

Оценка эффективности комплексной терапии патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией

Т.Ю.Пестрикова[✉], В.А.Пушкарь

ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

Проведены комплексное обследование и лечение с использованием препарата инозин пранобекс 123 пациенток с патологией шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Изучение структуры микробного пейзажа у женщины с патологией шейки матки показало, что среди типов ВПЧ с высокой долей статистической значимости преобладал тип ВПЧ 16, на 2-м месте по частоте распространения был ВПЧ 18. Включение препарата инозин пранобекс (Изопринозин) в комплексную терапию пациенток с CIN I (LSIL, при вирусной нагрузке до 3 Ig/10⁵) не требовало в дальнейшем проведения деструкции патологического процесса шейки матки в 96,23±2,62% случаев; способствовало положительному эффекту (элиминация ВПЧ и наступление полного выздоровления) в общей сложности у 91,06% пациенток с патологией шейки матки, что является статистически значимым.

Ключевые слова: патология шейки матки, ассоциированная с вирусом папилломы человека, инозин пранобекс, Изопринозин.

[✉]typ50@rambler.ru

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Пушкарь В.А. Оценка эффективности комплексной терапии патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Гинекология. 2015; 17 (4): 50–53.

Evaluation of comprehensive treatment of cervical pathology associated with HPV

TYu.Pestrikova[✉], VAPushkar

The Far-Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35

A comprehensive examination and treatment using the drug inosine pranobex (Isoprinosine), was performed on 123 patients with cervical pathology associated with human papilloma virus (HPV). The study of the structure of the microbial landscape in patients with cervical pathology showed that among types of HPV with high statistical significance the HPV type 16 prevailed, the second highest rate spread was HPV 18. Inclusion of Isoprinosine complex therapy in patients with CIN I (LSIL, at virus load of 3 Ig/10⁵) was not required to further degrade the pathological process of the cervix, in 96.23±2.62% of cases, and contributed to the positive effect in total of 91.06% of patients with pathology of the cervix, which is statistically significant.

Key words: pathology of the cervix associated with human papillomavirus, inosine pranobex, Isoprinosine.

[✉]typ50@rambler.ru

For citation: Pestrikova TYu., Pushkar VA. Evaluation of comprehensive treatment of cervical pathology associated with HPV. Gynecology. 2015; 17 (4): 50–53.

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].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – доказанный фактор, влияющий на развитие РШМ.

Несмотря на существующие рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), программы, направленные на профилактику РШМ, в большинстве стран, в том числе и 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 [2, 3].

По оценкам Центров по контролю заболеваемости (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), в США 60% сексуально активных молодых женщин заражаются одним или более типами ВПЧ в течение 5 лет после начала половой жизни. Риск инфицирования повышается с ростом числа половых партнеров, а также с числом половых партнеров у их партнеров [4].

Среди женщин, не имевших симптоматики, папилломавирусная инфекция (ПВИ) обнаруживается в 2–44% в зависимости от возраста, географического региона и социально-экономического статуса [5].

По данным ВОЗ, ежегодно в мире диагностируется около 2,5–3 млн случаев ПВИ, которые вызывают ряд заболева-

ний, в том числе: цервикальные внутриэпителиальные (интраэпителиальных) неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) легкой степени (CIN I), генитальные бородавки, CIN средней и тяжелой степени (CIN II, CIN III), РШМ. Несмотря на современные методы диагностики и терапии предраковых заболеваний шейки матки, ежегодно в мире фиксируют 470 тыс. новых случаев РШМ, из которых 233 тыс. заканчиваются смертельным исходом [6–8].

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 терапии 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 [9, 10].

На основании изложенного целью нашего лечения было проведение оценки эффективности комплексной терапии патологии шейки матки на фоне ВПЧ с применением препарата инозин пранобекс (Изопринозин).

Материалы и методы

Для осуществления поставленной цели исследования нами были проведены комплексное обследование и терапия с применением препарата Изопринозин (инозин пранобекс) 123 пациенток с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ.

