

ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии

П.Р.Абакарова[✉], В.Н.Прилепская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Вирус папилломы человека (ВПЧ) представляет собой одну из самых распространенных групп вирусов, число инфицированных – более 660 млн человек в мире. Доказано, что длительная персистенция ВПЧ в тканях органов нижнего отдела генитального тракта провоцирует развитие предраковых и раковых процессов. Так как состояние иммунной системы во многом определяет характер течения ВПЧ-инфекции, современный подход к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний предполагает применение противовирусной и иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, иммунотерапия, инозин пранобекс, Гроприносин.

[✉] p_abakarova@oparina4.ru

Для цитирования: Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. Гинекология. 2017; 19 (5): 4–9. DOI: 10.26442/2079-5696_19.5.4-9

HPV-associated diseases of the cervix. Complex therapy options

PR.Abakarova[✉], V.N.Prilepskaya

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common groups of viruses that has infected more than 660 million people in the world. It has been proved that the long persistence of HPV in the tissues of the organs of the lower part of the genital tract provokes the development of precancerous and cancerous processes. Since the state of the immune system largely determines the nature of the course of HPV infection, a modern approach to the treatment of HPV-associated diseases involves the use of antiviral and immunomodulatory therapy.

Key words: human papilloma virus, papillomavirus infection, immunotherapy, inosine pranobex, Groprinosin.

[✉] p_abakarova@oparina4.ru

For citation: Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. HPV-associated diseases of the cervix. Complex therapy options. Gynecology. 2017; 19 (5): 4–9. DOI: 10.26442/2079-5696_19.5.4-9

Вирус папилломы человека (ВПЧ) представляет собой одну из самых распространенных групп вирусов, число инфицированных – более 660 млн человек в мире [1]. К группе риска инфицирования ВПЧ можно отнести практически всех людей, живущих половой жизнью. Риск инфицирования ВПЧ существует в любом возрасте. В течение жизни для сексуально активной женщины риск инфицирования составляет 50–80%. До 82% женщин считают себя инфицированными уже через 2 года после сексуального дебюта. В возрасте старше 30–35 лет опасность персистенции ВПЧ увеличивается в 10 раз [2, 3]. Частое инфицирование характерно для молодых женщин и подростков – наиболее сексуально активной части населения. Многочисленные исследования свидетельствуют о значительной распространенности ВПЧ высокого онкогенного риска среди женщин моложе 30 лет [4, 5]. Факторами риска, которые существенно увеличивают опасность инфицирования ВПЧ, являются ранний возраст начала половой жизни, три или более половых партнера, сопутствующие генитальные инфекции, курение, нарушение иммунитета и др. [6, 7].

ВПЧ – высококонтагиозный ДНК-содержащий вирус, который имеет целый ряд особенностей: является эпителиальным типом вируса – инфицирует кожу и слизистые оболочки; является антропонозной инфекцией; ассоциирован с онкологическими заболеваниями – может служить причиной рака шейки матки (РШМ), анального рака, аногенитальных бородавок, папилломатоза гортани и др. [2, 8, 9].

В настоящее время описано более 200 типов ВПЧ. В зависимости от типа ВПЧ обладает высоким или низким онкогенным потенциалом. По онкогенной опасности для человека выделяют типы ВПЧ [10, 11]:

- с высоким онкогенным потенциалом (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), которые вызывают неопластические процессы и являются причиной возникновения РШМ;
- с низким онкогенным потенциалом (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81), которые вызывают доброкачественные изменения, аногенитальные бородавки.

ВПЧ-ассоциированная патология проявляется самыми разнообразными формами. Клиническая классификация ВПЧ-ассоциированных поражений нижнего отдела гениталий включает [12]:

- Клинические формы (видимые невооруженным глазом):
 - экзофитные кондиломы.
- Субклинические формы (невидимые невооруженным глазом, бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или цитологическом, гистологическом исследовании):
 - плоские кондиломы (типичная структура с множественными койлоцитами);
 - малые формы (различные изменения многослойного плоского и метапластического эпителия с единичными койлоцитами);
 - инвертированные кондиломы с локализацией в криптах;
 - кондиломатозный цервицит и вагинит.
- Латентные формы (обнаружение ДНК ВПЧ молекулярными методами без морфологических признаков папилломавирусной инфекции – ПВИ).
- Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) и РШМ.
- Интраэпителиальная неоплазия и рак другой локализации.

