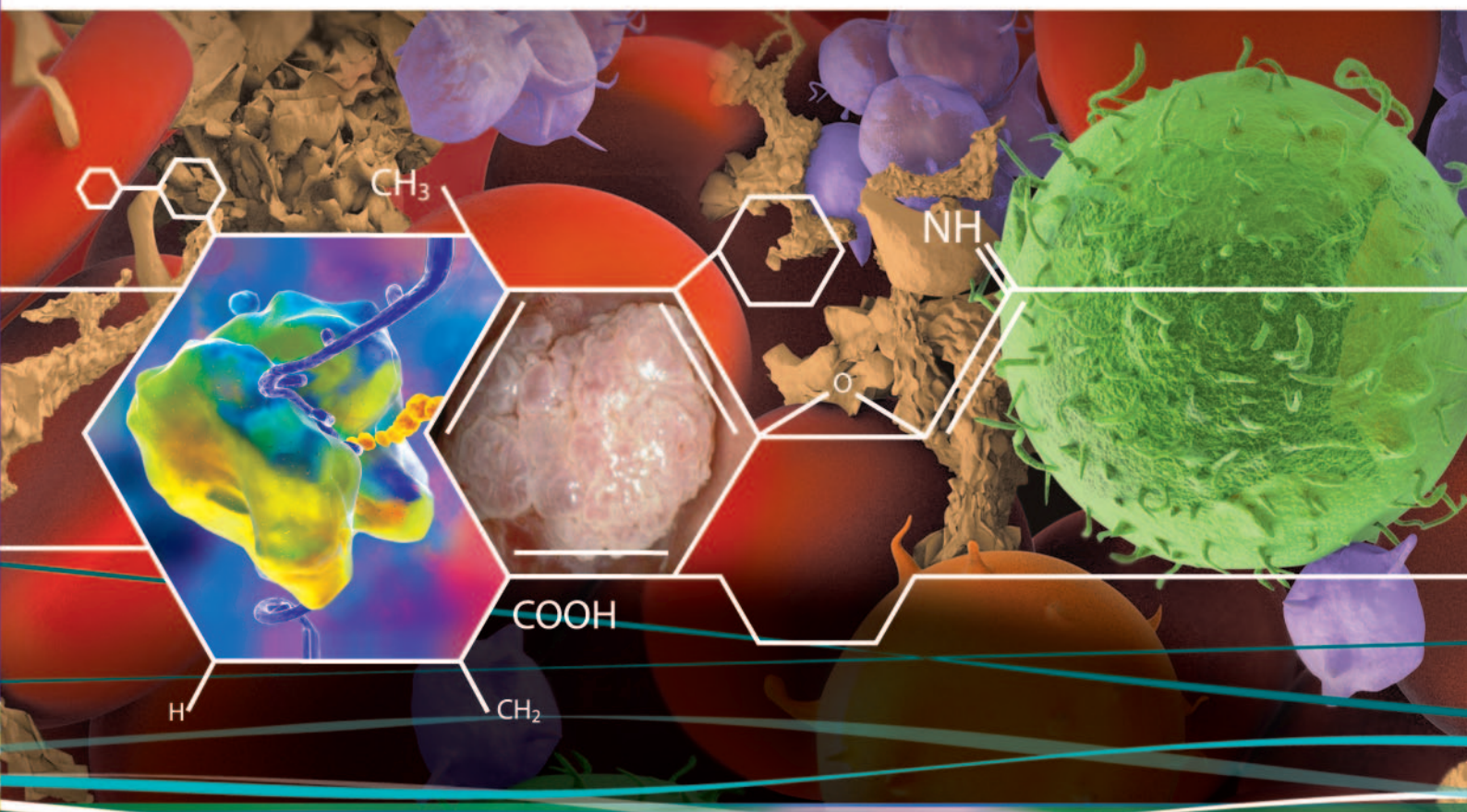


# Принципы терапии и профилактики патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией

А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова

Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет)



