

Инозин пранобекс в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени (опыт клинического применения)

И.О. Боровиков[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>, bio2302@mail.ru

И.И. Куценко, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>, luzum69@mail.ru

В.П. Булгакова, <https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>, bvp1082@mail.ru

А.А. Горбулина, <https://orcid.org/0000-0001-5749-4193>, nastyagorbulina@bk.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Введение. В статье отражен опыт лечения пациенток с папилломавирус-ассоциированным поражением шейки матки – цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени (CIN I) с применением иммуностимулятора с противовирусной активностью (инозин пранобекс таблетки 500 мг) с оценкой клинической и микробиологической эффективности.

Цель. Оценить эффективность иммуномодулирующей и противовирусной терапии больных цервикальными интраэпителиальными неоплазиями легкой степени препаратом, содержащим инозин пранобекс.

Материалы и методы. Приведен опыт лечения препаратом, содержащим инозин пранобекс (таблетки 500 мг), 78 женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени (36 мес. мониторинга). Методы: кольпоскопия, цитологическое исследование соскобов шейки матки, Pap-тест, ПЦР ВПЧ (качественный и количественный), иммуноцитохимический (определение маркеров p16ink4D, Ki-67).

Результаты. Представленный опыт терапии с проведением трехгодичного мониторинга пациенток с диагнозом «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени (CIN I)» с использованием перорального иммуностимулятора с противовирусной активностью – инозин пранобекс (1000 мг 3 раза в сутки в течение 28 дней 1 раз в год) показал его высокую клиническую (84,2%) и микробиологическую (83,3%) эффективность с хорошей переносимостью препарата.

Выводы. Иммуностимулирующая и неспецифическая противовирусная монотерапия с использованием препарата для перорального применения, содержащего инозин пранобекс, показала высокую клиническую (нормализация кольпоскопической картины – 83,3%, цитогистологически подтвержденное отсутствие CIN в цервикальных соскобах – 85,9%) и микробиологическую (ПЦР-негативация ВПЧ – 83,3%) эффективность в течение трехгодичного мониторинга.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени, инозин пранобекс, монотерапия, иммуностимулятор

Для цитирования: Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., Горбулина А.А. Инозин пранобекс в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени (опыт клинического применения). *Медицинский совет.* 2022;16(16):75–83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-2>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inosine pranobex in the treatment of mild cervical intraepithelial neoplasia (experience of clinical use)

Igor O. Borovikov[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>, bio2302@mail.ru

Irina I. Kutsenko, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>, luzum69@mail.ru

Vera P. Bulgakova, <https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>, bvp1082@mail.ru

Anastasia A. Gorbulina, <https://orcid.org/0000-0001-5749-4193>, nastyagorbulina@bk.ru

Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. The article reflects the experience of treating patients with papillomavirus-associated lesion of the cervix – mild cervical intraepithelial neoplasia (CIN I) with the use of an immunostimulant with antiviral activity – inosine pranobex (tablets 500 mg) with an assessment of clinical and microbiological efficacy.

Aim. Evaluation of the effectiveness of immunomodulatory and antiviral therapy in patients with mild cervical intraepithelial neoplasia with a drug containing inosine pranobex.

Materials and methods. An analysis of treatment with a drug containing inosine pranobex (tablets 500 mg) of 78 women with CIN I (36 months of monitoring) was carried out. Methods: colposcopy, histological examination of biopsy specimens of cervical areas, Pap-test, PCR HPV (qualitative and quantitative), immunohistochemical (determination of markers p16ink4D, Ki-67).

Results. Presented experience of therapy with three-year monitoring of patients diagnosed with CIN I am using an oral immunostimulant with antiviral activity – inosine pranobex – (1000 mg 3 times a day for 28 days 1 time per year, showed its high clinical (84.2%) and microbiological (83.3%) efficacy with satisfactory tolerability of the drug.

Conclusion. Immunotropic and nonspecific antiviral monotherapy with an oral inosine pranobex drug showed high clinical (recovery of colposcopic status – 83.3%, cytologically confirmed absence of CIN in cervical scrapings – 85.9%) and microbiological (PCR-negative HPV – 83.3%) efficacy during the three-year monitoring.

Keywords: papillomavirus infection, mild cervical intraepithelial neoplasia, inosine pranobex, monotherapy, immunostimulant

For citation: Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P., Gorbulina A.A. Inosine pranobex in the treatment of mild cervical intraepithelial neoplasia (experience of clinical use). *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(16):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-2>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований женской репродуктивной системы [1–3]. Последние статистические данные показали, что у 500 000 женщин в год диагностируют цервикальную карциному [4, 5]. В РФ распространенность РШМ составляет 126,8 на 100 тыс. населения, а летальность в течение одного года с момента установления диагноза – 13,5%, при этом за 10 лет заболеваемость данной патологией в РФ выросла на 25%, а смертность – на 4,31% [1, 6]. Тяжелые формы цервикальной неоплазии (CIN) являются предраковыми заболеваниями, являясь, по сути, продуктивной фазой папилломавирусной инфекции (ПВИ), которая, по данным мировых исследований, в 70–80% при адекватном иммунном статусе ВПЧ-носителя способна спонтанно регрессировать в течение 1–2 лет, но 30% проявляют себя как рефрактерная инфекция, способная к дальнейшей интраэпителиальной пролиферативной активности, ведущей к малигнизации [2, 5–8]. Существует достаточно доказательств в поддержку гипотезы о том, что иммунологический статус хозяина и иммунные девиации, вызванные вирусом, ответственны за персистирующую инфекцию и последующее развитие цервикальной неоплазии [1, 3, 9–12]. Иммунная система устраняет вирус и распознает опухолевый антиген, связанный с цервикальным канцерогенезом, при этом как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ жизненно важны для регрессии ВПЧ-инфекции [8, 12, 13].