Могут наблюдаться также экстрагенитальные поражения, обусловленные ВПЧ (см. таблицу) [13].

Течение ПВИ зависит от состояния иммунной системы и может быть транзиторным, латентным или персистирующим.

В 70–80% наблюдений течение может быть транзиторным, и в этом случае нередко наблюдается спонтанная элиминация ВПЧ [14]. Такой благоприятный исход возможен у молодых женщин с нормальным состоянием иммунной системы. Латентное течение ПВИ характеризуется отсутствием клинических и морфологических изменений при обнаружении ДНК вируса. В этой ситуации требуются наблюдение и постоянный контроль состояния эпителия шейки матки, влагалища и вульвы. ВПЧ способен довольно

Экстрагенитальные поражения, обусловленные ВПЧ	
Негенитальные поражения слизистых	Тип ВПЧ
Рецидивирующий респираторный папилломатоз	6, 11
Плоскоклеточный рак легких	6, 11, 16, 18
Рак гортани	16, 18
Очаговая гиперплазия эпителия	13, 32
Папилломы конъюнктивы	6, 11
Оральные бородавки	2, 4
Оральные кондиломы	6, 11
Красный папилломатоз полости рта	6, 11

долго персистировать в многослойном плоском эпителии и при благоприятных условиях, одним из которых является дефицит иммунитета, способствовать рецидиву заболевания. В 20–30% при персистенции ВПЧ наблюдается прогрессирование заболевания [15, 16].

ВПЧ обладает рядом свойств, позволяющих «обманывать» иммунную систему макроорганизма, что позволяет ему длительно персистировать ввиду своих эволюционно приобретенных особенностей: репликационный цикл ограничен эпителием, нет виремии, цитолиза и воспаления, имеется локальная иммуносупрессия за счет вирусных белков [17].

Доказано, что длительная персистенция ВПЧ в тканях органов нижнего отдела генитального тракта провоцирует развитие предраковых и раковых процессов. Наличие высокоонкогенных типов ВПЧ и их персистенция в течение 2 лет и более резко повышают риск развития CIN и РШМ. При анализе исходов CIN, ассоциированных с ВПЧ, было показано, что при CIN I регрессия наблюдается в 57% случаев, персистенция – в 32%, прогрессия – в 11%, а развитие инвазивного рака – только в 1%. В то же время при выявлении CIN III малигнизация происходит более чем в 12% случаев, а регрессия – лишь в 32%. Наибольший удельный вес прогрессирования диспластических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, наблюдается при инфицировании ВПЧ 16 и 18-го типов [2, 18]. Кроме того, с высокоонкогенными типами ВПЧ связан целый ряд онкологических заболеваний, таких как РШМ, рак прямой кишки, рак влагалища и вульвы, рак полового члена, рак гортани, рак ротовой полости. Согласно данным D.Lowy, 70% случаев РШМ обусловлено 16 и 18-м, а 20% – 31, 33, 45, 52, 58-м типами ВПЧ [19].

Одной из основных задач профилактики заболеваний шейки матки являются раннее выявление и лечение женщин с ПВИ, профилактика ее персистенции и рецидивирования.

Принципы терапии ПВИ

В настоящее время единого стандарта лечения пациентов с ВПЧ-ассоциированной инфекцией не существует. Основное лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний представлено деструктивными методиками, такими как:

- применение цитотоксических препаратов (подофиллин, подофиллотоксин, 5-фторурацил и др.);
- химическая деструкция (трихлоруксусная кислота, Солкодерм и др.);
- физическая деструкция (крио-, электродеструкция, CO₂-лазерная вапоризация, радиоволновая хирургия, аргоноплазменная абляция, фотодинамическая терапия).

Деструктивные методики при всей своей эффективности являются достаточно травматичными, а иногда вызывают нарушение анатомо-функциональной целостности шейки матки. Кроме того, они могут сопровождаться рецидивами и резкой манифестацией процесса [20].

Как и в случае с другими хроническими заболеваниями с длительной персистенцией вирусов, при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях закономерно развиваются иммунодефицитные состояния, которые могут быть обусловлены недостаточностью разных звеньев иммунной системы. Именно состояние иммунной защиты организма влияет на

возможность реинфекции и исход длительной персистенции ВПЧ. Исследования, посвященные изучению молекулярных механизмов инфицирования, персистенции и размножения ВПЧ в эпителиальных клетках человека, обосновали применение дополнительной иммунотерапии при инфицировании половых органов ВПЧ с клинической манифестацией [2, 15, 21]. Так как состояние иммунной системы во многом определяет характер течения ВПЧ-инфекции, современный подход к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний предполагает применение противовирусной и иммуномодулирующей терапии [22, 23].