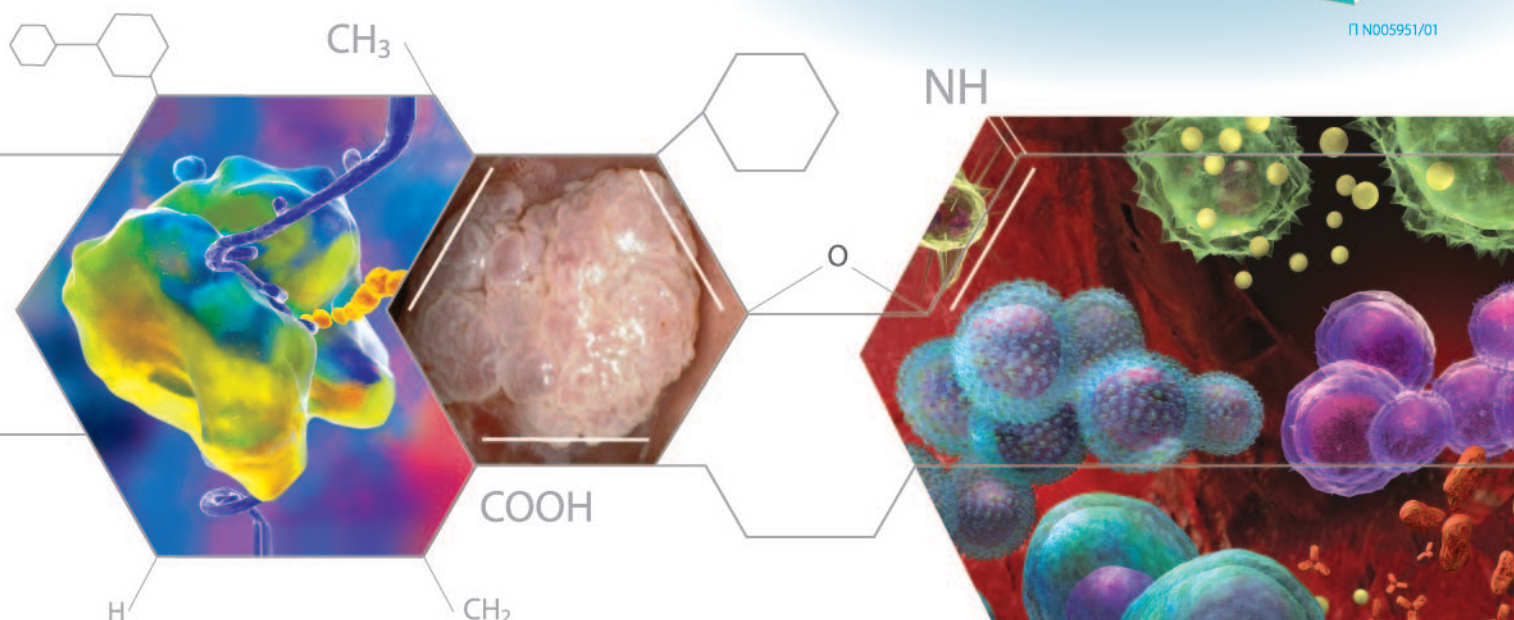


# ГРОПРИНОСИН®

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 50



П N005951/01



## Инозин пранобекс в комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний<sup>2,3</sup>

- Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов<sup>1</sup>
- Снижает вероятность персистенции вирусов и частоту рецидивов<sup>2,3</sup>
- Спектр иммуномодулирующего действия соответствует специфике иммунных нарушений при ВПЧ<sup>2,3</sup>

### Остроконечные кондиломы

2 таблетки 3 раза в сутки 5–10 дней, 3 курса

### Дисплазия шейки матки (CIN I)

2 таблетки 3 раза в сутки 10 дней, 3 курса

### Субклиническая форма ВПЧ

2 таблетки 3 раза в сутки от 10 до 21 дня, 1 курс

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин®.

2. ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ №2, 2013. С.И. Роговская, кафедра акушерства и гинекологии РМАПО, Москва

3. ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний: информационный бюллетень / С.И. Роговская, А.В. Ледина, И.Д. Ипастова; под ред. В.Е. Радзинского – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. – 16 с.