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями 2020 г. [14] и зарубежными руководствами по скринингу цервикальной карциномы (NCCN), в большинстве случаев у женщин с диагностированным CIN I рекомендуется наблюдение, сопровождаемое ежегодными скрининговыми Pap-тестами с расширенной кольпоскопией [3, 14, 15]. При этом до сих пор обсуждаются вопросы необходимости различных терапевтических воздействий при легкой степени цервикального ВПЧ-поражения, которые варьируют от пассивного наблюдения до широкого применения эксцизионных методов лечения [1, 4, 13–16]. Тем не менее решение о расширенном применении эксцизионных методов терапии может привести к полипрагмазии, особенно у транзитных ВПЧ-носителей, с возникновением непредсказуемых ятрогенных осложнений, что, с одной стороны, может

ухудшить комплаентность проводимого таким пациентам менеджмента, а с другой – окажет большое экономическое давление на больного, здравоохранение и общество в целом [2, 17]. При этом эффективность хирургических методов лечения CIN варьирует в пределах 30–80%, а частота рецидивов составляет 10–35% [12, 17, 18]. Именно поэтому уже на протяжении нескольких десятилетий ведется поиск консервативных лечебных воздействий, способных элиминировать папилломавирусную инфекцию и препятствовать развитию индуцированных ей неопластических процессов в эпителиальных клетках [4, 13, 18, 19].

На сегодняшний день не существует специфических противовирусных препаратов, способных полностью элиминировать вирус папилломы человека из организма хозяина [5, 13, 19]. При этом, когда имеются нарушения защитных систем в организме хозяина и они не способны к адекватному ответу на вирусное воздействие, может быть необходима его модуляция [16, 20]. В связи с чем на сегодняшний день основной целью лечения является устранение условий, приводящих к манифестации ПВИ, таких как нормализация цервико-вагинального гомеостаза с коррекцией локального микробиоценоза и иммунного статуса [18–21].

Инозин пранобекс – синтетическое производное пурина, является иммуностимулирующим и противовирусным препаратом, состоящим из соотношения 1:3 инозина и димепранолацедобена, с 1971 г. входит в когорту наиболее часто применяющихся препаратов в лечении клеточно-опосредованного иммунодефицита, связанного с ВПЧ и другими персистирующими вирусными инфекциями [15, 17, 19–23]. Данная терапевтическая субстанция способна стимулировать цитохимические процессы в макрофагах с активацией лимфоцитарного звена, также стимулируя экспрессию мембранных рецепторов Т-хелперов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает выработку провоспалительных цитокинов (IL-1 и IL-2), снижая активность образования противовоспалительных цитокинов (IL-4). Также инозин пранобекс потенцирует опосредованную стимуляцию синтеза IFN γ и повышение проапоптотической активности ВПЧ-инфицированных цервикальных эпителиальных клеток и обладает антиангиогенной активностью [19, 20, 23]. Инозин пранобекс, обладая прямой противовирусной активностью, способствует ингибированию вирусной РНК и дигидроптероат-

синтеза, участвующей в репликации вирусов¹ [19, 21, 23, 24]. Многочисленные зарубежные и отечественные исследования доказали, что иммуномодуляция с противовирусным воздействием препаратом, содержащим инозин пранобекс, приводит к элиминации ВПЧ и восстановлению нормальной цитоархитектоники шейки матки, снижая частоту рецидивов CIN [19, 21–23, 25–33].

На российском фармацевтическом рынке в настоящий момент существует несколько препаратов, содержащих в своем составе инозин пранобекс, при этом наиболее известным и часто назначаемым является Гроприносин® (таблетки 500 мг, Gedeon Richter, Co. Ltd.; Венгрия-Россия; код АТХ: J05AX05, Прочие противовирусные препараты) с прямым показанием «генитальные папилломавирусные инфекции у мужчин и женщин».

Исходя из вышеизложенного, цель исследования – представить собственный опыт лечения больных ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями легкой степени препаратом с иммуностимулирующим в сочетании с неспецифическим противовирусным действием, содержащим инозин пранобекс, – Гроприносин®.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное открытое наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики в амбулаторных условиях в течение трех лет (сроки проведения: декабрь 2018 – июнь 2022 гг.) собственных результатов терапии 84 женщин с верифицированным диагнозом «ВПЧ-ассоциированная цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени» (шифр МКБ-10 – N87.0: Слабовыраженная дисплазия шейки матки. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) I степени) (до конца исследования дошло 78 пациенток). Обследование пациенток проводилось согласно приказу №1130н от 20.10.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» МЗ РФ, клиническим рекомендациям РОАГ «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» [14]. Клиническая база – кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Пациентки получали терапию препаратом, содержащим инозин пранобекс (Гроприносин®), перорально по 2 таблетки (1 000 мг) 3 раза (3 000 мг в сутки) в течение 28 дней (1 раз в год – всего 3 курса). Эффективность лечения оценивалась по количеству пациенток с отсутствием кольпоскопических и гистологических проявлений CIN, а также отсутствию рецидивов заболевания в течение трехгодичного мониторинга.

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией ВМА (2013 г., Форталеза, Бразилия), правила Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, (GCP), 2016 г.,

Астана) и Правила клинической практики в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ №200н, 2016 г.). Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, были ознакомлены с целью и дизайном работы. План исследования одобрен этическим комитетом КубГМУ (выписка из протокола локального этического комитета №33 от 23.11.2018 г.).

Критерии включения:

- наличие диагностированной CIN I;
- отсутствие терапии иммуномодулирующими препаратами в период исследования;
- способность, по мнению исследователя, выполнять требования протокола;
- информированное согласие на участие в соответствии с правилами GCP.

Критерии исключения:

- возраст больных до 18 лет и старше 35 лет;
- сопутствующая тяжелая экстрагенитальная патология;
- беременность и кормление грудью;
- гиперчувствительность к предлагаемым лекарственным средствам;
- отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациентки.

