

Современные направления в диагностике, лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (в помощь клиницисту)

В.Н. Прилепская^{✉1}, М.В. Юрова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Заболевания, вызванные папилломавирусной инфекцией, занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционных заболеваний репродуктивной системы. Геном вируса папилломы человека (ВПЧ) трансформирует клетки эпителия шейки матки, приводя к прогрессивным изменениям: от цервикальной эпителиальной неоплазии до карциномы *in situ* и в дальнейшем – к развитию инвазивного рака шейки матки (РШМ). Ежегодно в мире выявляется более 550 тыс. случаев РШМ. В России заболеваемость РШМ в 2020 г. впервые за 20 лет снизилась, а среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 1,27%. Это стало возможным благодаря внедрению новой системы диагностики, лечения и профилактики РШМ, в частности внедрению скрининга и программы современных методов диагностики и лечения. Единый для всех стран скрининг заболеваний шейки матки направлен на диагностику изменений эпителия, возникающих под влиянием ВПЧ, которые могут не проявляться клинически. До настоящего времени основой скрининговых программ являлось цитологическое исследование. С 2018 г. большинство стран Европы перешло на скрининг РШМ путем первичного обследования на ВПЧ ввиду его большей чувствительности по сравнению с цитологическим методом. В мире не разработано этиопатогенетических методов терапии ВПЧ. Однако путем многочисленных исследований определена тактика эффективного лечения ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. Доказано, что наибольшей эффективностью обладает комплексный подход к лечению, предусматривающий как воздействие на патологически измененные ткани, так и применение неспецифической противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Основой стратегии профилактики РШМ является первичная профилактика – вакцинация. В настоящее время ведутся исследования эффективности как нового поколения вакцин, основанных на вирусном белке L2, так и терапевтических вакцин от ВПЧ.

Ключевые слова: ВПЧ-ассоциированные заболевания, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, скрининг, вакцинация от ВПЧ, инозин пранобекс

Для цитирования: Прилепская В.Н., Юрова М.В. Современные направления в диагностике, лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (в помощь клиницисту). Гинекология. 2023;25(2):245–250. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202193

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Current approaches in the diagnosis, treatment and prevention of HPV-associated cervical diseases: practical recommendations. A review

Vera N. Prilepskaya^{✉1}, Mariia V. Iurova^{1,2}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Papillomavirus infection is one of the most important infectious diseases of the reproductive system. The genome of human papillomavirus (HPV) transforms the cervical epithelial cells, leading to progressive changes: from cervical epithelial neoplasia to carcinoma *in situ* and further to invasive cancer. More than 550 000 cases of cervical cancer (CC) are reported yearly. In Russia, the incidence of CC in 2020 decreased for the first time in 20 years, and the average annual rate of increase in incidence was 1.27%. It became possible thanks to the introduction of a new system of diagnosis, treatment, and prevention of cervical cancer, in particular, the introduction of screening and a program of modern methods of diagnosis and treatment. Uniform for all countries, screening cervical diseases aims to diagnose changes in the cervical epithelium that occur due to HPV, which may be silent. Until now, the basis of screening programs was a cytological study (pap-test). Since 2018, most EU countries have switched to primary screening for HPV (HPV test) due to its greater sensitivity compared to the cytological method. No etiopathogenetic methods of HPV therapy have been developed yet. However, numerous studies have described the effective treatment of HPV-associated cervical lesions. It was shown that the most effective is a comprehensive approach involving treatment aimed at abnormal tissues and nonspecific antiviral and immunomodulatory therapy. The basis of the CC prevention strategy, of course, is primary prevention through vaccination. Studies are ongoing on the effectiveness of the new generation of vaccines based on the L2 viral protein and therapeutic vaccines against HPV.

Keywords: HPV-associated diseases, cervical epithelial neoplasia, screening, HPV vaccination, inosine pranobex

For citation: Prilepskaya VN, Iurova MV. Current approaches in the diagnosis, treatment and prevention of HPV-associated cervical diseases: practical recommendations. A review. Gynecology. 2023;25(2):245–250. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202193

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», президент международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии». E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

[✉]Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Введение

Доказано, что рак шейки матки (РШМ) ассоциирован с вирусом папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ ответственен за развитие не только РШМ, но и других поражений шейки матки – ШМ (цервикальной интраэпителиальной неоплазии – CIN, аденокарциномы *in situ*), анального канала (рака, анальной интраэпителиальной неоплазии – AIN), аногенитальных кондилом, CIN вульвы и влагалища [1–5].

