

Особенности клиники и терапии ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваний аногенитальной локализации

М.В. Каиль-Горячкина[✉], Т.А. Белоусова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]ultra1147@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Статья посвящена одному из наиболее частых проявлений папилломавирусной инфекции – остроконечным кондиломам/аногенитальным бородавкам.

Цель. Представить современные сведения о биологии вируса папилломы человека (ВПЧ), путях заражения, эпидемиологии, патогенезе ВПЧ-ассоциированных заболеваний аногенитальной локализации; подробно описать клинические формы аногенитальных бородавок; обсудить современные методы лечения кондилом, включающие деструктивные (физические, химические), хирургические, иммунологические и комбинированные; привести доказательства эффективности применения иммуномодулятора инозина пранобекса с противовирусной активностью при остроконечных кондиломах различной локализации; представить результаты зарубежных и отечественных исследований.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 2–15 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Заключение. Применение инозина пранобекса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях в комбинации с деструктивными методами лечения способствует более активному разрешению патологического процесса, уменьшает число рецидивов и препятствует канцерогенезу благодаря высокой элиминации ВПЧ из очагов поражения. Хорошая переносимость препарата, возможность использования его в комбинации с другими методами лечения позволяют применять его в лечении ВПЧ у широкого круга пациентов.

Ключевые слова: ВПЧ-инфекция, остроконечные кондиломы, деструктивные методы лечения, иммунокорректирующая терапия.

Для цитирования: Каиль-Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Особенности клиники и терапии ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваний аногенитальной локализации. Гинекология. 2019; 21 (2): 49–54. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190243

Review

Features of clinical manifestations and therapy of human papillomavirus-associated diseases of anogenital localization

Maria V. Kail-Goryachkina[✉], Tatiana A. Belousova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]ultra1147@mail.ru

Abstract

Relevance. The article deals with one of the most common manifestations of human papillomavirus infection – condylomata acuminata/anogenital warts.

Aim. To provide current information on human papillomavirus (HPV), its transmission pathways, epidemiology and pathogenesis of HPV-associated diseases of anogenital localization; to describe in detail clinical forms of anogenital warts; to discuss modern methods of anogenital warts treatment, including destructive (physical, chemical), surgical, immunological and combined ones; to show evidence of effectiveness for the use of inosine pranobex, an immunomodulator with antiviral activity, at genital warts of different localization; to present foreign and domestic studies data.

Materials and methods. To write this review a search for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) for the last 2–15 years was conducted. The review includes articles from peer-reviewed literature.

Conclusion. The use of inosine pranobex in combination with destructive methods for a treatment of HPV-associated diseases contributes to more active resolution of the pathological process, reduces a rate of relapses and prevents carcinogenesis due to effective elimination of HPV from lesions. The drug has a good tolerability, minimal side effects, could be used in individual dose and in combinations with other treatment methods that allows to use inosine pranobex for HPV treatment in a wide range of patients.

Key words: HPV infection, genital warts, destructive treatment methods, immunocorrective therapy.

For citation: Kail-Goriachkina M.V., Belousova T.A. Features of clinical manifestations and therapy of human papillomavirus-associated diseases of anogenital localization. Gynecology. 2019; 21 (2): 49–54. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190243

Актуальность

Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), относятся к наиболее распространенным инфекциям кожи и слизистых оболочек, передаваемым половым путем, и включают в себя остроконечные кондиломы (ОК), цервикальные неоплазии, рак шейки матки и ануса, рак полового члена, рак гортани и рак ротовой полости, респираторный папилломатоз и др.

