

## ВПЧ-инфекция шейки матки: перспективы комплексного лечения

О.В. ГУДЗЬ, к.м.н. И.К. КАМИЛОВА, к.м.н. О.П. МИКЛИН

Кафедра акушерства и гинекологии №1 (зав. — д.м.н. Н.М. Романенко) Крымской медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

**Цель исследования** — разработка комплексного метода ведения больных с дисплазией шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции, включающего деструкцию пораженной ткани в сочетании с применением медикаментозной противовирусной иммуномодулирующей терапии. **Материал и методы.** Приведены данные анализа особенностей течения и ведения диспластических процессов шейки матки у 60 женщин Симферополя и Симферопольского района, в возрасте от 19 до 47 лет. У всех больных диспластические заболевания шейки матки сочетались с папилломавирусной инфекцией. Используются стандартные методы диагностики. **Результаты.** В 67% случаев диспластические процессы шейки матки были ассоциированы с инфекцией 16-го и 18-го генотипов вируса папилломы человека. Различные степени дисплазии шейки матки (ASCUS, LSIL и HSIL) у больных с папилломавирусной инфекцией были выявлены в 50, 30 и 20% случаев соответственно. Проведено комплексное лечение больных с диспластическими процессами шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции. Метод заключался в поэтапном применении специфической противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, деструкции пораженной ткани в зависимости от степени поражения, и повторной медикаментозной противовирусной иммуномодулирующей терапии на завершающем этапе. **Заключение.** Доказана эффективность поэтапного применения комплексной терапии больных с диспластическими заболеваниями шейки матки, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

*Ключевые слова:* папилломавирусная инфекция, диспластические процессы шейки матки, панавир, комплексный метод лечения.

## HPV infection of the cervix uteri: Prospects for combination treatment

O.V. GUDZ, Cand. Med. Sci. I.K. KAMILOVA, Cand. Med. Sci. O.P. MIKLIN

Obstetrics and Gynecology Department One, S.I. Georgievsky Crimean Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

**Objective** — to develop a combination management method encompassing affected tissue destruction and antiviral drug immunomodulatory therapy in patients with cervical dysplasia in the presence of papillomavirus infection. **Subject and methods.** Data of analyzing the specific features of the cause of cervical dysplastic processes and those of their management in sixty 19-to—47-year-old women from Simferopol and its district were given. Cervical dysplastic diseases were concurrent with human papillomavirus infection in all the patients. Conventional diagnostic methods were used. **Results.** In 67% of cases, cervical dysplastic processes were associated with human papillomavirus type 16 or 18. Various cervical dysplasias (ASCUS, LSIL, and HSIL) in patients with papillomavirus infection were detected in 50, 30, and 20% of cases, respectively. Combination treatment was conducted in patients with cervical dysplastic processes in the presence of papillomavirus infection. The method is the stepwise use of specific anti-inflammatory and immunomodulatory therapy, affected tissue destruction in relation to the degree of injury, and repeated antiviral drug immunomodulatory therapy at the final stage. **Conclusion.** There is evidence on the stepwise use of combination therapy in patients with cervical dysplasias associated with papillomavirus infection.

The authors declare no conflicts of interest.

*Keywords:* papillomavirus infection, cervical dysplastic processes, panavir, combination treatment.

Диспластические изменения многослойного плоского эпителия шейки матки рассматриваются в качестве предраковых состояний, которые, как известно, могут возникать как на неизменной шейке матки, так и на фоне патологических процессов. Доказано, что самой распространенной патологией, ведущей к развитию предраковых заболеваний, является папилломавирусная инфекция (ПВИ), передающаяся половым путем [1—8].