Методы исследования: расширенная кольпоскопия; цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса (Pap-test); HPV Digene-test® (Abbot-Digene, USA) для качественного и количественного выявления ДНК ВПЧ; биопсия шейки матки с морфологией, иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование – определение маркеров p16ink4D, Ki-67 и двойного окрашивания p16ink4D/Ki-67 – «двойная метка» (тест-система CINtec PLUS Kit, Germany).

Критериями оценки клинической и микробиологической эффективности являлись [24]:

- полное клиническое выздоровление и микробиологическая санация: отсутствие признаков цервикальной неоплазии, отрицательный результат цитологического исследования цервикального соскоба и неопределяемая вирусная нагрузка при ПЦР-исследовании;
- улучшение: значительные уменьшения кольпоскопических признаков при положительном результате цитологического и/или молекулярно-биологического исследований;
- рецидив: повторное появление CIN I и положительных результатов микробиологического, цитологического и молекулярно-биологического исследований в течение 2 мес. и более после завершения курса лечения;
- ухудшение: переход CIN I в CIN II–III.

Комплаентность терапии оценивалась по клинико-психологической тестовой методике (шкала Мориски – Грин) [25].

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением средней арифметической величины (M), стандартного отклонения (SD) в формате M (SD) и статистической значимости различий между показателями (P) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента – Фишера с использованием программы Statistica 6,0.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Гроприносин®, таблетки 500 мг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст женщин, принимавших участие в исследовании, был 28,6 (3,8) года (95% ДИ 22; 35). Средний возраст менархе в группе – 12,3 (2,2) года, полового дебюта – 17,6 (2,4) года, среднее время от менархе до полового дебюта – 4,1 (1,2) года ($p < 0,05$).

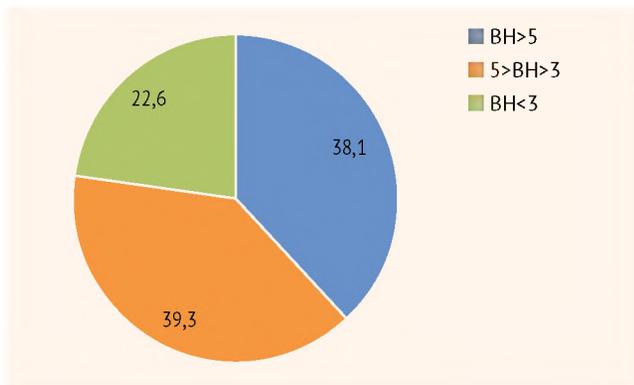
При первичном обследовании результаты Digene-исследования показали клинически значимую вирусную нагрузку (ВН) (более 3 Lg-копий ДНК ВПЧ на 100 000 клеток человека) у 33/84 (39,3%) пациенток с CIN I, повышенную («порог прогрессии» – более 5 Lg-геномов ДНК ВПЧ) – у 32/84 (38,1%), т. е. в сумме «значимая» ВН была зарегистрирована у 65/84 (77,4%) женщин (рис. 1).

Основными типами ВПЧ при CIN I являлись 16 (65,1%), 18 (39,7%), 35 (18,6%) и 51 (24,6%). Из низкоонкогенных типов вирусов эпидемиологическое значение имеют также типы 6 (11,2%) и 11 (17,1%) (рис. 2). Сочетания нескольких типов ВПЧ зарегистрированы в 44,0% (37/84) ПЦР-образцов.

Цитоморфологическое исследование соскоба шейки матки методом жидкостной цитологии (Pap-Smear-test) с детекцией койлоцитарной клеточной атипии (гистологическая картина – вакуолизация цитоплазмы с перинуклеарным «галом» на фоне гиперхромии и пикноза ядер и базальноклеточная гиперплазия) подтверждало диа-

● **Рисунок 1.** Вирусная нагрузка (Lg геномов ВПЧ на 100000 кл/чел) (n = 84)

● **Figure 1.** Viral load (Lg genomes HPV per 100000 human cells) (n = 84)



● **Рисунок 2.** Типы ВПЧ (n = 84)

● **Figure 2.** HPV types (n = 84)



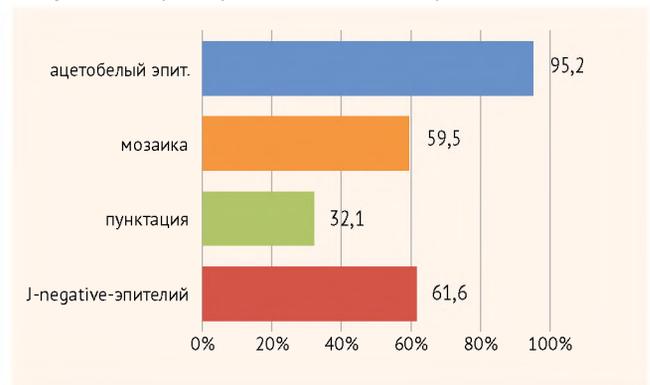
гноз цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени.

У большинства пациенток после проведения расширенной кольпоскопии (кольпоскоп Carl Zeiss OPMI PICO, Germany) выявлены изменения слизистых воспалительного характера, характерные для специфического вагинита и цервицита (неярко выраженная гиперемия слизистой влагалища, волнистая поверхность на большом протяжении эпителия шейки матки и влагалища). Аномальная картина, характерная для CIN I, являясь основным критерием для постановки диагноза, визуализировалась у всех пациенток и соответствовала I степени аномальных кольпоскопических картин: слабовыраженное поражение (Международная классификация кольпоскопических терминов, Рио-де-Жанейро, 2011): тонкий ацетобелый с неровными нечеткими краями – 95,2% и йоднегативный эпителий – 61,6%, нежная мозаика – 59,5% и пунктация – 32,1%. Сочетания нескольких аномальных кольпоскопических картин (ацетобелого эпителия, мозаики, пунктации, йоднегативного эпителия) у наших пациенток выявлены в 57,1% кольпоскопических картин (рис. 3).

