

Цервикальная неоплазия: как предупредить и вылечить?



А.В. Ледина¹,
А.Х. Гайдарова^{1, 2},
Е.В. Ледин^{1, 3}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

³ ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва

Папилломавирусная инфекция является одной из самых распространенных инфекций в мире. Эта инфекция представляет опасность для здоровья человека в связи с выраженными неопластическими потенциальными высокоонкогенных типов вируса, инфицирование которыми может приводить к развитию рака шейки матки (РШМ) и опухолей других локализаций. Важную роль в развитии неоплазии играет совокупность предрасполагающих факторов (курение, сопутствующие инфекции, приводящие к изменению уровня медиаторов воспаления и нарушению местного иммунитета, и др.), причем чем больше предрасполагающих факторов, тем выше вероятность развития РШМ. Модулирование иммунного ответа – эффективный вариант терапии папилломавирусной инфекции. В статье представлены результаты эффективного применения препарата инозин пранобекс для лечения папилломавирусной инфекции при цервикальных неоплазиях и других доброкачественных поражениях шейки матки.

Ключевые слова:

цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, папилломавирусная инфекция, ВПЧ-инфекция, инфекции, передаваемые половым путем, лечение противовирусное, иммунотерапия, инозин пранобекс

Cervical neoplasia: how to prevent and to treat?

A. V. Ledina¹, A. Kh. Gaydarova^{1, 2},
E. V. Ledin^{1, 3}

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow

³ Centre of Medical Rehabilitation, Moscow

Human papillomavirus infection is one of the most common infections in the world. This infection is dangerous for human health because of expressed neoplastic potency of high-oncogenic virus types, contamination with which may lead to cervical cancer and tumors of other localizations development. Complex of contributory causes play a crucial role in neoplasia development (smoking, coincident infections that lead to change in level of inflammatory mediators, tissue immunity disturbance, etc.). Except that the more contributory causes, the higher possibility of cervical cancer development. of the Immune response modulation is an effective variant of human papillomavirus infection treatment. The article presents results of inosine pranobex effective application in treatment of cervical neoplasia and other benign tumors of the uterine cervix.

Keywords:

cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, Human Papillomavirus Infection, HPV-infection, infections, sexually transmitted diseases, antiviral treatment, immunotherapy, inosine pranobex

В Российской Федерации заболеваемость цервикальным раком занимает 5-е место в структуре всех злокачественных болезней и 2-е место – среди онкологических заболеваний женщин в возрасте от 15 до 44 лет и, по оценкам Информационного центра ВОЗ/ИСО по вирусу папилломы человека (ВПЧ), продолжает увеличиваться (2015) [1]. Ключевая роль вирусов (папилломы человека,

гепатитов В и С, Эпштейна–Барр) не вызывает сомнений в запуске онкологической трансформации и развития в большинстве случаев рака головы, шеи, полости рта, шейки матки и опухолей некоторых других локализаций [2–4]. Результаты научных исследований показали, что развитие цервикального рака всегда ассоциировано с ВПЧ [5].

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из самых распространенных инфекций в мире. Более половины сексуально активного населения в течение жизни инфицируется этими вирусами. По данным эпидемиологических исследований, проведенных с целью оценки распространенности ПВИ в ряде стран Европы, Америки и Азии, ДНК ВПЧ была выявлена у 3–10% здоровых женщин, при наличии клинических проявлений ПВИ (остроконечные кондиломы) – у 50–80%, при доброкачественных поражениях шейки матки – у 12–35% женщин, при интраэпителиальных неоплазиях – у 19–90%, а при внутриэпителиальных карциномах – у 58–89% пациенток, причем было установлено, что тяжесть патологического процесса находится в прямой зависимости от интенсивности вирусной нагрузки [6–8].

Инфицированность человека вирусами характеризуется цикличностью: первый пик инфицирования и заболеваемости ВПЧ-ассоциированной патологией отмечается на старте половой жизни, второй – после 40 лет. Наиболее неблагоприятным является первый пик, опасный осложнениями, развитием цервикальной патологии в период реализации репродуктивных планов, т.е. важнейшая современная особенность ВПЧ-инфекции состоит в ее широком распространении среди подростков и молодых женщин [9].

