

DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.3.5-11

# Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения

А.Л.Тихомиров<sup>✉1</sup>, С.И.Сарсания<sup>2</sup>, Г.А.Филатова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;<sup>2</sup>Клиника «Санта-Мария». 127051, Россия, Москва, Цветной б-р, д. 25, стр. 5

✉ tikhomiroval@yandex.ru

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – самая распространенная инфекция, передаваемая половым путем; 440 млн человек в мире страдают от ВПЧ-инфекции гениталий. В течение жизни ВПЧ инфицируются от 50 до 80% сексуально активного населения, наиболее часто – в первые годы сексуальной активности (максимум распространенности приходится на возраст 18–30 лет). Проведено лечение субклинических форм ВПЧ-поражений эпителия у 115 пациенток в возрасте от 26 до 42 лет с нормальной кольпоскопической картиной и наличием койлоцитоза.

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

**Для цитирования:** Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения. Гинекология. 2018; 20 (3): 5–11. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.3.5-11

## Review

### Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management

А.Л.Тихомиров<sup>✉1</sup>, S.I.Sarsaniya<sup>2</sup>, G.A.Filatova<sup>1</sup><sup>1</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;<sup>2</sup>Santa Maria clinic. 127051, Russian Federation, Moscow, Tsvetnoy b-r, d. 25, str. 5

✉ tikhomiroval@yandex.ru

#### Abstract

The human papilloma virus (HPV) is the most common sexually transmitted infection. 440 million people in the world suffer from HPV infection of the genital. During the life of HPV, 50 to 80% of the sexually active population is infected, most often in the first years of sexual activity (the maximum prevalence is between 18–30 years of age). The treatment of subclinical forms of HPV epithelial lesions in 115 patients aged 26 to 42 years with a normal colposcopic pattern and the presence of koilocytosis was performed.

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

**For citation:** Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Filatova G.A. Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management. Gynecology. 2018; 20 (3): 5–11. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.3.5-11

#### Актуальность

За последнее десятилетие распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) гениталий в мире возросла более чем в 10 раз и обнаруживается у 13% населения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) считают самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем; 440 млн человек в мире страдают от ВПЧ-инфекции гениталий [1]. В течение жизни ВПЧ инфицируются от 50 до 80% сексуально активного населения, наиболее часто – в первые годы сексуальной активности (максимум распространенности приходится на возраст 18–30 лет) [2, 3]. В результате этого возникают заболевания аногенитальной области: шейки матки, вульвы, влагалища и перианальной области, ануса, пениса, генитальные кондиломы. Заболеваемость одним из проявлений ВПЧ-инфекции – аногенитальными кондиломами (90% обусловлены ВПЧ типа 6/11) высокая – 120,5 новых случаев на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости отмечается в возрастной группе 20–29 лет [4], а частота рецидивов составляет 20–30% [5]. По данным цервикальных скринингов показатели пораженности ВПЧ от 16 до 41,9%; 11,7% женщин в мире с нормальными цитологическими показателями шейки матки поражены ВПЧ [1]. От инфицирования ПВИ организм человека может освободиться спонтанно, однако у ряда пациенток ВПЧ остаются персистирующими с риском прогрессирования заболевания до цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) II–III степени и в конечном итоге – до развития инвазивного рака шейки матки (РШМ).

Ежегодно в мире диагностируется 14 млн новых случаев рака у женщин и мужчин, при этом 5% (64 тыс.) ассо-

циированы с ВПЧ. По мировой статистике, 9% новых случаев рака у женщин связано с ВПЧ-инфекцией. В структуре онкопатологии у женщин РШМ занимает 4-е место (530 тыс. новых случаев ежегодно) и 2-е место – у женщин 15–44 лет [6]. В Российской Федерации в 2014 г. показатель РШМ увеличился до 14,5 на 100 тыс. населения (в 2004 г. – 11,7). В 2015 г. зарегистрированы 15 342 заболевших РШМ, в 2016 г. – 16 439. При этом, по данным А.Д.Каприна и соавт., на территории РФ в 2016 г. официально зарегистрировано на порядок больше новых случаев цервикального рака [7].

Безусловно, клиницистам важно помнить, что РШМ – предотвратимое заболевание, результат упущенных возможностей профилактики, ранней диагностики и своевременного лечения.

#### Вирус папилломы человека

Папилломавирусы классифицируют не по серотипам, а по генотипам, и в настоящее время выделено более 200 генотипов ВПЧ, идентифицированных по последовательности генов, кодирующих основной капсидный белок L1 и клонированных из материала клинических биопсий, из них около 40 могут вызывать поражение кожи и слизистых оболочек. В пределах видов отдельные вирусы показывают предрасположенность к поражению либо кожи, либо слизистых оболочек, а в пределах групп на основании способности ВПЧ индуцировать неопластические процессы их принято подразделять на типы низкого (6, 11, 42, 43, 44-й) и высокого (16, 18, 31, 35, 36, 45, 51, 52, 58-й) онкологического риска. Наиболее четко это про-

слеживается в клетках половых путей, в которых регулярно или спорадически присутствуют инфекции около 30–40 типов.

По статистике, в нашей стране распространенность ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18 у женщин с нормальной цитологией встречается в 9,4%; LSIL/CIN I – 35%, HSIL/CIN II/CIN III/CIS – 56,0%, РШМ – 73,8%. Во всех методологически обоснованных исследованиях типа «случай–контроль», использовавших надежные методы определения ДНК ВПЧ, связь между типами ВПЧ высокого риска и инвазивным РШМ является выраженной с отношениями шансов для ВПЧ 16 и 18-го типов, равными 280, и жесткими границами доверительного интервала. Степень данной связи исключает возможности случайности, систематической ошибки или конфаундинга (искажения взаимосвязи между воздействующим фактором и исходом из-за присутствия других факторов).

