

Комплексное лечение дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне ВПЧ-инфекции

Ю.Э.Доброхотова¹, М.Г.Венедиктова¹, И.И.Гришин¹, А.Н.Саранцев², К.В.Морозова¹, Н.Н.Луценко¹
¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
 Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ Городская клиническая больница №40 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

Статья посвящена актуальной проблеме современного здравоохранения – лечению и профилактике дисплазии шейки матки. В последние годы, несмотря на развитие науки и медицины, отмечается неуклонный рост заболеваемости предраком и раком шейки матки, что диктует необходимость создания новых и совершенствования уже существующих методов диагностики и лечения предраковых заболеваний эпителия шейки матки. По данным многих исследователей, в большинстве случаев данная патология имеет вирусную этиологию и обусловлена носительством вируса папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенных типов. Существующие на данный момент иммуномодуляторы позволяют подавлять активность ВПЧ, тем самым снижать риск развития патологических изменений эпителия шейки матки. Одним из таких препаратов с доказанной эффективностью является Изопринозин. Учитывая актуальность данной проблемы, необходимыми являются дальнейшее изучение и подбор схем применения иммуномодуляторов, оценка их эффективности на примере клинических результатов с целью снижения риска развития дисплазии умеренной и тяжелой степени и рака шейки матки на фоне носительства ВПЧ.

Ключевые слова: ВПЧ, инозин пранобекс, предраковые заболевания, цервикальная дисплазия, иммуномодуляторы.

Comprehensive treatment of cervical dysplasia from moderate to severe degree on the HPV infection background

Yu.E.Dobrobotova, M.G.Venediktova, I.I.Grisbin, A.N.Saransev, K.V.Morozova, N.N.Lutsenko

Summary

The article is devoted to an actual problem of modern health care is the treatment and prevention of cervical dysplasia. In recent years, despite the development of science and medicine has continued to increase the incidence of precancer and cancer of the cervix, which necessitated the creation of new and improvement of existing methods of diagnosis and treatment of precancerous diseases of the cervical epithelium. According to many researchers in a large percentage of cases of this pathology has a viral etiology and due carriage of HPV (human papilloma virus) high-risk types. The currently existing immunomodulators suppress the activity of HPV, thereby reducing the risk of pathological changes in the cervical epithelium. One of these drugs with proven efficacy is Isoprinosine. Given the urgency of this problem, it is necessary to further study and selection of schemes of immunomodulators, evaluation of their effectiveness in terms of clinical outcomes with the aim of reducing the risk of developing dysplasia moderate and severe and cervical cancer, on the background of carrying HPV.

Key words: HPV, inosine pranobex, precancer diseases, cervical dysplasia, immunomodulators.

Сведения об авторах

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: prdobrobotova@mail.ru

Венедиктова Марина Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Гришин Игорь Игоревич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Саранцев Андрей Николаевич – канд. мед. наук, доц., зав. 3-м онкологическим отделением ГБУЗ ГКБ №40

Морозова Ксения Владимировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Луценко Николай Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем женского репродуктивного здоровья в экономически развитых странах. В России РШМ занимает 3-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями репродуктивной системы, пропуская вперед лишь рак молочной железы и тела матки [1, 2]. По данным А.Д.Каприна и В.В.Старинского, стандартизированный показатель заболеваемости на 2012 г. составляет 13,90, а смертности – 5,23 на 100 тыс. женщин. В России в этот год было зарегистрировано 15 051 случаев РШМ, и 6340 больных погибли от прогрессирования заболевания [1, 2]. По мнению экспертов, к 2020 г. число впервые выявленных случаев РШМ в мире возрастет приблизительно на 40% [1].

Риск развития РШМ на протяжении жизни женщины составляет 1,3% [3]. Заболеваемость РШМ за последние 10 лет увеличилась на 150%, а в возрасте 15–39 лет РШМ стал занимать 1-е место среди всех злокачественных опухолей у женщин. В 20–29 лет заболеваемость РШМ ежегодно увеличивается на 6,7%, в 30–39 лет – на 3%. Кроме того, отмечается существенный рост показателей запущенности [3]. Несмотря на визуальную локализацию, удельный вес больных РШМ II–IV стадий составил 60–75%. В России в 2008 г.