Противовирусная и иммуномодулирующая терапия способствует элиминации возбудителей и полноценной эпителизации шейки матки, снижая частоту рецидивов и повышая эффективность деструктивной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Одним из современных и хорошо зарекомендовавших себя препаратов в лечении пациентов не только с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, но и другими вирусными инфекциями является синтетический аналог инозина – инозин пранобекс.

Гроприносин – препарат, действующим веществом которого является инозин пранобекс, сочетает в себе противовирусное и иммуностимулирующее действие. Препарат представляет собой комплекс, содержащий инозин и ВД-диметиламино-2-пропанол в молярном соотношении 1:3. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов. Гроприносин стимулирует биохимические процессы в макрофагах, увеличивает продукцию интерлейкинов, повышает синтез антител, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных клеток-киллеров. Препарат стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток. Гроприносин подавляет репликацию ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Препарат хорошо переносится, так как имеет низкую токсичность [24].

При ПВИ препарат назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 28 дней в виде монотерапии. При рецидивирующих остроконечных кондиломах – по 2 таблетки 3 раза в день либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с хирургическим лечением в течение 28 дней, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалами в 1 мес. При дисплазии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней; далее проводят 2–3 аналогичных курса с интервалами в 10–14 дней.

Инозин пранобекс входит в Европейское руководство по лечению дерматологических болезней, список рекомендованных препаратов для лечения остроконечных кондилом и бородавок и Российский протокол ведения больных с папилломавирусной инфекцией шейки матки высокого онкогенного риска [25, 26].

В медицинской практике препарат применяют с 1973 г. На сегодняшний день в литературе имеются данные о его успешном использовании при субклинических формах ПВИ, легкой дисплазии шейки матки, в комплексном лечении тяжелых дисплазий шейки матки, профилактике рецидивов после хирургического лечения.

Инозин пранобекс: доказательная база

Метаанализ эффективности и безопасности инозина пранобекса при ВПЧ-ассоциированных патологических поражениях кожи и слизистых оболочек у 5367 пациентов из 19 источников литературы показал, что 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. Монотерапия была эффективной в 64,9% случаев (95% ДИ 43,5–86,4), а комбинированная терапия – в 87,4% (95% ДИ 83,7–91,1). Результаты комбинированного применения инозина пранобекса позволяют сделать вывод о целесообразности вспомогательной иммунотерапии на фоне тради-

ционных методов лечения ВПЧ-ассоциированной патологии слизистых оболочек и кожи [27].

Одной из крупных работ, посвященных изучению эффективности инозина пранобекса при гинекологических ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, является многоцентровое (33 города) российское исследование, выполненное в период с 2010 по 2011 г. В работе проведен сравнительный анализ результатов лечения 5650 больных с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, по стандартизированной балльной системе оценки основных клинико-лабораторных параметров (жалобы, визуальные проявления болезни, полимеразная цепная реакция – ПЦР ДНК, ВПЧ-тест и побочные эффекты) до и после применения инозина пранобекса в моно- и комбинированном режиме. Согласно результатам исследования, спустя 6 мес элиминация ВПЧ при отсутствии какого-либо лечения произошла у 22,6% пациенток, у 35,5% – после использования хирургических методов лечения, у 54,8% – после применения инозина пранобекса в моно- и комбинированном режиме. Согласно результатам исследования, спустя 6 мес элиминация ВПЧ при сочетании традиционных методов с инозина пранобексом. Именно в случае комбинированного лечения имела место наиболее выраженная регрессия ВПЧ-ассоциированных заболеваний со снижением частоты жалоб и размеров макроскопических изменений, а также элиминация ВПЧ [28, 29].

К.Мохарту и С.Скотт изучили эффективность лечения остроконечных кондилом гениталий у 165 пациенток на фоне использования инозина пранобекса и без него. Оказалось, что применение препарата увеличило эффективность терапии с 41 до 94% [30].