ВПЧ – икосаэдр (двадцатигранник) диаметром около 45–55 нм, включает 72 капсомера, не имеет внешней оболочки. Геном ВПЧ – одна кольцевая молекула, состоящая из двойной цепочки ДНК.

Вирусы абсолютно видоспецифичны, поэтому ВПЧ инфицирует только человека. Геном ВПЧ может быть разделен на три домена: некодирующий восходящий регуляторный участок размером приблизительно в 1 тыс. пар нуклеотидов, ранний и поздний. Геном папилломавируса содержит 8–10 генов (в зависимости от типа вируса), которые подразделяются на группы ранних и поздних генов, кодирующих соответствующие белки в зависимости от их функций.

### Иммунопатогенез ПВИ

Проникая в клетку, вирус использует клеточные системы для получения собственных белков. В первую очередь синтезируются белки, необходимые для поддержания и репликации вирусной ДНК. Кодированные их гены обозначаются E (early). К ранним генам относят гены E1–E8. В процессе озлокачивания наиболее важную роль играют гены E6 и E7, которые интегрируются в геном клетки-хозяина и вызывают пролиферацию. После наработки ДНК активируются поздние (late) гены L1 и L2.

E1, E2, E6, E7 – онкогены, которые кодируют белки, отвечающие за процессы вирусной репликации. L1, L2 – гены, кодирующие структурные белки вирусного капсида.

Экспрессия онкопротеинов E6 и E7 ВПЧ быстро инактивирует некоторые супрессоры опухолевого роста, однако для развития инвазивного рака у лиц, не страдающих иммунодефицитом, необходима многолетняя персистенция вируса. Онкобелок E7 является маркером персистенции ПВИ.

Результаты недавно проведенного глобального анализа экспрессии генов тканей шейки матки человека на различных стадиях заболевания (нормальное состояние, ранняя и поздняя стадия предракового состояния и рак) показали динамические изменения экспрессии генов в ряде клеточных путей, включая клеточный цикл, трансляцию, митохондриальный энергетический метаболизм и сигнальные пути, регулируемые эстрогенами [8, 9]. За исключением генов, связанных с клеточным циклом и пролиферацией, активность которых значительно возрастает сразу же после начала экспрессии онкопротеинов E6 и E7 ВПЧ высокого риска, изменения экспрессии генов хозяина под влиянием персистенции ВПЧ развиваются медленно и аккумулируются в течение всего периода прогрессии рака. Многие медленно и непрерывно изменяющиеся гены участвуют в процессах иммунного ответа и воспаления, такие как цитокины и хемокины [9].

Интегрированная стадия инфекции, при которой ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток, является первым шагом к опухолевой трансформации, так как происходит частичная потеря вирусного генетического материала, но с сохранением онкогенов E6 и E7 с их последующей гиперэкспрессией.

Активная репродукция ВПЧ в инфицированных клетках индуцирует образование «агрессивного» эстрогена 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена. Таким образом, формируется порочный круг, при котором вирус через образование «агрессив-

ной» формы эстрогена создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка E7.

При инфицировании типами высокого риска E6 и E7 действуют в качестве онкогенов, необходимых для развития рака аногенитальной области. Одной из важных мишеней белка E6 высокого риска является транскрипционный фактор p53. E6 связывается с клеточным E3 убиквитин-лигаза E6-ассоциированным белком (E6AP) и вызывает деградацию p53 [10], а также подавление функции p53, блокируя его ацетилирование [11].

В свою очередь, E7, с одной стороны, активирует механизмы патологической пролиферации клеток, с другой – блокирует противовирусную иммунологическую защиту. Так, белок E7, взаимодействуя с продуктом гена ретинобластомы, увеличивает экспрессию гена p16 ink4a, который является биомаркером инициации канцерогенеза в плоском эпителии шейки матки (может быть определен методом иммуноцитохимического исследования при заболеваниях шейки матки). При выявлении онкобелка E7 можно предположить высокий риск возможной малигнизации патологического процесса.

ВПЧ способен обманывать иммунную систему благодаря ряду особенностей (ограничение репликационного цикла эпителием, отсутствие виремии и цитолиза, локальная иммуносупрессия за счет вирусных белков и др.) [12–14]. Показана также способность ВПЧ тормозить миграцию и активацию клеток Лангерганса, подавлять синтез интерферонов (ИФН), препятствовать HLA-1 – опосредованной презентации антигена [15]. В большинстве случаев ВПЧ элиминируется из организма в течение недель-месяцев посредством специфических Т-клеточных механизмов иммунитета [16].

Иммунная система играет ключевую роль в уничтожении вируса. Макрофаги, естественные киллеры и Т-лимфоциты важны как защита 1-й линии при уничтожении ВПЧ-инфекции. Защита 2-й линии представлена цитотоксичными Т-лимфоцитами, которые индуцируют адаптивный иммунный ответ против E6 и E7 ВПЧ-16 [17].

Однако вирус ВПЧ может уходить из-под иммунного «надзора» различными способами. Во-первых, большинство ПВИ не убивает своих хозяев и не нарушает их репродуктивную способность. Отсутствие повреждения клеток организма гарантирует минимальный иммунный ответ хозяина, допускающий вегетативные инфекции, которые длятся месяцами и годами, с последующей возможностью распространения вирусной инфекции на множество новых восприимчивых организмов [18]. Белки E6 и E7 ВПЧ-16 могут уменьшать экспрессию ИФН-1 в клетках хозяина. Регулирующий фактор-1 ИФН может вызывать производство транспортера, связанного с процессингом антигена (TAP-1), ИФН- $\beta$  и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, который особенно важен для клеточного иммунитета и играет роль в профилактике воспаления в местах инфекции [19].