зарегистрирована заболеваемость по стадиям I–II – 60,4%, III – 29,5%, IV – 10,1% [3, 4].

Несмотря на существующие рекомендации Всемирной организации здравоохранения, программы, направленные на профилактику РШМ, в большинстве стран, в том числе и в России, до настоящего времени не реализованы, что, прежде всего, связано с социально-экономическими проблемами и необходимостью финансовых затрат на организацию полноценного скрининга и вакцинации женского населения [1, 3].

С учетом экономической доступности, технической простоты выполнения и удовлетворительной информативности в качестве скрининг-теста при РШМ было избрано цитологическое исследование мазков, получаемых с влагалищной порции шейки матки и цервикального канала. Одним из важных критериев эффективности скрининга считается его чувствительность и специфичность. По данным разных авторов, эти показатели варьируют от 60 до 83% и от 86 до 100% соответственно [5, 6].

К сожалению, в настоящее время ни один из имеющихся на сегодня методов скрининга РШМ не обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Это обусловило новые тенденции в структуре заболеваемости РШМ [7–9].

Сегодня в США и многих других странах для описания изменений, выявляемых при цитологическом исследовании мазков шейки матки, применяется Бетесдская система (Bethesda System), разработанная для унификации терминологии, позволяющая четко определить рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению пациенток. Одно из основных новшеств этой системы – замена термина «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» – CIN на LSIL, HSIL – «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени». Термин «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения» использован в связи с тем, что многие поражения, в том числе низкой степени, подвергаются обратному развитию, их прогрессирование в инвазивный рак прогнозировать невозможно. Кроме того, этот термин можно применять для описания изменений плоского эпителия других участков нижнего отдела полового тракта [3, 10].

Согласно Бетесдской классификации 2001 г., в группу negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) – «отсутствие интраэпителиального поражения и признаков злокачественности» – входят показатели в пределах нормы и доброкачественные фоновые процессы [10].

Выделяют следующие подкатегории атипических клеток: atypical squamous cells (ASC) – атипические клетки плоского эпителия, atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) – атипические клетки плоского эпителия неясного значения, причина появления которых неизвестна. Обнаружение ASC-US является показанием для определения ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ), поскольку такой подход более эффективен и экономически обоснован для диагностики CIN II, III по сравнению с повторной цитологией и кольпоскопией. Женщинам, у которых выявлены любые патологические изменения в ПАП-мазках, за исключением ASC-US, показано кольпоскопическое исследование [10].

Low grades squamous intraepithelial lesion (LSIL) – говорит о низкой степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки, скорее всего, не имеющего отношения к раку, но требующего более тщательной диагностики. Для уточнения диагноза показаны кольпоскопия и решение вопроса о необходимости выполнения прицельной биопсии шейки матки или повторного цитологического исследования [10].

Atypical squamous cells cannot exclude (ASC-H) – атипичные клетки, не исключающие высокую степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (предрак) – high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). При выявлении ASC-H и HSIL для уточнения диагноза необходимо выполнение кольпоскопии с прицельной биопсией шейки матки [3, 5].

Atypical glandular cells (AGC) – в мазке на цитологию обнаружены ненормальные (атипичные) клетки цилиндрического эпителия. Для уточнения диагноза следует выполнить кольпоскопию, прицельную биопсию шейки матки и выскабливание стенок цервикального канала. AIS (adenocarcinoma in situ) – обозначает наличие карциномы шейки матки in situ.

Применение Бетесдской системы не регулируется нормативно-правовым актом, однако практика подтверждает широкое распространение данной классификации [3].

Клинико-диагностические подходы

Неуклонный рост заболеваемости среди женщин молодого возраста, а также заметное увеличение числа больных распространенными стадиями заболевания диктуют необходимость создания новых и совершенствования уже существующих методов диагностики и лечения предраковых заболеваний эпителия шейки матки [3, 7].

