

Отдаленные результаты лечения доброкачественных изменений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека

А.Г. Кедрова^{1, 2}, С.А. Леваков^{1, 2}, М.Д. Царенко^{1, 3}

¹ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России»; Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

²Институт профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Женская консультация ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 170 ФМБА России»;

Россия, Московская область, Королев, ул. Ленина, 2

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Лучшее понимание жизненного цикла вирусов папилломы человека (ВПЧ) и ответных реакций естественного иммунного контроля позволило искать пути снижения репликационной нагрузки вирусных белков и активизировать механизмы врожденного иммунитета для быстрой элиминации вируса. Это крайне важно, так как основным причинным фактором развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция, в основном типов 16, 18, 35, 45, 52. Программа скрининга, предложенная Всемирной организацией здравоохранения в 2001 г., за 3 года выявила около 10 % женщин из 30 000, имеющих повреждения эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени и выше, еще 14 % пациенток имели положительный тест на ВПЧ, в основном присутствовали несколько штаммов. При этом уровень персистирующей инфекции (наличие одного типа вируса в течение 12 мес) был значительно выше среди курящих и среди женщин старше 35 лет. В нашем исследовании применение Изопринозина в течение 28 дней в дозе 50 мг/кг/сут способствовало быстрой элиминации вируса, сохраняющейся более 12 мес у 91,8 % пациенток.

Ключевые слова: легкая дисплазия шейки матки, интраэпителиальная неоплазия I степени, интраэпителиальные поражения низкой степени, инозин пранобекс, папилломавирусная инфекция

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-77-83

Long-term results of treatment for benign cervical epithelial changes associated with human papillomavirus

A.G. Kedrova^{1, 2}, S.A. Levakov^{1, 2}, M.D. Tsarenko^{1, 3}

¹Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency of Russia;
91 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia;

²Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;
8 Trubetskaya St., Build. 2, Moscow, 119991, Russia;

³Women's Consultation Clinic, Medical and Sanitary Unit № 170, Federal Biomedical Agency of Russia;
2 Lenina St., Korolev, Moscow Region, Russia

A better understanding of the life cycle of human papillomaviruses (HPV) and innate immune control responses made it possible to look for ways of reducing the replication load of viral proteins and to activate the mechanisms of innate immunity for rapid viral elimination. This is extremely important since persistent infection mainly with papillomavirus types 16, 18, 35, 45, and 52 is the major cause of cervical cancer. Over 3 years, the screening program proposed by the World Health Organization in 2001 could reveal about 10 % of the 30 000 women who had moderate and severe or more cervical epithelial lesion and other 14 % had a HPV positive test showing mainly the presence of several strains. The level of persistent infection (the presence of one type of the virus within 12 months) was significantly higher among smokers and women older than 35 years of age. In our trial, the use of Isoprinosine in a dose of 50 mg/kg/day for 28 days contributed to rapid viral elimination persisting longer than 12 months in 91.8 % of the patients.

Key words: mild cervical dysplasia, intraepithelial neoplasia grade 1, low-grade intraepithelial lesions, inosine pranobex, papillomavirus infection

Введение

Внедрение цитологического цервикального скрининга за 50 лет продемонстрировало падение заболеваемости инвазивным раком шейки матки на 70 % [1]. Сегодня заболеваемость в США составляет 7–9 случа-

ев на 100 тыс. населения [2, 3], а в России — 13–15 случаев [4]. Анализ эпидемиологических данных показывает, что в России даже при наличии государственных гарантий медицинской помощи каждая 3-я женщина посещает гинеколога не чаще 1 раза в 5 лет [5].

Это снижает чувствительность цитологического контроля и требует внедрения новых методик выявления пациенток высокого риска.