ГЕДЕОН РИХТЕР

**Папилломавирусная инфекция (ПВИ) половых органов** – собирательный термин, объединяющий заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ). В процессе инфицирования ВПЧ поражает эпителиальные клетки. Наиболее восприимчива к внедрению вирусов слизистая оболочка в переходной зоне шеечного канала – на стыке многослойного плоского и цилиндрического эпителиев. Пик распространенности ПВИ у женщин наблюдается в возрасте 18–24 лет, при этом в указанном периоде частота выявления ПВИ почти в 2 раза выше, чем у женщин позднего репродуктивного периода [1].

Риск инфицирования ВПЧ сексуально-активных лиц в течение жизни по данным разных авторов варьирует в широких пределах – от 20 до 60%. В пояснительных записках ВОЗ (2012) сообщается, что у большинства больных папилломавирусной инфекцией происходит элиминация ВПЧ без лечения и без клинических симптомов, а приблизительно 10% пациенток имеют клинические проявления, в том числе рак шейки матки.

Среди **факторов риска инфицирования ВПЧ**, а также потенциальной угрозы развития рака шейки матки выделяют:

- 1) раннее начало половой жизни; биологически незрелый эпителий шейки матки более чувствителен к действию канцерогенных агентов;
- 2) большое число (4 и более) половых партнеров в течение жизни;
- 3) иммунодефицитные состояния, особенно ВИЧ-индуцированный иммунодефицит, а также терапевтически индуцированная иммуносупрессия у пациентов при трансплантации органов;
- 4) сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем (генитальный герпес, хламидиоз, уреаплазмоз и др.);
- 5) доброкачественные заболевания шейки матки;
- 6) длительное применение гормональных контрацептивов, на фоне которого происходит возрастание экспрессии генов ВПЧ в эпителиоцитах шейки матки вследствие воздействия на гормоночувствительные элементы в вирусном геноме;
- 7) роды в молодом возрасте (ранее 16 лет), травмы во время родов, аборт, нарушающих иннервацию, рецепцию и трофику тканей шейки матки;
- 8) наследственная предрасположенность к онкологическим заболеваниям репродуктивной системы [1, 2].

**Вирус папилломы человека (ВПЧ)** является эпителиотропным и обнаруживается в кожном покрове, слизистой оболочке рта, конъюнктиве, пищеводе, бронхах, прямой кишке. Этот вирус персистирует в крови, обнаруживается на коже и слизистых оболочках и передается с этих участков контактно – при прикосновении. Таким образом, папилломавирусная инфекция не является заболеванием, передающимся исключительно половым путем. Считается, что внедрение ВПЧ-инфекции происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек (базальный слой). Результатом этого внедрения является пролиферация клеток, но без продукции вирусных частиц, поскольку пролиферирующие клетки эпителия не способны поддерживать жизненный цикл вирусов. Полная репли-

кация ВПЧ происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия: зернистых, шиповатых клетках кожи, поверхностных эпителиоцитах слизистой шейки матки.

К настоящему моменту идентифицировано свыше 200 генотипов ВПЧ, из них приблизительно 45 генотипов могут инфицировать урогенитальный тракт. При этом они различаются по риску онкологической настороженности. К вирусам высокого онкогенного риска – 15 генотипов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82. Следует отметить, что до 82% наблюдений рака шейки матки ассоциируются с 5 генотипами ВПЧ – 16, 18, 31, 33, 45.

ВПЧ обладает тканевой специфичностью – т.е. способностью определенных типов вируса поражать свойственную для их локализации ткань.

**Клинические проявления ВПЧ-инфекции** гениталий весьма вариабельны. В целом ПВИ может протекать в клинической, субклинической и латентной формах:

- клиническая форма проявляется остроконечными, плоскими или эндофитными кондиломами генитальной и экстрагенитальной локализации;
- субклиническая форма не сопровождается визуальными симптомами, выявляется при кольпоскопическом, цитологическом исследовании, а также гистологическом исследовании биоптатов ткани;
- латентная форма определяется только с помощью молекулярно-биологических методов исследования (ПЦР с типоспецифическими праймерами).