Невиданное доселе обновление технологического обеспечения, произошедшее на рубеже XX—XXI веков, совершенствование методов диагностики вирусных заболеваний способствовали не только выявлению истинной частоты инфицированности вирусом папилломы челове-

ка (ВПЧ), но и изучению связи между инфицированностью ВПЧ и диспластическими процессами шейки матки [8—12]. Доказано, что репликация ВПЧ на начальном этапе приводит к возникновению воспалительной реакции в шейке матки, а в последующем — к возникновению в толще эпителиального слоя атипичных клеток с различной степенью нарушения их дифференцировки, к изменениям слоистости эпителиальных клеток (без участия в патологическом процессе стромальных структур). Развивается ВПЧ-ассоциированная дисплазия шейки матки, или, пользуясь современной терминологией, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН), известная также как плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (ПИП)

[8—12]. Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки классифицируется как ПИП низкой (LSIL — low-grade squamous intraepithelial lesions) и высокой (HSIL — high-grade squamous intraepithelial lesions) степени выраженности в зависимости от уровня патологического роста клеток. LSIL шейки матки прогрессирует медленно, у пациентов возможен спонтанный регресс, что в определенной степени зависит от состояния иммунной системы женщины. Внутриэпителиальное поражение высокой степени (HSIL) при отсутствии соответствующего лечения завершается развитием рака шейки матки (РШМ) в 30—50% всех случаев [2, 6, 14—19].

Сегодня известны около 180 штаммов ВПЧ, 29 из которых признаны высокоонкогенными. Различают 2 основных типа ВПЧ: высокоонкогенного и низкоонкогенного риска. В первую группу входят вирусы, приводящие к возникновению раковой опухоли. Вторую группу составляют вирусы, вызывающие доброкачественные поражения шейки матки и кондиломы.

В группу высокого онкогенного риска входят вирусы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82-го типов. Вирусы «высокого» онкологического риска обнаруживают в 95—100% преинвазивных и инвазивных форм РШМ [6, 7, 20—22].

В группу низкого риска входят вирусы 6, 11, 36, 42, 43, 44, 46, 47 и 50-го типов. Вирусы «низкого» онкологического риска выявляют преимущественно при остроконечных и плоских кондиломах, слабой дисплазии и редко при инвазивном раке [6, 13, 23].

Чаще всего дисплазии вызывают ВПЧ «высокоонкогенного риска», к которым относится тип 16-й, реже заболевание вызывается 18-м типом, типами 31, 33 и 35-м. Два типа ВПЧ представляют собой наиболее высокую степень риска развития РШМ, это штаммы 16-й и 18-й, которые в совокупности ответственны за более чем 70% случаев РШМ в мире [6, 23—25].

Доказано, что рак шейки матки развивается в результате персистенции ВПЧ-инфекции, которое и вызывает канцерогенез, при этом ДНК вируса кодирует синтез двух белков — Е6 и Е7, нейтрализующих противовирусную и противоопухолевую активность собственного интерферона женщины. В результате снижается местный иммунитет, что также способствует перерождению клеток шейки матки в предраковые, а затем и в раковые. Переход диспластического процесса в онкологический может занимать не один десяток лет [6, 12, 25]. Стойкая, длительно персистирующая инфекция ВПЧ является причиной цервикального рака в 99,7% всех случаев РШМ [4, 9, 24, 26].

Во всем мире после рака молочной железы рак шейки матки является вторым по распространенности онкологическим заболеванием среди женщин [7, 19, 27]. Вместе с тем РШМ занимает особое место среди других онкологических заболеваний, так как он является одним из немногих видов злокачественных новообразований, которые могут быть обнаружены достаточно рано. Ранняя диагностика диспластических процессов шейки матки повышает эффективность превентивного лечения, предотвращая развитие истинного неопластического роста [6, 9, 24].

Следовательно, в современных условиях наибольшую актуальность приобретает выбор адекватного, максимально эффективного, в том числе и в превентивном плане метода лечения пациенток с дисплазиями шейки матки, ассоциированными с ВПЧ [1, 15, 28—31].

Вместе с тем разработка вирусной концепции цервикального канцерогенеза привела к изменению подходов к лечению дисплазии шейки матки (ДШМ). Так, деструктивные (чаще хирургические) методы лечения ДШМ стали играть второстепенную роль. Практика показала, что использование различных методов деструкции в качестве монотерапии сопровождается рецидивами и даже манифестацией процесса, а также вторичным инфицированием. Первостепенное значение в последние годы приняла этиопатогенетическая медикаментозная терапия, которая развивается в двух основных направлениях: 1) в направлении воздействия на этиологический фактор — ВПЧ; 2) блокирования основных механизмов канцерогенеза [1, 3, 24, 28, 29, 32—34]. Особый интерес представляет применение комплексных методов, включающих различные виды оперативной деструкции на фоне лечения препаратами противовирусного и иммуномодулирующего действия, поскольку проявления ВПЧ сопровождаются изменениями системного и локального иммунитета [9, 32—39].