Молекулярные методы диагностики вируса папилломы человека (ВПЧ), введенные в стандартную клиническую практику во многих странах, позволили обнаружить много женщин с онкогенными типами ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82) и фоновой метаплазией или гиперплазией цервикального эпителия [6]. Такие пациентки требуют цитологического и часто морфологического контроля за состоянием эпителия. В целом в странах с развитой экономикой, где проводился скрининг риска рака шейки матки по ВПЧ-тесту, 25 % обследованных в возрасте 14–59 лет имели клинически значимую ВПЧ-нагрузку, у них существовал крайне высокий риск персистенции инфекции и интегративных изменений в геноме клетки для развития опухоли [7]. При этом современное понимание тонкостей биологии вируса показало, что для самоочищения от ВПЧ-инфекции необходимы длительный период активации клеточного иммунитета по типу Th1, высокое соотношение CD4/CD8 и формирование иммунитета к ранним капсидным белкам. Также необходимо уменьшить частые сопутствующие факторы персистенции: бактериальную нагрузку влагалища с изменением pH и гиперпластические процессы в эпителии, к которым относятся плоскоклеточная незавершенная метаплазия, связанная с воспалением или гормональной дисфункцией, и микрожелезистая гиперплазия, чаще ассоциирующаяся с гормональными перестройками [8]. Возраст, расовая принадлежность, период сексуальной активности, возраст полового дебюта, курение, число половых партнеров не продемонстрировали убедительного влияния на длительность персистенции ВПЧ [9]. Только больные с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями особенно восприимчивы к ВПЧ-инфекции и, как известно, трудно поддаются лечению [10].

Типы ВПЧ высокого риска – 16, 18, 31, 35 и 45 – связаны с развитием до 99 % всех карцином шейки матки и аногенитальной области [11]. Начальные повреждения эпителия, ассоциированные с этими вирусами, при определенных условиях могут регрессировать даже без лечения. Тем не менее в ограниченном числе случаев повреждения сохраняются или прогрессируют в инвазивный рак из-за отсутствия или неэффективности иммунологических реакций. Механизм иммунного ответа играет важную роль в контроле и ограничении инфекции ВПЧ. Подавление ВПЧ-индуцированных поражений зависит от типа воспалительной реакции и проникновения лимфоцитов в зараженные ткани. При обнаружении ВПЧ типов 16 и 18 негативная регуляция клеточного иммунитета начинается уже с первых этапов репликации эписомального генома – за счет блокирования белком E5 антигенпрезентирующих свойств клеток Лангерганса (рис. 1).

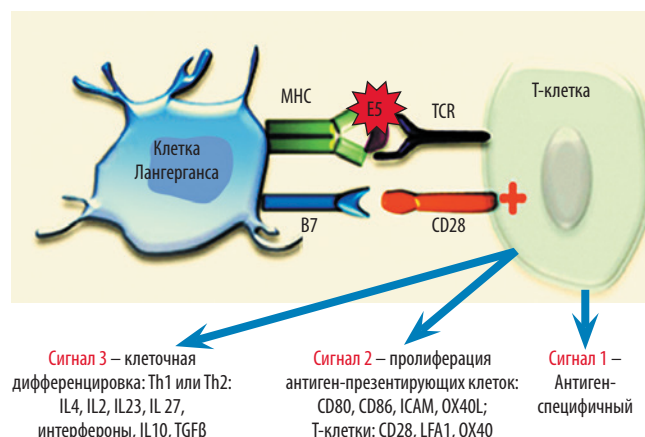


Рис. 1. Негативная регуляция клеточного иммунитета за счет блокирования белком E5 антигенпрезентирующих свойств клеток Лангерганса