**Выделяют два варианта течения папилломавирусной инфекции:**

- транзитное (выявление ВПЧ в течение непродолжительного периода, в среднем 3–6 месяцев, с последующей элиминацией вируса и отрицательными результатами исследования методом ПЦР);
- персистирующее (трехкратное и более выявление ВПЧ молекулярно-биологическими методами в течение свыше 18 месяцев, при взятии материала с интервалом 3-6 месяцев, независимо от смены полового партнера [1].

В большинстве случаев элиминация вируса папилломы человека у молодых женщин наступает в течение 12 месяцев. Персистирование вируса папилломы человека в эпителиоцитах шейки матки более длительное время наблюдается у 40% женщин [2].

Факторами риска персистирования ВПЧ являются нарушения клеточного иммунитета, интерферонового и цитокинового статуса, сопутствующие урогенитальным инфекциям (герпетической, цитомегаловирусной, хламидийной, уреаплазменной, кандидозу, бактериальному вагинозу), ВИЧ, хроническим соматическим заболеваниям (эндометриозу, сахарному диабету, онкогематологическим процессам), смешанной вирусно-бактериальной инфекции, а так же повторные заражения генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска и увеличение возраста пациенток [1].



### Комплекс методов диагностики ВПЧ-инфекции включает:

- объективное (визуальное) исследование;
- расширенную кольпоскопию;
- цитологическое исследование;
- методы лабораторной диагностики (ПЦР, тест Digene Capture);
- гистологическое исследование.

Специфичная кольпоскопическая картина ВПЧ-инфекции (также как и диспластических изменений) отсутствует. Тем не менее, существуют определенные маркеры, по которым можно судить о высокой вероятности неоплазии плоского эпителия. Как правило, их появление связано с увеличением концентрации ДНК в клетках (белый эпителий) или формированием атипической васкуляризации (пунктация, мозаика, атипические сосуды). В то же время, «атипические» изменения слизистой могут быть вызваны доброкачественными процессами – воспалением, плоскоклеточной метаплазией, применением оральных контрацептивов, эстрогенным дефицитом, либо беременностью. Поэтому главной задачей врача-клинициста является обнаружение кольпоскопических признаков патологической трансформации слизистой, требующих обязательной гистологической верификации, с учетом которой разрабатывается тактика ведения (лечения) пациентки. Принято выделять варианты кольпоскопической картины, потенциально характерные для цервикальной внутриэпителиальной неоплазии. Последние по качественной характеристике внешних признаков условно можно объединить в три группы:

- 1) Белый (ацетобелый) эпителий (тонкий, плотный)
- 2) Иоднегативный эпителий
- 3) Зоны патологической васкуляризации: пунктация, мозаика, атипические сосуды
- 4) Кольпоскопическая картина, подозрительная на инвазивную карциному.

Ведущим критерием информативности кольпоскопии считается визуализация зоны стыка эпителиев. В новой номенклатуре зона трансформации (ЗТ) подразделяется на 3 типа:

- 1 тип – ЗТ визуализируется полностью;
- 2 тип – ЗТ визуализируется не полностью, имеет эндоцервикальный компонент;
- 3 тип – ЗТ не визуализируется.

Сегодня различают тонкий и плотный ацетобелый эпителий. Тонкий ацетобелый эпителий может быть признаком как плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени, так и незрелой метаплазии, реактивных изменений эпителия. Плотный ацетобелый эпителий характерен для плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести. Появление феноменов пунктации и мозаики обусловлено атипической васкуляризацией эпителия. Их формирование может быть причиной различных состояний – воспаления, пролиферирующей метаплазии, цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), рака шейки матки. Нежная мозаика и пунктация очень тонкие, неинтенсивные, часто сопровожда-

