

Роль препаратов с иммуномодулирующим действием в комплексной терапии заболеваний аногенитальной области, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией

Н.А.Осипова[✉], В.Н.Кустаров, Э.Д.Хаджиева

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

В обзоре рассмотрена роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии заболеваний аногенитальной области. Рассмотрены методы диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний аногенитальной области. Приведено патогенетическое обоснование применения препаратов с иммуномодулирующим действием в комплексной терапии заболеваний, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией.

Ключевые слова: анальная интраэпителиальная неоплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, рак шейки матки, анальный рак.

[✉]naosipova@mail.ru

Для цитирования: Осипова Н.А., Кустаров В.Н., Хаджиева Э.Д. Роль препаратов с иммуномодулирующим действием в комплексной терапии заболеваний аногенитальной области, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Гинекология. 2015; 17 (3): 83–87.

Antiviral drugs with immunomodulatory effects role in treatment of anogenital diseases associated with HPV infection

NA.Osipova[✉], VN.Kustarov, ED.Khadzbieva

Northwestern Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.
197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2

In the review the role of HPV infection in development of diseases of anogenital area and methods of diagnostics and treatment of HPV infection of anogenital area is considered. Pathogenetic justification of application of preparations with immunomodulatory action is given in complex treatment of the diseases associated with HPV infection.

Key words: anal intraepithelial neoplasia, cervical intraepithelial neoplasia, human papilloma virus, cervical cancer, anal cancer.

[✉]naosipova@mail.ru

For citation: Osipova N.A., Kustarov V.N., Khadzbieva E.D. Antiviral drugs with immunomodulatory effects role in treatment of anogenital diseases associated with HPV infection. Gynecology. 2015; 17 (3): 83–87.

Введение

Проблема диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), является актуальной в связи с резким ростом заболеваемости, значительной контагиозностью и высоким онкогенным потенциалом данного возбудителя. В настоящее время в мире ВПЧ инфицированы около 79 млн человек [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире диагностируется около 2,5–3 млн новых случаев папилломавирусной инфекции (ПВИ). Помимо кожных проявлений в виде аногенитальных бородавок и папиллом в значительном проценте регистрируется онкологическая патология, вызываемая этим вирусом [2]: ВПЧ-инфекция является причиной 91% случаев рака шейки матки и ануса, 69% – вульвы, 75% – влагиалища [3–5]. Кроме того, ВПЧ способен передаваться от матери к плоду и может приводить к развитию папилломатоза гортани у ребенка, также возможно поражение клеток трофобласта, что приводит к спонтанным абортam [6, 7].

Основными методами лечения ВПЧ-инфекции являются различные деструктивные методы. При локальной деструкции очагов происходит удаление поверхностного слоя эпидермиса, клетки базального слоя не затрагиваются. В окружающих тканях остается резервуар ВПЧ в неактивном состоянии или недиагностированной субклинической форме, который может быть причиной рецидивов болезни у 70% больных в первые 3 мес после лечения [8]. Изученные в настоящее время иммунопатогенетические особенности персистирующей ПВИ убедительно указывают на нарушения клеточного иммунного ответа у данной категории больных, в связи с этим назначение препаратов с иммуномодулирующим действием в комплексной терапии ВПЧ является патогенетически обоснованным и может способствовать снижению частоты рецидивов до 9–13% [8].

Биологические свойства ВПЧ

ВПЧ принадлежат к роду А семейства *Papovaviridae*. Геном представлен кольцевидной замкнутой двухцепочечной ДНК. На сегодняшний день идентифицировано более 300 новых папилломавирусов, еще не вошедших в таксономию [9]. Идентифицировано и введено в таксономию более 140 различных его типов, 75 из них молекулярно клонированы и полностью секвенированы [9]. Более 60 типов ВПЧ поражают аногенитальную область [10]. На основании способности ВПЧ индуцировать неопластические процессы их принято подразделять на разновидности высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82-го типа) и низкого риска (6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 70, 72, 81 и 89-го типа). ВПЧ 26 и 66-го типа рассматриваются как возможно высокого риска.