Цель настоящего исследования — разработка комплексного метода ведения больных с ДШМ на фоне верифицированной инфекции ВПЧ, включающего деструкцию пораженной ткани в сочетании с применением медикаментозной противовирусной терапии. В условиях широкого выбора средств с антивирусной направленностью действия особый интерес представляет применение препаратов, обладающих сочетанием противовирусных и иммуностимулирующих свойств, являющихся нетоксичными и широкодоступными.

## Материал и методы

Группу обследования составили 60 женщин, проживающих в Симферополе и в Симферопольском районе, в возрасте от 19 до 47 лет, имевших диспластические процессы шейки матки разной степени тяжести в сочетании с персистенцией ВПЧ.

С целью диагностики папилломавирусной инфекции (ПВИ), верификации диспластических процессов шейки матки всем пациенткам проводились следующие методы обследования: микроскопическое и культуральное исследование выделений из влагалища, цервикального канала и уретры, ПАП-тест, типирование вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), простая и расширенная кольпоскопия, мультифокальная петлевая биопсия шейки матки, эндоцервикальный кюретаж с последующим гистологическим исследованием.

Клинические исследования проводились на базе медицинского центра «Праймер» Симферополя в течение 2013—2015 гг.

## Результаты и обсуждение

Средний возраст обследуемых составил  $38,3 \pm 6,7$  года. Число курящих женщин составило 22 (36,7%) пациентки. Средний возраст наступления менархе —  $12,7 \pm 1,5$  года, при этом у 2 (3,3 %) пациенток менструации наступили в возрасте старше 16 лет. Менструальный цикл при первичном обращении был регулярным у 55 (91,7%) больных, в менопаузе и постменопаузе находились 2 (3,3%) женщины; у 3 (5%) — выявлены нарушения менструальной функции (олигоменорея, дисменорея).

Изучение репродуктивного анамнеза показало следующее: 48 (80%) пациенток имели в анамнезе беременности

## Результаты кольпоскопического исследования у обследованных больных

Изменение плоского эпителия	Оценка изменений плоского эпителия	Число больных
Клетки плоского эпителия с атипией неясного значения (atypical squamous cells of undetermined significance — ASCUS)	Найденные изменения трудно дифференцировать между реактивными изменениями эпителия и дисплазией	30
Слабо выраженное интраэпителиальное поражение, включающее HPV (папилломавирусную инфекцию) со слабой дисплазией (CIN I)	Эпителий слизистой оболочки с признаками папилломавирусной инфекции Найденные изменения, возможно, соответствуют слабой дисплазии. Признаки папилломавирусной инфекции	18
Выраженное интраэпителиальное поражение, объединяющее умеренную, тяжелую дисплазию и рак <i>in situ</i> (CIN II и CIN III, CIS)	Найденные изменения соответствуют умеренной дисплазии Найденные изменения соответствуют тяжелой дисплазии Найденные изменения подозрительны по наличию интраэпителиального рака	12

(от 1 до 7), при этом у 24 (40%) все беременности закончились искусственными абортами. У 24 (40%) пациенток в анамнезе имели место и роды, и искусственные аборты.

Экстрагенитальная патология была выявлена у 19 (31,7%) пациенток, при этом чаще отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы — у 9, заболевания желудочно-кишечного тракта — у 6, сахарный диабет — у 1, ожирение — у 3, анемия — у 1 больной.

Все женщины вели активную половую жизнь. Число половых партнеров колебалось от 1 до «более 10».

Различные виды заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из влагалища, имели место у 53 (88,3%) больных.

Поводом для обращения явились патологические выделения, диспластические изменения в мазках при обследовании по различным причинам в женской консультации, в том числе обнаруженные при профилактических медицинских осмотрах.