В 2008 г. немецкому ученому Харальду цур Хаузену присуждена Нобелевская премия за открытие роли ВПЧ в генезе РШМ [6]. В результате исследования тканей, пораженных РШМ, в 99% из них был обнаружен ВПЧ. Это открытие послужило толчком для целого ряда крупномасштабных исследований, касающихся этиологии, патогенеза и лечения папилломавирусной инфекции (ПВИ). Таким образом, вирусная этиология заболеваний была доказана и признана Всемирной организацией здравоохранения. Известно, что вирусный геном трансформирует, в частности, клетки эпителия ШМ, приводя к развитию цервикальной эпителиальной неоплазии, предраковых процессов и РШМ. При этом эпителий ШМ в процессе канцерогенеза прогрессивно изменяется: от цервикальной эпителиальной неоплазии 1–3-й степени до карциномы *in situ* и в дальнейшем – инвазивного рака [7].

Интегрирование ДНК ВПЧ в ДНК клеток хозяина провоцирует развитие патологических изменений эпителиального покрова. Активная ВПЧ-инфекция начинается с заражения базальных или стволовых клеток зоны трансформации ШМ, т.е. клеток с потенциалом дифференцировки по плоскоклеточным железистым или нейроэндокринным линиям [4, 7]. В базальных клетках, инфицированных ВПЧ, экспрессия генов папилломавируса подавляется до уровня, близкого к поддерживающему. Продуктивная экспрессия генов ВПЧ жестко регулируется и возможна только в клетках, начавших плоскоклеточное созревание с сопутствующей потерей пролиферативной способности [4].

Помимо ВПЧ-ассоциированной патологии ШМ в мире ежегодно регистрируется более 40 тыс. случаев рака вульвы и влагалища, что составляет 5% от всех гинекологических новообразований [8]. Также отмечается ежегодный прирост анального рака. В большинстве случаев рак анальной области встречается у женщин. Доказано, что AIN практически в 100% случаев ассоциированы с ВПЧ высокого онкогенного риска. При этом примерно у 1/4 (23,3%) женщин CIN сочетается с AIN различной степени тяжести.

Ежегодно в мире выявляется более 550 тыс. случаев РШМ, при этом более 15 тыс. случаев – в России [9]. К сожалению, из всех перечисленных ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований в мире единый скрининг разработан только для ШМ. Это связано с прогрессом в разработке различных методов диагностики, последовательное применение которых позволяет лечащему врачу выявить поражения ШМ на ранних этапах, и прогрессивным развитием медицины в целом.

По данным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена, забо-

леваемость РШМ в 2020 г. впервые за 20 лет снизилась, а среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 1,27%, тогда как в последнее десятилетие среднегодовой прирост был не ниже 2% [9]. Таким образом, диагностика, лечение и профилактика РШМ представляют одни из самых актуальных направлений гинекологии, онкологии и дерматовенерологии. Следует отметить, что встречаемость РШМ составляет 19,75 случая на 100 тыс. населения в России и уступает только раку тела матки и молочной железы.

Скрининг патологии ШМ

Как уже было сказано, единый для всех стран скрининг заболеваний ШМ направлен на диагностику изменений эпителия, возникающих под влиянием действия ВПЧ, которые могут не проявляться клинически [7]. Хотелось бы напомнить, что скрининг представляет собой систему первичного обследования групп клинически бессимптомных лиц с целью выявления случаев заболевания. До настоящего времени основой скрининговых программ, направленных на раннее выявление ВПЧ-ассоциированного предрака и РШМ, являлось цитологическое исследование. Благодаря внедрению скрининговых государственных программ (1960–2000-е годы), базирующихся на *pap*-тесте, в странах Европейского союза и в Северной Америке достигнуто снижение смертности на 20–60% [10].