В последние годы предприняты попытки построения классификации на базе полногеномных сиквенсов с учетом структуры 6 генов: E6, E7, E1, E2, L2 и L1. Согласно этим данным выделяют 3 филогенетические группы:

- 1) низкого онкогенного риска 1 (a1, a8, a10 и a13);
- 2) низкого онкогенного риска 2 (a2, a3, a4 и a15);
- 3) высокого онкогенного риска (a5, a6, a7, a9 и a11).

Высокоонкогенные типы ВПЧ ассоциированы, в первую очередь, с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями аногенитальной области: шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия – cervical intraepithelial neoplasia – CIN), вульвы (интраэпителиальная неоплазия вульвы), влагиалища (вагинальная интраэпителиальная неоплазия), ануса (анальная интраэпителиальная неоплазия) – и злокачественными опухолями.

В исследовании, проведенном в ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова», изучены распространенность и роль разных типов ВПЧ в развитии CIN и рака шейки матки. Часто встречающимися типами ВПЧ были 16 (37,3%), 58 (15,7%), 31

(13,8%), 52 (11%), 33 (9,9%), 44-й (9,1%). Комплексный анализ результатов исследования продемонстрировал существенную роль ВПЧ 52 и 58-го типа в развитии CIN разной степени тяжести [11].

Вирус заражает самый нижний глубокий слой кожи или слизистой оболочки, происходит усиленное размножение клеток этого слоя, что и приводит к образованию разрастаний. Сам вирус в глубоких слоях не размножается, его интенсивное размножение происходит в поверхностных слоях – в чешуйчатых клетках, которые по мере отщеснения к поверхности перестают делиться и становятся более пригодными для размножения вируса [12].

Репликация вируса происходит в ядре клетки. При дифференцировке эпителиальных клеток происходят репликация ДНК и экспрессия ранних белков и вируса. Зрелая вирусная частица образуется в ядре только на последней стадии дифференцировки эпителиальной клетки. ВПЧ способен существовать как в свободной эписомальной, так и в интегрированной форме. При включении вирусной ДНК в ядерный материал клетки хозяина говорят об интеграции. Установлено, что только интегрированная форма ВПЧ способна к злокачественной трансформации [9].

Инфекция передается преимущественно половым путем, при медицинских манипуляциях, вертикальным путем, а также при прохождении новорожденного через инфицированные родовые пути матери. Инкубационный период составляет 1–6 мес, максимальное содержание вируса в пораженных тканях обнаружено на 6-й месяц.

Считают, что в 50% случаев ПВИ вирус выводится из организма женщины в течение 1 года, а в 85% случаев – в течение 4 лет [13].

Клинико-патогенетические особенности

Спектр клинических проявлений ВПЧ-инфекции варьирует от субклинических признаков до рака. В настоящее время описано несколько вариантов течения болезни [9]:

1. Латентное течение определяется как персистенция папилломавируса в базальном слое эпителия. При этом вирус находится в эписомальной форме и не приводит к патологическим изменениям в клетках. Латентное течение инфекции характеризуется отсутствием клинических проявлений, кольпоскопической, цитологической и гистологической нормой. Наличие ВПЧ-инфекции определяется ДНК-методами (полимеразная цепная реакция – ПЦР).

2. Продуктивная инфекция предусматривает клинические проявления инфекции (папилломы, бородавки, кондиломы). При этом вирус, существующий в эписомальной форме, копируется в инфицированных клетках. Одновременно происходит усиленное размножение клеток базального слоя эпителия, что ведет к прогрессированию инфекции и появлению вегетаций. Клинически продуктивная инфекция определяется как бородавки или папилломы. Вирус выявляется методом ПЦР. При гистологическом исследовании определяются явления гиперкератоза.

3. Дисплазия (неоплазия) развивается при интеграции ДНК вируса в геном клетки. При неоплазии происходят изменения в структуре эпителиальных клеток (койлоцитоз). Койлоцитоз развивается в поверхностных слоях эпителия. Ядро клетки становится неправильной формы и приобретает гиперхромную окраску. При цитологическом исследовании в цитоплазме появляются вакуоли. ВПЧ-инфекция подтверждается при гистологическом обследовании и кольпоскопии.