ют процессы метаплазии. Грубая мозаика и пунктуация по виду напоминают булыжную мостовую и характеризуют интраэпителиальные неоплазии высокой степени тяжести. К неспецифическим признакам аномальной кольпоскопической картины относятся лейкоплакия, эктопия, иоднегативный эпителий. Атипические сосуды нередко выявляются при инвазивном раке. Учитывая, что терминальная сосудистая сеть обеспечивает питание эпителия влажной части шейки матки, изменение формы, числа и расположения мелких сосудов слизистой отражает активность эпителиального роста. При доброкачественной пролиферации эпителия увеличивается количество субэпителиальных сосудов, дальнейшее повышение эпителиальной активности, за которым не успевает развитие кровообращения, приводит вначале к сосудистой гипертрофии, а затем и к атипии. Атипические сосуды отличаются хаотичным расположением, отсутствием анастомозов и причудливой формой. Появление последнего признака обусловлено выраженной извитостью, благодаря которой сосуды приобретают форму штопора, шпильки, петли, запятой. Чем более атипична сосудистая сеть при кольпоскопии, тем выше вероятность инвазивного рака [3].

**Цитологическое исследование** цервикальных мазков по Папаниколу (Papanicolaou) – Пап-тест (PAP – stream test) остается основным методом скрининга предраковых процессов многослойного плоского эпителия. В последние годы одобрены три новых метода улучшения информативности Пап-мазков: компьютерный рескрининг негативных мазков по Папаниколу, Пап-тест в растворе (так называемая жидкостная цитология) и автоцитологическая система. При выполнении Пап-теста в растворе мазки забираются с помощью щеточек и сразу же помещаются в специальный раствор в пробирке, которая отправляется в лабораторию, где и происходит приготовление мазка. Повышение точности цитологической диагностики при выполнении данной методики достигается за счет преодоления всех погрешностей, связанных с приготовлением мазка и за счет проведения микроскопии одного пласта клеток. Принцип автоцитологической системы Auto Cyte PREP System состоит в автоматизированной компьютерной дифференциальной диагностике Пап-мазков. Сканируемые клетки, прошедшие предварительную дисперсию и центрифугирование с целью отделения от них крови и других компонентов, сравниваются с заложенными в память компьютера эталонами по различным морфологическим признакам. В результате значительно повышается достоверность диагноза и уменьшается доля ложноотрицательных результатов цитологического исследования.

В большинстве лабораторий для оценки результатов ПАП-теста используется классификация Бетезда, названная по одноименному городу в США (Bethesda) – The Bethesda System (TBS) [4]. Основными категориями TBS являются:

- отрицательные (негативные) результаты на онкологию или интраэпителиальные поражения
- аномалии эпителиальных клеток
- другие злокачественные новообразования (табл. 1).

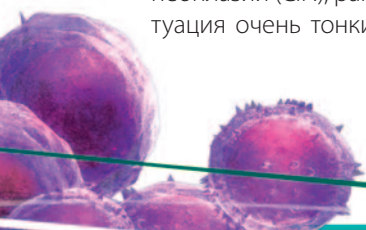




Таблица 1. Классификация Bethesda system

Результат	Характеристика
NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy) – <b>негативный в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности</b>	
Микроорганизмы: trichomonasvaginalis; candida; изменения флоры, соответствующие бактериальному вагинозу; клеточные изменения, соответствующие герпесвирусной инфекции	другие доброкачественные признаки: реактивные клеточные изменения, связанные с воспалением, радиацией, ВМК; железистые клетки; атрофия
Атипии плоских клеток (ACS, atypical squamous cells)	
ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance)	клеточные элементы, которые трудно поддаются классификации и именуются как атипические клетки плоского эпителия неопределенного значения
L-SIL (Low grade squamous intraepithelial lesion)	плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести, объединяющие цитологические изменения, указывающие на слабую цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN I – cervical intraepithelial neoplasia) и ассоциированные с ВПЧ морфологические изменения
H-SIL (High grade squamous intraepithelial lesion)	плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести: умеренная (CIN II) и тяжелая цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN III), карцинома in situ.
Атипии железистых клеток (AGS, atypical glandular cells)	
Атипичные железистые клетки (AGC): эндоцервикальные, эндометриальные или не определенные (NOS)	Атипичные железистые клетки, похожие на неопластичные: эндоцервикальные, эндометриальные или не определенные (NOS)
Эндоцервикальная аденокарцинома in situ (AIS)	Аденокарцинома