Этот наименьший гидрофобный белок вируса представляет собой структуру из 83 аминокислот типа HR-HPV16, находится на мембранах эндоплазматического ретикула аппарата Гольджи, может взаимодействовать с несколькими клеточными белками, в том числе с рецептором эпидермального фактора роста, Fas-антигеном, рецептором колониестимулирующего фактора, что тормозит миграцию иммунокомпетентных клеток в зону поражения. Синтез белка E5 происходит одновременно с E2, в ранней стадии папилломавирусной инфекции, в глубоких слоях инфицированного эпителия, что позволяет быстро ингибировать функцию клеток Лангерганса, находящихся в среднем слое эпителия. Блокирование молекулы MHC класса I (HLA) происходит через взаимодействие с вакуолярной H-субъединицей аденозинтрифосфатазы эндосомы (16 кДа). Дополнительно сложные взаимодействия белков E6/E7, деактивирующих CL14 и снижающих продукцию цитокинов и интерферонов, ограничивают клеточно-опосредованную реакцию местного иммунитета [12]. Таким образом, низкая клеточная активность лимфоцитов CD3, CD20 и CD45 при наличии ВПЧ типов 16 и 18 в шейке матки означает ограниченный иммунный ответ и отражает негативные последствия заболевания, способствующие местному рецидиву и прогрессированию дисфункции эпителия, при этом скорость трансформации эпителия намного выше при его фоновых доброкачественных изменениях [13]. Например, по последней морфологической классификации Д.Р. Курмана (2014) к ним можно отнести патологию плоского эпителия: плоскоклеточную метаплазию воспалительного, травматического или гормонального генеза, остроконечные кондиломы, ассоциированные с неонкогенными типами ВПЧ, и плоскоклеточную папиллому (код 8052/0). Начальная патология железистого эпителия представлена еще большим разнообразием: эндоцервикальный полип, папилломы мюллеровых клеток, наботовы ки-

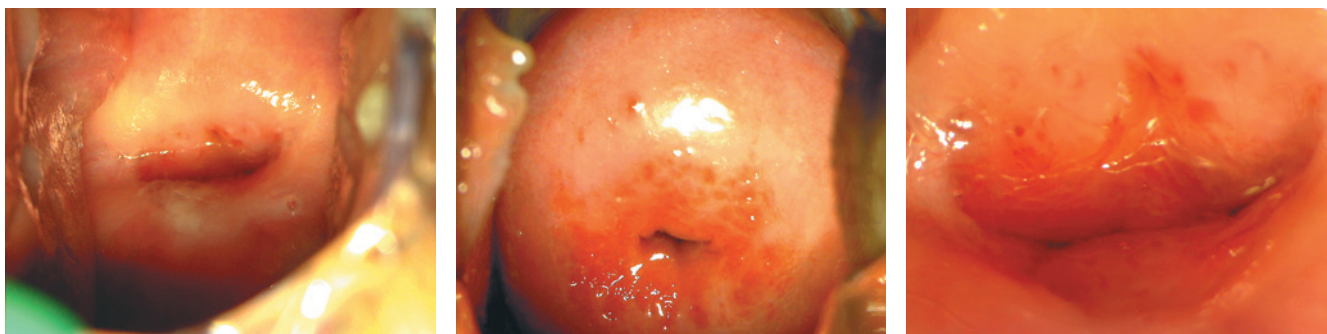


Рис. 2. Фоновые процессы могут иметь внешний вид малоизмененной зоны трансформации с нежной ацетобелой реакцией, нежной пунктуацией, мозаикой, «пестрой» йодной пробой

сты, микрожелезистая гиперплазия, дольчатая эндоцервикальная железистая гиперплазия, диффузная гиперплазия мезонефроидных остатков в эндоцервиксе, реакция гиперплазии Ариас-Стеллы, эндоцервикоз, эндометриоз, тубоэндометриоидная метаплазия, эктопическая ткань предстательной железы. При кольпоскопии такие фоновые процессы могут иметь внешний вид измененной зоны трансформации с нежной ацетобелой реакцией, нежной пунктуацией, мозаикой, «пестрой» йодной пробой (рис. 2). При нормализации рН среды, снятии воспаления и после корректировки гормональных изменений они быстро восстанавливаются в нормальный зрелый эпителий. Однако при заражении онкогенными типами ВПЧ фоновые процессы эпителия быстро трансформируются в интраэпителиальные неоплазии [14].

Учитывая вышесказанное, современная медикаментозная терапия иммунокорригирующими препаратами имеет смысл для профилактики дисплазий и уменьшения времени вирусного инфицирования. Накопленный опыт уже доказал ее эффективность, однако до сих пор на гинекологических форумах выбор препарата и схемы лечения вызывает бурные дискуссии, часто обусловленные богатым выбором иммуномодуляторов. Активные иммунотерапевтические подходы, индуцирующие клеточный или гуморальный иммунный ответ у пациентов, до сих пор не всегда входят в стандарт клинического применения. Разноплановые рекомендуемые режимы лечения, часто с неадекватным сочетанием нескольких иммуномодуляторов или недостаточным дозированием препаратов, приводят к дискредитации методик и к путанице в сознании врачей, вызывая отрицательное отношение к медикаментозной терапии у женщин с низким уровнем поражения эпителия шейки матки [15].