4. В случае карциномы (инвазивной опухоли) вирус в клетке существует в интегрированной форме. При этом выявляются измененные, «атипичные» клетки, свидетельствующие о злокачественности процесса. Выявляется при кольпоскопическом и гистологическом исследовании.

При том, что тот или иной тип ВПЧ присутствует у 40–80% обследованных, клинические выраженные поражения бывают у 1–3%, субклиническое течение – у 13–34%. В остальных случаях имеет место латентная инфекция. Наибольшее число всех форм ПВИ констатируется у лиц 18–30-летнего возраста [12].

Методы диагностики

В диагностике ВПЧ-ассоциированных заболеваний применяют разные методы:

- клинико-визуальный;
- вульво-, вагино- и кольпоскопический;
- цитологический;
- гистологический;
- иммуноцитохимические – для обнаружения капсидного антигена ВПЧ и др.

Существуют 3 основных категории лабораторных методов определения ДНК ВПЧ:

1. Неамплификационные (дот-блот, саузерн-блот-гибридизация, гибридизация in situ на фильтре и в ткани).
2. Амплификационные (ПЦР, лигазная цепная реакция).
3. Сигнальные амплификационные (система гибридной ловушки Digene Hybrid Capture System II) [9].

Изменение иммунного статуса

С учетом тропности ВПЧ к многослойному плоскому эпителию важное значение имеет система местной защиты. Кожные покровы и слизистые являются механическим и функциональным барьером. В системе местной защиты принято выделять гуморальные факторы (интерфероны – ИФН, интерлейкины, лизоцим, иммуноглобулины) и клеточные факторы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты). В защите от ПВИ важная роль принадлежит мононуклеарным клеткам и клеткам Лангерганса. По имеющимся данным, эффективность их антигенпрезентирующей функции определяется уровнем экспрессии молекул адгезии и типом антигенов главного комплекса гистосовместимости, которые участвуют в презентации вирусных антигенов Т-лимфоцитами [9].

ВПЧ-инфекция затрагивает многие компоненты иммунитета на системном и локальном уровне. Основную роль в регуляции иммунного ответа играют цитокины, представляющие собой большую группу факторов межмолекулярного взаимодействия. В группу входят ИФН, интерлейкины, ростовые факторы. Синтезировать цитокины способны различные клетки. Наиболее существенную роль в противовирусной защите играют клетки, которые находятся в прямом контакте с вирусом. Ряд исследователей отмечают изменения уровня локальной продукции цитокинов противовоспалительного (интерлейкин-10) и провоспалительного (фактор некроза опухоли) ряда у пациенток с ВПЧ-инфекцией по сравнению с нормой [9].

В многочисленных исследованиях установлено, что система ИФН обеспечивает неспецифическую противовирусную защиту организма. Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что ВПЧ-инфекция развивается на фоне изменений в системе ИФН. Так, установлено, что продукция ИФН-γ и ИФН-β у больных с ВПЧ-инфекцией значительно снижена, а общего сывороточного ИФН – повышена [9].

Принципы терапии

Лечение ВПЧ-инфекции остается довольно трудной задачей, несмотря на значительный арсенал средств и методов терапии. В связи с дисбалансом иммунной системы в схемы лечения ВПЧ-инфекции необходимо включать иммунокорректирующие препараты, применение которых позволяет существенно снизить частоту рецидивов [14].

В связи с этим целесообразно придерживаться следующей тактики ведения пациентов с ВПЧ-инфекцией:

- 1) разрушение папилломатозных очагов: физические методы (криодеструкция, лазеротерапия, диатермокоагуляция, электрохирургическое иссечение), химические методы (Солкодерм, Солковагин);
- 2) стимуляция противовирусного иммунитета;
- 3) устранение факторов, способствующих рецидивам болезни, к которым относятся:
 - курение и злоупотребление алкоголем;
 - частая смена половых партнеров;
 - наличие заболеваний, передаваемых половым путем;
 - наличие гинекологических заболеваний;

- гормональные нарушения и изменения, вызванные беременностью или ее прерыванием;
- использование внутриматочной спирали.