У всех 60 больных была подтверждена папилломавирусная инфекция: ВПЧ 16 — у 21 (35%), ВПЧ 18 — у 19 (31,6%), ВПЧ 31 — у 6 (10%), ВПЧ 33 и ВПЧ 25 — у 4 (6,7%) и 5 (8,3%) больных соответственно. В 5 (8,3%) случаях выявлено сочетание нескольких штаммов разной степени канцерогенности.

Оценка результатов кольпоскопического исследования в соответствии с критериями М. Соплесон представлена в таблице.

В соответствии с данными обследования все пациентки были разделены на три группы. 1-ю группу составили 30 (50%) пациенток с атипией неясного значения (ASC US и ASC-N); 2-ю группу — 18 (30%) пациенток с низкой степенью плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL), 3-ю группу — 12 (20%) пациенток с высокой степенью плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL): умеренная дисплазия, тяжелая дисплазия, CIN (cervical intraepithelial neoplasia) II, CIN III, CIS (cancer *in situ*).

При этом следует отметить, что у 44 (73,3%) больных диспластические процессы сочетались с эктопией цилиндрического эпителия различного происхождения (дисгормональное, воспалительное, посттравматическое).

Как было отмечено выше, у 53 (88,3%) больных было диагностировано сочетание ПВИ с различными заболеваниями, характеризующимися патологическими выделениями из влагалища. Так, кандидоз был установлен у 9 (16,98%) пациенток, неспецифический кольпит с преобладанием кишечной флоры в посевах — у 6 (11,32%), бактериальный вагиноз (смешанная кокко-бацилярная ин-

фекция) — у 8 (15,09%), трихомониаз, хламидиоз, уреоплазмоз, микоплазменная инфекция — у 27 (50,94%), генитальный герпес (HSV I) — у 3 (5,66%). У 7 (11,67%) больных ПВИ диагностирована на фоне нормальных показателей влагалищного биоценоза.

Для лечения выявленных патологических состояний применяли комплексную 3-этапную терапию:

I этап — специфическая антибактериальная терапия воспалительного процесса в зависимости от данных обследования. Параллельно больным назначался противовирусный препарат с иммуномодулирующим эффектом панавир 200 мкг внутривенно струйно 5 вливаний через день в 1-, 3-, 5-, 8-, 11-й дни с целью обеспечения системного эффекта.

II этап: на 11-й день лечения всем больным повторно проводилось микроскопическое исследование мазка и расширенная кольпоскопия. Следует отметить, что у части больных уже на этом этапе отмечалось значительное уменьшение площади поражения при кольпоскопическом исследовании, что способствовало оптимизации объема предстоящего оперативного лечения. По результатам повторной кольпоскопии больным проводилась деструкция патологически измененных участков шейки матки дифференцированно в зависимости от степени и глубины поражения. Так, пациенткам 1-й (ASC US и ASC-N) и 2-й групп (ПВИ со слабой дисплазией — CIN I и LSIL) проводилась аргонноплазменная абляция очага поражения с помощью аппарата Фотек—EA141. Пациенткам III группы применялась радиоволновая широкополосная петлевая эксцизия шейки матки.

III этап — с целью усиления местного противовирусного и иммуномодулирующего эффекта назначались свечи Панавир по 200 мкг действующего вещества вагинально 1 раз в сутки в течение 10 дней, начиная со 2—3-го дня после хирургического вмешательства.

По окончании представленной схемы лечения всем больным назначалась терапия, направленная на восстановление нормального микробиоценоза влагалища.

Контроль результатов лечения проводился последовательно пациенткам всех групп через 2 и 6 мес.

Через 2 мес при исследовании с помощью ПЦР выявлено наличие ПВИ (<3 lg) у 5 (8,3%) пациенток, тогда как через 6 мес ПВИ не была выявлена ни в 1 из 60 случаев.

Кольпоскопическая картина через 2 мес контроля была признана нормальной и оставалась таковой через 6 мес у всех 60 (100% случаев) больных.

За 2 года наблюдения рецидивов диспластических процессов шейки матки не отмечено ни у одной больной. У 4 (6,7%) больных выявлено реинфицирование низкоон-

когенными штаммами ВПЧ (<3 Ig) без диспластических изменений эпителия слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Этой группе пациенток рекомендован контроль ПЦР через 6 мес.