Недостаток костимулирующих сигналов от воспалительных цитокинов, включая ИФН, при распознавании антигена может вызвать иммунную толерантность, а не соответствующий ответ. Известны также факты о том, что терапия ИФН лиц, инфицированных ВПЧ, в 60% наблюдений не приводит к положительной динамике и клиническому улучшению даже при длительном применении [20]. Кроме этого, белок E5 ВПЧ-16 регулирует в сторону снижения экспрессию HLA класса I и снижает распознавание CD8 Т-клеток [21].

Многие цитокины играют важную роль в апоптозе, а также в противовирусном ответе. Интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$  является ключевым регулятором запрограммированной гибели клеток и критическим продуктом активации инфламмосом (особый белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, приводящий к запуску воспалительной реакции при контакте клетки с микроорганизмами). Комплекс инфламмосом является критическим компонентом врожденного иммунного ответа, поскольку он ответствен за индукцию клеточного пироптоза (некротическая гибель в результате нарушения целостности плазматической мембраны), рекрутирование иммунных клеток к месту проникновения инфекции, а также управляет противовирусным ответом [22]. Было показано, что белок E6 ВПЧ-16 снижает

экспрессию ИЛ-1 $\beta$  через Е6-АР и р53 посредством посттрансляционной модификации и может препятствовать рекрутированию инфламмасом [23]. Он регулирует деятельность теломеразы, тем самым ингибируя нормальный процесс апоптоза и способствуя импортизации клеток [21], а также может кооперироваться с белком, связанным со смертельным доменом (DAXX), для ингибирования апоптоза [24]. Белок Е6 ВПЧ-16 тесно связан с патогенезом РШМ.

Белок Е7 ВПЧ также способен подавлять экспрессию цитокинов, которые могут стимулировать миграцию активированных НКТ-клеток [25].

#### **Жизненный цикл ВПЧ:**

- внедрение вируса;
- репликация ДНК в клетках базального слоя;
- трансформация и малигнизация клеток эпителия, которые контролируются генами ВПЧ, кодирующими ранние белки Е6 и Е7;
- выделение вирусных клеток из поверхностных слоев эпителия – экспрессия поздних генов L1 и L2 (наиболее вероятно контактное заражение ВПЧ).

Когда инфицированные кератоциты входят в зону дифференциации, после окончания клеточного цикла происходит массивная активация экспрессии всех вирусных генов с пространственной экспрессией ранних генов Е6 и Е7. Далее происходит репликация вирусной ДНК, количество копий вируса увеличивается до 1 тыс. в одной клетке, и, наконец, экспрессия генов белков капсида L1 и L2 и сборка контагиозного вируса. Этот инфекционный цикл занимает около 2–3 нед в условиях *in vivo* – время, необходимое для перемещения базальных кератоцитов в верхние слои эпителия и дифференциации.

### **Механизмы, реализующие канцерогенез**

Хроническое воспаление тесно связано с развитием опухоли и ее прогрессией [26]. Однако туморогенный механизм хронического воспаления остается неясным. Главной причиной РШМ является хроническое инфицирование ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), но не все виды ВПЧ приводят к развитию РШМ. Ключевые факторы, которые определяют исход инфекции ВПЧ, остаются малоизученными, также остается непонятным, как иммунная система носителя защищается от ВПЧ. Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой присутствующую в цитоплазме и клеточных мембранах группу рецепторов для распознавания моделей. Они специфично распознают патогенсвязанные молекулярные модели. Являясь ключевыми молекулами врожденного и приобретенного иммунитета, TLR не только играют важную роль в иммунной защите от инфекционных заболеваний, но также участвуют в возникновении и развитии различных злокаче-

ственных опухолей. При РШМ, вызванном ВПЧ-ВКР-инфекцией, выявлено, что TLR регулируют локальную иммунную микросреду. На сегодняшний день идентифицировано 11 человеческих и 13 мышиных TLR [27].

TLR состоят из внеклеточной, трансмембранной и внутриклеточной части, что характерно для трансмембранных рецепторов. Первая включает от 10 до 30 богатых лейцином повторов, которые могут определить патогенные микроорганизмы в патоген-ассоциированных молекулярных моделях (ПАММ). Внутриклеточная область включает примерно 200 остатков аминокислот и обладает высокой степенью гомологии с цитоплазматическим доменом рецептора ИЛ-1. Цитоплазматическая часть играет важную роль в нисходящем сигнализировании [28]. В зависимости от субклеточной локализации TLR можно разделить на два класса. Один

вид локализован на клеточной поверхности. Он содержит TLR1, 2, 4, 5 и 6 и в основном распознает липидный состав поверхности патогена. Другой класс TLR локализуется в цитоплазме и включает виды TLR3, 7, 8 и 9, которые главным образом распознают состав нуклеиновой кислоты в патогене [29].

TLR в основном экспрессируются клетками врожденной иммунной системы, такими как дендритные клетки, мастоциты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные и природные клетки-киллеры [30].

В последние годы многочисленные исследования показали, что TLR также экспрессируются в клетках опухоли и клетками в опухолевой микросреде при различных видах рака. В частности, TLR3, 4, 5 и 9 нередко можно обнаружить в тканях РШМ [31].

Кроме этого, активация TLR различными лигандами играет важную роль в развитии и прогрессировании РШМ.



TLR и их лиганды [19]	
TLR	Лиганды
TLR1/2	Тиацелированные липопептиды
TLR2	Микоплазма, нелипопептидные ПАММ из различных патогенов
TLR2/6	Диацелированные липопептиды
TLR3/7/8	Вирусы или бактерии, в основном в нуклеиновой кислоте
TLR4	Липополисахарид грамотрицательных бактерий
TLR5	Бактериальный жгутик
TLR9	Неметилированная ДНК бактерий или вирусов
TLR10	Остается неопределенным
TLR11	Профилин <i>Toxoplasma gondii</i> и уропатогенные <i>Escherichia coli</i>

TLR и их лиганды приведены в таблице.