Ю.Н.Кузнецова и Н.В.Зильберберг привели результаты оценки эффективности терапии манифестных проявлений ПВИ аногенитальной области (аногенитальные бородавки) 40 больных, у которых использовали две схемы терапии:

- 1-я группа – 20 пациентов, получавших комплексную терапию, включающую деструкцию и Гроприносин по 4 г/сут per os на протяжении 10 дней;
- 2-я группа – 20 пациентов, которым была проведена только деструкция кожных разрастаний.

Результаты исследования показали, что у 95,1% пациенток 1-й группы, получавших комплексную терапию, отмечалось отторжение струпа после деструкции пораженных тканей в среднем за 3–5 дней, тогда как во 2-й группе этот показатель составил 80%. Также у 90% пациенток, прошедших комплексную терапию, полная эпителизация тканей отмечалась раньше (за 7–14 дней) по сравнению с пациентами, которым проводилось только деструктивное лечение (более 2 нед). При динамическом наблюдении на протяжении 3 мес после окончания терапии рецидивы отсутствовали у всех пациенток 1-й группы, тогда как во 2-й группе рецидивы наблюдались у 20% [31].

В исследовании 232 женщин с различными доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки, проведенном П.С.Русакевич и соавт., при гистологическом исследовании биопсийного материала в 121 (52,2%) случае были выявлены поражения, обусловленные вирусом простого герпеса, ВПЧ и смешанными вирусными инфекциями. Кроме того, у них была диагностирована иммунологическая недостаточность разных стадий. Для лечения иммунологических нарушений и цервикальных поражений был использован инозин пранобекс (Гроприносин). Включение препарата Гроприносин в план комплексной терапии на этапах системного подхода к ведению пациенток без учета характера вирусного поражения способствовало нормализации измененных показателей иммунной системы в 90,1% случаев. Полный эффект от комплексной терапии вирусных изменений шейки матки, ассоциированных с доброкачественными и предраковыми поражениями, получен при вирусе простого герпеса – в 97,2% наблюдений, ВПЧ – 83,8%, смешанной вирусной инфекции – 78,2% [32].

Т.В.Клинышкова и соавт. в своей работе показали высокую частоту регресса CIN I (70%) и элиминации ВПЧ (83,3%) при использовании инозина пранобекса в режиме монотерапии и комбинированного лечения в сочетании с

деструкцией у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки. Инозина пранобекс назначали по 3 г/сут двумя 10-дневными курсами – за 1 мес до деструкции и с 1-го дня деструкции [33].

В исследовании А.Г.Кедровой и соавт. пациенткам с CIN I–III, P1M in situ и рецидивами этих заболеваний назначали инозин пранобекс в суточной дозе 3 г на протяжении 10 дней дополнительно к хирургической терапии. По окончании курса комплексной терапии стало очевидно, что в 77,8% клинических наблюдений произошла полная элиминация ВПЧ, а повторные курсы лишь улучшали результат. Поэтому авторы считают, что на I этапе лечения больные с рассматриваемой патологией должны подвергаться хирургическим воздействиям, а на II этапе обязательно проведение противовирусного лечения, поскольку персистенция вируса – ключевой момент в возникновении заболевания [34, 35].

В.Г.Волков и соавт. обследовали 56 пациенток в возрасте от 18 до 29 лет с гистологически подтвержденными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями слабой степени выраженности (LSIL). В зависимости от применяемой терапии пациентки были разделены на основную группу (n=36), где применялось комплексное лечение с использованием Гроприносина и радиоволновой деструкции, и контрольную группу (n=20), где проводилась только локальная монодеструкция очагов LSIL. Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность комбинированного лечения с применением Гроприносина была выше и составила 86,1%, в то время как при монодеструкции – 65%. Рецидивирование ПВИ к 6-му месяцу наблюдения выявлено у 5,6 и 25% женщин основной и контрольной групп соответственно. Кроме того, при комплексной схеме лечения выявили более высокую частоту очищения от ВПЧ через 6 мес (66,7 и 45% в основной и контрольной группах соответственно) и более качественную эпителизацию. Адекватная иммунотерапия способствует более полной элиминации возбудителей и полноценной эпителизации шейки матки, что снижает частоту рецидивов и повышает эффективность терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки [36].

Эффективность иммунотерапии при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях подтверждена и в исследовании В.А.Потапова и соавт. При монотерапии инозина пранобексом по 3 г/сут у 44 женщин с CIN I (длительность лечения 10 дней) и CIN II (длительность лечения 21 день) установлено, что выраженный клинический эффект в виде полного исчезновения поражения эпителия экзоцервикса, подтвержденного кольпоскопически и гистологически, наблюдался у 88,6% пациенток. Полугодичный мониторинг пациенток позволил отметить рецидив лишь у 1 пациентки [37].