Таким образом, в представленном исследовании применен этапный метод комплексного лечения пациенток с ДШМ, наступившей в результате инфицирования ПВИ. Метод заключался в проведении системной противовирусной терапии на этапе подготовки к хирургической деструкции очага поражения. При этом уже на I этапе отмечена положительная динамика, выражавшаяся в уменьшении площади поражения, что свидетельствует об эффективности системного применения противовирусного препарата с иммуномодулирующим эффектом. Применение хирургической деструкции очага поражения на фоне медикаментозного этиотропного лечения позволило оптимизировать объем хирургического вмешательства в за-

висимости от степени поражения шейки матки. Локальное назначение противовирусного препарата с иммуномодулирующим эффектом на завершающем этапе сопровождалось элиминацией ВПЧ и нормализацией кольпоскопической и цитологической картины.

## Выводы

Проведенные исследования доказывают эффективность применения комплексного поэтапного подхода к лечению больных с ВПЧ-ассоциированными диспластическими заболеваниями шейки матки. Отсутствие рецидивов диспластических процессов шейки матки в течение 2-летнего диспансерного наблюдения после применения указанного метода лечения демонстрирует высокую эффективность метода и позволяет продолжить его применение при указанных условиях.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бебнева Т.Н. Некоторые клинические аспекты папилломавирусной инфекции. [Bebneva TN. Some *clinical aspects of human HPV infection*]. (In Russ.). [http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/07\\_01/20.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/07_01/20.shtml)
2. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки: обзор литературы. [Bebneva TN, Prilepskaya VN. *HPV infection and cervical pathology*]. (In Russ). <http://www.nmtmed.ru/>.
3. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации (Систематический обзор литературы и метаанализ применения инозина пранобекса). [Eliseeva MYu, Mynbaev OA. *Auxiliary immunotherapy of HPV-associated lesions of the mucous membranes and skin and urogenital perianal localization (systematic literature review and metaanalysis of the use of inosine pranobex)*]. (In Russ.). <http://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-05-2009/>.
4. Manga MM, Fowotade A, Abdullahi YM, El-nafaty AU, Adamu DB, Pindiga HU, Bakare RA, Osoba AO. Epidemiological patterns of cervical human papillomavirus infection among women presenting for cervical cancer screening in North-Eastern Nigeria. *Infect Agent Cancer*. 2015. [www.infectagentscancer.com/content/10/1/39](http://www.infectagentscancer.com/content/10/1/39) doi: 10.1186/s13027-015-0035-8.
5. Boumba LMA, Assoumou SZ, Hilali L, Mambou JV, Moukassa D and Ennaji MM. Genetic variability in E6 and E7 oncogenes of human papillomavirus Type 16 from Congolese cervical cancer isolates. *Infect Agent Cancer*. 2015;10:15. doi: 10.1186/s13027-015-0010-4.
6. Ribeiro AA, Costa MC, Alves RRF, Villa LL, Saddi VA, Carneiro MA, Zeferino LC and Rabelo-Santos SH. HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. *Infect Agent Cancer*. 2015;10:16.
7. Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A, Rodríguez AC, Quint W, Schiffman M, Van Doorn LJ, Porras C, Wacholder S, Gonzalez P, Sherman ME, Herrero R. Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease. *J Infect Dis*. 2011;203:7:910-920.
8. Koljonen PA. The potential impact of a prophylactic vaccine for human papillomavirus on the current cervical screening programme in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2007;13:4:304-310.
9. Чулкова Е.А., Чулкова О.В. Возможности иммуномодулирующей терапии в комплексной и монотерапии патологии шейки матки у пациенток с ВПЧ-инфекцией. Гинекология. 2015;17:2:14-16. [Chulkova EA, Chulkova OV. Therapeutic possibilities in treatment of cervical pathology in patients with HPV-infection. *Ginekologiya*. 2015;17:2:14-16. (In Russ.).
10. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi EI F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. WHO International Agency for Research on Cancer. *Lancet Oncol*. 2005;6:204. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70086-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70086-3).
11. Wagner M, Bennetts L, Patel H, Welner S, de Sanjose S, Weiss TW. Global availability of data on HPV genotype-distribution in cervical, vulvar and vaginal disease and genotype-specific prevalence and incidence of HPV infection in females. *Infect Agent Cancer*. 2015;10:13. doi: 10.1186/s13027-015-0008-y.
12. Campari C, Fedato C, Petrelli A, Zorzi M, Cogo C, Caprioglio A, Gallo F, Giordano L, Domenighini S, Pasquale L, Prandi S, Zappa M, Rossi PG. HPV prevalence and risk of pre-cancer and cancer in regular immigrants in Italy: results from HPV DNA test-based screening pilot programs. *Infect Agent Cancer*. 2015;10:14. doi: 10.1186/s13027-015-0009-x.
13. Kantathavorn N, Mahidol C, Sritana N, Sricharanun T, Phoolcharoen N, Auwarakul C, Teerayathanakul N, Taepisitpong C, Saeloo S, Sornsamjang G, Udomchaiprasertkul W, Krongthong W, Arnamwong A. Genotypic distribution of human papillomavirus (HPV) and cervical cytology findings in 5906 Thai women undergoing cervical cancer screening programs. *Infect Agent Cancer*. 2015;10:7. doi: 10.1186/s13027-015-0001-5.
14. Cervical cytology screening. ACOG Committee on Practice Bulletins [Guideline] — Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 109. *Obstet Gynecol*. 2009;114:6:1409-1420. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c6f8a4.
15. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О., Киселев О.И., Пальцев М.А., Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. Гинекология. 2004. [Kiselev VI, Ashrafyan LA, Budarina SO, Kiselev OI, Pal'tsev MA, Kulakov VI, Prilepskaya VN. The etiological role of human papilloma virus in cervical cancer development: genetic and pathogenic mechanisms, treatment options and prevention. *Ginekologiya*. 2004. (In Russ). [http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/04\\_04/174.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/04_04/174.shtml).
16. Ali-Risasi C, Verdonck K, Padalko E, Broeck DV and Praet M. Prevalence and risk factors for cancer of the uterine cervix among women living in Kinshasa, the Democratic Republic of the Congo: a cross-sectional study. *Infectious Agent and Cancer*. 2015;10:20.