Сегодня имеющаяся совокупность эпидемиологических данных позволяет однозначно утверждать, что дисплазия и РШМ относятся к заболеваниям, обусловленным вирусной этиологией [9]. Главным фактором патогенеза считается инфицирование ВПЧ. ДНК ВПЧ высокой степени онкогенного риска (преимущественно 16 и 18-го типов) обнаруживаются в 50–80% образцов умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки [4, 6].

В современном мире не существует эффективных препаратов, избирательно воздействующих на ВПЧ. Лечебные мероприятия направлены главным образом на ликвидацию фоновых и предраковых образований, вызванных ВПЧ. Наряду с деструктивными методами лечения для элиминации вируса и снижения количества рецидивов дисплазии эпителия шейки матки на фоне поражения ВПЧ в настоящее время все чаще назначаются противовирусные и иммунокорректирующие препараты [1, 2, 4, 8, 11]. Включение в комплекс лечебных мероприятий иммуностимулирующих препаратов, активизирующих неспецифический иммунитет, выработку интерферонов (ИФН), интерлейкинов (ИЛ), стимулирующих хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток, абсолютно целесообразно. Только такая терапия способна ускорить элиминацию высокоонкогенных типов ВПЧ (даже на начальных этапах персистенции, когда в цитологическом мазке уже есть койлоциты – LSIL).

Цель исследования – показать эффективность применения Изопринозина в лечении дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования ВПЧ 16 и 18-го типов в сочетании с конизацией шейки матки.

Инозин пранобекс – синтетическое комплексное производное пурина, обладающее противовирусным действием и иммуномодулирующей активностью. Противовирусная активность инозина пранобекса обусловлена его влиянием на репликацию вирусов и модуляцией иммунного ответа. Прямое противовирусное действие инозина пранобекса связано с ингибированием вирусной РНК, подавлением процессов трансляции вирусов и усилением подавленного/сниженного вирусной инфекцией синтеза мРНК лимфоцитов. Указанные реакции реализуются за счет изменения стереохимического строения полирибосомы, ингибирования прикрепления полиадениловой кислоты к вирусной мРНК, молекулярной реорганизации внутримембранных частиц плазматических мембран лимфоцитарных клеток, ведущей к трехкратному повышению их плотности. Опосредованное противовирусное действие инозина пранобекса определяется индукцией интерферонобразования (повышает продукцию лимфоцитами ИФН- α , ИФН- γ , обладающих противовирусными свойствами).

Имуномодулирующее действие препарата ведет к восстановлению сниженной функции клеток иммунной системы – Т-лимфоцитов и моноцитов периферической крови. Инозин пранобекс повышает активность Th1-клеточного типа реакций, которые запускают созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов и потенцируют лимфопролиферативные реакции в ответ на действие митогенов или клеток, активированных антигенами. Кроме того, инозин пранобекс оказывает модулирующее влияние на цитотоксические эффекты Т-лимфоцитов и клеток – природных киллеров (NK-клеток), функции субпопуляций Т-клеток CD8-супрессоров и CD4-хелперов, повышает формирование на их плазматических мембранах поверхностных маркеров иммуноглобулина (Ig)G и комплемента. Действие инозина пранобекса сопровождается повышением продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками, в частности, увеличивается образование интерлейкина – ИЛ (ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-12), рецепторов к ИЛ-2, секреция эндогенных ИФН, а также снижением биосинтеза ИЛ-3 и ИЛ-4. Инозин пранобекс потенцирует хемотаксис и фагоцитирующую активность нейтрофилов, моноцитов и макрофагальных клеток.

Механизм противовирусного действия связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов, усиливает подавленный вирусами синтез мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышает продукцию лимфоцитами обладающих противовирусными свойствами ИФН- α , γ . При комбинированном назначении усиливает действие ИФН- α , противовирусных средств [12].