Большое значение в предотвращении рецидива и процесса канцерогенеза имеет воздействие на субклинические и латентные формы ВПЧ. В этой связи определенным интерес представляет инозин пранобекс – иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью, представляющий собой комплекс инозина с димепранолом и ацедобеном.

Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, пранобекс повышает его доступность для лимфоцитов [14]. Инозин пранобекс сочетает свойства универсального иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов (гриппа А и В, парагриппа, риновирусов и аденовирусов, вирусов простого герпеса, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза, ВПЧ).

Инозин пранобекс, связываясь с рибосомами зараженной вирусом клетки, вызывает изменения их конфигурации. Клеточная РНК получает преимущества перед вирусной РНК в конкуренции за места связывания на рибосомах. Вирусная РНК транслируется неправильно, или образуется нетранслируемая вирусная РНК. В итоге подавляется репликация вируса, а сниженная скорость транскрипции РНК лимфоцитов повышается. Иммуномодулирующий эффект при использовании инозина пранобекса проявляется активацией системы комплемента, синтеза эндогенного ИФН- α и усилением гуморального иммунного ответа (повышает синтез антител). При наличии вторичного клеточного иммунодефицита проявляется тимозиноподобное действие препарата: усиление дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотношения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза интерлейкина-2, активация естественных киллеров и фагоцитоза. Доказана высокая безопасность инозина пранобекса. Он не обладает антигенностью, не вызывает гиперстимуляцию иммунитета и обеспечивает физиологичный иммунный ответ. Препарат нетоксичен, хорошо переносится даже при длительных курсах терапии. Совместим с антибиотиками, ИФН и другими лекарственными препаратами. Инозин пранобекс можно назначать без каких-либо специальных иммунологических исследований, включать в схему лечения, основываясь на клинической симптоматике, и применять у пациентов всех возрастных групп (у детей с 3 лет).

Препарат противопоказан при подагре, мочекаменной болезни, аритмии, гиперчувствительности, у детей до 2 лет; во время беременности и кормления грудью (безопасность не установлена). При ВПЧ-инфекции дозу выбирают индивидуально в зависимости от характера и тяжести заболевания. Чтобы добиться противовирусного эффекта, у взрослых препарат применяют в дозе 1 г 3 раза в день, а у детей старше 3 лет – по 50–100 мг/кг в течение 5–10 дней. Иммуномодулирующая доза составляет 500 мг 2 раза в сутки у взрослых и 20–50 мг/кг у детей старше 3 лет, длительность лечения – 10–14 дней (при необходимости до 6 мес).

Безопасность и эффективность инозина пранобекса была подтверждена рядом исследований. При ВПЧ-инфекции аногенитальной области у пациентов, получавших этот препарат, наблюдали более быстрое разрешение элементов ВПЧ-инфекции и достоверное увеличение показателей неспецифической резистентности организма (числа CD4+ Т-клеток, NK-клеток, уровня трансферрина и эндогенного ИФН). После завершения лечения достоверно реже выявляли ВПЧ методом ПЦР (14 и 55% в группе сравнения соответственно; $p < 0,05$). Применение инозина пранобекса позволило достоверно снизить частоту рецидивирования ВПЧ-инфекции с 48 до 14% в течение 6 мес после курса терапии [14]. По данным П.С.Русакевич и соавт., назначение инозина пранобекса сопровождалось нормализацией иммунологических показателей в 90,4 \pm 3,1% случаев. Суммарная эффективность этапной терапии с использованием инозина пранобекса в качестве иммуномодулятора при ВПЧ-инфекции шейки матки составила 83,8 \pm 3,4% [15].