В настоящее время в современной клинической практике применяется более современный метод – жидкостная цитология, которая обладает рядом преимуществ, таких как низкая частота неадекватных мазков благодаря уменьшению риска образования артефактов, связанных с их фиксацией и хранением, а также возможности получения до шести одинаковых по клеточному составу образцов из одной цитологической системы. Чрезвычайно важной является возможность иммуноцитохимического исследования во взятом материале онкомаркеров p16 (INK4a) и Ki-67, что позволяет уточнить диагноз в тех случаях, когда он вызывает сомнения [11, 12]. Так, P16ink4a представляет собой протеин, участвующий в регуляции клеточного цикла. В нормальных эпителиальных клетках ШМ этот белок экспрессируется в очень малом количестве и иммуногистохимическими методами не выявляется. Ki-67 – показатель пролиферативной активности опухолевой ткани, он является прогностическим фактором при оценке течения предраковых процессов ШМ. Гиперэкспрессия Ki-67 свидетельствует о неблагоприятном течении процесса и ассоциирована с CIN.

Очень важно обратить внимание на методику забора материала для цитологического исследования состояния эпителия. Получать материал необходимо при помощи цитощеток или щеточек для полимеразной цепной реакции. Как было сказано, более информативным методом цитологического исследования является жидкостная цитология, поскольку собранный материал практически полностью будет оценен цитологом. Жидкостная цитология улучшила получение клеток для исследования, тем самым уменьшив ошибку отбора проб в 4 раза по сравнению с традиционным методом.

Юрова Мария Владимировна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, науч. сотр. научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»; ассистент каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивного здоровья Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: m_yurova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0179-7635

Mariia V. Iurova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: m_yurova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0179-7635

Прогресс продолжается

С 2018 г. большинство стран Европы перешло на скрининг РШМ путем первичного обследования на ВПЧ (ВПЧ-тест) ввиду его большей чувствительности по сравнению с цитологическим методом. Этот метод является более прогрессивным, так как позволяет выявлять вирусную нагрузку и вирусный геном, нагрузку с экспрессией вирусных белков Е6/Е7 [13]. Правильная трактовка ВПЧ-теста помогает клиницисту поставить диагноз, оценить дальнейший риск прогресса или регресса заболевания. ВПЧ-тест более чувствителен, чем цитологический метод, он также позволяет определить онкогенность вируса, дальнейший риск прогресса или регресса заболевания. Чрезвычайно важно, что он автоматизирован и точен [10, 14].

Однако классическая схема выявления патологии ШМ остается действующей и в настоящее время. Первичный скрининг подразумевает цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование для определения наличия вируса и вирусной нагрузки. Следует напомнить, что такой распространенный в клинической практике метод, как кольпоскопия, не относится к скрининговым методам, т.е. не является обязательным методом обследования всех пациенток. Основная цель кольпоскопии – точное определение участка пораженного эпителия ШМ для биопсии. Несмотря на то что специфических кольпоскопических признаков ВПЧ-инфекции нет, существует целый ряд косвенных признаков: наличие ацетобелого эпителия, пунктации, мозаики, йод-негативный тонкий рисунок.

Одна из лидирующих позиций в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений ШМ в настоящее время принадлежит молекулярно-генетическому исследованию. Современные молекулярно-генетические методы позволяют определить вирусную нагрузку, оценить экспрессию вирусных генов (Е6/Е7 ВПЧ 16-го типа), экспрессию мРНК генов человека Р16 и Ki67 (иммуноцитохимия, иммуногистохимия), а также выявить маркеры метилирования (метилирование участка CpG внутри p16 экзона 1a связано с РШМ в 19–61% случаев) и провести анализ протеома цервикагинальной жидкости. Возможности этих методов позволяют определить риск развития и прогрессирования CIN, что особенно важно для пациенток с персистенцией типов ВПЧ высокканцерогенного риска и «малыми формами» поражения ШМ: ASCUS, LSIL [15].