- doi: 10.1186/s13027-015-0015-z.
17. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки. Практическая онкология. 2010;11:2:66-73. [Novik VI. Screening cervical cancer. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010;11:2:66-73. (In Russ.)].
  18. Рахматулина М.Р., Кицак В.Я., Большенко Н.В. Современные методы профилактики развития онкологических заболеваний шейки матки у больных папилломавирусной инфекцией. Вестник дерматологии и венерологии. 2013;6:40-48. [Rakhmatulina MR, Kitsak VYa, Bol'shenko NV. Current methods for preventing the development of cervical cancer in patients with papilloma viral infection. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2013;6:40-48. (In Russ.)].
  19. Magaña-León C, Oros C, López-Revilla R. Human papillomavirus types in non-cervical high-grade intraepithelial neoplasias and invasive carcinomas from San Luis Potosí, Mexico: a retrospective cross-sectional study. *Infect Agent Cancer*. 2015;10:33. doi: 10.1186/s13027-015-0027-8.
  20. Lagos M, Van De Wyngard V, Poggi H, Cook P, Viviani P, Barriga MI, Pruyas M and Ferreccio C. HPV16/18 genotyping for the triage of HPV positive women in primary cervical cancer screening in Chile. *Infect Agent Cancer*. 2015;10:43. doi: 10.1186/s13027-015-0038-5.
  21. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. [serial online]. *Vaccine*. 2006;24:3:S11-S25. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.111.
  22. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. 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.
  23. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice 2nd ed. *World health organization*. 2014;364. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/>
  24. Harrison P. Antiviral sensitizes HPV cervical cancer to chemoradiation. *Medscape medical news. Oncology*. 2014 November 25. <http://www.medscape.com/viewarticle/835418>.
  25. Snijders PJ, Steenberg RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol*. 2008;2:152-164. doi: 10.1002/path.1866.
  26. Lowes R. Just-approved gardasil 9 packs more HPV: Cancer Protection. *Medscape Medical News*. 2014. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/836354>.
  27. Auburn KJ, Carter TH. Treatment of human papillomavirus gynecologic infections. *Clin Lab Med*. 2000;20:2:407-422.
  28. Быковская О.В. Иммуномодулирующая терапия при хронических цервицитах, обусловленных уре- и микоплазменной инфекцией. *Гинекология*. 2007. [Bykovskaya OV. Immunomodulatory therapy for chronic cervicitis caused by urea- and mycoplasma infection. *Ginekologiya*. 2007.] (In Russ.). [http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/07\\_01/24.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/07_01/24.shtml).
  29. Human papillomavirus: HPV information for clinicians 2007. US Centers for Disease Control and Prevention website: <http://www.cdc.gov/std/hpv/common-infection/>.
  30. Human papillomavirus. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2005;105:4:905-918.
  31. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Кизжаев Ю.Е. Комплексное лечение патологии шейки матки и влагалища, вызванной вирусом папилломы человека. Препарат Панавир в терапии папилломавирусной инфекции. М. 2014;51. [Podzolkova NM, Sozaeva LG, Kizhaev YuE. *Combined treatment of cervical and vaginal disease caused by the human papilloma virus*. *Preparat Panavir v terapii papillomavirusnoi infektsii*. Moscow. 2014;51. (In Russ.)].