М.Ю.Елисеева и О.А.Мынбаев провели метаанализ эффективности и безопасности инозина пранобекса у 5367 пациентов с ВПЧ-ассоциированными патологическими поражениями кожи и слизистых оболочек [16]. Эффективность плацебо составила 29,3% (95% доверительный интервал – ДИ 27,0–85,6), а традиционных методов лечения – 59,9% (95% ДИ 45,8–74,0). Эффективность инозина пранобекса оценивали в зависимости от режима его применения. Монаотерапия была эффективной в 64,9% случаев (95% ДИ 43,5–86,4), а комбинированная терапия – у 87,4% (95% ДИ 83,7–91,1) больных. Клинические результаты применения этого препарата в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» у больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки продемонстрировали его высокую активность в отношении ВПЧ. Применение этого препарата до проведения оперативного вмешательства (1000 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней) сопровождалось значительным снижением активности вирусов ВПЧ 16 и 18-го типов, определяемых при ПЦР-диагностике. Уже после 1-го курса лечения тест на вирус был отрицательным у 77,8% больных, 20% больных потребовалось 2 курса лечения с 10-дневным интервалом, и у 2% пациентов в связи с обнаружением ВПЧ после 2 курсов лечения был проведен 3-й курс. Больные хорошо переносили препарат, резистентности к нему выявлено не было. Только у 1,7% больных во время 2-го курса лечения отмечена аллергическая реакция в виде сыпи, которая купировалась в течение 3 дней при отмене препарата и назначении антигистаминных средств. Других побочных эффектов отмечено не было [17].

Заключение

ПВИ вследствие ее широкой распространенности, наличия онкогенного потенциала и отсутствия надежных методов лечения на сегодняшний день является актуальной проблемой в клинической практике. Терапевтическая стратегия при этом заболевании должна быть направлена не только на удаление локальных очагов инфекции, но и на воздействие на субклинические и латентные формы ВПЧ-инфекции. При этом большое значение в предотвращении рецидива и процесса канцерогенеза имеет элиминация ВПЧ. Поэтому в терапевтический комплекс необходимо включать препараты с противовирусным и иммуномодулирующим действием. Инозин пранобекс является одним из наиболее изученных и эффективных иммунных препаратов с противовирусным действием. Более 35 лет его с успехом применяют в широкой клинической практике для лечения ПВИ и других вирусассоциированных заболеваний кожи и слизистых оболочек. Хорошая переносимость препарата, минимум побочных эффектов, возможность применять его в индивидуальной дозировке и в комбинации с другими методами лечения позволяют использовать его у широкого круга пациентов разных возрастных групп.

Литература/References

1. *Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions (Review) 50. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd., 2014.*
2. *Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006; 24: S3/11*
3. *Schiffman M, Wentzensen N. From Human papillomavirus to cervical cancer. Obstet Gynecol 2010; 116 (1): 177–85.*
4. *De Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol 2010; 11: 1048.*
5. *Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. Vaccine 2008; 26 (Suppl. 10): K1–16.*
6. *Клиническая патология беременности и новорожденного. Под ред. М.Н.Кочи, Г.Л.Гилберта, Дж.Б.Брауна (пер. с англ.). М.: Медицина, 1996. / Klinicheskaia patologiiia beremennosti i novorozhdenno. Pod red. M.N.Kochi, G.L.Gilberta, Dzh.B.Brauna (per. s angl.). M.: Meditsina, 1996. [in Russian]*
7. *Левитская С.К., Елисеева Г.Ф. Некоторые аспекты внутриутробного инфицирования новорожденного. Акушерство и гинекология. 1991; 11: 5–7. / Leviiskaia S.K., Eliseeva G.F. Nekotorye aspekty vnutriutrobnogo infitsirovaniia novorozhdenno. Akusherstvo i ginekologiya. 1991; 11: 5–7.*