Лечение

До настоящего времени в мире не разработано этиотропных методов лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний, эффективно элиминирующих вирус. Однако путем многочисленных исследований и анализа клинических наблюдений определена тактика лечения данных поражений ШМ, основной задачей которой на первом этапе является хирургическое удаление атипически измененного эпителия ШМ, с применением современных методов, к которым относятся абляция, эксцизия и ножевая конизация. Абляция (аргоноплазменная и CO₂-лазерная) представляет собой метод деструкции пораженного участка эпителия ШМ. Она применяется для лечения гистологически верифицированного CIN I (LSIL) при возможности полной визуализации зоны трансформации и при ограничении зоны поражения только экзоцервиксом. К главному недостатку метода относится невозможность гистологического исследования ввиду отсутствия иссекаемого материала, а следовательно, и отсутствие возможности точного подтверждения диагноза. Эксцизия лишена этого недостатка [16].

Хотелось бы напомнить, что показаниями для эксцизии (петлевая электроэксцизия – LEEP/LLETZ) являются CIN II/III, неудовлетворительная кольпоскопическая картина при рецидивирующей цитологической патологии, при распространении поражения ШМ на цервикальный канал, особенно при подозрении на микроинвазивный рак. В отличие от абляции при проведении эксцизии есть возможность морфологического исследования удаленной ткани и верификации диагноза [16, 17].

Каковы же принципы эффективного лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний?

Доказано, что наибольшей эффективностью обладает комплексный подход к лечению, предусматривающий воздействие как на патологически измененные ткани, так и иммунитет пациента посредством применения неспецифической противовирусной и иммуномодулирующей терапии.

Компонентами комплексной фармакотерапии могут быть противовирусные препараты, снижающие вероятность персистенции ВПЧ-инфекции и возникновения рецидивов заболевания. В частности, это иммуномодуляторы, подавляющие репликацию вируса и усиливающие защитные механизмы иммунной системы. Следует отметить, что особенностями реагирования иммунной системы на ВПЧ является местная иммуносупрессия, обусловленная вирусными белками [18, 19].

В клинической практике как наиболее эффективные рекомендовали себя препараты, сочетающие иммуномодулирующее и противовирусное действие и воздействующие на онкобелки и апоптоз: инозин пранобекс, Гроприносин, Изопринозин, Алдара (имихимод), Аллокин-альфа, Пана-вир, Галавит, Виферон, Генферон. Но международное признание получили те из них, чья эффективность доказана в многоцентровых клинических исследованиях, проведенных на международном уровне.

В частности, препараты на основе инозин пранобекса (Гроприносин, Изопринозин) – одни из немногих иммуномодуляторов с противовирусным действием, которые зарегистрированы в большинстве стран Европы. Они применяются в таблетированном виде по схемам, указанным в инструкции.

При этом в качестве референтного препарата в России зарегистрирован Гроприносин.

Это референтный лекарственный препарат, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями Федерального закона №61 в отношении средств для медицинского применения. Референтный препарат используется для оценки биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности, оценки качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата.

В соответствии с клиническими рекомендациями 2017 г. [20] инозин пранобекс совместно с деструктивным лечением применяется для патогенетического лечения ВПЧ-ассоциированных поражений ШМ. По данным последних исследований инозин пранобекс увеличивает противовирусную активность организма при ВПЧ, предотвращает прогрессирование и останавливает онкогенез ШМ, способствуя быстрой элиминации вируса.

В соответствии с выводами исследования М. McCarthy и соавт. (Оксфордский университет, Великобритания 2020 г.) инозин пранобекс повышает функциональную

активность натуральных киллеров (NK-клеток) [21]. Его иммуномодулирующая активность характеризуется усиленной пролиферацией лимфоцитов, продукцией цитокинов и цитотоксичностью NK-клеток. Активация передачи сигналов NKG2D на NK-клетках, CD8+ Т-клетках и $\gamma\delta$ Т-клетках также приводит к этим результатам. Инозин пранобекс изменяет клеточный иммунитет за счет индукции экспрессии лиганда NKG2D на клетках-мишенях, тем самым усиливая активацию иммунных клеток через рецептор NKG2D.