Известно, что на сегодняшний день ВПЧ инфицированы около 660 млн человек по всему миру. По данным отечественных и зарубежных исследований, инфекция, вызванная ВПЧ, хотя бы раз в жизни проявлялась у 50% сексуально активных мужчин и 80% сексуально активных женщин. При этом расходы на лечение таких больных высоки. Согласно статистическим данным, в США в первые 2 года после выявления заболевания непосредственные затраты на таких

больных составляют 6737 дол. США. Вследствие высокой контагиозности инфекции заражение может произойти даже при однократном половом контакте. Известно, что более 1/2 женщин и мужчин приобретают эту инфекцию в течение первых 2–3 лет сексуально активной жизни. Риск заражения значительно возрастает при наличии многочисленных половых партнеров и раннем начале половой жизни. К кофакторам, повышающим риск развития клинических проявлений инфекции ВПЧ, относят злоупотребление алкоголем, курение, иммунодефициты, инфицирование вирусом простого герпеса и другими инфекциями, передаваемыми половым путем. Инфицированность ВПЧ превалирует в группе молодых женщин 15–25 лет, уменьшаясь с возрастом. Так, в возрасте 20–25 лет папилломавирусная инфекция (ПВИ) встречается у 20–46% девушек, а среди женщин старше 30 лет – у 2–6%. Среди подростков

через 2–3 года после начала половой жизни распространенность ВПЧ может достигать 50–80%, при этом инфекция в большинстве случаев имеет транзиторное течение, не приводит к патологическим изменениям и успешно элиминируется из организма [1–5].

По данным отечественных исследований, разные формы ПВИ гениталий встречаются у 44,3% пациенток, обращающихся в гинекологические учреждения по разным причинам, причем у большинства выделяются типы высокого онкогенного риска (превалирует 16-й тип ВПЧ). Согласно статистическому анализу Международного агентства по исследованию рака, в 2012 г. в мире 570 тыс. случаев рака у женщин и 60 тыс. у мужчин связаны с ВПЧ, что соответствует 8,6 и 0,8% от всех случаев рака в мире, причем в России число заболевших раком шейки матки прогрессивно увеличивается каждые 10 лет [4, 6–8].

Структура вируса

ВПЧ относится к безоболочечным, икосаэдрическим по форме вирусам, содержащим двухцепочечную ДНК. Геном всех типов ВПЧ состоит из восьми открытых рамок считывания (ORF), в которых выделяются 3 функциональные части: ранний (E, от англ. early) участок, который кодирует белки E1–E7, необходимые для репликации вируса; поздний (L, от англ. late) участок, кодирующий структурные белки L1–L2, участвующие в сборке вирусных частиц и формировании капсомеров; и длинный регулирующий участок (LCR, long control region), содержащий цис-регуляторные элементы, необходимые для репликации и транскрипции вирусной ДНК [9–11].

ВПЧ обладает видовой и тканевой специфичностью и является строго эпителиотропным, так как вначале он поражает базальный слой эпителия кожи и слизистых оболочек гениталий и других органов (гортань, ротовая полость, глаза и др.) и его жизненный цикл связан с дифференциацией эпителиальных клеток. Кератиноцит является клеткой-хозяином для ВПЧ, именно в нем происходит размножение вируса. Репликация ДНК ВПЧ происходит только в клетках базального слоя, в клетках других слоев эпидермиса вирусные частицы лишь персистируют. В зараженной клетке вирус может существовать в двух формах: эписомальной (вне хромосомы клетки), которая считается доброкачественной формой, и интросомальной (встраивающейся в геном клетки), которую определяют как злокачественную форму существования вируса [2, 10, 12].