В настоящее время идентифицировано более 300 различных типов ВПЧ, в клиническом плане различающихся своим онкогенным потенциалом. При этом человек может быть инфицирован как одним, так и несколькими типами вируса одновременно. Из высокоонкогенных у женщин наиболее часто выявляется ВПЧ 16-го типа; 18-й тип обнаруживается в 1,5–2 раза реже, однако суммарно на долю этих двух типов приходится 45% от общего числа выявляемых папилломавирусов. Несмотря на достаточно простую организацию генома, ВПЧ представляет опасность для здоровья человека, которая обусловлена выраженными неопластическими потенциалами высокоонкогенных типов вируса, что может приводить к развитию рака. Персистенция 18-го типа вируса в большей степени связана с развитием аденокарциномы, а 16-го типа вируса с развитием плоскоклеточного рака [10].

Рак шейки матки (РШМ) является тяжелым, в ряде случаев быстропрогрессирующим и трудно излечимым заболеванием, поражающим женщин в различные возрастные периоды жизни, включая женщин молодого, детородного и трудоспособного возраста.

Согласно данным эпидемиологических исследований, частота ПВИ гениталий значительно варьирует в различных этнических группах и регионах. Распространенность ВПЧ обусловлена социально-экономическими, поведенческими и медико-гигиеническими факторами. Напрямую связаны с распространенностью ВПЧ-ассоциированных заболеваний и риском развития РШМ такие факторы, как большое количество родов, длительное использование оральных контрацептивов, курение, наличие вируса иммунодефицита (HIV), сопутствующих инфекций и заболеваний урогенитального тракта, дисбиоз влагалища, помимо ВПЧ, инфицирование другими инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) [11–13]. Повышенному риску развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) в значительной

степени подвержены женщины, страдающие хроническими заболеваниями, которые требуют длительной иммуносупрессивной терапии (после трансплантации органов, при системной красной волчанке) [14]. Несомненно, важную роль в развитии неоплазии играет совокупность предрасполагающих факторов: чем их больше, тем выше вероятность развития РШМ [13].

ИППП, не только выступают в роли причины заболеваний с серьезными долгосрочными последствиями (хронические воспалительные заболевания органов таза, бесплодие и/или внематочная беременность [17]), но и в качестве кофактора на начальных этапах возникновения РШМ. Роль инфекций в развитии РШМ обусловлена тем, что механические, бактериальные, другие неблагоприятные влияния вызывают микроповреждения эпителия, иммунные нарушения, создавая благоприятные условия для внедрения вируса. Влагилищный дисбиоз и вирус папилломы (в большей степени онкогенные подтипы) вызывают нарушение механизмов иммунной защиты и наряду с другими кофакторами канцерогенеза потенцирует персистенцию ВПЧ. В дополнение хронический воспалительный процесс (например, длительно текущий цервицит) активизирует продукцию неспецифических защитных антимикробных оксидов, способных вызывать повреждения ДНК хозяина [16, 17].

Результаты современных исследований показывают прямую зависимость между повышенным уровнем медиаторов воспаления (цитокинов IL-1, IL-6, IL-8) и возникновением интраэпителиальных неоплазий. Так, у пациенток с ВПЧ-инфекцией уровень IL-2, IL-4, IL-8, IL-13 статистически выше, чем у здоровых женщин; к тому же уровень дефензинов (human alpha-defensin – HD5) у пациенток с трихомонадным, кандидозным вульвовагинитом, бактериальным вагинозом, ВПЧ и хламидийной инфекцией выше, чем у женщин без этих инфекций [18].

В литературе представлены данные нескольких исследований, касающихся роли ИППП в развитии SIL и инвазивного РШМ у ВПЧ-инфицированных женщин. Особая роль отводится инфекциям, тропным к цилиндрическому эпителию и поражающим цервикальный канал и уретру. К ним относят *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*. Последняя наиболее часто встречается в ассоциации с ВПЧ-инфекцией, особенно ВПЧ высокого онкогенного риска при SIL и инвазивных формах рака.

В обобщенном анализе 7 исследований «случай–контроль», проведенного Международным агентством по изучению рака, было выявлено, что ВПГ-инфекция в сочетании с ВПЧ-инфекцией повышает риск инвазивного РШМ (как плоскоклеточного, так и аденокарциномы) [19]. Аномальные цитологические результаты мазков с шейки матки достоверно чаще выявляются у ВПЧ-инфицированных женщин при обнаружении у них во влагалищном биоценозе *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma* и *Ureaplasma* [20–22].

Однако определяющим фактором в развитии интраэпителиальных неоплазий является наличие персистирующей ПВИ. Наиболее значимый фактор в отношении развития цервикальной неоплазии – длительная, более 2 лет, персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ [23].

Цилиндрический эпителий и клетки базального слоя являются мишенью для вируса папилломы человека, которому для полного жизненного цикла необходима активная пролиферация и активная дифференцировка клеток хозяина. Благоприятные условия для репликации и поддержания ВПЧ создает процесс метаплазии, наиболее уязвимым участком для воздействия вируса является зона трансформации, а длительное воздействие вируса на эти зоны шейки матки с большой вероятностью приведет к развернутой картине заболевания [24, 25].

Существуют 2 основных варианта механизма развития ПВИ:

I – стадия продуктивной инфекции, когда вирусная ДНК находится в свободном (эписомальном) состоянии. При продуктивном воздействии возникают доброкачественные новообразования – папилломы, кондиломы кожи и слизистых оболочек. Эта стадия обратима, и при благоприятных условиях, хорошей иммунной защите может наступить ремиссия.

II – стадия интегративной инфекции, когда ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток, в результате чего нарушается их метаболизм. Результатом непродуктивного действия (интегративная форма) являются внутриэпителиальные поражения, такие как цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак. Это связано с тем, что вирусная ДНК контролирует клеточный генетический материал, а это является обязательным условием производства ВПЧ-кодированных белков [26].

Инфицирование эпителиальных клеток папилломавирусом – необходимое, но недостаточное событие для ракового перерождения [27]. Для необратимой интраэпителиальной неоплазии необходимы высокая экспрессия вирусных генов E6 и E7, запуск метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16,2-гидроксистерон (16,2 ОН), индукция множественных повреждений ДНК хромосом в инфицированной клетке, которая заканчивает процесс перерождения.

Механизм интеграции вирусной ДНК в клеточный геном хозяина связан с продукцией двух основных онкопротейнов – E6 и E7, при взаимодействии которых с эндогенными клеточными регуляторными протеинами (p53 и pRb) происходит дерегуляция цикла клеточной прогрессии, что является критической ступенью цервикального плоскоклеточного канцерогенеза [28].

На этапе внедрения вируса и в случае продуктивной стадии инфекции модулирование иммунного ответа – единственный эффективный вариант терапии ПВИ. Противовирусное действие возможно путем блокирования синтеза вирусных белков. Такими свойствами обладает ряд препаратов с противовирусной активностью, в частности инозин пранобекс (изопринозин), в состав которого входят 2 компонента: инозин (активный компонент) и пранобекс (вспомогательный компонент).

Действие инозина направлено на остановку синтеза вирусных белков. Инозин изменяет стереохимическое строение рибосомы и нарушает процесс сборки новых вирусных единиц, что ведет к прекращению репликации вирусов. Клетка накапливает в себе все больше частиц «несобранных» вирусов и теряет способность быть нераспознанной иммунной системой.

Действие второго компонента, пранобекса, – иммуномодулирующее [29].

Пранобекс стимулирует выработку интерферонов, способствует активации лимфоцитов, усиливает антиген- и митогенстимулированную пролиферацию лимфоцитов, стимулирует экспрессию рецепторов на поверхности Т-хелперов, защищает лимфоциты от угнетения глюкокортикоидами, активизирует Т-лимфоциты и натуральные киллеры, повышает синтез иммуноглобулинов, интерлейкинов, снижая выработку провоспалительных цитокинов, усиливает хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов.

Выбор метода лечения интраэпителиальных поражений шейки матки зависит от обширности поражения, возраста пациентки, сопутствующих заболеваний, репродуктивного анамнеза, возможностей женщины и предполагает 2 варианта лечения: 1) щадящая наблюдательная тактика с регулярным цитологическим обследованием, оценкой вирусной нагрузки (ВПЧ-тестирование), кольпоскопическим контролем и консервативной противовирусной терапии [30].

Спонтанная элиминация возбудителя возможна, и она зависит от иммунореактивности клеток организма хозяина. При этом точно определить, как долго вирус должен находиться в организме женщины для развития РШМ, невозможно. Так, в некоторых случаях неоплазии могут возникать после короткого периода персистенции, в других – вирус самопроизвольно регрессирует после многих лет нахождения в организме. При CIN I потенциал развития РШМ относительно низкий: регрессия происходит у 57% пациенток, персистенция – у 32%, прогрессия – у 11%, развитие инвазивного рака – у 1% женщин), поэтому основная цель лечения этой группы пациенток состоит в том, чтобы предотвратить возможное прогрессирование заболевания.