Собственный опыт

Мы имеем опыт клинического применения препарата Гроприносин в комплексной терапии 72 женщин репродуктивного возраста с ВПЧ высокого риска и гистологически подтвержденными цервикальными LSIL. Всем пациенткам было проведено обследование, включающее: генотипирование ВПЧ 21-го типа с определением вирусной нагрузки методом ПЦР в режиме реального времени, цитологическое исследование мазков с шейки матки, расширенную кольпоскопию, гистологическое исследование биоптата (при атипичической цитологической и/или кольпоскопической картине), микроскопическое исследование, оценку состояния биоценоза урогенитального тракта и диагностику инфекций, передаваемых половым путем, методом ПЦР.

При необходимости перед деструктивным лечением назначались санация влагалища и противовоспалительная терапия.

Пациентки были распределены в 2 группы в зависимости от проводимой терапии. В 1-ю группу вошли 36 женщин, которым проводилась комплексная терапия (лазерная деструкция шейки матки + Гроприносин). Гроприносин назначали за 10–14 дней до деструкции в дозе 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней и через 10–14 дней после нее. Во 2-ю группу вошли 36 пациенток, которым проводилась

только лазерная деструкция шейки матки. Пациентки обеих групп были сравнимы по возрасту, репродуктивному анамнезу, характеру менструального цикла и наличию ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки (LSIL). Лазерную деструкцию проводили на 5–9-й день менструального цикла, при условии полной кольпоскопической визуализации зоны трансформации и отсутствия расхождения между результатами проведенных обследований.

Согласно полученным данным у пациенток 1-й группы, которым проводилась комплексная терапия с применением препарата Гроприносин, отмечалась более быстрая и качественная эпителизация шейки матки по сравнению с пациентками 2-й группы (44±3,2 и 49±2,3 дня соответственно). Отсутствие ВПЧ по данным ПЦР-контроля и клиническое излечение по данным цитологического и кольпоскопического исследований через 6 мес наблюдения отмечались у 91,7% пациенток 1-й группы и 77,8% – 2-й. Следует также отметить, что при комплексной схеме лечения рецидивов ПВИ не отмечалось, в то время как при монодеструкции рецидивы отмечались у 19,4% пациенток.

Заключение

Таким образом, комплексный подход к лечению больных с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки, включающий деструктивное лечение поражений и применение препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием, в частности Гроприносина, на современном этапе можно рассматривать как наиболее эффективный. Использование противовирусных препаратов снижает вероятность персистенции ВПЧ и возникновения рецидивов заболевания.

Литература/References

1. Bruni L, Diaz M, Castellsagu O X et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202 (12): 1789–99.
2. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. Изд. 3-е. М.: МЕДпресс-информ, 2012. / Sukhikh G.T., Prilepskaia V.N. Profilaktika raka sheiiki matki: rukovodstvo dlia vrachei. Izd. 3-e. M.: MEDpress-inform, 2012. [in Russian]
3. Munoz N, Bosch F, Sanjos S et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 6 (348): 518–27.
4. Tang Y, Zheng L, Yang S et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women. *Virology* 2017; 14: 84.
5. Smith JS, Lindsay L, Hoots B et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621–32.
6. Weaver B, Shew M, Qadaadri B et al. Low-level persistence of human papillomavirus 16 DNA in a cohort of closely followed adolescent women. *J Med Virol* 2011; 83 (8): 1362–9.
7. Oakesbott P, Agbatzu A, Reid F et al. Frequency and risk factors for prevalent, incident, and persistent genital carcinogenic human papillomavirus infection in sexually active women: community based cohort study. *BMJ* 2012; 344: e4168.
8. Бебнева Т.Н. Некоторые аспекты папилломавирусной инфекции. *Гинекология*. 2007; 9 (1). / Bebneva T.N. Nekotorye aspekty papillomavirusnoi infektsii. *Gynecology*. 2007; 9 (1). [in Russian]
9. Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н., Телешева Л.Ф., Абрамовских О.С. Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом. *Урал. мед. журн.* 2010; 3 (68): 91–4. / Dolgushina V.F., Akbmatova A.N., Telesheva L.F., Abramovskikh O.S. Persistentsiia papillomavirusnoi infektsii u zhenshchin s khronicheskim tservitsitom. *Ural. med. zhurn.* 2010; 3 (68): 91–4. [in Russian]
10. Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE et al. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 475–87.
11. De Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048–56.
12. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практи-