Одним из наиболее изученных в нашей стране и мировой практике системных иммуномодуляторов, используемых при лечении вирусной патологии половых органов, является инозин пранобекс. По данным исследований противовирусное и иммуномодулирующее действие препарата позволяет достичь 96 % эф-

фективности при его комбинации с деструктивными методами лечения в случаях умеренной или тяжелой дисплазии эпителия, снижая частоту рецидивов в 3 раза [16]. При остроконечных кондиломах и легкой дисплазии эпителия эффективность инозина пранобекса (без деструкции шейки) составляет от 67 до 90 % [13–16]. Думаем, что гетерогенная эффективность в этих работах была связана с разными режимами терапии, что приводило к неоптимальному лечению пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. С учетом того, что инозин пранобекс — единственный системный иммуномодулятор, официально включенный в российский Протокол ведения больных с папилломавирусной инфекцией [17], становится актуальным проследить отдаленные результаты пациенток, пролеченных в оптимально-рекомендуемом режиме. В связи с этим мы изучили эффективность и переносимость препарата Изопринозин для лечения ВПЧ-ассоциированных начальных изменений эпителия шейки матки в 28-дневном режиме и проследили отдаленные результаты по развитию рецидивов болезни и ВПЧ-реинфекции.

Материалы и методы

Нами отобраны 76 пациенток репродуктивного возраста, имеющих цитологические признаки легкой дисплазии шейки матки и/или нежные кольпоскопические изменения эпителия. У всех выбранных больных патология ассоциировалась с папилломавирусной инфекцией онкогенных типов, диагностированной методом полимеразой цепной реакции в режиме реального времени. Критериями отбора пациенток для лечения и отдаленного анализа служили следующие признаки:

- возраст 20–55 лет;
- информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных истории болезни;
- наличие начальных повреждений эпителия (атипичные клетки неясного генеза (atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS) или легкая

дисплазия шейки матки) при кольпоскопической картине «нежных» изменений в зоне трансформации;

- обнаружение ВПЧ онкогенных типов (16 и/или 18) в количестве ≥ 3 lg на 10^5 клеток.

Критериями исключения были противопоказания к приему инозина пранобекса, наличие аутоиммунных, системных заболеваний, беременность или кормление грудью, а также интеллектуальные нарушения, влияющие на способность адекватно следовать схеме приема препарата.

Все пациентки получали инозин пранобекс (Изопринозин, ООО «Тева») в течение 28 дней в дозировке 50 мг/кг/сут, т. е. 1 таблетку (500 мг) на 10 кг массы тела. Суточная доза составляла 6–8 таблеток с разделением на 3 приема. Контроль осуществляли через 6 и 12–18 мес после лечения. Оценка эффективности лечения, так же как и первичная диагностика, включала несколько методов: кольпоскопический динамический контроль изменений эпителия, цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, а также определение динамики изменения ВПЧ-нагрузки (тест-система «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр FRT», зарегистрированная в России). Преимуществом методики является возможность совмещения 2 тестов: детекции и количественного определения специфической ДНК ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 при концентрациях не менее 5×10^3 копий/мл [18]. Кольпоскопию с регистрацией изображений и сравнение их в динамике проводили с использованием кольпоскопа LeiseCap. Основные начальные изменения эпителия шейки матки имели картину воспаления с «небольшой пунктуацией или рисунком в виде полей, петель, колец», на которые мало действует уксусная кислота (максимально — нежная ацетобелая реакция) [19, 20]. Также могли обнаруживаться небольшие «пестрые» фрагменты йод-негативных участков, свидетельствующие о незрелости эпителия. Переносимость инозина пранобекса и субъективное отношение к лечению оценивали по результатам анкетирования больных, которые фиксировали в поликлинической карте.