Наблюдательная тактика ведения может быть применена при цервикальной неоплазии CIN I, плоской кондиломе, хроническом цервиците (при отсутствии дополнительных факторов риска прогрессирования ПВИ) и предполагает многоэтапный подход [33]. На начальном этапе лечения CIN проводятся элиминация микробно-вирусного фактора, восстановление нормальной микрофлоры нижнего отдела полового тракта, иммунодефицита и гормонального дисбаланса. Иммунотерапия показана в данной ситуации как второй этап лечения пациенток.

Для активации элиминации вирусов и снижения вирусной нагрузки обоснованно применение **иммуностимулирующих** и **противовирусных** препаратов, наиболее эффективным и хорошо изученным является инозин пранобекс.

Основные показания к назначению изопринозина:

- лечение гриппа и других ОРВИ;
- инфекции, вызываемые вирусом *Herpes simplex 1, 2, 3* и 4-го типов: генитальный и лабиальный герпес, герпетический кератит, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр;
- цитомегаловирусная инфекция;
- корь тяжелого течения;

- ПВИ: папилломы гортани/голосовых связок (фиброзного типа), ПВИ гениталий у мужчин и женщин, бородавки;
- контагиозный моллюск.

Инозин пранобекс включен в Российский протокол ведения больных с поражением шейки матки ВПЧ высокого онкогенного риска [32].

Этот препарат содержит в инструкции расширенный спектр показаний по лечению пациенток с ВПЧ-ассоциированными болезнями и другими вирусными инфекциями.

Второй подход к терапии предполагает воздействие на патологически измененную шейку матки хирургическими методами с целью удаления или деструкции очага повреждения [33]. Активное ведение пациенток с CIN с применением абляции или эксцизии рекомендовано пациенткам старше 35 лет, при обширном поражении, персистенции CIN I более 18 мес, нежелании/невозможности женщины посещать регулярно врача. При этом женщинам с CIN I при удовлетворительной (адекватной) кольпоскопии (зона трансформации I или II типа) приемлемы как методы абляции, так и эксцизии. При неудовлетворительной кольпоскопии (зона трансформации III типа) и наличии эндоцервикального компонента, недоступного для визуализации на всем протяжении области стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия, женщинам с рецидивом CIN I, с тяжелой дисплазией (CIN II–III) проводится эксцизия с последующим обязательным гистологическим исследованием биоптата [34].

Применение эксцизионной или аблативной техники позволяет провести эффективное лечение интраэпителиального поражения шейки матки различной степени тяжести, однако полная ликвидация HPV-инфекции с помощью хирургических методов не всегда возможна и составляет от 15 до 50% (зависит от метода воздействия) [30]. Удаление или деструкция пораженного участка не исключает дальнейшей персистенции вируса как в организме женщины, так и локально, в окружающих удаленный участок тканях, поэтому проведение противовирусной терапии показано и при активной тактике ведения ВПЧ-ассоциированного заболевания шейки матки.

Комбинированное лечение с использованием инозина пранобекса позволяет провести эффективное лечение и способствует элиминации ВПЧ онкогенных типов у 98% женщин, обеспечивает трехкратное снижение риска рецидивов [35], в 1,4 раза повышает эффективность хирургического лечения [36].

Согласно инструкции, инозин пранобекс (изопринозин) назначают перорально в средней дозе 2 таблетки 3 раза в день. При ПВИ рекомендованная длительность кур-

са составляет 14–28 дней в виде монотерапии. При рецидивирующих остроконечных кондиломах эффективны курсы монотерапии инозин пранобексом на протяжении 14–28 дней или в комбинации с хирургическим лечением с трехкратным повторением 2–3-недельных курсов с интервалом 1 мес. При лечении дисплазии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, препарат применяют в течение 10 дней, далее – 2–3 курса лечения изопринозином по 2 таблетки 3 раза в день с интервалом в 10–14 дней.

Для достижения эффективного результата чрезвычайно важно четкое соблюдение режима приема препарата и длительности лечения, что было продемонстрировано в исследовании А.Г. Кедровой (2014), в которое было включено 128 женщин с поражением шейки матки низкой степени тяжести, ассоциированной с ВПЧ 16-го и/или 18-го типов. Через 6 мес после окончания лечения изопринозином в дозе 2 таблетки 3 раза в день ВПЧ не обнаруживался у 93,7% пациенток, получавших инозин пранобекс в течение 28-дневного курса лечения, у 78,0% пациенток после 14-дневного курса лечения и у 43,6% пациенток в группе контроля ($p < 0,05$), что продемонстрировало преимущество 28-дневного курса лечения изопринозином перед 14-дневным курсом [38].