Следует также отметить такое немаловажное преимущество препарата Изопринозин в сравнении с другими иммуномодуляторами, как энтеральная форма приема, которая

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови

Показатель	Группа контроля		Основная группа			
	гинекологически здоровые женщины		пациентки с дисплазией шейки матки на фоне ВПЧ-инфекции до начала лечения		пациентки с дисплазией шейки матки на фоне ВПЧ-инфекции через 3 мес после окончания лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лейкоциты $\times 10^3$	6,9 \pm 2,8		3,5 \pm 1,4		5,9 \pm 2,7	
Лимфоциты		39,7 \pm 1,4		25,6 \pm 4,3		43,0 \pm 1,9*
Моноциты		5,7 \pm 3,2		2,9 \pm 0,7		5,7 \pm 1,8
Гранулоциты		54,8 \pm 1,1		40,9 \pm 1,9		61,3 \pm 1,7*

* $p < 0,05$ по отношению к соответствующим показателям до лечения.

Таблица 2. Иммунологические показатели у больных с дисплазией эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне ВПЧ-инфекции 16/18-го типов до и после комбинированного лечения

Показатель	Группа контроля	Основная группа	
	гинекологически здоровые женщины	пациентки с дисплазией шейки матки на фоне ВПЧ-инфекции до начала лечения	пациентки с дисплазией шейки матки на фоне ВПЧ-инфекции через 3 мес после окончания лечения
CD3+лимфоциты, %	65,7 \pm 4,1	54,8 \pm 1,6	63,7 \pm 1,9
CD4+лимфоциты, %	42,5 \pm 1,7	34,6 \pm 1,5	42,9 \pm 2,5*
CD8+лимфоциты, %	31,8 \pm 1,8	22,5 \pm 1,9	31,3 \pm 1,6*
CD16+лимфоциты, %	15,6 \pm 1,6	19,2 \pm 1,5	17,1 \pm 1,3*
CD20+лимфоциты, %	12,1 \pm 2,4	7,2 \pm 2,8	12,9 \pm 3,1
Индекс CD4+/CD8+	1,5 \pm 0,9	1,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,6*
ИФН- γ , %	35,9 \pm 4,2	26,2 \pm 2,3	34,8 \pm 3,6*
ИЛ-2	3,0 \pm 0,7	2,1 \pm 0,7	3,3 \pm 0,5*
ИЛ-4	29,1 \pm 2,7	37,1 \pm 2,4	30,9 \pm 4,8*
Циркулирующий ИФН в сыворотке крови, МЕ/мл	5,1 \pm 1,2	7,1 \pm 1,4	5,7 \pm 2,1*
IgG, г/л	11,3 \pm 2,5	8,4 \pm 2,1	12,5 \pm 3,6
IgM, г/л	1,3 \pm 0,6	0,8 \pm 0,2	1,2 \pm 0,3
IgA, г/л	1,8 \pm 0,6	1,6 \pm 0,7	1,7 \pm 0,8*

* $p < 0,05$ по отношению к соответствующим показателям до лечения.

особенно приветствуется пациентками, учитывая продолжительность необходимого эффективного курса лечения. Возможность приема препарата перорально значительно предпочтительнее по сравнению с другими формами введения, так как не требует ежедневной помощи медицинского персонала и исключает возможные осложнения, связанные с внутримышечными и внутривенными инъекциями, при сохранении терапевтической эффективности. Доступность приема препарата позволяет широко применять Изопринозин, не нарушая привычный образ жизни женщины.

Таким образом, за счет воздействия препарата Изопринозин на различные звенья иммунологической цепи возможно восстановить подавленный вирусной инфекцией иммунитет и подавить репликацию вируса за счет прямого противовирусного действия. Удобная для применения таблетированная форма препарата позволяет в большинстве случаев обеспечить высокую приверженность лечению, повысить эффективность терапии у большинства пациенток и, как следствие, снизить риск рецидивирования.