При заражении ВПЧ в клетках эпидермиса нарушается нормальный процесс дифференцировки клеток. Наиболее активно это процесс осуществляется в шиповатом слое, где отмечается клональная экспансия инфицированных ВПЧ клеток базального слоя, прошедших первичную стадию дифференцировки с их трансформацией и последующей иммортализацией. Этот процесс контролируется генами ВПЧ, кодирующими ранние белки E6 и E7, которые являются онкогенами. E6 и E7 инактивируют белки-супрессоры опухолевого роста p53 и pRb, тем самым нарушая нормальный жизненный цикл клетки, и предотвращают апоптоз, что в дальнейшем приводит к неоплазии. На стадии активной репродукции вируса экспрессия генов E6 и E7 регулируется продуктом гена E2, являющимся репрессором транскрипции этих генов. Именно поэтому, пока вирус находится в эписомальном состоянии, наблюдаются доброкачественные процессы разрастания инфицированных тканей. Прочность образовавшихся связей, а также степень подавления супрессорных белков определяют выраженность дальнейшей трансформации клетки. Кроме того, было установлено, что там, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, отмечен высокий уровень агрессивного метаболита эстрадиола – 16 α -гидроксистерона, который способен образовывать прочные связи с эстрогеновыми рецепторами. Этот комплекс является мощнейшим активатором генов E6 и E7, ответственных за синтез онкобелков E6 и E7, что ведет к развитию опухолевого роста [10–13].

Морфологически наблюдаются деформация слоев эпидермиса и общее утолщение кожи и слизистой. В стадии

развитой инфекции клетки шиповатого слоя при переходе в зернистый оказываются наиболее активными в синтезе вирусной ДНК. Эта фаза жизненного цикла ВПЧ характеризует второй этап экспансии вирусной инфекции внутри эпидермиса. Экспрессия поздних генов L1 и L2 наступает на конечной стадии дифференцировки в роговом слое, где наблюдаются активная сборка зрелых вирусных частиц и их выделение из клеток на поверхности кожи. Участки кожи и слизистых, на поверхности которых происходят активное выделение и почкование вируса, представляют наибольшую опасность для контактного заражения [10, 14].

Типы ВПЧ

На текущий момент описано более 200 типов ВПЧ. Типы ВПЧ разделены на 5 родов: *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gamma papillomavirus*, *Mupapillomavirus* и *Nupapillomavirus*. Большинство изученных типов ВПЧ из родов β и γ вызывают у лиц без нарушений в иммунной системе лишь бессимптомный инфекционный процесс и обнаруживаются в соскобах кожи и смывах со слизистых. Представителей рода Alpha, инфицирующих главным образом слизистые оболочки аногенитального тракта, а также полости рта, глотки и гортани, разделяют по степени канцерогенного потенциала на три группы: ВПЧ типа высокого онкогенного риска (ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82), возможно высокого риска (ВПЧ 26, 53 и 66) и низкого риска (ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 и 89) [4, 15].

Типы ВПЧ высокого риска, особенно 16, 18, 31 и 45, ассоциируются с дисплазией шейки матки и раком шейки матки, заднего прохода, вульвы и полового члена. Типы ВПЧ низкого риска, прежде всего 6 и 11, вызывают ОК. Пациенты с ОК могут быть одновременно инфицированы несколькими типами вирусов. Установление типов ВПЧ помогает определить риск малигнизации [16].

Пути заражения

Сексуальные контакты – основной путь заражения ВПЧ. Аутоинокуляция, контактно-бытовой путь передачи инфекции также имеют значение, хотя и в меньшей степени. Заражению способствуют микротравмы кожи и слизистых. Возможен вертикальный способ заражения, т.е. вирус может передаться новорожденному во время прохождения половых путей и послужить причиной развития рецидивирующего респираторного папилломатоза. У женщин дополнительным фактором, способствующим заражению ПВИ, является гормональный дисбаланс, как только в организме происходит гормональный сбой – ВПЧ получает свой шанс. Давно замечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы главным образом в эстрогеночувствительных зонах [10, 12, 16, 17].

Клиническая картина

Клиническая манифестация ВПЧ часто сопровождается появлением ОК. Это довольно разное заболевание: приблизительно у 65% лиц, имеющих инфицированного полового партнера, в течение непродолжительного периода времени (от 3 нед до 8 мес) также возникают ОК. У абсолютного большинства пациентов (90%) обнаруживается ВПЧ 6 и 11-го типов. От 20 до 50% мужчин и женщин с генитальными бородавками помимо ВПЧ 6/11 также имеют коинфекцию в виде ВПЧ типов высокого онкогенного риска [4, 18].