Результаты

Начальные ВПЧ-ассоциированные поражения эпителия шейки матки чаще встречались у молодых женщин, средний возраст составил $32,3 \pm 4,7$ года (см. таблицу). По данным цитологического обследования у 64,6 % женщин определялась легкая дисплазия эпителия, у 19,7 % обнаружены атипичные клетки неясного генеза (atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS) и кольпоскопические начальные признаки поражения эпителия, у 15,7 % — цитологическая норма или физиологическая метаплазия. У всех больных, включенных в исследование, определялась клинически значимая ДНК вирусов (> 3 lg на 10^5 кле-

ток). Расхождение кольпоскопического и цитологического заключений имелось у 15,8 % больных, что можно связать с наличием признаков вульвовагинита или бактериального вагиноза или с разным типом зоны трансформации. Как известно, при зоне трансформации I типа частота расхождений диагнозов минимальна, а при зоне трансформации III типа (недостаточная визуализация) разночтения достигают 40 % [21]. С учетом влияния признаков бактериального вагиноза на кольпоскопическую и цитологическую картину 42 (55,2 %) женщины дополнительно получали местное лечение Нео-Пенотраном в течение 10 дней, а затем 2 раза в неделю свечи Вагинорм С. Также необходимо отметить, что у 54 % больных определялся высокий титр ДНК (> 5 lg на 10^5 клеток), что часто свидетельствует о неблагоприятном прогнозе — персистенции вируса.

Среди больных репродуктивного возраста с признаками ВПЧ-ассоциированных начальных изменений эпителия шейки матки, принимавших инозин пранобекс в течение 28 дней, при контрольном осмотре через 6 мес цитологическая норма была выявлена в 83,6 % случаев, а через год — в 97,4 % (см. таблицу). Тенденция кольпоскопической картины также была хорошей, после проведения медикаментозной терапии положительная динамика, отмеченная у 86,2 % пациенток, сохранялась через год. Изменения при кольпоскопии, скорее всего, были вызваны сопутствующей инфекционной патологией, которая выявлялась в 5–7 % наблюдений. Молекулярный контроль по ДНК ВПЧ показал снижение вирусной нагрузки или элиминацию вируса после лечения у 93 % женщин. А через год вирус не определялся у 92 % больных. В предыдущих работах мы показывали, что самоэлиминация вируса происходит у 43,6 % пациенток, отбираемых по аналогичному ВПЧ-критерию. Как известно, самостоятельное очищение от вируса связано с активацией собственной иммунной системы, однако скорость и эффективность его лучше в группах женщин, принимавших Изопринозин. В нашем исследовании не было ни одного случая отказа от медикаментозного лечения, что еще раз подтверждает хорошую переносимость 28-дневного режима приема препарата. Высокая комплаентность достигалась тщательной работой с женщинами, объяснением целей и задач терапии.

У 2 пациенток, у которых через 6 мес наблюдения имелись цитологические или кольпоскопические признаки аномального эпителия, мы применяли деструктивный метод лечения — метод петлевой эксцизии зоны трансформации аппаратом «Сургитрон» и проводили еще 1 курс терапии Изопринозином. После комбинированного лечения ВПЧ-тест и цитологический контроль были отрицательными. Наличие ВПЧ через 6 мес у 2 больных было связано с изначально

Клиническая характеристика групп пациенток

Программы обследования	Исходные данные	Доступные данные через 6 мес	Отдаленные результаты (через 12–18 мес)
Число пациенток	76	58	39
Средний возраст, лет	32,3 ± 4,7	28 ± 3,2	28 ± 2,1
Цитологические результаты			
Норма или метаплазия, %	15,7	83,6	97,4
Дискератоз, лейкоплакия, атипия неясного генеза, %	19,7	14,2	2,6
Легкая дисплазия, %	64,6	3,2	—
Данные расширенной кольпоскопии			
Норма, %	9,2	86,2	79,5
Признаки расширенной зоны трансформации, незавершенная зона трансформации, %	22,4	10,3	12,8
Нежный ацетобелый эпителий, изменения легкой степени тяжести, %	68,4	3,5	7,7
Расхождение кольпоскопической картины и цитологических заключений, %	15,8	5,3	2,6
Результаты определения концентрации ДНК вируса папилломы человека			
Отрицательный результат теста, %	0	81,0	91,8
От 3 до 5 Ig на 10 ⁵ клеток, %	3,9	12,0	3,1
> 5 Ig на 10 ⁵ клеток, %	54,0	0	0
Выявлены сопутствующие инфекции, %	42,1	7,0	5,1

недооцененной тяжестью поражения эпителия. При гистологическом исследовании удаленного препарата была обнаружена умеренно-тяжелая дисплазия. Эти женщины также выиграли от приема Изопринозина, так как оставались под тщательным контролем врача, что способствовало своевременному лечению.