Материалы и методы

Нами были обследованы 20 пациенток с дисплазией эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени и ВПЧ 16/18-го типа, находившихся под наблюдением и на лечении в онкологическом диспансере №5 и Городской клинической больнице №40 г. Москвы в период 2012–2014 гг. Диагноз верифицирован морфологически. Средний возраст обследованных женщин – 28,7 \pm 3,6 года. Группу контроля составили 10 гинекологически и соматически здоровых женщин, средний возраст которых составил 25,8 \pm 5,7 года.

В исследование включены пациентки с отсутствием клинических и лабораторных признаков воспаления. Первичный диагноз основывался на данных ПЦР-исследования, включающего обследование на хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз и вирусный спектр: вирус простого герпеса, цитомегаловирус, ВПЧ; мазка на флору из влагалища и шейки матки, цитологического обследования шейки матки

и кольпоскопического обследования. Всем пациенткам с целью морфологического подтверждения диагноза выполнялись диагностическое выскабливание стенок цервикального канала, биопсия шейки матки, пайпель-биопсия эндометрия.

Пациентки с гистологическим подтвержденным диагнозом получали комбинированное лечение: перед хирургическим этапом назначался Изопринозин в дозе 1000 мг (2 таблетки) 3 раза в сутки в течение 10 дней, далее выполнялась конизация шейки матки. В послеоперационном периоде пациентки получали Изопринозин в дозе 1000 мг (2 таблетки) 3 раза в сутки двумя курсами (по 10 дней) с перерывом 10 дней. Оценка эффективности лечения определялась с учетом ПЦР-диагностики, бактериологического и цитологического исследования мазка, кольпоскопического контроля до начала лечения и через 3 мес после лечения, а также клинического анализа крови (оценивались показатели лейкоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов); табл. 1.

Как видно из табл. 1, пациентки сталкиваются со снижением показателей уровня лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов.

Для большинства вирусных инфекций, по данным литературы, наиболее характерными являются следующие изменения:

- лимфоцитоз или лимфопения;
- повышение (в начальном периоде инфекции) или снижение (при частых рецидивах) абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов (CD3+);
- снижение абсолютного и относительного числа CD4+лимфоцитов, особенно при частых рецидивах;
- повышение при острых и хронических инфекциях абсолютного и относительного числа уровня киллерных клеток: цитотоксических (CD3+CD8+) и NK-клеток (CD16+/56+);
- развитие Th1-ответа (повышенная продукция ИФН- γ , ИЛ-2).

В настоящее время доказано, что имеющиеся вирусные инфекции приводят к существенным нарушениям в иммун-

ной системе. Нами проведено исследование показателей, показывающих отклонения в иммунном статусе пациентов. Мы исследовали следующие параметры: CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD20, CD16/56, ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, циркулирующий ИФН в сыворотке крови, IgG, IgM, IgA (табл. 2).

Как видно из табл. 2, пациентки сталкиваются до начала лечения со снижением показателей уровней CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, ИФН- γ , CD20, CD16, IgG, IgM, IgA и изменениями в сторону увеличения ИЛ-2, ИЛ-4, циркулирующего ИФН в сыворотке крови. После окончания лечения анализ изменений Т-клеточного звена указывал на выраженное иммунокорректирующее действие препарата Изопринозин в результате лечения. Отмечалось достоверное увеличение показателей по сравнению с исходными данными за счет CD4, CD8, CD16, IgA.

При анализе сывороточных IgM, IgG каких-либо достоверных изменений выявлено не было. Пациентки перенесли назначенное лечение без осложнений.

Следует отметить, что ни у одной из пациенток основной группы в течение контрольного периода ВПЧ не выявлялся.

В ходе исследования было проведено сравнение эффективности хирургического лечения в объеме конизации шейки матки и хирургического лечения в комбинации с противовирусной терапией препаратом Изопринозин. Было установлено, что эффективность изолированного оперативного лечения составила 57%, тогда как сочетанное применение конизации шейки матки с курсом иммунокоррекции Изопринозином позволяет увеличить эффективность до 93%.

Проведенное исследование еще раз доказывает необходимость комплексного лечения эпителиальной дисплазии шейки матки умеренной и тяжелой степени. Своевременно проведенное адекватное лечение является профилактикой развития злокачественных процессов шейки матки.