Несмотря на эффективный арсенал хирургических методов, химиотерапевтических, иммунологических средств для лечения РШМ, используемых в качестве самостоятельных и этапов комплексной терапии, заболеваемость и смертность от злокачественных опухолей половых органов у женщин остается высокой [39], что говорит об актуальности и необходимости расширения скрининговых программ, выявления ВПЧ-носительства и ВПЧ-ассоциированных заболеваний на раннем их этапе для своевременного начала лечения, комплексной терапии с включением противовирусных, иммуномоделирующих методов лечения.

Большой выбор препаратов – активаторов иммунитета, препаратов, обладающих антивирусной активностью, – позволяет добиться хороших результатов, уменьшить вирусную нагрузку, объем вмешательства и снизить частоту рецидивов [40]. Высокой эффективностью в отношении ВПЧ-инфекции обладает препарат изопринозин («Тева Лтд.», Израиль), содержащий активное вещество инозин, который подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, и пранобекса, обладающего противовирусными, иммуномодулирующими свойствами [40], что при соблюдении режимов и сроков приема препарата позволяет повысить эффективность лечения цервикальной неоплазии, добиться высоких результатов излеченности и предупредить рецидивирование ВПЧ-инфекции.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Факультет повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва:
Ледина Антонина Виталиевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, врач клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», Москва
 E-mail: antoninaledina@yandex.ru

Гайдарова Ажа Халидовна – доктор медицинских наук, заведующая отделом гинекологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины

E-mail: gaydarova88@mail.ru

Ледин Евгений Витальевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинических исследований и химиотерапии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, доцент кафедры эндоскопической урологии