  32. Пестрикова Т.Ю., Пушкарь В.А. Оценка эффективности комплексной терапии патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. *Гинекология*. 2015;4:50-53. [Pestrikova TYu, Pushkar VA. Evaluation of comprehensive treatment of cervical pathology associated with HPV. *Ginekologiya*. 2015;4:50-53. (In Russ.)].
  33. Осипова Н.А., Кустаров В.Н., Хаджиева Э.Д. Роль препаратов с иммуномодулирующим действием в комплексной терапии заболеваний аногенитальной области, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Гинекология*. 2015;3:83-87. [Osipova NA, Kustarov VN, Khadzhiyeva ED. Antiviral drugs with immunomodulatory effects role in treatment of anogenital diseases associated with HPV infection. *Ginekologiya*. 2015;3:83-87. (In Russ.)].
  34. 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;6:88-92. [Kedrova AG, Levakov SA, Chelnokova NN. Optimization of drug therapy of primary lesions of cervical epithelium, associated with human papilloma virus. *Consilium Medicum*. 2014;6:88-92. (In Russ.)].
  35. Посисеева Л.В. Современные подходы к терапии вирусных инфекций в гинекологии. *Гинекология*. 2015;2:27-31. [Posiseeva LV. Current approaches to the treatment of viral infections in gynecology. *Ginekologiya*. 2015;2:27-31. (In Russ.)].
  36. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Ворошилина Е.С., Перцова Ю.В. Значение иммуномодулирующей терапии (применение вагинальных суппозиториях) в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных неоплазий. *Гинекология*. 2014;5:40-43. [Kononova IN, Oboskalova TA, Voroshilina ES, Pertsova YuV. The value of immunomodulatory therapy (use of vaginal suppositories) in treatment of HPV-associated neoplasia. *Ginekologiya*. 2014;5:40-43. (In Russ.)].
  37. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможности применения противовирусных препаратов с иммуномодулирующим действием в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Гинекология*. 2014;5:24-26. [Dovletkhanova ER, Abakarova PR. The possibility of using antiviral drugs with immunomodulatory effects in treating HPV-associated diseases. *Ginekologiya*. 2014;5:24-26. (In Russ.)].
  38. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В., Брюзгин В.В., Казаченко В.П., Никогосян С.О. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. *Гинекология*. 2005. [Kedrova AG, Podistov YuI, Kuznetsov VV, Bruyugin VV, Kazachenko VP, Nikogosyan SO. The role of antiviral therapy in the complex treatment of patients with epithelial dysplasia and preinvasive cervical cancer. *Ginekologiya*. 2005. (In Russ.)].
  39. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О., Киселев О.И., Пальцев М.А., Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. [Kiselev VI, Ashrafyan LA, Budarina SO, Kiselev OI, Pal'tsev MA, Kulakov VI, Prilepskaya VN. *The etiological role of human papilloma virus in cervical cancer development: genetic and pathogenic mechanisms, treatment options and prevention*. (In Russ.)]. [http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/04\\_04/174.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/04_04/174.shtml).