Верификация диагноза у женщин была основана на результатах:

Таблица 1. Характеристика социального статуса пациенток группы обследования

Параметры	Абсолютное число наблюдений (n=123)	Относительное число наблюдений (Р±m), %	Степень достоверности, p
Возрастные категории			
До 20 лет	15	12,20±2,95	–
21–30 лет	52	42,28±4,45	<0,001
31–40 лет	33	26,83±4,00	<0,01
41–50 лет	21	17,07±3,39	–
60–70 лет	1	0,81	–
80 лет (бессимптомное носительство ВПЧ 16)	1	0,81	–
Образовательный уровень			
Высшее образование	68	55,28±4,48	<0,001
Среднее специальное техническое образование	24	19,51±3,53	–
Среднее образование	18	14,63±3,19	–
Неполное высшее	5	4,06±1,78	–
Незаконченное среднее	8	6,50±2,22	–
Семейное положение			
Состояли в браке	80	65,04±4,3	<0,001
Незамужние	20	16,26±3,33	–
В состоянии развода	23	18,70±3,52	–
Число сексуальных партнеров			
1	23	18,70±3,52	
2	33	26,83±4,00	
3	50	40,65±4,43	<0,05; <0,001
≥4	17	13,82±3,11	

- клинико-визуального метода;
- микроскопии влагалищных мазков;
- бактериологического метода;
- расширенной кольпоскопии (РКС);
- цитологического метода (Pap-тест);
- подтверждения наличия ДНК ВПЧ в цервикальном канале методом полимеразной цепной реакции в соскобе эпителиальных клеток;
- определения вирусной нагрузки методом гибридного захвата – ВПЧ Digene-тест;
- определения хламидийной, микро-уреаплазменной, цитомегаловирусной инфекции методом полимеразной цепной реакции;
- морфологического исследования.

Анализ клинико-лабораторных данных, полученных в ходе исследования, произведен с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки Statistica 6.0. Изучалось распределение признака в статистических совокупностях, в случае нормального распределения применялся попарный критерий Стьюдента, в остальных случаях рассчитывался непараметрический критерий хи-квадрат.

Для сопоставления данных, полученных из выборки с альтернативным варьированием признаков, применяли формулу, вытекающую их закона биномиального распределения: $m = \sqrt{P \times q / n}$, где m – ошибка относительного показателя средней арифметической; P – доля изучаемого признака; $q = 100 - P$ – доля противоположного признака; n – общее количество исследований, если величина n была меньше 30, то общее количество исследований обозначалось как $n - 1$.

После окончательной верификации диагноза пациенткам выполнялась комплексная терапия, состоящая из трех этапов.

На I этапе проводилась консервативная терапия с применением антимикробных/антимикотических средств (в зависимости от этиологии возбудителя) и препарата Изопринозин (инозин пранобекс); на II этапе выполнялась деструкция патологического процесса шейки матки (абляция патологических участков методом радиоволновой терапии); на III этапе (в послеоперационном периоде) продолжалось назначение Изопринозина.

Таблица 2. Характеристика микробного пейзажа у пациенток группы обследования

Параметры	Абсолютное число наблюдений (n=123)	Относительное число наблюдений, % (Р±m)	Степень достоверности, p
Типы ВПЧ			
ВПЧ 16	68	55,28±4,48	<0,001
ВПЧ 18	23	18,70±3,52	<0,05
ВПЧ 16, 18	11	8,94±2,57	–
ВПЧ 52	6	4,88±1,94	–
ВПЧ 58	6	4,88±1,94	–
ВПЧ 45	3	2,44	–
ВПЧ 33	2	1,63	–
ВПЧ 34	1	0,81	–
ВПЧ 31	2	1,63	–
ВПЧ 35	1	0,81	–
Структура сопутствующих микробных агентов			
<i>Представители класса Mollicutes</i>			
<i>M. genitalium / M. hominis</i>	33	26,83±4,00	
<i>U. urealiticum</i>	50	40,65±4,43	<0,001
<i>Внутриклеточные возбудители</i>			
<i>C. trachomatis</i>	12	9,76±2,68	
<i>Аэробная флора</i>			
<i>Escherichia coli</i>	27	21,95±3,73	
<i>Staphylococcus aureus/ Staphylococcus epidermidis</i>	20	16,26±3,33	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	15	12,20±2,95	
<i>Вирусы</i>			
ВПГ 1 и 2-го типа	17	13,82±3,11	
ЦМВ	52	42,28±4,45	<0,001
<i>Грибковая флора</i>			
<i>Candida albicans</i>	23	18,70±3,52	

Фармакологические особенности и механизм действия

Инозин пранобекс – синтетическое комплексное производное пурина, обладающее противовирусным действием и иммуномодулирующей активностью. Его противовирусная активность обусловлена 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 матричной РНК лимфоцитов. Указанные реакции реализуются за счет изменения стереохимического строения полирибосомы, ингибирования прикрепления полиадениловой кислоты к вирусной матричной РНК, молекулярной реорганизации внутримембранных частиц плазматических мембран лимфоцитарных клеток, ведущей к трехкратному повышению их плотности. Опосредованное противовирусное действие определяется индукцией интерферонообразования (повышает продукцию лимфоцитами интерферона (ИФН)-α, ИФН-γ, обладающих противовирусными свойствами).

Механизм противовирусного действия связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптеросинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов, усиливает подавленный вирусами синтез матричной РНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышает продукцию лимфоцитами обладающих противовирусными свойствами ИФН-α, ИФН-γ. При комбинированном назначении усиливает действие ИФН-α, противовирусных средств [10].

Схема назначения препарата Изопринозин (инозин пранобекс) была следующей: по 50 мг/кг в сутки (500 мг на каждые 10 кг массы тела), кратность приема 3 раза в день, в течение 10 дней, затем делался перерыв 10 дней, в дальнейшем 10-дневный курс повторялся еще 2 раза.

Таблица 3. Верификация диагноза у женщин с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ

Параметры	Абсолютное число наблюдений (n=123)	Относительное число наблюдений, % (P±m)	Степень достоверности, p
Морфологические варианты обнаруженной дисплазии шейки матки			
CIN (LSIL*)	74	60,16±4,41	<0,001
CIN II (HSIL**)	43	34,96±4,30	<0,001
CIN III (HSIL)	5	4,07±1,78	–
PШМ in situ	1	0,87	–
Морфологические результаты сочетания дисплазии шейки матки с другой патологией шейки матки на фоне ВПЧ-носительства			
Лимфо-лейкоцитарный цервицит, ангиоматоз стромы	37	30,08±4,14	<0,05; <0,001
Серозно-лимфоцитарный цервицит с микропапилломатозом, с полипозом	25	20,33±3,63	–
Вирусно-грибковый цервицит	23	18,70±3,52	<0,05
ДНК-вирусный цервицит	12	9,76±2,68	<0,001
Хронический продуктивный ДНК-вирусный цервицит	6	4,88±1,94	<0,001
Лейкоплакия	2	1,63	–
Эпидермизирующаяся железистая псевдоэрозия шейки матки с воспалением	18	14,63±3,19	<0,001
**LSIL – плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (low grade squamous intraepithelial lesions).			
***HSIL – плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (high grade squamous intraepithelial lesions).			

Контроль за эффективностью терапии на I этапе включал проведение РКС, определение вирусной нагрузки с последующим решением вопроса о необходимости проведения терапии инозином пранобексом и выполнения деструкции патологического процесса шейки матки.

Результаты и обсуждение

В процессе наблюдения за пациентками с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, нами был проанализирован их социальный статус. Характеристика социального статуса женщин группы обследования представлена в табл. 1.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, удельный вес пациенток в возрасте 21–30 лет был статистически значимым по сравнению с женщинами в возрасте до 20 лет ($p < 0,001$); 31–40 лет ($p < 0,01$); 41–50 лет и старше ($p < 0,001$), а в возрасте 31–40 лет – достоверно больше, чем в возрасте до 20 лет ($p < 0,01$).

В группе обследования преобладали пациентки с высшим образованием ($p < 0,001$), состоящие в браке ($p < 0,001$), имевшие трех половых партнеров ($p < 0,05$; $p < 0,001$); см. табл. 1.

Изучение структуры микробного пейзажа у больных группы обследования показало: среди типов ВПЧ с высокой долей статистической значимости преобладал тип ВПЧ 16 ($p < 0,001$), на 2-м месте по частоте распространения был ВПЧ 18 ($p < 0,05$) по сравнению с другими типами ВПЧ (табл. 2).