Y.Xiao и соавт. первоначально изучали экспрессию пути TLR/NO в тканях РШМ, положительным к ВПЧ-ВКР. Они обнаружили, что ключевые гены пути TLR/NO, такие как TLR4, NF-κBp65 (ядерного фактора каппа В) и синтаза оксида азота (iNOS) в высокой степени экспрессируются в тканях и клетках опухоли РШМ, положительных к ВПЧ-ВКР [32], что с большой степенью уверенности позволяет предположить, что сигнальный путь TLR4/NO может быть связан с инфекцией ВПЧ-ВКР.

Этот путь может опосредовать изменения локальной иммунной микросреды в шейке матки, способствуя уходу от иммунного «надзора» или возникновению иммунной толерантности опухолей, что в конечном итоге приводит к возникновению, развитию и метастазам РШМ. Специфичные механизмы пути TLR4/NO и ВПЧ-РВК, участвующие в развитии РШМ, нуждаются в дальнейшем изучении.

Интересен факт некоторых исследований, которые показали, что содержание NO при инфекции ВПЧ-ВКР было значительно выше, чем при ВПЧ-инфекции низкого канцерогенного риска и ее отсутствии, таким образом, содержание NO в шеечном канале тесно связано со статусом инфицирования ВПЧ-ВКР [33].

I.Daud и соавт. обнаружили, что цервикальные эпителиальные клетки с низкой экспрессией TLR9 были более чувствительны к инфекции ВПЧ, а клетки цервикального эпителия с высокой экспрессией TLR9 редко содержали ВПЧ-инфекцию, что позволяет предположить, что устранение последней может привести к повышенной экспрессии TLR9 [34]. Hasan и соавт. показали, что белок E6 ВПЧ может регулировать в сторону понижения экспрессию гена TLR9 и ингибировать экспрессию молекул, связанных с сигнальным путем TLR9, таким образом влияя на идентификацию патогенов организмом и усиливая уход инфекции ВПЧ от иммунного «надзора».

A.Hasimu и соавт. обнаружили, что экспрессия TLR4, 7 и 9 в тканях РШМ значительно изменяется [35]. Кроме этого, уровень экспрессии TLR4 и TLR9 положительно коррелировал с наличием инфекции ВПЧ-16. В совокупности эти результаты позволили предположить, что TLR4 и TLR9 могут быть рецепторами инфекции ВПЧ. Однако точная роль TLR4 и TLR9 в «уходе от иммунного надзора» и ключевые молекулярные пути, участвующие в нем, остаются неясными, необходимы дальнейшие исследования.

ВПЧ может «уходить» от TLR для того, чтобы вторгнуться во врожденную иммунную систему. Исследования Lee и соавт. дали основание предполагать, что уровень экспрессии TLR9 постепенно повышался от цервикальной дисплазии до инвазивных раковых тканей шейки матки. Однако исследование не разъяснило связи между повышенным уровнем TLR9 и раком [20].

L.Yu и соавт. считают, что прогрессия РШМ была связана с TLR4 вследствие частой экспозиции ряда бактерий. Однако в исследовании также наблюдали, что экспрессия TLR4 снижалась во время прогрессии РШМ, и эта понижающая регуляция TLR4 представляется связанной с экспрессией P16INK4A, который является важнейшим маркером интеграции ВПЧ в клетки хозяина [36]. Такие результаты могут дать более глубокое понимание связи инфекции ВПЧ и сигнализации TLR при развитии РШМ.

Ряд исследований показал, что TLR4 проявил тенденцию роста по мере увеличения тяжести заболевания после инфицирования ВПЧ, и различия были статистически значимыми [37].

Экспрессия E7 ВПЧ-16 в цервикальные повреждения положительно коррелировала с тяжестью поражения, но различия были незначительными. Корреляционный анализ показал, что экспрессия TLR4 в клетки РШМ не зависит от E7 ВПЧ-16 ( $r=0,121$ ,  $p=0,0612$ ). Данные результаты также продемонстрировали, что возникновение и развитие РШМ ассоциируется с экспрессией TLR4 в цервикальные повреждения, инфицированные ВПЧ-16, но тяжесть поражения необязательно коррелирует с экспрессией гена. Это наблюдение позволяет предположить, что производство цитокина, которое регулируется другими патогенами, опосредованными TLR4, может косвенно участвовать в процессе хронической инфекции ВПЧ и что иммунный ответ синергичен инфекции ВПЧ посредством пути TLR4, а это приводит к развитию опухоли. Так как высокая экспрессия TLR4 тесно связана с развитием РШМ, но не опосредуется ВПЧ, вероятно, что другие патогены, такие как бактерии, могут активировать путь TLR4 и способствовать «уходу от иммунного надзора», что ведет к развитию цервикальных повреждений. Однако связь между TLR4 и инфекцией ВПЧ, а также вопрос, может ли ингибирование сигнального пути TLR4 снижать цервикальные повреждения после инфицирования ВПЧ, требуют дальнейшего исследования [19].

## Стадии развития ВПЧ-инфекции

Стадия репродуктивной инфекции: вирусная ДНК находится в клетке эпителия в свободном (эписомальном) состоянии, и клетка способна продуцировать вирусные частицы. Как правило, течение инфекции бессимптомное, возможно самоизлечение при условии нормального функционирования механизмов клеточного иммунитета. Клинически продуктивное действие ВПЧ на клетку может проявляться развитием аногенитальных кондилом и папиллом.

У 10–15% женщин развивается недостаточный Т-клеточный иммунный ответ, в результате устанавливается персистенция ВПЧ, однако у многих инфицированных ВПЧ защитные механизмы в значительной степени эффективны для устранения ПВИ.

Стадия интегративной инфекции – ДНК вируса встраивается в геном эпителиальных клеток, что является первым шагом к их опухолевой трансформации.

Встраивание вирусной ДНК в геном клетки сопровождается утратой способности вируса к репликации при обязательном сохранении транскрипции генов E6 и E7. Вирусные белки, индуцируемые генами E6 и E7, взаимодействуют с клеточными генами – супрессорами опухолевого роста pRB и P53, что приводит к их инактивации, далее – к бесконтрольной пролиферации, накоплению генетических дефектов и малигнизации инфицированных клеток, выраженной иммуносупрессии [38, 39]. В большинстве случаев интегративная стадия ВПЧ-инфекции протекает латентно, субклинически, но со временем может также проявляться в виде дисплазии и РШМ.

Известно, что развитию РШМ предшествуют предраковые процессы – CIN, представляющая собой достаточно пролонгированный во времени процесс. До развития РШМ порой проходит от 5 до 15 и более лет, в течение которых могут проявляться CIN I и II степени, позже переходящие в CIN III и далее – в РШМ. Длительное персистирование ВПЧ в эпителии шейки матки – важный фактор прогрессии CIN в РШМ.

Вариантами развития CIN I могут быть: регрессия – 57%, персистенция ВПЧ – 32%, переход в CIN II – 11%, развитие инвазивного рака – только в 1% наблюдений.

Чем выше степень дисплазии, тем меньше шансов на ее регрессию. На стадии CIN II регрессия наблюдается в 43%, персистенция – в 35%, прогрессия до CIN III и неинвазивного РШМ – в 22%, развитие инвазивного рака – в 5% случаев. На стадии CIN III шансы на регрессию уменьшаются до 33%, малигнизация происходит в 12% наблюдений.

Вероятность прогрессии CIN в РШМ возрастает пропорционально увеличению степени дисплазии: CIN I – 1%, CIN II – 5%, CIN III – 12%. Эти стадии контролируются дополнительными методами исследования.

### Диагностика ПВИ

Показано, что анализ на наличие ВПЧ неизменно превосходит цитологическое исследование в отношении чувствительности и прогностической ценности положительного результата и является важным инструментом скрининга по предотвращению РШМ в развитых странах.

Организация скрининга РШМ:

- а) тест на ВПЧ;
- б) ВПЧ + цитологическое исследование;
- в) биомаркеры.

В странах, где внедрен организованный скрининг (цитология, ВПЧ или их комбинация), частота заболеваемости и смертности от РШМ значительно ниже.

В России практикуется оппортунистический скрининг – только при обращении в лечебно-профилактическое учреждение независимо от повода, послужившего причиной обращения. Охват женского населения скринингом составляет не более 20%. При этом, по данным статистики, даже однократное проведение теста на ВПЧ в течение жизни снижает заболеваемость РШМ на 50%.

**Расширенная кольпоскопия.** Специфических признаков ПВИ нет. Но наиболее подозрительными кольпоскопическими признаками субклинических форм ВПЧ являются: ацетобелый эпителий, мозаика, пунктация, аномальная зона трансформации.

**Цитологическое исследование шеечных мазков по Папаниколау (Pap-тест).** Критерием обнаружения ВПЧ является наличие в цитологических мазках койлоцитов и дискератоцитов. Специфические морфологические признаки: крупное ядро, характерное светлое гало вокруг него и выраженная базофилия.

**Гистологическое исследование.** Обнаруживается умеренное утолщение рогового слоя с папилломатозом, паракератозом и акантозом; могут присутствовать фигуры митозов. Диагностически важным считается наличие в глубоких участках мальпигиева слоя койлоцитов.

### Рациональная тактика ведения пациенток с ПВИ шейки матки

Лечение ВПЧ-инфекции на анатомических стадиях – глубокая деструкция очагов поражения, так как репликация ДНК ВПЧ происходит только в клетках базального слоя. Методы лечения, направленные на удаления поверхностных слоев эпителия, малоэффективны и могут сопровождаться рецидивом заболевания. Дополнительным недостатком только деструктивных методов лечения ВПЧ-инфекции является отсутствие воздействия на патогенетические механизмы заболевания.

Становится очевидным, что фундаментальное исследование нобелевского лауреата 2008 г. Харальда цур Хаузена и коллектива авторов в отношении роли 16 и 18-го типов ДНК ВПЧ в развитии РШМ сформировало не только молекулярную платформу для убедительных эпидемиологических исследований последователям ученого, но и заставило клиницистов задуматься об адекватном патогенетическом лечении ПВИ на ранних стадиях и методах их профилактики.

Появилось множество работ по изучению влияния различных препаратов с противовирусной активностью в отношении ВПЧ-инфекций. Особое внимание исследователей было обращено на препарат инозин пранобекс (ИП), который обеспечивает иммуномодуляцию мирового качества. Препарат зарегистрирован в США в 1972 г., а в настоящее время – более чем в 70 странах мира.

ИП сочетает свойства универсального иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов.

Гроприносин (ИП) – комплекс, содержащий инозин и соль 4-ацетамидобензойной кислоты с N, N-диметиламино-2-пропанолом в молярном соотношении 1:3. Эффективность комплекса обеспечивается инозином, второй

компонент (пранобекс) повышает его доступность для лимфоцитов. ИП способен воздействовать на ВПЧ сразу в нескольких направлениях. Во-первых, оказывает прямое противовирусное действие, изменяя стереохимическое строение рибосом, чем блокирует процесс трансляции (синтеза вирусных белков на основании образовавшейся вирусной иРНК). 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.

Таким образом, лекарственный препарат не только останавливает сборку новых вирусных частиц, но и предотвращает злокачественную трансформацию клетки. «Несобранные» вирусы будут удалены иммунной системой. Во-вторых, Гроприносин оказывает прямой иммуномодулирующий эффект, усиливая неспецифический противовирусный ответ, повышает синтез антител, стимулируя синтез ИФН (увеличение синтеза эндогенного ИФН- $\alpha$ ), активируя системы комплемента, ИЛ, цитотоксические Т-лимфоциты и натуральные киллеры [40], т.е. происходит иммуномодуляция широкого спектра с целенаправленным действием на клеточное звено иммунитета. При вторичном клеточном иммунодефиците проявляется тимозиноподобное действие препарата: усиление дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотношения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза ИЛ-2, активация естественных киллеров и фагоцитоза [41, 42]. Клинические исследования показали, что ИП направляет иммунный ответ по Th1-варианту (клеточные механизмы). Самым важным критерием оценки препарата является наличие убедительной доказательной базы по клинической эффективности и безопасности. По данным Newport Pharmaceuticals, уже к 1996 г. были опубликованы результаты более 1750 клинических исследований по этому препарату. Опыт применения ИП описан и представлен в 600 научных публикаций в PubMed, из них 17 в журнале «Lancet», Национальной медицинской библиотеке США (US National Library of Medicine National Institute of Health, NCBI); представлены 543 научные работы, опубликован метаанализ применения в 2369 наблюдениях монорежима и 3369 случаях комбинированного лечения.

Препарат Гроприносин имеет четкие показания к применению, включая дозировку, кратность и длительность приема, учтены побочные эффекты и взаимодействие с другими препаратами.

По данным S.Tau, улучшение морфологической картины эпителия вульвы у женщин с субклиническими формами ВПЧ-инфекции спустя 2 мес после монотерапии ИП отмечалось в 63,5% наблюдений, в то время как в плацебо-контроле – только в 16,7% [43]. В работе А.В.Забелева и соавт. показано исчезновение атипичного эпителия после проведения монотерапии ИП (1 г 3 раза в сутки, 3 курса по 5 дней с интервалом 1 мес) женщинам с дисплазией низкой степени [44]. В другом исследовании при монотерапии ИП (1000 мг 3 раза в сутки) у пациенток с CIN I и CIN II выраженный клинический эффект наблюдался в 88,6% наблюдений – полностью исчезло поражение эпителия экзоцервикса, что подтверждалось кольпоскопически и гистологически. При 6-месячном наблюдении рецидив наступил только в 1 (2,6%) наблюдении [45]. В.Н.Прилепская и соавт. при лечении дисплазии низкой степени ИП в монорежиме получили клиническую эффективность – в 72,4%, «очистение от ВПЧ» в участках дисплазии – 65,5% наблюдений [46]. По данным Л.И.Линьск и соавт., полная элиминация ВПЧ после иммунотерапии в монорежиме составила 95,3%, что подтверждено данными клинико-лабораторного исследования [47].

Таким образом, препарат Гроприносин достаточно хорошо зарекомендовал себя в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний, что подтвердили выводы систематического обзора результатов 19 исследований, выполненного в 2011 г. Из них 14 в полной мере отвечали требованиям по необходимому качеству научных работ и доказали лечебные возможности ИП. ИП входит в Европейское руководство по лечению дерматологических болезней.

Существует множество методов терапии заболеваний, вызванных ВПЧ. Большинство из них направлено не на саму инфекцию, а лишь на ее проявления. Безусловно, при локальной инфекции ВПЧ (например, при дисплазии шейки матки) хирургическое лечение очень эффективно, способно удалить очаг поражения и клетки, склонные к трансформации, однако, если инфицированные клетки не удалены полностью, существует статистически достоверный риск рецидива. При регионарной же инфекции ВПЧ (остроконечные кондиломы, дисплазия вульвы, дисплазия заднепроходного канала, дисплазия полового члена, дисплазия влагалища) хирургическое лечение оказывается недостаточным и характеризуется высоким риском рецидивов. Это говорит о необходимости адекватной терапии препаратами, активными в отношении ВПЧ.

По сути методы лечения, направленные на ВПЧ, можно разделить на четыре категории: стимуляция клеточного иммунитета, воздействие на репликацию, транскрипцию и трансформацию ДНК ВПЧ; профилактическая вакцинация; терапевтическая вакцинация. При этом не следует забывать, что ВПЧ относят к инфекциям, передаваемым половым путем, и оценка эффективности лечения с этой точки зрения будет рассматриваться с позиций: устранения инфекции; устранение симптомов; профилактика отдаленных осложнений; прекращение передачи инфекции. А по сути современная терапия инфекции ВПЧ направлена не на сам вирус, а лишь на устранение симптомов инфекции ВПЧ. Поэтому она лишь частично решает перечисленные задачи. В настоящее время эффективного системного лечения инфекции ВПЧ нет, оно не предупреждает дальнейшей передачи ВПЧ. Терапия остроконечных кондилом является симптоматическим и преследует цель удалить или уменьшить симптомы заболевания. Деструктивные методы лечения остроконечных кондилом включают криодеструкцию, иссечение, лазеротерапию и электрокоагуляцию. Данные способы эффективно удаляют очаги поражения. При этом высок риск рецидивов, так как во внешне здоровых участках может оставаться латентная инфекция ВПЧ. Цель лечения дисплазии шейки матки – предупреждение озлокачествления. В различных клинических рекомендациях и протоколах подробно описываются методы терапии именно клинических проявлений ВПЧ, но не уделяется должного внимания бессимптомному выделению вируса. Учитывая тот факт, что, хотя инфицирование эпителиальных клеток шейки матки ВПЧ является выраженным фактором риска, но недостаточным условием для их малигнизации и что в I стадии развития ВПЧ-инфекции возможно даже самоизлечение (при условии нормального функционирования механизмов клеточного иммунитета), гинекологи нередко прибегают к пассивному наблюдению пациентов в данной стадии. Но сразу четко вспоминаются способность ВПЧ «обманывать» иммунную систему и те 10–15% женщин с недостаточным Т-клеточным иммунным ответом и развитием персистенции ВПЧ. Поскольку недостаточность Т-клеточного звена иммунитета играет ключевую роль в развитии персистирующей ВПЧ-инфекции, то становится очевидным и необходимым использование для лечения инфицирования иммуномодулятора, что позволит восстановить иммунный дефект, снизить вероятность развития малигнизации и рецидивов. По сути задачей гинеколога на этот момент становится обнаружение ранних стадий ВПЧ-инфицирования и назначение лечения. Совершенно справедливо, что в связи с описанными онкологическими рисками неадекватно убеждать большое число пациентов с наличием ВПЧ в тактике пассивного наблюдения и только необходимости периодического цитологического контроля, а не терапии. Своевременное определение ВПЧ-инфицирования и начало лечения необходимы для своевременной профилактики неоплазий. По нашему мнению, тут и есть та самая адекватная точка приложения препарата Гроприносин.

Нами проведено лечение субклинических форм ВПЧ-поражений эпителия у 115 пациенток в возрасте от 26 до 42 лет с нормальной кольпоскопической картиной и ПЦР-регистрацией ВПЧ. В данной группе были выделены типы вирусов: 16 (41%), 18 (25%), 31 (32%), 36 (12%), 51 (11%), –

при этом сочетание 2 типов вирусов у 8 пациенток, 3 – в 6 случаях. Всем женщинам был назначен Гроприносин по 2 таблетки 3 раза в день в течение 20 дней. Прекращение выделения вируса отслеживали через 3, 16 и 12 мес. Кольпоскопия проводилась через 1, 3, 6, 12 мес после лечения. Отмечена элиминация вируса у 111 пациенток, при этом наличие 2 или 3 вирусов существенно не влияло на показатели. Сохранение вирусоносительства отмечали только у 4 пациенток в возрасте 26, 28, 32, 40 лет соответственно. У всех из них за период наблюдения сменился половой партнер, но не в период первого контроля (через 3 мес). В остальных наблюдениях ВПЧ не определялись в течение всего времени контроля. При этом в группу положительной терапии вошли пациентки с носительством как 2, так и 3 вирусов. В группе с сохраненной ВПЧ-инфекцией в 2 наблюдениях осталось носительство всех 3 типов вирусов – 16, 31 и 18-го.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности назначения иммуномодулятора с противовирусной активностью Гроприносина при ранних формах ВПЧ-инфицирования.

### Литература/References

1. *Вакцины против папилломавирусной инфекции человека: документ по позиции ВОЗ, октябрь 2014 г. Ежедневный эпидемиологический бюллетень. 2014; 89 (43): 465–92. / Vакцины protiv papillomavirusnoj infekcii cheloveka: dokument po pozicii VOZ, oktyabr' 2014 g. Ezhenedel'nyj epidemiologicheskij byulleten'. 2014; 89 (43): 465–92. [in Russian]*
2. Bosch FX, Broker TR, Forman D et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013; 31 (5): 1–31.
3. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (8): 849–55.
4. Patel H, Wagner M, Singhal P et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 39.
5. Lacey CJ, Woodball SC, Wikstrom A et al. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27 (3): 263–70.
6. Bruni L et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2014; 2014: 12–8.*
7. *Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. АД Каприна, ВВ Старинского, ГВ Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИЦП, 2017. / Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoj. M.: MNI OI im. P. A. Gercena – filial FGBU NMICR, 2017. [in Russian]*
8. Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of Host Immune Defenses by Human Papillomavirus. *Virus Res* 2017; 231: 21–33. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.023
9. Den Boon JA, Pyeon D, Wang SS et al. Molecular transitions from papillomavirus infection to cervical precancer and cancer: Role of stromal estrogen receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E3255–3264.
10. Huibregtse JM, Scheffner M, Howley PM. A cellular protein mediates association of p53 with the E6 oncoprotein of human papillomavirus types 16 or 18. *EMBO J* 1991; 10: 4129–35.
11. Hebner C, Beglin M, Laimins LA. Human papillomavirus E6 proteins mediate resistance to interferon-induced growth arrest through inhibition of p53 acetylation. *J Virol* 2007; 81: 12740–7. DOI: 10.1128/JVI.00987-07
12. *Стерн ПЛ, Китченер ГС. Пер с англ. Под общ. ред. ГТ Сухих, В.Н. Прилепской. Вакцина для профилактики РШМ. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Stern PL, Kitchener G.S. Per s angl. Pod obsch. red. GT Subib, V.N. Prilepskoj. Vакцина dlya profilaktiki RShM. M.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]*
13. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L et al. Natural history of cervicovaginal HPV infections in young women. *NEJM* 1998; 338: 423–8.
14. Andersen AS, Koldjaer Solling AS, Ovesen T et al. The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2014; 134 (12): 2755–63.
15. Disaia PJ, Creasman WT. *Клиническая онкогинекология. Пер. с англ. Под ред. Е.Г. Новиковой. М.: Рид Элсивер, 2011. Т. 1. / Disaia PJ,*