Инкубационный период для аногенитальных бородавок обычно варьирует от 1 до 3 мес, но нередко бывает более продолжительным. Течение заболевания зависит от состояния иммунной системы. Возможны следующие варианты: постепенный рост ОК (как размеров, так и количества); отсутствие изменений (в течение длительного времени); самостоятельное разрешение патологического процесса [10, 19].

ОК возникают, как правило, на коже и слизистых оболочках половых органов или в анальной области в местах трения и травматизации при половом акте. У лиц, практикующих орально-генитальные контакты, кондиломы могут

возникнуть на губах, языке, небе. Чаще высыпания представлены сгруппированными от 5 до 15 узелковыми образованиями, иногда сливающимися в бляшки, реже они бывают единичными. Кондиломы могут быть плоской, конической или напоминающей цветную капусту формы. Цвет образований варьирует от беловато-телесного до розовато-синюшного, реже красновато-коричневого. Аногенитальные бородавки могут сопровождаться зудом, болью, неприятным запахом и гнойным отделяемым. Однако в большинстве случаев они бессимптомны. Слияние в крупные бляшки происходит при иммуносупрессии, соматических заболеваниях, метаболических нарушениях, интоксикациях. У некоторых больных с выраженными нарушениями клеточного иммунитета (ВИЧ-инфекция, на фоне иммуносупрессивной терапии) при беременности развиваются очень крупные генитальные бородавки – гигантская кондилома Бушке–Левенштейна, которая без лечения трансформируется в плоскоклеточный рак кожи [2, 20, 21].

Клинически выделяют 4 типа ОК:

- Типичные. Обычно поражают влажные участки слизистых и кожи, такие как преддверие влагалища, задний проход, внутренний листок крайней плоти. Высыпания нередко напоминают цветную капусту.
- Гиперкератотические. При этом типе поверхность кондилом покрыта роговыми наслоениями. Чаще всего они располагаются на участках кожи с ороговевающим эпителием (наружный листок крайней плоти, тело полового члена, мошонка, большие половые губы).
- Папулезные. Их отличие от гиперкератотических состоит в том, что они лишены роговых наслоений и имеют гладкую поверхность.
- Плоские. Проявляются в виде пятен, которые почти не возвышаются над поверхностью кожи. Их сложно заметить невооруженным глазом. У 25% женщин этот тип кондилом локализуется на шейке матки и во влагалище. В подавляющем большинстве случаев они являются проявлением цервикальной или вагинальной интраэпителиальной неоплазии, впоследствии трансформирующихся в рак шейки матки [10, 21].

Принципы диагностики

Диагностика ОК помимо клинического осмотра включает лабораторные методы исследования: цитологические, гистологические, а также получившие в последнее время широкое распространение молекулярно-генетические, позволяющие идентифицировать генотип ВПЧ. Применение раствора уксусной кислоты может выявить участки субклинической ВПЧ-инфекции, но этот метод неспецифичен [2, 10, 19].

Методы терапии

Выбор метода лечения зависит от локализации, размера, количества и типа кондилом, длительности течения патологического процесса, опыта предыдущей терапии (если он был), сопутствующей патологии, иммунного статуса пациента.

В настоящее время существуют следующие методы лечения ОК:

- Электрохирургические методы, крио- и лазеродеструкция.
- Деструктивные химические воздействия: прижигание крепкими неорганическими кислотами (азотной, трихлоруксусной, Солкодермом).
- Цитотоксические препараты: подофиллин, подофиллотоксин, 5-фторурацил.
- Иммуномодуляторы местного применения (имихимод, препараты α -интерферона) [10, 21, 22].

Однако высокого терапевтического эффекта не гарантирует ни один из них, потому что не происходит эрадикации ВПЧ ни при одной из перечисленных лечебных методик. Средняя частота рецидивирования достигает 25–30% в течение 3 мес после лечения, а общая эффективность этих методов составляет от 30 до 70%. Для повышения эффективности терапии в лечебный комплекс необходимо вклю-

чить противовирусные препараты и иммуномодуляторы для стимуляции иммунного ответа пациента [23, 24].