Изучение сопутствующих микробных агентов показало, что у 103 (83,74±3,33%) женщин ($p < 0,001$) помимо наличия ВПЧ имели место сочетания микробных агентов (бактериальных, вирусных, грибковых); см. табл. 2.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, в структуре сопутствующей микробной флоры преобладали представители класса *Mollicutes* (*Mycoplasma genitalium*/*Mycoplasma hominis*; *Ureaplasma urealyticum*) – 67,48±4,22% ($p < 0,001$). На 2-м месте по частоте распространения были вирусы (цитомегаловирус – ЦМВ, вирус простого герпеса – ВПГ 1 и 2-го типа) – 56,10±4,47%; на 3-м – аэробная флора (50,41±4,51%).

Достоверно чаще других микробных представителей встречались *U. urealyticum* ($p < 0,001$) и ЦМВ ($p < 0,001$); см. табл. 2.

На основании выполненного клинического, лабораторного и диагностического обследования пациенткам группы наблюдения была проведена верификация диагноза (табл. 3).

Как следует из данных, представленных в табл. 3, статистически значимо чаще ($p < 0,001$) у пациенток группы обследования была установлена CIN (LSIL) по сравнению с CIN II (HSIL) и CIN III (HSIL). Кроме этого, CIN II (HSIL) встречалась чаще ($p < 0,001$), чем CIN III (HSIL).

Сравнительный анализ морфологических результатов другой патологии шейки матки на фоне ВПЧ-носительства свидетельствует о том, что достоверно чаще были обнаружены лимфо-лейкоцитарный цервицит, ангиоматоз стромы (см. табл. 3).

У 53 пациенток с CIN I (LSIL) была установлена вирусная нагрузка до 3 Iг/10×5, что свидетельствовало о минимальном риске развития РШМ и наличии поражения транзитного характера. Им перед биопсией была назначена комплексная терапия, включающая инозин пранобекс по 50 мг/кг в сутки 10 дней, через 10 дней (3 раза).

После морфологического подтверждения диагноза повторное лечение по аналогичной схеме проводилось 2 раза с интервалом 2 мес.

Контроль за результатами терапии включал проведение РКС, определение вирусной нагрузки через 6 мес в течение года. Выздоровление было отмечено у 51 (96,23±2,62%) пациентки, которой не потребовалось лечения II этапа (деструкция патологического процесса шейки матки).

Следовательно, назначение Изопринозина способствовало регрессии (CIN I при вирусной нагрузке до 3 Iг/10×5) без деструктивного лечения в 96,23±2,62% случаев.

У 21 пациентки с CIN I (LSIL) вирусная нагрузка составила 3,5–5 Iг/10×5, что свидетельствовало о наличии персистенции ВПЧ, поэтому для снижения продукции вируса перед биопсией им было назначено аналогичное лечение Изопринозином (I этап). Терапия II этапа включала абляцию патологических участков методом радиоволнового лечения.

В послеоперационном периоде (III этап) терапия Изопринозином проводилась 3 раза (через 2 мес по 10 дней). Контроль за эффективностью лечения включал РКС, ВПЧ-тестирование, определение вирусной нагрузки через 6 мес в течение года. Выздоровление отмечено у 20 (95,24±4,76%) пациенток с CIN I (LSIL, при вирусной нагрузке 3,5–5 Iг/10×5).

У 48 женщин с CIN II–III (HSIL) вирусная нагрузка была более 5 Iг/10×5, что свидетельствовало о повышенном риске развития РШМ (зона трансформации – 2,3 типа). Данные пациентки перед проведением биопсии получали Изопринозин (I этап) в составе комплексной терапии по 50 мг/кг в сутки в течение 24 дней. При отсутствии положительной динамики через месяц курс лечения Изопринозином повторяли.

После гистологического подтверждения наличия в биоптате CIN II–III (HSIL) в материале биопсии терапия Изопринозином была продолжена по схеме: 10 дней – по 1000 мг 3 раза в сутки, перерыв – 10 дней; затем курс повторялся 3 раза, как этап для подготовки к радиоволновой петлевой эксцизии. После ее проведения у 14 пациенток с CIN II в заключительном гистологическом ответе степень дисплазии была ниже либо не подтверждалась вообще. Данный факт можно объяснить положительным воздействием препарата Изопринозин, а также правильной методикой взятия биоптата под контролем кольпоскопа с полным удалением патологического очага.