В качестве лабораторной диагностики ВПЧ успешно применяется полимеразная цепная реакция (ПЦР) с типоспецифическими и видоспецифическими праймерами. При этом наибольшей диагностической ценностью обладает метод количественной оценки риска малигнизации (ПЦР в реальном времени) – тест Digene Capture. Следует отметить, что «качественная» ПЦР, отличаясь высокой чувствительностью в отношении ВПЧ, имеет низкую специфичность – сравнительно большое число наблюдений гипердиагностики. В то же время, метод Digene Hybrid Capture II (метод «двойной генной ловушки») позволяет определить ту критическую концентрацию вируса (вирусную нагрузку), которая напрямую связана с риском малигнизации.

В настоящее время внедряется в практику метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). С помощью серологического метода диагностики выявляются антитела против вирусоспецифических протеинов E2, E6 и E7, наличие которых является маркером текущей инфекции. Для этого используется ELISA — тест с высокоочищенными рекомбинантными протеинами E6 и E7. Снижение концентрации этих антител является показателем успешно проводимой терапии папилломавирусной инфекции и цервикальных неоплазий.

Гистологическое исследование является окончательным в установлении морфотипа патологии шейки матки и, следовательно, решающим методом при выборе тактики лечения этих пациенток.

## Лечение

Поскольку отсутствует метод элиминации ВПЧ, лечение направлено на устранение клинических симптомов папилломавирусной инфекции: любых разновидностей бородавок или патологии шейки матки при наличии атипичных клеток в мазках и биоптатах.

Лечение кондилом проводится в соответствии с локализацией, характером процесса (наличие или отсутствие CIN) и учетом сопутствующих заболеваний (другие ИППП, нарушение микробиоценоза влагалища).

**В лечении ПВИ целесообразно выделить два основных направления терапии – разрушение кондилом и стимуляция противовирусного иммунного ответа.**

Все виды локального лечения направлены на удаление кондилом и атипично измененного эпителия в зависимости от их локализации. При этом используются различные виды химических коагулянтов, цитостатические средства, а также физиохирургические методы. Для лечения шейки матки предпочтительны методы биоэнергетического воздействия.

Основной проблемой в лечении ВПЧ-инфекции является высокая частота рецидивирования, которая снижается при использовании в комплексном лечении ВПЧ-инфекции неспецифической противовирусной терапии. В последние годы широко используются препараты интерферонов и индукторов их выработки. Применяют местное, внутриочаговое и системное введение интерферонов.

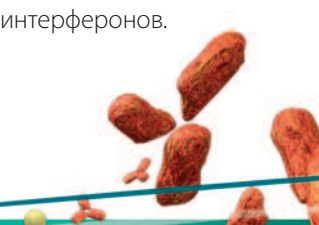


Таблица 2. Методы лечения папилломавирусной инфекции

<b>Деструктивные методы</b>	<b>Физические</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- криотерапия</li> <li>- лазеротерапия радиохирургия</li> <li>- плазменная хирургия</li> </ul>
	<b>Химические</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- азотная кислота</li> <li>- трихлоруксусная кислота</li> <li>- фрезол</li> <li>- солковагин, солкодерм</li> </ul>
<b>Цитотоксические методы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- подофиллин</li> <li>- подофиллотоксин</li> <li>- 5-фторурацил</li> </ul>	
<b>Иммунологические методы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- интерфероны</li> <li>- инозин пранобекс (гроприносин)</li> <li>- гликопин</li> </ul>	
<b>Комбинированные методы</b>	сочетанное применение различных методов	

Наиболее перспективна комбинированная терапия, сочетающая местное и системное лечение. Локальное удаление очагов папилломавирусной инфекции целесообразно проводить не ранее чем через 2–3 недели после начала системной противовирусной терапии, поскольку клинический опыт свидетельствует о возможности полного исчезновения кондилом или их значительного уменьшения в количестве и размерах только на фоне правильно подобранной системной терапии. Среди физиохирургических методов в последние годы предпочтение отдают использованию радиочастотного, лазерного и плазменного скальпеля. Собственный опыт исследований показал высокую эффективность применения аргоноплазменной энергии [5].