- rye aspekty vnutritrobnogo infitsirovaniia novorozhdenного. Akusberstvo i ginekologiya. 1991; 11: 5–7. [in Russian]
8. Исаков ВА, Ермоленко ДК, Ермоленко ЕИ. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. В кн.: Инфекции, передаваемые половым путем. Под ред. В.А.Аковбяна, В.И.Прохоренкова, Е.В.Соколовского. М.: Медиа Сфера, 2007; с. 448–513. / Isakov VA, Ermolenko D.K., Ermolenko E.I. Gerpsevirusnye i papillomavirusnye infektsii. V kn.: Infektsii, peredavaemye polovym putem. Pod red. V.A.Akovbiana, V.I.Prokhorenkova, E.V.Sokolovskogo. M.: Media Sfera, 2007; s. 448–513. [in Russian]
 9. Фоляк ЕВ, Соколова ТМ, Макаров КЮ. и др. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщины (эпидемиология, клинико-патогенетические особенности, методы диагностики, лечение, профилактика). Информационно-методическое пособие. Новосибирск: Вектор-Бест, 2010. / Foliak E.V., Sokolova T.M., Makarov K.Yu. i dr. Papillomavirusnaia infektsiia urogenital'nogo trakta zhenzhin (epidemiologiya, kliniko-patogeneticheskie osobennosti, metody diagnostiki, lechenie, profilaktika). Informatsionno-metodicheskoe posobie. Novosibirsk: Vektor-Best, 2010. [in Russian]
 10. Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K. Human papillomavirus: genetic basis of carcinogenicity. Public Health Genomics 2009; 12 (5–6): 281–90.
 11. Прилепская ВН, Назарова НМ, Суламанидзе ЛА. и др. Заболевания аногенитальной области, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией. Гинекология. 2015; 1: 4–7. / Prilepskaya V.N., Nazarova N.M., Sulamanidze L.A. Anogenital diseases associated with HPV infection. Gynecology. 2015; 1: 4–7. [in Russian]
 12. Башмакова МА, Савичева АМ. Папилломавирусная инфекция. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. / Bashmakova M.A., Savicheva A.M. Papillomavirusnaia infektsiia. M.: Meditsinskaya kniga; N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2002. [in Russian]
 13. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М.: Триада-Х, 2003. / Kozlova V.I., Pukhner A.F. Virusnye, kblamidiinye i mikoplazmennye zabollevaniia genitalii. M.: Triada-Kh, 2003. [in Russian]
 14. Исаков ВА, Исаков ДВ. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции). Клини. фармакология и фармакотерапия. 2014; 23 (1): 7–13. / Isakov VA, Isakov D.V. Patogenez i lechenie sotsial'no znachimykh virusnykh urogenital'nykh infektsii (gerpеса i papillomavirusnoi infektsii). Klin. farmakologiya i farmakoterapiia. 2014; 23 (1): 7–13. [in Russian]
 15. Русакевич П.С., Шмак КИ, Гришанович Р.В. Вирусные изменения шейки матки, ассоциированные с доброкачественными и предраковыми поражениями: новые возможности лечения и профилактики. Мед. новости. 2010; 3: 1–7. / Rusakevich P.S., Shmak K.I., Grishanovich R.V. Virusnye izmeneniia sbeiki matki, assotsiirovannye s dobrokachestvennyimi i predrakovymi porazheniyami: novie vozmozhnosti lechenia i profilaktiki. Med. novosti. 2010; 3: 1–7. [in Russian]
 16. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Роль вспомогательной иммунотерапии в решении проблем ВПЧ-ассоциированных патологических поражений кожи и слизистых оболочек. Акушерство и гинекология. 2011; 4: 104–11. / Eliseeva M.Yu., Mynbaev O.A. Rol' vspomogatel'noi immunoterapii v reshenii problem VPCb-assotsiirovannykh patologicheskikh porazhenii kozbi i slizistykh obolochek. Akusberstvo i ginekologiya. 2011; 4: 104–11. [in Russian]
 17. Кедрова АГ, Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. Гинекология. 2005; 7 (3): 170–3. / Kedrova A.G., Podistov Yu.I., Kuznetsov V.V. i dr. Rol' protivovirusnoi terapii v kompleksnom lechenii bol'nykh epitelial'nymi displaziyami i preinvazivnym rakom sbeiki matki. Gynecology. 2005; 7 (3): 170–3. [in Russian]

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева».

За дополнительной информацией обращаться:
 ООО «Тева» Россия, 115054, город Москва, улица Валовая, дом 35
 Тел. +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru
 ISPR-RU-00026-DOK-21082017

Сведения об авторах

Осипова Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИЛ репродукции и здоровья женщины, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ СЗФМИЦ

E-mail: naosipova@mail.ru

Кустаров Виталий Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ СЗФМИЦ

Хаджиева Эллерица Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ СЗФМИЦ