При проведении кольпоскопии брались образцы для проведения иммуногистохимического исследования экспрессии p16ink4a и Ki-67. Также оценивалась их коэкспрессия (рис. 4). Всего позитивных p16ink4a-пациенток выявлено 22,6% (19/84), Ki-67 – 9,5% (8/84). Случаев гиперэкспрессии p16ink4a зарегистрировано 7,1% (6/84),

● **Рисунок 3.** Кольпоскопическая характеристика пациенток (n = 84)

● **Figure 3.** Colposcopic characteristics of patients (n = 84)



● **Рисунок 4.** Частота детекции p16ink4 α и Ki67 (n = 84)
 ● **Figure 4.** Frequency detection of p16ink4 α and Ki67 (n = 84)



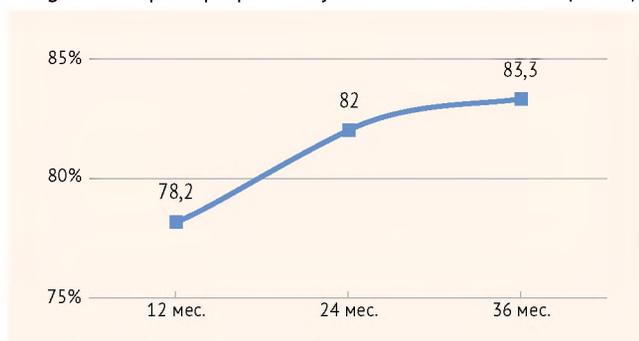
а коэкспрессия p16ink4D/Ki-67 с двойным окрашиванием («dual stain»): коричневой цитоплазмой (p16) и красным ядром (Ki-67) – в 2/84 случаях (2,4%), что прогностически неблагоприятно в плане прогрессирования неопластических процессов.

Полученные данные свидетельствуют, что детекция онкомаркера p16 и маркера пролиферации Ki-67 при CIN I (особенно «двойной метки») свидетельствует о начале реализации неопластических процессов в эпителиальных клетках цервикальной зоны, что является важным фактором в понимании патогенеза этой патологии. При этом наличие у трети пациенток с CIN I, особенно ассоциированной с ВПЧ, высокого канцерогенного риска, экспрессии p16ink4 α и Ki-67 является признаком, с достаточной долей вероятности указывающим на возможность утяжеления неопластического процесса, что обосновывает необходимость проведения иммуотропной и противовирусной терапии.

В течение 36 мес. мониторинга 6 пациенток выбыли из исследования (2 – беременность, 2 – пропуск контрольных визитов, 2 – эксцизионная терапия до окончания мониторинга: коэкспрессия p16ink4D/Ki-67), т. е. в окончательном исследовании осталось 78 пациенток.

Эффективность терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени (n = 78) препаратом, содержащим инозин пранобекс, оценивалась по результатам кольпоскопического, цитологического, иммуногистохимического и микробиологического

● **Рисунок 5.** Динамика нормализации кольпоскопической картины (n = 78)
 ● **Figure 5.** Colposcopic picture dynamics of normalization (n = 78)



исследования каждые 12 мес. в течение трехгодичного мониторинга. На фоне проведения иммуномодулирующей и противовирусной терапии при выявлении нарушений вагинального микробиоценоза была проведена его коррекция.

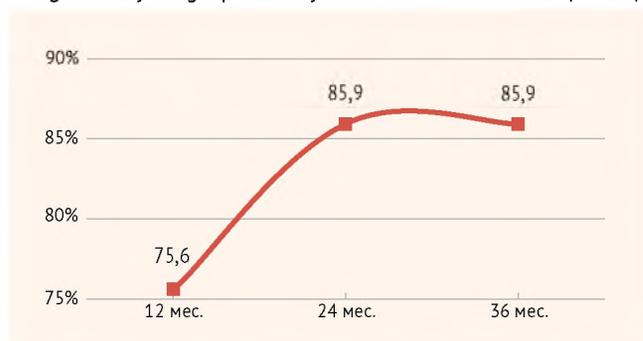
Клинико-морфологическая эффективность. Оценка динамики кольпоскопической картины у наших пациенток показала визуальную картину, соответствующую кольпоскопическим понятиям «норма» через 12 мес. мониторинга у 78,2% (61/78) женщин. Через 24 мес. (второй год наблюдения) зарегистрировано увеличение количества таких пациенток до 82,0% (64/78), еще через 12 мес. (третий год наблюдения) остались практически такие же результаты – 83,3% (65/78) (рис. 5).

Цитологическое исследование цервикального соскоба на этих же сроках мониторинга выявило отсутствие признаков койлоцитарной атипии эпителиальных клеток через 12 мес. у 75,6% (59/78) пациенток, через 24 и 36 мес. доля таких женщин увеличилась до 85,9% (67/78) (рис. 6). При этом у 3,8% (3/78) пациенток за 36 мес. наблюдения возник рецидив заболевания (CIN I, подтвержденная как кольпоскопически, так и цитологически), а у двух женщин (2,6%) произошло утяжеление процесса – цервикальная неоплазия средней степени тяжести (CIN II) – этим больным проведена эксцизионная терапия.