Обсуждение

Современные данные о жизненном цикле онкогенных типов ВПЧ демонстрируют угнетение местного иммунитета за счет иммуносупрессивных свойств вирусных белков. Вирусные белки за счет блока экспрессии индоламина-2,3-диоксигеназы и ингибирования экспрессии Е-кадгерина снижают активность клеток Лангерганса и их способность выполнять презентацию вирусного антигена. В этом случае целесообразна активация клеточного (Th1) иммунитета для увеличения числа NK-клеток и функциональных макрофагов. Сдвиг баланса в сторону Th2-иммунитета приводит к непродуктивному воспалению и акти-

вации ангиогенеза за счет стимуляции трансформирующего фактора роста, интерлейкина-10 и матричных металлопротеаз [22]. Такой эволюционно выработанный механизм самозащиты позволяет вирусу существовать в эписомальной фазе достаточно длительный период, требуемый для количественного синтеза онкогенных белков Е6/Е7 и транслокации в геном. Механизмы «ухода» ВПЧ от иммунной системы, а также известное иммуносупрессивное действие ВПЧ обуславливают целесообразность применения и эффективность иммуномодуляторов при эписомальных формах вируса.

Наш выбор иммуномодулятора основывался на клиническом опыте применения инозина пранобекса, который показал, что препарат имеет широкий спектр противовирусной активности, в том числе в борьбе с симптомами подострого склерозирующего панэнцефалита, при папилломавирусной инфекции, остроконечных кондиломах вульвы и влагалища [23, 24]. Инозин пранобекс может задерживать прогрессирование ВИЧ-инфекции

[25] и быть использован в качестве иммунорегуляторного средства для лечения иммунопатологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит [26] и гнездная алопеция [27]. Современное изучение фармакокинетических характеристик инозина пранобекса на группах добровольцев показало его рациональную фармакодинамику и безопасность клинического применения в дозировках до 100 мг/кг, т.е. 2 таблетки на 10 кг массы тела [28].

Преимущество препарата перед другими иммуномодуляторами состоит в том, что он обладает действием в отношении различных звеньев иммунитета и нормализует функциональные способности клеток [26]. Наличие у него прямого противовирусного действия, связанного с нарушением транскрипции и репликации вирусных белков, позволяет снижать вирусную нагрузку, что при одновременной нормализации функциональной активности макрофагов приводит к ускорению элиминации ВПЧ. Наши данные показали, что эффективность инозина пранобекса зависит от длительности курса, 28-дневный режим позволяет достигать элиминации вируса у 72,4 % больных в течение 6 мес. По данным литературы, среднее время самоэлиминации вируса при хорошей работе иммунной системы достигается в среднем за 368–384 дня [29]. Необходимо отметить, что выбор данного режима лечения для выполненного клинического протокола был обусловлен накопленным клиническим опытом применения препарата.

По данным многих авторов, истинное неэффективное лечение иммуномодуляторами не превышает 8–12 % наблюдений, что, возможно, связано с другими проблемами вторичных иммунодефицитных состояний, например с генетическими особенностями человеческого лейкоцитарного антигена. До проведения исследования мы анализировали случаи из собственной клинической практики, когда женщина имела неудачный опыт применения инозина пранобекса, т.е. вирус и изменения эпителия определялись как до, так и после лечения. Основными причинами этого были неправильный режим, короткие курсы или низкая

комплаентность. Дозировки препарата 1,5–2,0 г/сут, сокращение времени его приема до 1 нед, а также его применение при умеренной и тяжелой дисплазии без деструктивных методов лечения не имели эффекта, а в дальнейшем сказывались на недоверии пациентки врачу. Приходится констатировать тот факт, что в клинической практике приверженность женщин с папилломавирусной инфекцией медикаментозному лечению в 20–30 % наблюдений остается неудовлетворительной и в подавляющем большинстве случаев проблема заключается в отсутствии эффективной коммуникации «врач–пациент». При этом применение инозина пранобекса приобретает популярность у специалистов различного профиля, о чем свидетельствует появление на фармацевтическом рынке генерических препаратов.