Среди иммуномодуляторов, широко применяющихся в настоящее время, особый интерес представляет Изопринозин. Препарат, согласно данным литературы, рассматривается как один из эффективных синтетических иммуномодуляторов [11, 25–32]. Препарат был открыт в 1969 г. в США и позже запатентован в 62 странах. Активным веществом препарата служит инозин пранобекс. Химический состав препарата включает инозин и диметиламино-2-пропанол р-ацетиламино-бензоата, которые находятся в соотношении 1:3. Иммуномодулирующее действие Изопринозина обусловлено в первую очередь влиянием на функции Т-лимфоцитов. Высокие показатели эффективности комплекса определяются присутствием инозина, второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов. Иммуномодулирующее действие Изопринозина заключается в усилении пролиферации и стимулировании активности цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Он повышает продукцию иммуноглобулина G, γ -интерферона, интерлейкинов (ИЛ)-1 и ИЛ-2, снижает образование провоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10, потенцирует хемотаксис [11, 25].

Иммуномодулирующие потенции инозина пранобекса более активно проявляются в стимулировании клеточного, чем гуморального иммунитета. Опытным путем было показано, что его действие в большей степени проявляется при иммуносупрессии по сравнению со здоровым организмом. Изопринозин способствует восстановлению и усилению деятельности клеток иммунной системы, тем самым повышает способность организма противостоять инфекциям. Препарат отличается от других иммуномодуляторов тем, что не только обладает иммуномодулирующим действием, но и имеет неспецифическую противовирусную активность (подтверждено *in vivo* и *in vitro*) [34]. Противовирусное действие Изопринозина заключается в подавлении репликации РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Основными показаниями к применению препарата в дерматовенерологии служат вирусные дерматозы: ПВИ, простой герпес, опоясывающий лишай. Противопоказаниями являются: повышенная чувствительность к компонентам препарата, аритмии, подагра, хроническая почечная недостаточность и детский возраст до 3 лет (масса тела до 15–20 кг) [25]. Во время приема Изопринозина нельзя применять иммунодепрессанты и аналогичные препараты, а также лекарственные препараты, обладающие нефротоксичным действием. В Европейском руководстве по лечению дерматологических болезней Изопринозин входит в список препаратов для терапии ОК и бородавок [22]. Он также присутствует в Федеральных клинических рекомендациях по дерматовенерологии 2015 г. [11, 26, 33].

При ПВИ взрослым препарат назначают по 2 таблетки 3 раза в сутки, детям – по 1/2 таблетки на 5 кг массы тела в сутки в 3–4 приема в течение 14–28 дней в виде монотерапии. При рецидивирующих ОК взрослым препарат назначают по 2 таблетки 3 раза в сутки, детям – по 1/2 таблетки на 5 кг массы тела в сутки в 3–4 приема либо в качестве монотерапии или в комбинации с хирургическим лечением в течение 14–28 дней, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалами в 1 мес [25].

В ряде отечественных и зарубежных исследований доказана высокая клиническая эффективность Изопринозина при ВПЧ-инфекции [11, 27–32].

В одной из первых публикаций, посвященных Изопринозину, К. Mohanty и С. Scott отметили, что дополнение традиционных деструктивных методов лечения генитальных бородавок инозином пранобексом по 1 г 3 раза в день существенно повышает эффект излечения с 41 до 94%. При этом использование инозина пранобекса было успешным и при длительно персистирующих генитальных кондиломах. Сходные результаты получены в работе Г.Э. Баграмовой и соавт. При назначении Изопринозина в дополнение к де-

структивным методам терапии частота рецидивов составила 17,4%, а без препарата – практически в 3 раза больше – 43,4% [27, 28].

Проведенные рядом зарубежных и отечественных авторов исследования показали, что применение инозина пранобекса по 1000 мг 3 раза в день в течение 28 дней в комплексе с деструктивными методами у больных с ОК способствует более активному их разрешению и уменьшает частоту рецидивов. Это объясняется активным иммунокорригирующим и противовирусным действием препарата во всех зонах инвазии ВПЧ в коже и слизистых [29, 30].

В другом зарубежном исследовании применение препарата по аналогичной схеме в сочетании с деструкцией ОК привело к полному клиническому излечению у 36% пациентов и у 82% – к значительному улучшению (уменьшение количества и размеров кондилом). Переносимость препарата у пациентов была хорошая [31].

Имеются данные о высокой приверженности комбинированной терапии (радиоволновая терапия + Изопринозин) при заболеваниях шейки матки на фоне ВПЧ-инфекции у молодых девушек и подростков с отягощенным гинекологическим анамнезом (при наличии инфекций, передаваемых половым путем, кандидоза) и соматической патологией. Эффективность такой схемы лечения при этом достигала 96,8%. Серьезных побочных эффектов, требующих отмены препарата, выявлено не было [32].

Заключение

Таким образом, применение Изопринозина при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях в комбинации с деструктивными методами лечения способствует более активному разрешению патологического процесса, уменьшает число рецидивов и препятствует канцерогенезу благодаря высокой элиминации ВПЧ из очагов поражения. Хорошая переносимость препарата и использование его в комбинации с другими методами лечения позволяют применять его в лечении ВПЧ у широкого круга пациентов.

Литература/References

- Dahlstrom KR, Fu S, Chan W et al. Medical care costs associated with genital warts for commercially insured US patients. *Pharmacoeconomics* 2018; 36 (11): 1355–65.
- Белюсова Т.А., Горячкина М.В. Дерматозы генитальной локализации, обусловленные вирусом папилломы человека. *IDOCTOR*. 2015; 4–5 (33): 25–8.
[Belousova T.A., Goriachkina M.V. Dermatozy genital'noi lokalizatsii, obuslovlennyye virusom papillomy cheloveka. *IDOCTOR*. 2015; 4–5 (33): 25–8 (in Russian).]
- Moscicki AB. HPV infections in adolescents. *Dis Markers* 2007; 23 (4): 229–34.
- Лопухов П.Д. Научно-методическое обоснование направлений оптимизации эпидемиологического надзора и профилактики папилломавирусной инфекции. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2018.
[Lorukhov P.D. Nauchno-metodicheskoe obosnovanie napravlenii optimizatsii epidemiologicheskogo nadzora i profilaktiki papillomavirusnoi infektsii. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2018 (in Russian).]
- Бицадзе В.О., Хамани Н.М., Макасария Н.А. Место иммуномодуляторов в контроле ВПЧ-ассоциированных заболеваний: проблемы и перспективы. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2016; 10 (3): 78–82.
[Bitsadze V.O., Khamani N.M., Makatsariya N.A. Mesto immunomodulyatorov v kontrole VPCh-assotsirovannykh zabolevanii: problemy i perspektivy. *Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya*. 2016; 10 (3): 78–82 (in Russian).]
- De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017; 141 (4): 664–70.
- Роговская С.И., Прилепская В.Н. Оптимизация лечения хронических цервицитов с помощью Изопринозина. *Гинекология*. 2006; 8 (1): 14–8.
[Rogovskaia S.I., Prilepskaia V.N. Optimizatsiya lecheniia khronicheskikh tservitsitov s pomoshch'iu Izoprinozina. *Gynecology*. 2006; 8 (1): 14–8 (in Russian).]
- Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. и др. Результаты деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации за 2012 год. *Вест. дерматологии и венерологии*. 2013; 5: 21–39.
[Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E. et al. Rezul'taty deiatel'nosti meditsinskikh organizatsii dermatovenerologicheskogo profilia v Rossiiskoi Federatsii za 2012 god. *Vest. dermatologii i venerologii*. 2013; 5: 21–39 (in Russian).]
- Doorbar J, Egawa N, Griffin H et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Br J Dermatol* 2016; 25: 2–23.
- Молочков И.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение. *Пос. для врачей*. М., 2005.
[Molochkov I.A., Kiselev V.I., Rudykh I.V., Shcherbo S.N. Papillomavirusnaia infektsiia – klinika, diagnostika, lechenie. *Pos. dlia vrachei*. Moscow, 2005. (in Russian).]
- Шварц Г.Я., Прилепская В.Н., Мынбаев О.А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М., 2011.
[Shvarts G.Ja., Prilepskaia V.N., Mynbaev O.A. Izoprinozin v lechenii papillomavirusnoi infektsii v ginekologicheskoi praktike. Moscow, 2011. (in Russian).]
- Бахтияров К.Р., Шукина А.С. Вирус папилломы человека – современный взгляд на проблему. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 19 (12): 37–40.
[Bakhtiarov K.R., Shchukina A.S. Virus papillomy cheloveka – sovremennyy vzgliad na problemu. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2017; 19 (12): 37–40 (in Russian).]
- Бажукова Н.Н., Возовик А.В. Современный взгляд на патогенез папилломавирусной инфекции. *Вестн. уральской медицинской академической науки*. 2014; 5: 116–20.
[Bazhukova N.N., Vozovik A.V. Sovremennyy vzgliad na patogenez papillomavirusnoi infektsii. *Vestn. ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2014; 5: 116–20 (in Russian).]
- Allen AJ, Siegfried EC. What is new in human papillomavirus infection. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12 (4): 365–9.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–27.
- Подзолкова Н.М., Созаева Л.Л., Осадчев В.В. Папилломавирусная и герпетическая инфекции в акушерстве и гинекологии. *Уч.-метод. пос. М.*, 2009.
[Podzolkova N.M., Sozaeva L.L., Osadchev V.B. Papillomavirusnaia i gerpeticheskaya infektsii v akusherstve i ginekologii. *Uch.-metod. pos.* Moscow, 2009 (in Russian).]
- Trottier H et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res* 2016; 2: 145–52.
- Kodner CM, Nasratty S. Management of Genital Warts. *Am Fam Physician* 2004; 70: 2335–42.
- Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. ВПЧ-ассоциированные поражения кожи и слизистых оболочек женских половых органов. Возможности локальной терапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018; 1: 57–61.
[Dobrokhotova Ju.E., Saprykina L.V. VPCh-assotsirovannyye porazheniia kozhi i slizistykh obolochek zhenskikh polovyykh organov. *Vozmozhnosti lokal'noi terapii. RMZh. Mat' i ditiya*. 2018; 1: 57–61 (in Russian).]
- Хандсфилд Хантер. Заболевания, передающиеся половым путем. М.: Бином, 2004; с. 126–42.
[Khandsfild Khanter. Zabolevaniia, peredaiushchiesia polovym putem. Moscow: Binom, 2004; p. 126–42 (in Russian).]
- Вулф К., Джонсон Р., Стормонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. М.: Практика, 2007; с. 1004–10.
[Vulf K., Dzhonson R., Siurmond D. Dermatologiya po Tomasu Fitzpatriku. Moscow: Praktika, 2007; p. 1004–10 (in Russian).]
- Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Под ред. А.Д.Катсамбас, Т.М.Лотти. М.: МЕДпресс, 2009; с. 84–8.
[Evropeiskoe rukovodstvo po lecheniiu dermatologicheskikh boleznei. Pod red. A.D.Katsambas, T.M.Lotti. Moscow: MEDpress, 2009; p. 84–8 (in Russian).]
- Разнатовский К.И., Котрехова Л.П. Современные методы лечения остроконечных кондилом. *Лечащий врач*. 2007; 9: 24–6.