- Creasman WT. *Klinicheskaya onkoginekologiya. Per. s angl. Pod red. E.G.Novikovoj. M.: Rid Elsvier, 2011. T. 1. [in Russian]*
16. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Киселев О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. *Гинекология*. 2004; 6 (4): 174–80. / Kiselev VI, Ashrafyan LA, Kiselev OI. Etiologicheskaya rol' virusa papillomy cheloveka v razvitii raka shejki matki: geneticheskie i patogeneticheskie mekhanizmy, vozmozhnosti terapii i profilaktiki. *Gynecology*. 2004; 6 (4): 174–80. [in Russian]
  17. Tavares-Murta BM, de Resende AD, Cunha FQ, Murta EF. Local profile of cytokines and nitric oxide in patients with bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138: 93–9.
  18. Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology* 2009; 384 (2): 410–4. DOI: 10.1016/j.virol.2008.10.004
  19. Xiao Yang, Yanxiang Cheng, Chunsong Li. The role of TLRs in cervical cancer with HPV infection: a review. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2017; 2: e17055. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.55
  20. Nees M, Geoghegan JM, Hyman T et al. Papillomavirus type 16 oncogenes downregulate expression of interferon-responsive genes and upregulate proliferation-associated and NF-kappaB-responsive genes in cervical keratinocytes. *J Virol* 2001; 75: 4283–96.
  21. Yang X, Lu L. Expression of HPV-16 E6 protein and p53 inactivation increases the uterine cervical cancer invasion. *Drug Res (Stuttg)* 2015; 65: 70–3.
  22. Hong S, Laimonis A, Laimins. Manipulation of the innate immune response by human papillomaviruses. *Sbiyuan Virus Res* 2017; 231: 34–40. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.004
  23. Niebler M, Qian X, Hojfer D et al. Post-translational control of IL-1β via the human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein: a novel mechanism of innate immune escape mediated by the E3-ubiquitin ligase E6-AP and p53. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003536. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003536
  24. Dionne KR, Zhuang Y, Leser JS et al. Daxx upregulation within the cytoplasm of reovirus-infected cells is mediated by interferon and contributes to apoptosis. *J Virol* 2013; 87: 3447–60.
  25. Cicchini L, Westrich JA, Xu T et al. Suppression of Antitumor Immune Responses by Human Papillomavirus through Epigenetic Downregulation of CXCL14. *MBio* 2016; 7: e00270–16. DOI: 10.1128/mBio.00270-16
  26. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436–44.
  27. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity* 2011; 34: 637–50.
  28. Godfroy JJ, Roostan M, Moroz YS et al. Isolated Toll-like receptor transmembrane domains are capable of oligomerization. *PLoS One* 2012; 7: e48875.
  29. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 2010; 327: 291–5.
  30. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005; 17: 1–14.
  31. Ravishankar RM, Gob KL, Leow AH et al. Polymorphisms at Locus 4p14 of Toll-Like Receptors TLR-1 and TLR-10 Confer Susceptibility to Gastric Carcinoma in *Helicobacter pylori* Infection. *PLoS One* 2015; 10: e0141865.
  32. Xiao J, Guo Q, Wang X et al. Study on the expression and signification of TLR4/NO pathway in cervical tumorigenesis with high risk HPV infection. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2015; 50: 41–7.
  33. Rabkola P, Väisanen-Tommiska M, Tuomikoski P et al. Cervical nitric oxide release and persistence of high-risk human papillomavirus in women. *Int J Cancer* 2011; 128: 2933–7.
  34. Daud II, Scott ME, Ma Y et al. Association between toll-like receptor expression and human papillomavirus type 16 persistence. *Int J Cancer* 2011; 128: 879–86.
  35. Hasimu A, Ge L, Li QZ et al. Expressions of Toll-like receptors 3, 4, 7, and 9 in cervical lesions and their correlation with HPV16 infection in Ugbin women. *Chin J Cancer* 2011; 30: 344–50.
  36. Yu L, Wang L, Li M et al. Expression of toll-like receptor 4 is down-regulated during progression of cervical neoplasia. *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59: 1021–8.
  37. Yanxiang Cheng GC, Wang X, Huang Y et al. TLR4 may accelerate hypoxia reaction to promote the occurrence and progress of cervical lesions by infected pathogenic microorganisms other than HPV. *J Cancer Ther* 2013; 4: 549–53.
  38. Fiedler M, Muller-Holzner E, Viertler HP et al. High level HPV-16 E7 oncoprotein expression correlates with reduced pRb-levels in cervical biopsies. *FASEB J* 2004; 18 (10): 1120–2.
  39. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990; 248: 76–9.
  40. 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.
  41. Majewska A, Lasek W, Janyst M et al. In Vitro inhibition of HHV-1 Replication by inosine pranobex and interferon-α. *Acta Pol Pharm* 2016; 73 (3): 637–44.
  42. Lasek W, Janyst M, Wohny R et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm* 2015; 65 (2): 171–80.
  43. Tay SK. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. *Int J STD AIDS* 1996; 7 (4): 276–80.
  44. Забелев АВ, Долматова ОК, Сивоконева ЕН. и др. Результаты кольпоскопического скрининга и опыт применения Изопринозина в лечении папилломавирусных поражений шейки матки. *Фарматека*. 2005; 3: 72–5. / Zabelev AV, Dolmatova OK, Sivokoneva EN. i dr. Rezul'taty kol'poskopicheskogo skrininga i opyt primeneniya Izoprinozina v lechenii papillomavirusnyh porazhenij shejki matki. *Farmateka*. 2005; 3: 72–5. [in Russian]
  45. Потапов ВА, Демченко ТВ, Стрельцова ТР. 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 VA, Demchenko TV, Strel'cova TR. i dr. Kliniko-laboratornaya ocenka effektivnosti Izoprinozina v lechenii papillomavirusnoj infekcii, associirovannoj s cervikal'noj intraepitelial'noj neoplaziej. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenšcb*. 2006; 25 (1): 134–5. [in Russian]
  46. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. *Рус. мед. журн*. 2008; 16 (1): 5–9. / Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I. Vozmozhnosti Izoprinozina v lechenii hroniceskib cervicitov i vaginitov. *Rus. med. zhurn*. 2008; 16 (1): 5–9. [in Russian]
  47. Линаск ЛИ, 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): 1221. / Linask LI, Grigor'eva E.E. Opyt primeneniya Izoprinozina pri zaboлевaniyah shejki matki na fone papillomavirusnoj infekcii u podrostkov i molodyh zhenšcb. *Rus. med. zhurn*. 2008; 16 (19): 1221. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тихомиров Александр Леонидович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».

E-mail: tikhomiroval@yandex.ru

Сарсания Светлана Иноровна – врач акушер-гинеколог клиники «Санта-Мария»

Филатова Гульнара Ахматовна – канд. мед. наук, каф. клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»