Спектр методов лечения папилломавирусной инфекции представлен в таблице 2.

Рациональным методом лечения больных с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, является комбинация применения деструктивных методов с адъювантной противовирусной и иммуномодулирующей терапией. Цель использования активаторов противовирусного иммунитета – повысить эффективность лечения за счет снижения частоты рецидивов, а также воздействия непосредственно на репродукцию вируса. В реестр многих клинических рекомендаций, в том числе **в Европейскую классификацию методов лечения аногенитальных бородавок, включен инозин пранобекс [6].**

**Гроприносин (инозин пранобекс) – иммуномодулятор, стимулирующий противовирусную защиту организма.** Препарат нормализует дефицит или дисфункцию клеточного иммунитета, индуцируя созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов и Т1-хелперов, потенцируя индукцию лимфопролиферативного ответа в митогенных или антиген-активных клетках. Гроприносин моделирует цитотоксичность Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, функцию Т8-супрессоров и Т4-хелперов, а также повышает количество иммуноглобулина G и поверхностных маркеров комплемента. Препарат повышает синтез интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-2 (ИЛ-2), регулирует экспрессию рецепторов ИЛ-2, существенно увеличивает секрецию

эндогенного гамма-интерферона и уменьшает продукцию интерлейкина-4 в организме, а также усиливает действие нейтрофильных гранулоцитов, хемотаксис и фагоцитоз моноцитов и макрофагов [7].

Помимо иммунотропного, **Гроприносин обладает прямым противовирусным действием**, угнетая синтез вирусом путем встраивания инозин-оротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и нарушая присоединение адениловой кислоты к вирусной РНК.

Следовательно, Гроприносин как противовирусное средство непосредственно и опосредованно способен подавлять репликацию ВПЧ и образование вирусных белков. Эти эффекты могут изменять механизм взаимодействия ВПЧ и макроорганизма, препятствуя переходу вируса из транзитной в персистирующую форму, а также влияя на клиническую манифестацию инфекции.

Одним из показаний к применению лекарственного средства являются ВПЧ-инфекции женских половых органов, в том числе шейки матки.

При папилломавирусной инфекции Гроприносин назначают по 3 г/сут (2 таблетки 3 раза в сутки) как дополнение к местной терапии или хирургическому вмешательству в течение 14–28 дней или 5 дней в неделю последовательно в течение 1–2 недель в месяц в течение 3 месяцев.

В литературе накоплен богатый опыт использования инозин пранобекса для лечения пациенток с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией [6, 7]. Полученные результаты свидетельствуют, что **полная элиминация вируса после назначения инозин пранобекса достигает 95-96%.** Это дает основание обосновать заключение, согласно которому применение Гроприносина в комплексе терапии пациенток с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с ВПЧ-инфекцией, свести к минимуму риск рецидива патологического процесса. **Особого внимания заслуживает факт эффективности монотерапии инозин пранобекса при бессимптомном вирусывыделении, когда не показано применение деструктивных методов [8].**

Таблица 3. Тактика ведения пациенток при цитологических признаках типа L-SIL

<b>Вариант 1</b>	Произвести повторное цитологическое исследование через 3 мес. Затем, при нормальном результате (негативе) – повторить еще раз через 6, 12 и 24 мес. При повторных результатах L-SIL (позитив) – направить женщину на кольпоскопию
<b>Вариант 2</b>	Провести кольпоскопию. При отсутствии аномальных кольпоскопических признаков (норма) следует повторить цитологическое исследование через 6 или 12 мес (в зависимости от того, присутствует или нет онкогенный тип ВПЧ). По показаниям выполняется биопсия и диагностическое выскабливание слизистой оболочки цервикального канала. При неудовлетворительных результатах кольпоскопии (когда нельзя сделать адекватное заключение) следует назначить терапию сопутствующей патологии (возможна противовоспалительная или эстрогеновая терапия) и повторить кольпоскопию
<b>Вариант 3</b>	ВПЧ-тест с помощью метода гибридного захвата (ВПЧ Digene-тест) или ПЦР. При наличии онкогенных типов ВПЧ показана кольпоскопия, при отсутствии – повторный цитологический анализ через 6 мес.

