1):54–8. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58 P