Заключение

Современное понимание особенностей существования ВПЧ в эпителии шейки матки, процесса развития папилломавирусной инфекции, вероятности ее прогрессирования и регресса определяет тактику лечения начальных повреждений шейки матки, ассоциированных с ВПЧ. По нашему опыту, инозин пранобекс может быть рекомендован как препарат, используемый в режиме монотерапии для лечения начальных поражений эпителия шейки матки (ASCUS, легкая дисплазия). Препарат показал эффективность и хорошую переносимость 28-дневного режима лечения из расчета 500 мг (1 таблетка) на 10 кг массы тела больной в сутки. Нормализация микробиотоза влагалища и местного иммунитета позволяет предупредить рецидивы ВПЧ-инфекции и снизить риски повреждений эпителия. Полученные нами данные еще раз демонстрируют необходимость активной тактики ведения пациенток с начальными поражениями эпителия шейки матки, включая терапию Изопринозином, для уменьшения сроков персистенции вируса и поддержания здорового состояния эпителия длительное время.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. SEER cancer statistics review, 1975–2006. National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.

4. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика. 2-е изд. Ч. I. СПб., 2015. 223 с. [Merabishvili V.M. Oncological statistics. 2nd ed. Part I. Saint Petersburg, 2015. 223 p. (In Russ.)].
5. Радзинский В.Е. Цервикальный скрининг: что мешает повсеместному внедрению? Материалы IX Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». StatusPraesens 2015;сентябрь. [Radzinskiy V.E. Cervical screening: what is barring

- the universal implementation? Materials of the IX All-Russian workshop «Reproductive potential of Russia: versions and contraversions». StatusPraesens 2015;September. (In Russ.)].
6. Sabatino S.A., White M.C., Thompson T.D. et al. Cancer screening test use — United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(17):464–8.
7. Huh W.K., Ault K.A., Chelmow D. et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim

- clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015;136(2):178–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.12.022.
8. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):147–72. DOI: 10.3322/caac.21139.
9. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Ed. by R.J. Kurman. 2014.
10. Mu oz N., Bosch F.X., de Sanjos S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New Engl J Med* 2003;348(6):518–27. DOI: 10.1056/NEJMoa021641.
11. Crum-Cianflone N., Hullsiek K.H., Satter E. et al. Cutaneous malignancies among HIV-infected persons. *Arch Intern Med* 2009;169(12):1130–8. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.104.
12. Ashrafi G.H., Salman N.A. Pathogenesis of human papillomavirus – immunological responses to HPV infection. In: *Human papillomavirus: Research in a global perspective*. Ed. by Rajamanickam Rajkumar. InTech, 2016. DOI: 10.5772/63965.
13. Cicchini L., Westrich J.A., Xu T. et al. Suppression of antitumor immune responses by Human papillomavirus through epigenetic downregulation of CXCL14. *MBio* 2016;7(3). DOI: 10.1128/mBio.00270-16.
14. Acuta E., Butureanu S., Zugun-Eloae F. et al. Potential value of in situ cellular immune response in HPV subtype 16 and 18 positive cervical cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55(3):817–22.
15. Kelesidis T., Aish L., Steller M.A. et al. Human papillomavirus (HPV) detection using in situ hybridization in histologic samples: correlations with cytologic changes and polymerase chain reaction HPV detection. *Am J Clin Pathol* 2011;136(1):119–27. DOI: 10.1309/AJCP03HUQYZMWATP.
16. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2014. С. 407. [Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, esthetic correction: guidelines for practicing physicians. Ed. by S.I. Rogovskaya, E.V. Lipova. Moscow: Edition of StatusPraesens, 2014. P. 407. (In Russ.)].
17. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. *Гинекология* 2005;(7):170–4. [Kedrova A.G., Podistov Yu.I., Kuznetsov V.V. et al. Role of the antiviral therapy in the comprehensive therapy treatment of patients with epithelial dysplasia and pre-invasive cervical cancer. *Ginekologiya = Gynecology* 2005;(7):170–4. (In Russ.)].
18. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. *Русский медицинский журнал* 2007;16(3):1–4. [Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I. Isoprinosisine possibilities in the treatment of chronic cervicitis and vaginitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2007;16(3):1–4. (In Russ.)].
19. Роговская С.И., Теребнева Л.И. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени. *Акушерство и гинекология*, 2013;(2):136–43. [Rogovskaya S.I., Terebneva L.I. Clinical aspects of low grade squamous intra-epithelial lesions. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2013;(2):136–43. (In Russ.)].
20. Линаск Л.И., Григорьева Е.Е. Опыт применения Изопринозина при заболеваниях шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции у подростков и молодых женщин. *Русский медицинский журнал* 2008;16(19):1221–5. [Linask L.I., Grigor'eva E.E. Experience of Isoprinosisine application at cervical diseases at the background of the papilloma viral infection at teenagers and young women. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2008;16(19):1221–5. (In Russ.)].
21. Елисеева М.Ю., Мымбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации (систематический обзор литературы и метаанализ применения Инозина Пранобекса). *Гинекология* 2009;11(5):22–33. [Eliseeva M.Yu., Mymbaev O.A. Auxiliary immune therapy of HPV-associated lesions of mucous membranes and skin with urogenital and perianal localization (systemic literature review and meta-analysis of Inosine Pranobex application). *Ginekologiya = Gynecology* 2009;11(5):22–33. (In Russ.)].
22. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. Под ред. В.И. Кисина. М.: НБЮДИАМЕД, 2014. 464 с. [Patient management protocols. Sexually transmitted infections. Ed. by V.I. Kisina. Moscow: NEWDIAMED, 2014. 464 p. (In Russ.)].
23. Cuzick J., Ambroisin L., Cadman L. et al. Performance of the Abbott RealTime high-risk HPV test in women with abnormal cervical cytology smears. *J Med Virol* 2010;82(7):1186–91. DOI: 10.1002/jmv.21801.
24. Insinga R.P., Dasbach E.J., Elbasha E.H. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis* 2009;9:119. DOI: 10.1186/1471-2334-9-119.
25. Шипулина О.Ю., Кувейда Д.А. Перспективы использования ВПЧ-тестов «Амплисенс» для скрининговой диагностики предраковых заболеваний шейки матки в России. Рекомендации ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. М., 2011. [Shipulina O.Yu., Kuevda D.A. Prospects of use of Amplisense HPV-tests for the screening diagnostics of pre-cancer cervical diseases in Russia. Recommendations of Central SRI of Epidemiology at the Rospotrebnadzor. Moscow, 2011. (In Russ.)].
26. Назарова Н.М., Бестаева Н.В., Прилепская В.Н. и др. Новые направления и дискуссионные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология* 2012;(5):10–6. [Nazarova N.M., Bestaeva N.V., Prilepskaya V.N. et al. New trends and debating points of the diagnostics and treatment of papilloma viral infection-associated diseases. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2012;(5):10–6. (In Russ.)].
27. Короленкова Л.И., Анисенкова Е.В., Бабаев А.А., Новиков В.В. Растворимые дифференцировочные молекулы адаптивного иммунного ответа у больных CIN, микроинвазивным и инвазивным раком шейки матки. В сб.: Материалы глобального онкологического форума EAFO. М., 2012. С. 95. [Korolenkova L.I., Anisenkova E.V., Babaev A.A., Novikov V.V. Soluble differentiating molecules of the adaptive immune response at patients with CIN, microinvasive and invasive cervical cancer. In: Materials of the global oncologic forum EAFO. Moscow, 2012. P. 95. (In Russ.)].
28. Tay S.K. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. *Int J STD AIDS* 1996;7(4):276–80.
29. Georgala S., Katoulis A., Befon A. et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial. *BJOG* 2006;113(9):1088–91. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01041.x.