кующих врачей. Под ред. С.И.Роговской, Е.В.Литовой. М.: Status-Praesens. 2014. / Sbeika matki, vlagalishche, vul'va. Fiziologiya, patologiya, kol'poskopiia, esteticheskaia korrektsiia. Rukovodstvo dlia praktikuiushechikh vrachei. Pod red. S.I.Rogovskoi, E.V.Lipovoi. M.: Status-Praesens. 2014. [in Russian]

13. Ljubojevic S. HPV-associated diseases. *Clin Dermatol* 2014; 32: 227–34.
14. Куцевич Л.Д., Шибяева Е.В., Комарова В.Д. и др. Значение местного применения индукторов интерферона в комплексном лечении женщин с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2010; 6: 49–53. / Kuntsevich L.D., Shibaeva E.V., Komarova V.D. i dr. Znachenie mestnogo primeneniia induktorov interferona v kompleksnom lechenii zhenshchin s papillomavirusnoi infektsiei. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 6: 49–53. [in Russian]
15. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Папилломавирусная инфекция – от ранней диагностики к рациональной терапии. *Акушерство и гинекология*. 2013; 2: 101–7. / Prilepskaia V.N., Dovletbanova E.R. Papillomavirusnaia infektsiia – ot rannei diagnostiki k ratsional'noi terapii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 2: 101–7. [in Russian]
16. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (RR-11): 62–7. <http://www.cdc.gov/std>
17. Stanley M et al. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24S1:16–22.
18. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009; 199 (7): 936–44.
19. Lowy DR. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions. *J Clin Invest* 2016; 126 (1): 5–11.
20. Костава М.Н., Прилепская В.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. *Рус. мед. журн.* 2009; 17 (1): 9–16. / Kostava M.N., Prilepskaia V.N. Vozmozhnosti terapii papillomavirusnoi infektsii. *Rus. med. zhurn.* 2009; 17 (1): 9–16. [in Russian]
21. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Кучеров В.А., Стовбун С.В. Эффективность комплексной терапии у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2011; 5: 67–70. / Oboskalova T.A., Kononova I.N., Kucherov V.A., Stovbun S.V. Effektivnost' kompleksnoi terapii u patientsok s VPCh-assoitsirovannyim tservitsitom. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2011; 5: 67–70. [in Russian]
22. Куцевич Л.Д., Шибяева Е.В., Комарова В.Д. и др. Значение местного применения индукторов интерферона в комплексном лечении женщин с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2010; 6: 49–53. / Kuntsevich L.D., Shibaeva E.V., Komarova V.D. i dr. Znachenie mestnogo primeneniia induktorov interferona v kompleksnom lechenii zhenshchin s papillomavirusnoi infektsiei. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 6: 49–53. [in Russian]
23. Rhodes J. Discovery of immunopotentiatory drugs: current and future strategies. *Clin Exp Immunol* 2002; 130 (3): 363–9.
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Гроприносин. Регистрационный номер: П N005951/01-140308. / Instrukttsiia po meditsinskomu primeneniui preparata Groprinosin. Registratsionnyi nomer: P N005951/01-140308. [in Russian]
25. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. МЕДпресс-информ, 2008. / Katsambas A.D., Lotti T.M. Evropeiskoe rukovodstvo po lecheniiu dermatologicheskikh boleznei. MEDpress-inform, 2008. [in Russian]
26. Кисина В.И., Воробьев П.А. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: НьюДиамед, 2011. / Kisina V.I., Vorob'ev P.A. Protokoly vedeniia bol'nykh. Infektsii, peredavaemye polovym putem. M.: N'uidiamed, 2011. [in Russian]
27. 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. / Elisееva M.Iu., Mynbaev O.A. Rol' vspomogatel'noi immunoterapii v reshenii problem VPCh-assoitsirovannykh patologicheskikh porazhenii kozbi i slizistykh obolochek. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 4: 104–11. [in Russian]
28. Елисеева М.Ю., Манухин И.Б., Мынбаев О.А. и др. Противовирусный эффект инозина пранобекса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 107–14. / Elisееva M.Iu., Manukhin I.B., Mynbaev O.A. i dr. Protivovirusnyi effekt inozina pranobeksa pri VPCh-assoitsirovannykh zabolevaniyakh. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 2: 107–14. [in Russian]