Проблема приверженности терапии

В рутинной практике акушера-гинеколога чрезвычайно важны такие аспекты, как информирование пациенток, создание у них мотивации к лечению и повышение приверженности терапии. Эти проблемы особенно важны в контексте проведения фармакотерапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Тем не менее клинический опыт показывает, что психологическая установка большинства пациенток такова, что они хотят быть излеченными в короткие сроки, при этом перспектива проведения длительного лечения на фоне отсутствия явных неприятных и болезненных клинических симптомов не способствует формированию мотивации к лечению, не формирует понимание необходимости детального соблюдения предписаний врача. Парадокс, но при этом и врачи, и их пациентки хорошо понимают, что недолеченная инфекция чревата возникновением рецидивов, риском малигнизации. В такой ситуации многое зависит от врача, его профессиональной грамотности и установления контакта с пациенткой. Не только пациентке, но и самому акушеру-гинекологу нужно хорошо понимать фармакологические особенности назначаемого препарата (Изопринозин), его механизм действия, своевременность и продолжительность назначения. Важно проинформировать пациентку о необходимости прохождения полноценного курса терапии, ожидании эффекта от терапии/ее контроль спустя 2–3 мес, но не сразу после завершения приема препарата. Только эффективная комму-

никация врача и пациента способна повлиять на повышение приверженности лечению и эффективность терапии. В свою очередь высокая приверженность лечению заболеваний, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, приводит к высокой вероятности достижения необходимого терапевтического эффекта, отсутствию или снижению частоты возникновения рецидивов.

Литература

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М: ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» Минздрава России, 2014.
2. Клинышкова Т.В., Каратюк Т.И., Турчанинов Д.В., Самосудова И.Б. Дифференцированный подход к ведению больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с позиции прогнозирования. Гинекология. 2011; 13 (4): 39–43.
3. Дисаи ФДж, Крисман УТ. Клиническая онкогинекология. Т. 1. Под ред. Е.Г.Новиковой. М., 2012.
4. Seraceni S, De Seta F, Colli C et al. High prevalence of hpv multiple genotypes in women with persistent chlamydia trachomatis infection. Infect Agent Cancer 2014; 9.
5. Howard DL, Hostetter SS, Hunter J et al. Women's Understanding of the Term 'Pap Smear'. Matern Child Health J 2015; 25630404.
6. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые знания – новые возможности. М., 2011.
7. Аиурафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М., 2007.
8. Cuzick J, Ambroisine L, Cadman L et al. Performance of the Abbott Real-Time high-risk HPV test in women with abnormal cervical cytology smears. J Med Virol 2010; 82 (7): 1186–91.
9. Хрянин А.А., Реушеников О.В. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику и лечение. Гинекология. 2013; 15 (5): 16–20.
10. Solomon D, Davey D, Kurman R et al; Forum Group Members. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. Bethesda 2001 Workshop. JAMA 2002; 287 (16): 2114–9.
11. Новикова Е.Г., Антипов В.А., Балахонцева О.С. Радикальная абдоминальная трахелэктомия. М., 2012.
12. Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н., Беренда М.А. Эффективность Изопринозина в лечении хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией. Фарматека. 2009; 14: 73–6.
13. Бестаева Н.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. и др. Папилломавирусная инфекция: новые взгляды на диагностику и лечение (обзор литературы). Гинекология. 2013; 3: 4–7.
14. Прилепская В.Н., Новикова Е.П. Возможности раннего лечения и профилактики папилломавирусной инфекции. Гинекология. 2013; 1: 94–7.
15. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Cons. Med. 2014; 6: 88–92.
16. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Современный взгляд на возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщины. Гинекология, 2012; 14 (6): 4–7.

Статья создана при поддержке ООО «Тева»

За дополнительной информацией обращаться:

ООО «Тева» Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2.

Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235

www.teva.ru

FIRE-ISOgyn-EL-170215-MEDIA-1208-160216

*