- [Raznatovskii K.I., Kotrekhoval P. Sovremennyye metody lecheniya ostrokonechnykh kondilom. Lechashchii vrach. 2007; 9: 24–6 (in Russian).]
24. Concalves MA, Donadi EA. Immune cellular response to HPV: current concepts. *Braz J Infect Dis* 2004; 8: 1–9.
25. ГРЛС. Инструкция по применению препарата Изопринозин. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2a1661aec487-4c5c-9607-a0af742d4c17&t [ГРЛС. Инструкция по применению препарата Изопринозин. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2a1661aec487-4c5c-9607-a0af742d4c17&t (in Russian).]
26. Соловьев А.М., Чернова Н.И. Фармакотерапия рецидивирующих клинических проявлений генитальной папилломавирусной инфекции. *РМЖ*. 2015; 11: 621. [Solov'ev A.M., Chernova N.I. Farmakoterapiia retsidiviruiushchikh klinicheskikh protivlenii genital'noi papillomavirusnoi infektsii. *RMZh*. 2015; 11: 621 (in Russian).]
27. Mobant KC, Scott CS. Immunotherapy of genital warts with inosine pranodex (Imunovir): preliminary study. *Genitourin Med* 1986; 62 (5): 322–5.
28. Баграмова Г.Э., Гуреева М.А., Хлебникова А.Н., Молочков А.В. Иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции. *Клин. дерматология и венерология*. 2011; 6: 47–50. [Bagratova G.E., Gureeva M.A., Khlebnikova A.N., Molochkov A.V. Immunomoduliruiushchaya terapiia papillomavirusnoi infektsii. *Klin. dermatologiya i venerologiya*. 2011; 6: 47–50 (in Russian).]
29. Богатырева И.И. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта. *Лечащий врач*. 2001; 4: 1–11. [Bogat'yeva I.I. Sovremennyye podkhody k lecheniyu papillomavirusnoi infektsii urogenital'nogo trakta. *Lechashchii vrach*. 2001; 4: 1–11 (in Russian).]
30. Tay SK. Efficacy of Inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blind placebo controlled study. *Int J STD AIDS* 1996; 7 (4): 276–80.
31. Davidsson-Parker J, Dinsmore W, Kban MH et al. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study. *Genitourin Med* 1988; 64 (6): 386–6.
32. Линаск Л.И., Григорьева Е.Е. Опыт применения Изопринозина при заболеваниях шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции у подростков и молодых женщин. *РМЖ. Мать и дитя*. 2008; 16 (19): 1221–5. [Linask L.I., Grigor'yeva E.E. Opyt primeneniia Izoprinozina pri zabolevaniyakh sheiki matki na fone papillomavirusnoi infektsii u podrostkov i molodykh zhenshchin. *RMZh. Mat' i ditia*. 2008; 16 (19): 1221–5 (in Russian).]
33. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками. М., 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh ano-genital'nymi (venericheskimi) borodavkami. Moscow, 2015. (in Russian).]
34. Шварц Г.Я., Прилепская В.Н., Мынбаев О.А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М.: ПромоунМикс, 2011. [Shvarts G.Ya., Prilepskaia V.N., Mynbaev O.A. Izoprinozin v lechenii papillomavirusnoi infektsii v ginekologicheskoi praktike. Moscow: PromounMiks, 2011 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Каиль-Юрячкина Мария Владимировна – канд. мед. наук, врач клиники каф. кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ultra1147@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1023-4279>

Белюсова Татьяна Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-8614>

Maria V. Kail-Goryachkina – Cand. Sci. (Med.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ultra1147@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1023-4279>

Tatiana A. Belousova – Cand. Sci. (Med.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-8614>

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.06.2019

Статья создана при поддержке ООО «Тева».
За дополнительной информацией обращаться:
ООО «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валовая,
д. 35. Тел.: +7(495)644-22-34, факс: +7(495)644-22-35.
www.teva.ru. ISPR-RU-00600-DOK

Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения.
Не предназначено для демонстрации пациентам.