## Профилактика

В отношении профилактики ВПЧ-инфицирования сегодня разгораются ширококомасштабные дебаты, касающиеся вакцинации против вирусов папилломы человека различных генотипов. Вакцинация как средство профилактики ВПЧ имеет как много сторонников, так и оппонентов, считающих небезопасным применение этих вакцин [9]. Не вдаваясь в детали этой дискуссии, приходится констатировать, что в настоящее время иммунизация против ВПЧ не входит в Национальный календарь профилактических прививок, рекомендованных Минздравом России. Поэтому основой профилактики ВПЧ-ППИ следует признать многочисленные скрининговые программы, основанные на 3 важных составляющих – расширенной кольпоскопии, ПЦР-типирования ВПЧ, цитологического исследования. Рекомендации по проведению цитологического скрининга рака шейки матки в РФ предполагают следующие мероприятия:

- скрининг необходимо начинать спустя 3 года после первого полового контакта, но не позже 21 года;
- периодичность скрининга: ежегодно в течение первых

2 лет, при нормальных показателях цитологических мазков – далее каждые 2-3 года;

- прекращение скрининга возможно у женщин в возрасте 70 лет и более с интактной шейкой матки, имевших три и более зарегистрированных последовательных отрицательных результата цитологических исследований в пределах последних 10 лет.

Если тактика лечения больных с CIN II-III, H-SIL имеет четкие обоснованные концепции, то наблюдение за пациентками с ПИП низкой степени тяжести, объединяющие цитологические изменения, указывающие на CIN I, многими специалистами трактуется по-разному. В связи с этим заслуживают внимания рекомендации Международного агентства по изучению рака (IARC, International Agency for Research on Cancer) (табл. 3).

Важно акцентировать, что при подготовке к беременности следует использовать весь спектр лечения папилломавирусной инфекции, включая при необходимости физиохирургические методы воздействия.

## Список литературы

1. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
2. Прилепская В.Н., Коган Е.А., Трофимов Д.Ю. Возможности диагностики и лечения заболеваний шейки матки. Акушерство и гинекология. 2013; 10: 90-96.
3. Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний шейки матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11 (6): 74-81.
4. Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O'Connor D., Prey M. et al. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002; 24; 287(16):2114-9.
5. Давыдов А.И., Оруджова Э.А. Клиническая оценка деструктивных методов лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13(6): 65-69.
6. Прилепская В.Н., Новикова Е.П., Суламанидзе Л.А., Мзарелуа Г.М. Папилломавирусная инфекция. Возможности лечения и профилактики с применением инозин пранобекса. Акушерство и гинекология. 2013; 10: 99-103.
7. Beran J., Šalapová E., Špajdel M.; Isoprinosine Study (EWO ISO-2014/1) Team. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. BMC Infect Dis. 2016; 7;16(1):648.
8. Majewska A., Lasek W., Przybylski M., Dzieciatkowski T., Mlynarczyk G. Interferon-α and inosine pranobex-mediated inhibition of replication of human RNA viruses in vitro. Med Dosw Mikrobiol. 2016;68(1):64-71.
9. Struyf F., Colau B., Wheeler C.M., Naud P., Garland S., Quint W. et al. HPV PATRICIA Study Group. Post hoc analysis of the PATRICIA randomized trial of the efficacy of human papillomavirus type 16 (HPV-16)/HPV-18 AS04-adjuvanted vaccine against incident and persistent infection with nonvaccine oncogenic HPV types using an alternative multiplex type-specific PCR assay for HPV DNA. Clin Vaccine Immunol. 2015; 22(2):235-44.

А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет), Москва