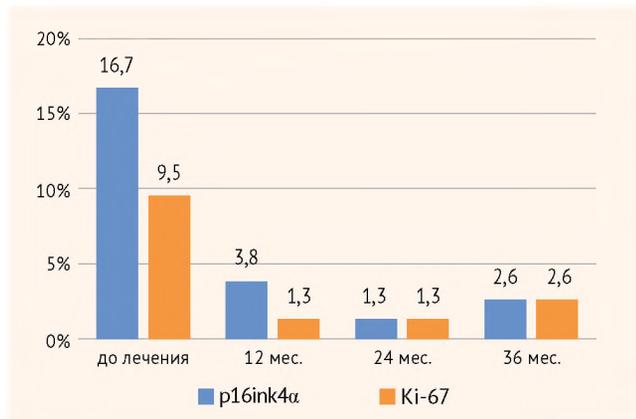
Несмотря на то что детекция биомаркеров не может служить критерием эффективности проводимой терапии, мы провели их динамическую оценку, которая показала, что гиперэкспрессия p16ink4D у пациенток в течение годового мониторинга сократилась с 16,7 до 3,8% (в 4,4 раза), Ki-67 на данном сроке определен лишь у одной (1,3%) исследуемой, причем с «dual stain» – коэкспрессией p16ink4D/Ki-67 и утяжелением процесса до CIN II (рис. 7). В течение 36 мес. мониторинга пациенток с определяемыми биомаркерами зарегистрировано 2/78 (2,6%) – также проведена эксцизионная терапия.

Микробиологическая эффективность. Как уже говорилось выше, полной элиминации вируса папилломы человека современными лекарственными средствами добиться невозможно, но при этом, уменьшая количество пораженных эпителиальных клеток, активизируя иммунную систему, можно существенно снизить вирусную нагрузку до значений, когда персистенция ВПЧ не будет потенцировать неопластические процессы в тканях. Мониторинг

● **Рисунок 6.** Динамика нормализации цитологической картины (n = 78)
 ● **Figure 6.** Cytologic picture dynamics of normalization (n = 78)



● **Рисунок 7.** Динамика гиперэкспрессии p16ink4 α /Ki-67 (n = 78)
 ● **Figure 7.** Hyperexpression p16ink4 α /Ki-67 dynamics (n = 78)



в течение 36 мес. нагрузки ДНК ВПЧ в цервикальном эпителии на фоне терапии препаратом, содержащим инозин пранобекс, показал ПЦР-негативацию или клинически незначимую вирусную нагрузку ($Lg < 3$) у 65/78 (83,3%) пациенток (рис. 8).

Таким образом, установлена высокая клиническая эффективность в лечении CIN I препаратом, содержащим инозин пранобекс: по результатам кольпоскопического (85,9%), цитологического (83,3%) и микробиологического (83,3%) исследования (в сумме за 36 мес. мониторинга – 84,2%). Эксцизионная терапия в связи с сохранением клинических признаков CIN I или утяжелением до CIN II в сумме проведена 12/78 (15,4%) пациенткам.

Комплаентность. Все пациентки с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени, включенные в данное исследование, выполняли рекомендации, соответствующие правилам ведения клинического протокола (Good Clinical Practice, 2016). Местные побочные реакции в виде умеренной тошноты, снижения аппетита отмечены у 4/78 (5,1%) респонденток, одна пациентка (1,3%) отмечала появление тяжести в височной области на фоне приема препарата, при этом они продолжили проводимую терапию. Других нежелательных эффектов не зарегистрировано. Оценка комплаентности лекарственного средства Гроприносин® по шкале Мориски – Грин, соответствующая четырем баллам, дана 72/78 (92,3%) женщинами, включенными в исследование.

ОБСУЖДЕНИЕ

До сих пор некоторые из канцерогенных механизмов папилломавирусной инфекции до конца не изучены, особенно это касается взаимоотношений между персистенцией ВПЧ в организме хозяина и неоднозначным иммунным ответом на воздействие вируса. Исследования по эффективности иммуномодулирующей и противовирусной терапии в лечении ассоциированных с ВПЧ заболеваний ведутся уже не одно десятилетие. Поиск научных материалов по данной проблеме показал, что уже около 20 лет анализируются данные об эффективности использования препаратов, содержащих инозин пранобекс, в лечении пациенток с церви-

кальными неоплазиями. При этом именно в странах Восточной Европы, и особенно в России, где иммунотропная терапия нашла широкое применение, проводилось большинство исследований по использованию препаратов, содержащих инозин пранобекс, при данной патологии [6, 20–23, 26–33].

В.О. Бицадзе и соавт. в 2016 г. сообщили, что комбинированная терапия, включающая инозин пранобекс, элиминировала ВПЧ в 98% случаев и снижала относительную частоту рецидивов в 3 раза [26]. М.Р. Рахматулина, проанализировав в 2017 г. проведенные российские исследования, пришла к выводу, что инозин пранобекс в лечении ВПЧ-ассоциированной патологии у женщин обладает 87,5–97,0% клинической эффективностью в комбинированной терапии и 72,4–95,0% – в монотерапии [27].

М.И. Елисеева и соавт. в 2012 г. оценили эффективность лечения 5 650 женщин с генитальной ВПЧ-инфекцией из 33 городов РФ до и после монотерапии инозин пранобексом и комбинированного лечения: через 6 мес. элиминация ВПЧ без лечения произошла в 22,6% всех случаев, частота ВПЧ-негативации составила 35,5, 54,8 и 84,2% после обычного, однократного и комбинированного лечения инозин пранобексом соответственно [28]. Таким образом, комбинированная терапия с использованием препаратов, содержащих инозин пранобекс, имела наибольшую эффективность с точки зрения элиминации ВПЧ и регресса связанных с ним заболеваний [28].