E-mail: ledin@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Russian Federation Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2015. URL: https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/RUS_FS.pdf.
2. Saussez S. Cancer of the upper aero-digestive tract: elevated incidence in Belgium, new risk factors and therapeutic perspectives // *Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.* 2010. Vol. 165, N 10–12. P. 453–461, discussion 462–463.
3. Swanson M.S., Kokot N., Sinha U.K. The role of HPV in head and neck cancer stem cell formation and tumorigenesis // *Cancers (Basel)*. 2016 Feb 19. Vol. 8, N 2.
4. Moscicki A.B., Darragh T.M., Berry-Lawhorn J.M. et al. Screening for anal cancer in women // *J. Low Genit. Tract Dis.* 2015 Jul. Vol. 19, N 3. Suppl. 1. P. S27–S42.
5. Taikouras P. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging // *J. BUON*. 2016. Vol. 21, N 2. P. 320–325.
6. Stanley M.A., Pett M.R., Coleman N. HPV: from infection to cancer // *Biochem. Soc. Trans.* 2007. Vol. 35, N 6. P. 1456–1460.
7. Asiaf A., Ahmad S.T., Mohammad S.O., Zargar M.A. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection // *Eur. J. Cancer Prev.* 2014. Vol. 23, N 3. P. 206–224.
8. Brickman C., Palefsky J.M. Human papillomavirus in the HIV-infected host: epidemiology and pathogenesis in the antiretroviral era // *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2015 Mar. Vol. 12, N 1. P. 6–15.
9. Madhivanan P., Pierre-Victor D., Mukherjee S. et al. Human papillomavirus vaccination and sexual disinhibition in females: a systematic review // *Am. J. Prev. Med.* 2016 Apr 26. pii: S0749-3797(16)30072-1.
10. Ramakrishnan S., Patricia S., Mathan G. Overview of high-risk HPV's 16 and 18 infected cervical cancer: pathogenesis to prevention // *Biomed. Pharmacother.* 2015. Vol. 70. P. 103–110.
11. Munoz N., Franceschi S., Bosetti C. et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study // *Lancet*. 2002. Vol. 359. P. 1093–1101.
12. Moreno V., Bosch F.X., Munoz N. et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study // *Lancet*. 2002. Vol. 359. P. 1085–1092.
13. Bassal R., Schejter E., Bachar R. et al. Risk factors for cervical cancer and cin3 in jewish women in Israel – two case control studies // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016. Vol. 7, N 4. P. 2067–2073.
14. Tam L.S., Chan A.Y., Chan P.K. et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. P. 3619–3625.
15. Hye-Sun Kim, Kim T.J., Lee I.H., Hong S.R. Associations between sexually transmitted infections, high-risk human papillomavirus infection, and abnormal cervical Pap smear results in OB/GYN outpatients // *J. Gynecol. Oncol.* 2016. Vol. 27. P. e49.
16. Madeleine M.M., Anttila T., Schwartz S.M. et al. Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors // *Int. J. Cancer.* 2007. Vol. 120. P. 650–655.
17. Silins I. et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus // *Int. J. Cancer.* 2005. Vol. 116. P. 110–115.
18. Zhang D., Liu Z.H., Liao Q.P. et al. Study of local immunity of lower genital tract infections // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2009. Vol. 44, N 1. P. 13–15.
19. Smith J.S., Herrero R., Bosetti C. et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2002. Vol. 94. P. 1604–1613.
20. Donders G.G., Depuydt C.E., Bogers J.P., Vereecken A.J. Association of Trichomonas vaginalis and cytological abnormalities of the cervix in low risk women // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. Article ID e86266.
21. Lazenby G.B., Taylor P.T., Badman B.S. et al. An association between Trichomonas vaginalis and high-risk human papillomavirus in rural Tanzanian women undergoing cervical cancer screening // *Clin. Ther.* 2014. Vol. 36. P. 38–45.
22. Biernat-Sudolska M., Szostek S., Rojek-Zakrzewska D. et al. Concomitant infections with human papillomavirus and various mycoplasma and ureaplasma species in women with abnormal cervical cytology // *Adv. Med. Sci.* 2011. Vol. 56. P. 299–303.
23. Jeudin P., Liveright T., del Carmen M.G., Perkins R.B. Race, ethnicity and income as factors for HPV vaccine acceptance and use / *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013. Vol. 9, N 7. P. 1413–1420.
24. Клиническая кольпоскопия / Б.С. Ангар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер; пер. с англ. под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебневой. М. : Практическая медицина, 2015. 384 с.
25. Nagai Y., Maehamam T., Asato T., Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? // *Gynecol. Oncol.* 2000. Vol. 79, N 2. P. 294–299.
26. Nagai Y., Maehama T., Asato T., Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? // *Gynecol. Oncol.* 2000. Vol. 79, N 2. P. 294–299.
27. Woodman C.B., Collins S., Winter H., Bailey A. et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study // *Lancet*. 2001 Jun. 9. Vol. 357, N 9271. P. 1831–1836.
28. Cripe T. Human papillomavirus and cervical cancer // *New Biologist.* 1995. Vol. 199. P. 450–463.
29. Lasek W., Janyst M., Wolny R. et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes // *Acta Pharm.* 2015 Jun. Vol. 65, N 2. P. 171–180. PMID: 26011933.
30. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция : руководство для практикующих

врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М. : Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. 831 с.

31. Сельков С.А. и др. Ранняя диагностика и лечение предраковых состояний шейки матки // Акуш. и гин. 2005. № 3. С. 17–20.

32. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // Consilium Medicum. 2014. № 6. С. 88–92.

33. Артамонова Н.В. Оптимизация диагностики и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий I и II степени : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2009. 26 стр.

34. Ледина А.В., Роговская С.И., Гайдарова А.Х., Манжосова М.И. Аргоноплазменная абляция в лечении цервикальных поражений LSIL // Уральский мед. журн. 2016. № 5 (138). С. 80–83.

35. Neimark A.I., Shelkownikova N.V., Neimark B.A., Sizovv K.A. The role of human papilloma virus in development of chronic urethritis and vulvodynia in females: perspectives of immunomodulating therapy // Urologiia. 2012. Vol. 2. P. 35–36, 38.

36. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. М. : ГОЭТАР-Медиа, 2011. 22 с.

37. Пестрикова Т.Ю., Пушкарь В.А. Оценка эффективности комплексной терапии патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией // Гинекология. 2015. № 04. С. 50–53.

38. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // Consilium Medicum. 2014. № 06. С. 88–92.

39. Методология скрининга предопухолевых заболеваний и опухолей шейки матки, тела матки и яичников : инструкция по применению, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 3.02.2005 / И.В. Залуцкий [и др.]. Минск : Дикта, 2005. 3 с.

40. 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. Т. 16, № 19. С. 1221–1225.