Для профилактики рецидива в послеоперационном периоде (III этап) Изопринозин пациенткам назначался дифференцированно. При CIN II лечение проводилось в течение первого года через 2 мес 2 раза в режиме – 10 дней по 1000 мг 3 раза в сутки, под контролем РКС, цитологического мониторинга, определения вирусной нагрузки. Выздоровление отмечено у 36 (75,00±6,25%) пациенток.

Шести женщинам с CIN III и РШМ in situ в течение первого года после деструкции патологического процесса шейки матки (II этап) инозин пранобекс назначался через 2 мес, 3 раза в режиме – 10 дней по 1000 мг 3 раза в сутки.

Контроль за эффективностью терапии осуществлялся методом цитологического исследования и ПКС в течение 3 лет наблюдения. Ведение пациенток с CIN III и PИМ in situ осуществлялось совместно с онкогинекологом. Выздоровление было отмечено у 5 (10,42±4,41%) пациенток.

Таким образом, анализ эффективности комплексной терапии патологии шейки матки, ассоциированной с наличием ВПЧ, свидетельствует о том, что включение в лечебный комплекс препарата Изопринозин (инозин пранобекс) способствовало положительному эффекту (элиминация ВПЧ и наступление полного выздоровления) в общей сложности у 112 (91,06±2,57%) пациенток, что является статистически значимым ($p < 0,001$).

Следует также отметить, что лекарственная форма препарата Изопринозин – таблетки для приема внутрь – особенно приветствуется женщинами, учитывая продолжительность необходимого эффективного курса терапии. Доступность приема препарата позволяет широко использовать Изопринозин, не нарушая привычный образ жизни больных [11, 12], и способствует высокой приверженности рекомендованной врачом терапии.

Выводы

1. Наличие ВПЧ статистически значимо обнаруживается у пациенток в возрасте 21–30 лет.
2. Изучение структуры микробного пейзажа у женщин с патологией шейки матки показало: среди типов ВПЧ с высокой долей статистической значимости преобладал тип ВПЧ 16 ($p < 0,001$), на 2-м месте по частоте распространения был ВПЧ 18 ($p < 0,05$) по сравнению с другими типами ВПЧ.
3. В структуре сопутствующей микробной флоры у пациенток с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, преобладали представители класса *Mollicutes* (*M. genitalium*/*M. hominis*; *U. urealiticum*) – 67,48±4,22% ($p < 0,001$). На 2-м месте по частоте распространения были вирусы (ЦМВ, ВПГ 1 и 2-го типа) – 56,10±4,47%; на 3-м – аэробная флора (50,41±4,51%).
4. Достоверно чаще других микробных представителей встречались *U. urealiticum* ($p < 0,001$) и ЦМВ ($p < 0,001$).
5. Статистически значимо чаще ($p < 0,001$) у женщин с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, была обнаружена CIN (LSIL) по сравнению с CIN II (HSIL) и CIN III (HSIL).
6. Сравнительный анализ морфологических результатов сопутствующей патологии шейки матки на фоне ВПЧ-носительства свидетельствует о том, что достоверно чаще были установлены лимфо-лейкоцитарный цервицит, ангиоматоз стромы ($p < 0,001$).
7. Включение приема препарата Изопринозин в комплексную терапию у 51 (41,46±4,44%) пациентки с CIN I (LSIL, при вирусной нагрузке до 3 Iг/10×5) не требовало в дальнейшем проведения деструкции патологического процесса шейки матки в 96,23±2,62% случаев.
8. Применение препарата Изопринозин способствовало положительному эффекту (элиминация ВПЧ и наступление полного выздоровления) в общей сложности у 112 (91,06±2,57%) женщин с патологией шейки матки, что является статистически значимым ($p < 0,001$).

Литература/References

1. Пестрикова ТЮ. Мониторинг основных показателей работы акушерско-гинекологической службы Дальневосточного Федерального округа в 2014 г. Сборник научных трудов «Новые технологии в акушерстве и гинекологии». Хабаровск, 2015; с. 8–37. / *Pestrikova T.Yu. Monitoring osnovnykh pokazatelei raboty akusbersko-ginekologicheskoi sluzbby Dal'nevostochnogo Feder-*