- zina pranobeksa pri VPCb-assotsirovannykh zaboлевaniyakh. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 2: 107–14. [in Russian]
29. Бебнева Т.Н., Ипастова И.Д. Неоплазии шейки матки: краткий курс для практикующего врача. Предраковые заболевания шейки матки: диагностика и врачебная тактика. Информационный бюллетень. Под ред. В.Е.Радзинского. М.: StatusPraesens, 2016. / Bebneva T.N., Ipastova I.D. Neoplazii sbeiki matki: kratkii kurs dlia praktikuushchego vracha. Predrakovye zabolevaniia sbeiki matki: diagnostika i vrachebnaia taktika. Informatsionnyi biulleten'. Pod red. V.E.Radzinskogo. M.: StatusPraesens, 2016. [in Russian]
 30. Mobanty K.C., Scott C.S. Immunotherapy of genital warts with inosine-pranobex (Imunovir): preliminary study. *Genitourin Med* 1986; 62: 352–5.
 31. Кузнецова Ю.Н., Зильберберг Н.В. Эффективность комплексной терапии манифестных проявлений папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. *Клин. дерматология и венерология*. 2010; 5: 62–6. / Kuznetsova Yu.N., Zil'berberg N.V. Effektivnost' kompleksnoi terapii manifestnykh proiavlennii papillomavirusnoi infektsii urogenital'nogo trakta. *Klin. dermatologiya i venerologiya*. 2010; 5: 62–6. [in Russian]
 32. Русакевич П.С., Гришанович Р.В. Системный функциональный подход к диагностике и лечению вирусных изменений цервикса. *Сиб. онколог. журн.* 2011; 3: 22–8. / Rusakevich P.S., Grishanovich R.V. Sistemnyi funktsional'nyi podkhod k diagnostike i lechenii virusnykh izmenenii tserviksa. *Sib. onkolog. zburn.* 2011; 3: 22–8. [in Russian]
 33. 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): 39–44. / Klinysbkova T.V., Karatiuk T.I., Turchaninov D.V., Samosudova I.B. Differentsirovannyi podkhod k vede-
 - niyu bol'nykh s tservika'l'noi intraepitelial'noi neoplaziei s pozitsii prognozirovaniia. *Gynecology*. 2011; 13 (4): 39–44. [in Russian]
 34. Кедрова А.Г., 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 (7): 170–4. / Kedrova A.G., Podistov Yu.I., Kuznetsov V.V. i dr. Rol' protivovirusnoi terapii v kompleksnom lechenii bol'nykh epitelial'nymi displaziiami i preinvazivnym rakom sbeiki matki. *Gynecology*. 2005; 7 (7): 170–4. [in Russian]
 35. Косенко И.А., Костевич Г.В., Артемьева Т.П. и др. К вопросу о патогенезе, диагностике и лечении вирус-ассоциированной патологии шейки матки. *Мед. новости*. 2016; 2: 17–21. / Kosenko I.A., Kostevich G.V., Artem'eva T.P. i dr. K voprosu o patogeneze, diagnostike i lechenii virus-assotsirovannoi patologii sbeiki matki. *Med. novosti*. 2016; 2: 17–21. [in Russian]
 36. Волков В.Г., Захарова Т.В. Опыт применения Гроприносина для лечения пациенток с заболеваниями шейки матки при инфекции вирусом папилломы человека. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2012; 2: 90–2. / Volkov V.G., Zakharova T.V. Opyt primeneniia Groprinosina dlia lecheniia patsientok s zabolevaniyami sbeiki matki pri infektsii virusom papillomy cheloveka. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2012; 2: 90–2. [in Russian]
 37. Потапов В.А., Демченко Т.В., Стрельцова Т.Р. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности Изопринозина в лечении папилломавирусной инфекции, ассоциированной с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2006; 25 (1): 134–5. / Potapov V.A., Demchenko T.V., Strel'tsova T.R. i dr. Kliniko-laboratornaia otsenka effektivnosti Izoprinozina v lechenii papillomavirusnoi infektsii, assotsirovannoi s tservika'l'noi intraepitelial'noi neoplaziei. *Reproduktivnoe zdorov'e zhen'shchiny*. 2006; 25 (1): 134–5. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абакарова Патимат Рашиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: p_abakarova@orapina4.ru
Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: vprilepskaya@mail.ru