NK-клетки представляют собой тип цитотоксических лимфоцитов, участвующих в функционировании врожденного иммунитета. Они обеспечивают ответ на заражение внутриклеточными бактериями и вирусами, уничтожая инфицированные клетки, а также принимают участие в работе противоопухолевого иммунитета. Инозин пранобекс увеличивает противовирусную активность организма при ВПЧ, предотвращает прогрессирование и останавливает онкогенез, способствуя быстрой элиминации вируса.

Показания для назначения инозин пранобекса многообразны, к ним относятся грипп и острые респираторные вирусные инфекции; инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 1, 2, 3 и 4-го типов: генитальный и лабиальный герпес, герпетический кератит, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр; цитомегаловирусная инфекция, ПВИ: папилломы гортани и голосовых связок (фиброзного типа), генитальные ПВИ у мужчин и женщин, бородавки; корь тяжелого течения, подострый склерозирующий панэнцефалит и контагиозный моллюск.

Следует учитывать, что иммунный ответ является важнейшим фактором исхода заболевания. При этом Гроприносин обладает эффективностью в отношении субклинических форм ВПЧ. Безусловно, особенно важно своевременное лечение.

По данным литературы стратегия долгосрочной комбинированной терапии после хирургического лечения заключается в длительном назначении инозин пранобекса (Гроприносин) в течение 1 мес по 2 таблетки 3 раза в сутки, далее – в течение 5 мес по 1 таблетке 3 раза в сутки, т.е. лечение является длительным (6 мес).

Основой стратегии профилактики РШМ, как известно, является вакцинация. Весьма радует прогресс вакцинации в разработке первичной профилактики ВПЧ. К I поколению вакцин относятся 3 вакцины (Церварикс, Гардасил, Гардасил 9). Они получены с использованием рекомбинантной технологии из очищенных капсидных белков L1. Оболочки Гардасил обеспечивают защиту от ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов.

В России пока зарегистрированы и прошли клинические испытания 2 вакцины – Церварикс и Гардасил. Они применяются у мужчин и женщин в возрасте от 9 до 45 лет. Обе зарегистрированные в России вакцины (Церварикс и Гардасил) обладают крайне высокой эффективностью – до 99%, что продемонстрировано в целом ряде клинических исследований [10, 22–24]. Однако прогресс в разработке первичной профилактики ВПЧ не стоит на месте. Новое поколение вакцин нацелено на другой белок – L2. Полагают, что вакцинация предоставит перекрестный иммунитет от других типов ВПЧ.

Не прекращаются работы по разработке терапевтических вакцин от ВПЧ. Одним из примеров терапевтической вакцины является GTL001 – бивалентная (ВПЧ 16/18) лечебная вакцина, разработанная не только для профилактики

развития РШМ у женщин, инфицированных ВПЧ 16 или 18-го типов, но и для лечения пациенток с поражениями легкой степени (LSIL). На I стадии исследования показана 100% ее эффективность [25].

Другой перспективной терапевтической вакциной от карцином, ассоциированных с ВПЧ 16-го типа, является PDS0101. Вакцина содержит активирующий иммунитет катионный липид R-DOTAP, индуцирующий CD8+ Т-клетки. В 2020–2024 гг. будет продолжаться II фаза ее клинических испытаний. При исследованиях на мышах доказана высокая эффективность вакцин для лечения ВПЧ-ассоциированных карцином различной локализации [26].

Безусловно, внимание ученых и клиницистов приковано к проблеме вторичной профилактики РШМ. Однако нельзя забывать о том, что предотвращение роста заболеваемости РШМ – комплексная проблема, требующая особого внимания как к области первичной профилактики, так и совершенствованию методов лечения [27].