1. *al'nogo okruga v 2014 g. Sbornik nauchnykh trudov «Novye tekhnologii v akusberstve i ginekologii».* Khabarovsk, 2015; s. 8–37. [in Russian]
2. Piery D, Weiss G, Lack B et al. Intracellular Human Papillomavirus E6, E7 mRNA quantification predicts CIN 2+ in cervical biopsies Better than Papanicolaou Screening for women regardless of age. *Arch Patbol Lab Med* 2012; 136: 956–60.
3. Constandinou-Williams C, Collins SI, Roberts S et al. Is Human Papillomavirus Viral Load a Clinically Useful Predictive Marker? A Longitudinal Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 832–7.
4. Аггар Б.С., Броцман ГЛ, Штицер М. Клиническая кольпоскопия. Практическое руководство. Пер. с англ. Под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебневой. М.: Практическая медицина, 2014. / *Aggar B.S., Brotsman G.L., Shpitser M. Klinicheskaja kol'poskopiia. Prakticheskoe rukovodstvo.* Per. s angl. Pod red. V.N. Prilepskoj, T.N. Bebevoj. M.: Prakticheskaja meditsina, 2014. [in Russian]
5. Хрянин АА, Реуцетникова ОВ. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику, лечение. *Гинекология*. 2013; 15 (5): 16–20. / *Kbrianin AA, Resbetnikova O.V. Papillomavirusnaia infektsiia: sovremennyi vzgliad na epidemiologiiu, profilaktiku, lechenie.* Gynecology. 2013; 15 (5): 16–20. [in Russian]
6. Прилепская В.Н., Назарова М.Н. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: есть ли взаимосвязь? *Гинекология*. 2013; 15 (5): 7–12. / *Prilepskaja V.N., Nazarova N.M. Human papilloma virus and bacterial vaginosis: is there a connection?* Gynecology. 2013; 15 (5): 7–12 [in Russian]
7. Пестрикова ТЮ, Панфилова Ю.О. Чувствительность патогенной микрофлоры цервикального канала к антибактериальным препаратам у пациенток с хроническим цервицитом и вирусом папилломы человека. *Гинекология*. 2015; 17 (1): 18–22. / *Pestrikova T.Yu., Panfilova Yu.O. The sensitivity of the pathogenic microflora of the cervical canal to antibiotics in patients with chronic cervicitis and human papilloma virus.* Gynecology. 2015; 17 (1): 18–22. [in Russian]
8. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Особенности диагностики клинической картины и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Гинекология*. 2013; 15 (5): 7–12. / *Prilepskaja V.N., Dovletkhanova E.R. Osobennosti diagnostiki klinicheskoi kartiny i lechenii zabolevanii, assotsirovannykh s papillomavirusnoi infektsiei.* Gynecology. 2013; 15 (5): 7–12. [in Russian]
9. Hesselink AT, Berkhof J, Heideman DA et al. High-risk human papillomavirus DNA load in a population-based cervical screening cohort in relation to the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Int J Cancer* 2009; 124: 381.
10. Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н., Беренда М.А. Эффективность Изопринозина в лечении хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией. *Фарматека*. 2009; 14: 73–6. / *Dolgushina V.F., Akhmatova A.N., Berenda M.A. Effektivnost' Izoprinozina v lechenii khronicheskogo tservitsita, assotsirovannogo s papillomavirusnoi infektsiei.* Farmateka. 2009; 14: 73–6. [in Russian]
11. Линаск Л.И., Григорьева Е.Е. Опыт применения Изопринозина при заболеваниях шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции у подростков и молодых женщин. *Рус. мед. журн.* 2008; 16 (19): 1–4. / *Linask L.I., Grigor'eva E.E. Opyt primeneniia Izoprinozina pri zabolevaniiah sheiki matki na fone papillomavirusnoi infektsii u podrostkov i molodykh zhenshchin.* Rus. med. zhurn. 2008; 16 (19): 1–4. [in Russian]
12. Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Шешукова Н.А. Опыт применения Изопринозина в лечении патологии шейки матки воспалительной этиологии. *Consilium Medicum*. 2010; 13 (6): 16–8. / *Makarov I.O., Shemanaeva T.V., Sheshukova N.A. Opyt primeneniia Izoprinozina v lechenii patologii sheiki matki vospalitel'noi etiologii.* Consilium Medicum. 2010; 13 (6): 16–8. [in Russian]

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, город Москва, улица Валуева, дом 35 Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru ISPR-RU-00043-DOK-02092017

Сведения об авторах

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru
Пушкар Валентина Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ. E-mail: VAPushkar@mail.ru