Т.Ю. Пестрикова и В.А. Пушкарь в 2015 г. оценили эффективность лечения инозин пранобексом 123 пациенток с ВПЧ-ассоциированной (ВПЧ 16 и ВПЧ 18) цервикальной патологией: лечение инозин пранобексом остановило прогрессирование CIN I у 96,23 \pm 2,62% женщин, включенных в исследование, а цервикальный клиренс ВПЧ показал элиминацию вируса у 91,06% пациенток, получавших инозин пранобекс [30]. Также Т.Ю. Пестрикова и соавт. в 2017 г., используя кольпоскопию, Pap-тест и ПЦР для детекции ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59, оценили эффективность лечения инозин пранобексом 39 женщин с ВПЧ-ассоциированным цервицитом (3 курса по 3 000 мг ежедневно с 10-дневными интервалами между курсами) – вирусная нагрузка снизилась до клинически незначимого уровня у 17,95% женщин и составила 74,36% клиренса ВПЧ [30]. Более 3 лет И.М. Ордянц и соавт. наблюдали за 80 пациентами с пер-

● **Рисунок 8.** Динамика ПЦР-негативации HPV (n = 78)
 ● **Figure 8.** PCR HPV-negativation dynamics (n = 78)



систирующей цервикальной ВПЧ-инфекцией (CIN I–II) с применением комбинации радиоволновой конизации и трех курсов по 1 000 мг инозин пранобекса трижды в день (10 дней с интервалами 14 дней между курсами – эффективность лечения составила 97,5% [6]. П.В. Буданов и соавт. в 2015 г. наблюдали 56 женщин с CIN I в возрасте 19–35 лет, которые были разделены на две группы: I (n = 25) – монотерапия (1 000 мг инозин пранобекса 3 раза в день в течение 10 дней), II (n = 31) – абляция + инозин пранобекс в той же дозе с оценкой эффективности: кольпоскопия, Рар-тест и ПЦР [31]. В I группе клиническая эффективность составила 68%, ПЦР ВПЧ шейки матки выявила элиминацию у 88% пациенток через 6 мес. после лечения, во II группе комбинированное лечение показало эффективность у 93,5% [31], т. е. как моно-, так и комбинированная терапия инозин пранобексом показала достаточно высокую эффективность в лечении ВПЧ-ассоциированных CIN I [31]. И.Н. Григорьева и соавт. в 2007 г. оценили эффективность комбинированного лечения женщин с CIN, вызванной ВПЧ 16-го и 18-го типов: после лечения инозин пранобексом элиминация вирусов зарегистрирована у 77,8% женщин с ВПЧ 16 и 50,0% – с ВПЧ 18 [32]. Также А.Г. Кедровой и соавт. в 2017 г. был проведен 6-месячный мониторинг 128 пациентов с цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени (LSIL), которые были разделены на 3 группы: в I группе 48 женщин лечились в течение 28 дней шестью таблетками инозин пранобекса по 500 мг, принимаемыми с интервалом в 8 ч, во II группе 41 женщину лечили той же дозой инозин пранобекса в течение 14 дней, в III группе 39 женщин не получали лечения – клиническая эффективность составила 93,7, 78,0 и 43,6% в I, II и III группах соответственно [33].

Выводы

ВПЧ-ассоциированная цервикальная интраэпителиальная неоплазия обладает высокой распространенностью в популяции, способностью к утяжелению неопластического процесса и, несмотря на наличие первичной профилактики в виде вакцинации, является одной из основных причин женского канцерогенеза (рак шейки матки). Несмотря на доказанную четкую связь между персистенцией ВПЧ и иммунитетом человека, основные механизмы данных взаимодействий до конца не выяснены. При этом иммуотропная и неспецифическая противовирусная монотерапия женщин с диагнозом «Слабовыраженная дисплазия шейки матки (CIN I)» с использованием препарата для перорального применения, содержащего инозин пранобекс (Гроприносин®), в виде таблеток (1 000 мг 3 раза в сутки в течение 28 дней 1 раз в год) показала высокую клиническую (нормализация кольпоскопической картины – 83,3%, цитогистологически подтвержденное отсутствие CIN в цервикальных соскобах – 85,9%) и микробиологическую (ПЦР-негативация ВПЧ – 83,3%) эффективность в течение трехгодичного мониторинга со снижением количества рецидивов предраковых заболеваний шейки матки с хорошей переносимостью данного лекарственного средства.

Вышеперечисленные данные согласуются с исследованиями других авторов [6, 19–21, 27–33], где также была определена высокая эффективность препаратов, содержащих инозин пранобекс, в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний аногенитальной области.

Поступила / Received 29.07.2022
Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2022
Принята в печать / Accepted 24.08.2022



Список литературы / References

1. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: современный взгляд на проблему и пути решения. *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение*. 2016;(4):92–101. Режим доступа: https://acu-gin-journal.ru/jarticles_acu/263.html?SSr=4601348bf011ffffff72c_07e6090c0b2e13-3ed1. Zarochnentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K. Cervical intraepithelial neoplasia: a modern view on the problem and solutions. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2016;(4):92–101. (In Russ.) Available at: https://acu-gin-journal.ru/jarticles_acu/263.html?SSr=4601348bf011ffffff72c_07e6090c0b2e13-3ed1.
2. Jain M.A., Limaïem F. Cervical Intraepithelial Squamous Cell Lesion. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644501>.
3. Nourrisson A., Lepetit H., Marty M., Garrigue I., Brun J.L. Regression of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/CIN2) managed expectantly. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022;51(8):102442. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102442>.
4. Винокурова С.В. Генетические и эпигенетические механизмы регуляции вируса папилломы человека. *Успехи молекулярной онкологии*. 2016;(3):18–25. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2016-3-2-18-25>. Vinokurova S.V. Genetic and epigenetic mechanisms of regulation of human papillomaviruses. *Uspehi Molekularnoj Onkologii*. 2016;(3):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2016-3-2-18-25>.
5. Cokan A., Pakiž M., Serdinšek T., Dovnik A., Kodrič T., Repše Fokter A. et al. Comparison of Conservative Treatment of Cervical Intraepithelial Lesions with Imiquimod with Standard Excisional Technique Using LLETZ: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021;10(24):5777. <https://doi.org/10.3390/jcm10245777>.
6. Ордянец И.М., Буянова Н.В., Абдурахманова М.Б. Рецидивирование ВПЧ-инфекции после комбинированного лечения заболеваний шейки матки. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;(3):47–52. Режим доступа: https://acu-gin-journal.ru/jarticles_acu/366.html?SSr=4601348bf011ffffff72c_07e6090c0b2e13-3ed1. Ordiyants I.M., Buyanova N.V., Abdurakhmanova M.B. Recurrence of HPV infection after combination therapy of uterine cervical diseases. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2018;(3):47–52. (In Russ.) Available at: https://acu-gin-journal.ru/jarticles_acu/366.html?SSr=4601348bf011ffffff72c_07e6090c0b2e13-3ed1.
7. Yang Y., Zhang L., Qi R., Huo W., Li X., Wu X. et al. Treatment of high-risk human papillomavirus infection in low grade cervical squamous intraepithelial lesion with mild local thermotherapy: Three case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(27):e21005. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021005>.
8. Kovachev S.M. Immunotherapy in patients with local HPV infection and high-grade squamous intraepithelial lesion following uterine cervical conization. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2020;42(4):314–318. <https://doi.org/10.1080/08923973.2020.1765374>.
9. Wang H., He Z., Han X., Zhang D., Zhang S. Prediction value with a novel and accurate tissue-based human papillomavirus detection method in low-grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer Med*. 2022;11(13):2576–2587. <https://doi.org/10.1002/cam4.4634>.
10. Zang L., Hu Y. Risk factors associated with HPV persistence after conization in high-grade squamous intraepithelial lesion. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(6):1409–1416. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06217-1>.
11. López-Fillloy M., Cortez F.J., Gheit T., Cruz Y Cruz O., Cruz-Talonia F., Chávez-Torres M. et al. Altered Vaginal Microbiota Composition Correlates with Human Papillomavirus and Mucosal Immune Responses in Women with Symptomatic Cervical Ectopy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:884272. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.884272>.
12. Kawano K., Tsuda N., Nasu H., Tasaki S., Park J., Tasaki K. et al. Hum an papillomavirus genotyping predicts residual/recurrent disease after local treatment for cervical intraepithelial neoplasia better than viral DNA testing. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(10):3628–3633. <https://doi.org/10.1111/jog.14931>.

13. Боровиков И.О., Куценко И.И., Горринг Х.И. Опыт применения иммуномодулирующего препарата в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2018;(5):122–128. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.122-128>.
Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Gorrinng H.I. Experience the use of immunomodulatory drug in the therapy of papillomavirus infection genitalia in women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(3):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.122-128>.
14. Адамян Л.В., Аполихина И.А., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Байрамов Г.Р., Белокриницкая Т.Е. *Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки: клинические рекомендации*. М.; 2020. 56 с. Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology.
Adamyan L.V., Apolikhina I.A., Artyumuk N.V., Ashrafyan L.A., Bayramov G.R., Belokrinitskaya T.E. *Cervical intraepithelial neoplasia, cervical erosion and ectropion: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 56 p. (In Russ.) Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology.
15. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Арсланян К.Н., Амирханян А.С., Чернова В.Ф. Заболевания нижних отделов гениталий, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: радикальное лечение или иммунотерапия? *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017;(4):13–19. Режим доступа: https://acu-gin-journal.ru/jarticles_acu/318.html?SSr=4601348bf011ffffff27c_07e6090c0b2e13-3ed1.
Bayramova G.R., Baranov I.I., Arslanyan K.N., Amirkhanyan A.S., Chernova V.F. Human papillomavirus-related diseases of lower genital tract: curative treatment or immunotherapy? *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2017;(4):13–19. (In Russ.) Available at: https://acu-gin-journal.ru/jarticles_acu/318.html?SSr=4601348bf011ffffff27c_07e6090c0b2e13-3ed1.
16. Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Прилепская В.Н. Дисплазия шейки матки. Роль цитокинотерапии в повышении эффективности лечения. *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение*. 2019;(4):66–71. Режим доступа: https://acu-gin-journal.ru/jarticles_acu/458.html?SSr=4601348bf011ffffff27c_07e6090c0b2e13-3ed1.
Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E., Prilepskaya V.N. Cervical intraepithelial neoplasia. Role of cytokine therapy in treatment efficiency improvement. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2019;(4):66–71. (In Russ.) Available at: https://acu-gin-journal.ru/jarticles_acu/458.html?SSr=4601348bf011ffffff27c_07e6090c0b2e13-3ed1.
17. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокинотерапия в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. *Гинекология*. 2019;(1):28–32. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190284>.
Abakarova P.R., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E. Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical diseases. *Gynecology*. 2019;(1):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190284>.
18. Дубровина С.О., Ардинцева О.А., Красильникова Л.В. К вопросу о диагностике, профилактике и терапии патологии шейки матки. *Гинекология*. 2018;(5):33–36. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.33-36.
Dubrovina S.O., Ardintseva O.A., Krasilnikova L.V. To the question about diagnostics, prevention and therapy of pathology of the cervix. *Gynecology*. 2018;(5):33–36. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.33-36.
19. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Складановская Т.В., Гриценко И.А., Шишиморова С.Г. Иммунологическое обоснование комплексной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. *Медицинский совет*. 2022;(5):118–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-118-127>.
Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Skladanovskaya T.V., Gritsenko I.A., Shishimorova S.V. Immunological substantiation of complex therapy in patients with mild HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(5):118–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-118-127>.
20. Клинышкова Т.В., Миронова О.Н. Влияние инозин пранобекса на экспрессию p16, Ki-67 у больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. *Гинекология*. 2018;(4):29–34. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.29-34.
Klinyshkova T.V., Mironova O.N. Effect of inosine pranobex on p16, Ki-67 expression in patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecology*. 2018;(4):29–34. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.29-34.
21. Kovachev S.M. A Review on Inosine Pranobex Immunotherapy for Cervical HPV-Positive Patients. *Infect Drug Resist*. 2021;14:2039–2049. <https://doi.org/10.2147/IDR.S296709>.
22. Salvadó A., Miralpeix E., Solé-Sedeno J.M., Kanjou N., Lloveras B., Duran X., Mancebo G. Predictor factors for conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: Cytology and HPV genotyping. *Gynecol Oncol*. 2021;162(3):569–574. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.06.019>.
23. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. *Гинекология*. 2017;(5):4–9. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30007>.
Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. HPV-associated diseases of the cervix. Complex therapy options. *Gynecology*. 2017;(5):4–9. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30007>.
24. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Регрессия генитальных кондилом и цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени на фоне иммунотерапии (клиническое наблюдение). *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;(2):100–104. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-100-104>.
Rogovskaya S.I., Bebnava T.N. Regression of genital papules and mild cervical intraepithelial neoplasia during immunotherapy (clinical case). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;(2):100–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-100-104>.
25. Morisy D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 2006;24(1):67–74. <https://doi.org/10.12691/ajap.2-5-1>.
26. Бицадзе В.О., Хамани Н.М., Макашария Н.А. Место иммуномодуляторов в контроле ВПЧ-ассоциированных заболеваний: проблемы и перспективы. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;(3):76–84. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.076-084>.
Bitsadze V.O., Khamani N.M., Makatsariya N.A. Role of inosine pranobex in management of HPV-associated diseases: problems and prospective. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;(3):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.076-084>.
27. Рахматулина М.Р. Комплексная терапия папилломавирусной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2017;(12):122–125. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.12.122-125>.
Rakhmatulina M.R. Complex therapy of papillomavirus infection. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2017;(12):122–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.12.122-125>.
28. Елисеева М.И., Манухин И.Б., Мынбаев О.А., Зверева Н.С., Мишутина А.А., Ткарев В.Н. Противовирусное действие изопринозина при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях. *Акушерство и гинекология*. 2012;(2):107–114. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Protivovirusnyi-effekt-inozina-pranobeksa-pri-VPCh-associirovannyh-zabolevaniyah.html>.
Eliseeva M.I., Manukhin I.B., Mynbaev O.A., Zvereva N.S., Mishutina A.A., Tkarev V.N. Antiviral effect of isoprinosine in HPV-associated diseases. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2012;(2):107–114. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Protivovirusnyi-effekt-inozina-pranobeksa-pri-VPCh-associirovannyh-zabolevaniyah.html>.
29. Пестрикова Т.Ю., Пушкарь В.А. Оценка эффективности комплексной терапии патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. *Гинекология*. 2015;(4):50–53. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28470>.
Pestrikova T.Yu., Pushkar V.A. Evaluation of comprehensive treatment of cervical pathology associated with HPV. *Gynecology*. 2015;(4):50–53. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28470>.
30. Пестрикова Т.Ю., Панфилова Ю.О., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Оценка вирусной нагрузки у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом в процессе комплексного лечения. *Гинекология*. 2017;(3):45–48. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28623>.
Pestrikova T.Yu., Panfilova Yu.O., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. Assessment of viral load in patients with HPV-associated cervicitis during the course of complex treatment. *Gynecology*. 2017;(3):45–48. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28623>.
31. Буданов П.В., Чурганова А.А., Бахтияров К.Р., Стрижаков А.Н. Папилломавирусная инфекция человека: эффективность лечения инозином пранобексом. *Гинекология*. 2015;(6):56–59. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28497>.
Budanov P.V., Churganova A.A., Bakhtiarov K.R., Strizhakov A.N. Human papillomavirus infection: the efficacy of treatment with inosine pranobex. *Gynecology*. 2015;(6):56–59. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28497>.
32. Григорьева И.Н., Кедрова А.Г., Глазкова О.А., Кузнецов В.В., Грицай А.Н. Противовирусное лечение в комплексной терапии эпителиальных дисплазий и преинвазивного рака шейки матки. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2007;(3):54–57. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/protivovirusnoe-lechenie-v-kompleksnoy-terapii-epitelialnyh-displaziy-i-preinvazivnogo-raka-sheyki-matki/viewer>.
Grigorieva I.N., Kedrova A.G., Glazkova O.A., Kuznetsov V.V., Gritsay A.N. Antiviral treatment in the complex therapy of epithelial dysplasia and preinvasive cervical cancer. *Opuholi Zhenskoy Reproduktivnoy Sistemy*. 2007;(3):54–57. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/protivovirusnoe-lechenie-v-kompleksnoy-terapii-epitelialnyh-displaziy-i-preinvazivnogo-raka-sheyki-matki/viewer>.
33. Кедрова А.Г. Местное иммуносупрессивное поражение при персистенции вируса папилломы человека. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;(26):1971–1976. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mestnye_immunosuppressivnye_povregdeniya_pri_persistencii_virusa_papillomy_cheloveka/.
Kedrova A.G. Local immunosuppressive damage in the human papillomavirus persistence. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2017;(26):1971–1976. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mestnye_immunosuppressivnye_povregdeniya_pri_persistencii_virusa_papillomy_cheloveka/.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Боровиков И.О., Куценко И.И.

Написание текста – Боровиков И.О., Куценко И.И.

Сбор и обработка материала – Булгакова В.П., Горбулина А.А.

Статистическая обработка – Боровиков И.О., Булгакова В.П.

Редактирование – Куценко И.И.

Contribution of authors:

Study concept and design – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko

Text development – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko

Collection and processing of material – Vera P. Bulgakova, Anastasia A. Gorbulina

Statistical processing – Igor O. Borovikov, Vera P. Bulgakova

Editing – Irina I. Kutsenko

Информация об авторах:

Боровиков Игорь Олегович, д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; bio2302@mail.ru

Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; luzum69@mail.ru

Булгакова Вера Павловна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; bvp1082@mail.ru

Горбулина Анастасия Александровна, клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; nastyaorbulina@bk.ru

Information about the authors:

Igor O. Borovikov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bio2302@gmail.com

Irina I. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; luzum69@mail.ru

Vera P. Bulgakova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bvp1082@mail.ru

Anastasia A. Gorbulina, Clinical Resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; nastyaorbulina@bk.ru