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

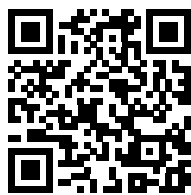
Литература/References

- Braaten KP, Laufer MR. Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(1):2-10.
- Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer.* 2009;115(10):2375-83. DOI:10.1002/ijc.24215
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 90. Human papillomaviruses. Lyon, France: IARC, 2007.
- Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;24(Suppl. 3):S3/1-10. DOI:10.1016/j.vaccine.2006.05.115
- Modis Y, Trus BL, Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J.* 2002;21:4754-62. DOI:10.1093/emboj/cdf494
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/summary/> Accessed: 11.04.2023.
- IARC European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, Всемирная организация здравоохранения (WHO). Available at: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en>. Accessed: 11.04.2023.
- Назарова Н.М., Бурменская О.В., Сулманидзе Л.А., и др. Распространенность типов вируса папилломы человека аногенитальной области у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. *Акушерство и гинекология.* 2015;12:89-96 [Nazarova NM, Burmenskaia OV, Sulamanidze LA, et al. Rasprostranennost' tipov virusa papillomy cheloveka anogenital'noi oblasti u patsientok s VPCh-assotsirovannymi zabollevaniiami sheiki matki. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015;12:89-96 (in Russian)].
- Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO. Shakhzadovoi. Moscow, 2021 (in Russian)].
- Гусаков К.И., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., и др. Перспективы профилактики рака, ассоциированного с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология.* 2019;8:33-9 [Gusakov KI, Nazarova NM, Prilepskaya VN, et al. Prospects for the prevention of HPV-associated cancer. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;8:33-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.8.33-39
- Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;383(9916):524-32.
- Starodubtseva NL, Brzhozovskiy AG, Bugrova AE, et al. Label-free cervicovaginal fluid proteome profiling reflects the cervix neoplastic transformation. *J Mass Spectrom.* 2019;54(8):693-703. DOI:10.1002/jms.4374
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guidelines Committee. 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.
- Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, et al. Sequential acquisition of human papillomavirus (HPV) infection of the anus and cervix: the Hawaii HPV Cohort Study. *J Infect Dis.* 2010;201(9):1331-9. DOI:10.1086/651620.
- Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):519-27. DOI:10.1093/cid/ciw354
- Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(3):266-71. DOI:10.1016/j.ijgo.2015.07.026
- Hurtado-Roca Y, Becerra-Chaua N, Malca M. Efficacy and safety of cryotherapy, cold cone or thermocoagulation compared to LEEP as a therapy for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review. *Rev Saude Publica.* 2020;54:27. DOI:10.11606/s1518-8787.2020054001750
- Yan J, Chen SL, Wang HN, Wu TX. Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. *Dermatology.* 2006;213(3):218-23. DOI:10.1159/000095039
- Yang J, Pu YG, Zeng ZM, et al. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2009;9:156. DOI:10.1186/1471-2334-9-156
- Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., и др. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). 2017. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/550511771>. Ссылка актуальна на 12.04.2023 [Adamian LV, Artyumuk NV, Ashrafian LA, et al. Dobrokachestvennyye i predrakovyye zabollevaniia sheiki matki s pozitsii profilaktiki raka. Klinicheskie rekomendatsii (protokoly diagnostiki i vedeniia bol'nykh). 2017. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/550511771>. Accessed: 12.04.2023 (in Russian)].
- McCarthy MT, Lin D, Soga T, et al. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur J Immunol.* 2020;50(1):130-7. DOI:10.1002/eji.201847948
- Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;69(9574):1693-702. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60777-6

23. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1928-43. DOI:10.1056/NEJMoa061760
24. Haghshenas MR, Mousavi T, Kheradmand M, et al. Efficacy of Human Papillomavirus L1 Protein Vaccines (Cervarix and Gardasil) in Reducing the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Meta-analysis. *Int J Prev Med.* 2017;8:44. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM_413_16
25. Van Damme P, Bouillette-Marussig M, Hens A, et al. GTL001, A Therapeutic Vaccine for Women Infected with Human Papillomavirus 16 or 18 and Normal Cervical Cytology: Results of a Phase I Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2016;22(13):3238-48. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-0085
26. Smalley Rumfield C, Pellom ST, Morillon Ii YM, et al. Immunomodulation to enhance the efficacy of an HPV therapeutic vaccine. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000612. DOI:10.1136/jitc-2020-000612
27. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Ашрафян Л.А., и др. Диагностика, лечение и профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в акушерско-гинекологической практике. Учебное пособие. М.: Бином, 2019 [Sukhikh GT, Prilepskaia VN, Ashrafian LA, et al. Diagnostika, lechenie i profilaktika VPCh-assotsirovannykh zabolevanii sheiki matki v akushersko-ginekologicheskoi praktike. Uchebnoe posobie. Moscow: Binom, 2019 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU