

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ИНОЗИНА В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ ФОНОВЫХ И ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

С.А.Леваков^{1,2}, А.Г. Кедрова², Е.В. Кожурина^{1,2}, Н.С. Ванке^{1,2}

¹ФГУЗ Клиническая больница № 83 ФМБА России,

²Кафедра акушерства и гинекологии ФГОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является доказанной причиной предрака и рака шейки матки. Стандартные хирургические методы деструкции цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervicalintraepithelial neoplasia – CIN) не дают полного успеха, так как персистенция вируса в эпителии часто приводит к возникновению рецидивов заболевания. История применения метаболитов пуринов доказала их эффективность в качестве хороших иммуномодуляторов. Продолжительные клинические и экспериментальные исследования, касающиеся эффективности и механизмов действия синтетического комплекса инозина пранобекса показали положительные результаты. Целью нашего исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения инозина пранобекса в комплексном лечении ВПЧ инфицированных пациенток с CIN. В результате анализа данных мировых исследований и собственном опыте мы можем констатировать, что инозин пранобекс является безопасным и необходимым компонентом лечения предраковой и фоновой патологии шейки матки.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN); инозин, Инозин пранобекс, гроприносин, изопринозин.

SYNTHETIC INOSINE ANALOGS IN TREATMENT OF CIN I-III

Levakov SA, Kedrova AG, Kozhurina EV, Wanke NS

Genes products of human papillomavirus (HPV) have been identified in more than 99,7% of cervical carcinomas. Several factors may be associated with higher rates of surgical treatment failure, including high-grade CIN, large lesion size, satellite HPV-related lesions, involved margin, persistent HPV infection. Several pharmaceutical analogs of inosine have been using about 40 years to treat broad spectrum of viral infections. Clinical and experimental studies concerning efficacy and molecular mechanism of Inosine pranobex are characterized this product as a safe and natural immune stimulating agent with beneficial results in patients with HPV. The purpose of the study is to evaluate the effect and toxicity of the antiviral therapy of Inosine pranobex in the complex treatment of HPV infected patients affected CIN, CC in situ and recurrence of CIN in HPV-positive women after loop conization. Surgery with the antiviral therapy of Inosine pranobex exhibited a protective effect on the recurrence of any CIN. Inosine pranobex is characterized as a natural immune stimulating agent without pleiotropic effects of cytokines. Our data and global clinical studies have confirmed the safety and efficacy in the treatment of CIN Inosine pranobex.

Key words: immunomodulators, cervicalintraepithelial neoplasia (CIN), inosine, Inosine Pranobex, Groprinosin, Isoprinosine

Повышенный интерес клиницистов к современной иммуномодулирующей терапии привел к большому числу исследований по применению иммуотропных препаратов для лечения «предраковых заболеваний шейки матки» (ШМ), проявляющихся в виде начальных структурных и клеточных изменений в многослойном

плоском эпителии, нарушение архитектуры которого и повышенная митотическая активность клеток без вовлечения в процесс базальной мембраны, может иметь как краткосрочный временной интервал, так и существовать длительное время, занимая от 3 до 8 лет и приводя к фатальным изменениям [1, 2]. На сегодняшний день

можно констатировать 2% ежегодный прирост числа фоновой и предраковой патологии ШМ с вирусными поражениями (вирус папилломы человека (ВПЧ) эпителия, что не позволяет снизить заболеваемость инвазивным раком ШМ в России, который диагностируется у 13-14 тыс. женщин в год [3]. Необходимость системного подхода к диагностике и лечению таких состояний в репродуктивно активной возрастной группе женщин обуславливает поиск оптимального комплексного подхода к лечению. При этом большинство современных женщин не подозревают о наличии разнообразной и не безопасной патологии ШМ, которая на первом этапе протекает без клини-

ческих проявлений. Основными кофакторами персистенции папилломовирусной инфекции являются воспалительные заболевания гениталий, курение, травматизация ШМ, иммунодефицитные состояния. Например, при нормальной местной иммунной и гормональной реакции вирусное заражение носит транзитный характер у 80-85% женщин [4, 5]. Именно нарушения системы местного иммунитета объясняют высокую частоту рецидивов папилломовирусных поражений ШМ после проведенного стандартного лечения [6, 7].

Данные по результатам лечения в зависимости от применяемого метода представлены в табл. 1.

Таблица 1

Эффективность основных методов лечения предраковой патологии ШМ

Деструктивные методы		Цитотоксические препараты
Физические: Эффект 60-95%, рецидивы от 10 до 25%	Хирургическое иссечение	Подофиллин Подофиллотоксин (кондилилин) 5-фторурацил Проспидин Этопозидовая мазь Эффективность 20-75%, рецидивы 20%. Есть токсичность!!!
	Электрохирургические методы	
	Криодеструкция	
	Лазеровапоризация	
Химические: эффект 40-70%, рецидивы от 15 до 40%	Азотная кислота	
	Трихлоруксусная кислота	
	Солковагин (уксусная + щавелевая + молочная + азотная кислоты + ионы металлов)	
	Ферезол	

Длительная активация экспрессии вирусных онкогенов инициирует многостадийный процесс генетических и эпигенетических нарушений, способствующих опухолевой прогрессии. Эти нарушения затрагивают гены, контролирующие иммунный ответ, регуляцию клеточного цикла и апоптоз. Несостоятельность иммунитета при персистенции ВПЧ 16 проявляется в снижении уровня иммуноглобулинов IgA/IgG

в цервикальной слизи и в неполноценности главного комплекса гистосовместимости II типа [8, 9]. Однако многие авторы считают, что неспецифическая противовирусная и общеукрепляющая терапия (витамины В₆, С, Е), десенсибилизирующие средства, транквилизаторы, препараты интерферонов и их индукторы, озонотерапия, адаптогены (настойка элеутерококка, китайского лимонника), синтетические им-

муномодуляторы (пентоксил, метилурацил, ликопид, неовир, пановир, гроприносин, изопринозин, полиоксидоний и др.), часто назначаемые дополнительно, являются неоправданно дорогим и малоэффективным лечением, так как на сегодняшний день нет препаратов, избирательно воздействующих на вирус папилломы человека [10, 11, 12]. Все вышеуказанное добавляет актуальность анализа проблемы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении часто болеющих женщин и при герпетической и папилломовирусной инфекции. Все вышеуказанные факты предопределили тематику нашей работы. Нам представляется целесообразным определить роль иммуностимулирующей терапии в комплексном лечении предраковой патологии ШМ с указанием основных механизмов действия известных препаратов. Мы основывались на данных клинических исследований и собственном опыте, так как часто используемые лекарственные средства не являются специфичными, а их длительное, неконтролируемое и сочетанное применение зачастую не приводит к излечению от ВПЧ, а усугубляет иммуносупрессию.

В связи с чем мы попытались ответить на следующие вопросы:

1. Какова современная тенденция в распространении и течении патологии ШМ, вызванной ВПЧ?

2. В чем состоит роль иммунотерапии в лечении папилломовирусной и герпетической инфекций у женщин в репродуктивном возрасте?

3. Какие требования предъявляются к «идеальному» иммуномодулятору и особенностям комплекса инозина пранобекса и его синтетических аналогов?

4. Каковы молекулярные механизмы коррекции иммунной системы с помощью инозина пранобекса?

5. Каковы клинические результаты применения известных иммуномодуляторов в лечении вирусных, воспалительных заболеваний ШМ?

Современная тенденция широкого распространения вирусной патологии ШМ свя-

зана с широкой географической миграцией населения, ранними половыми дебютами подростков, частой сменой половых партнеров, увеличением частоты сопутствующих факторов, таких как хронические воспалительные заболевания гениталий, курение, снижение общего иммунитета под действием стресса и влияния новых инфекционных агентов, неправильное питание в связи с интенсивной рабочей нагрузкой и увеличением темпа жизни. Происходящие глобальные изменения оказывают существенную роль на нарушения в иммунной системе и повышают риски хронизации инфекционных заболеваний. В связи с этим усилился интерес к клиническому применению иммуномодуляторов, которые могут принести пользу как в лечении оппортунистических инфекций, так и в нормализации адекватной иммунной защиты. Отсутствие специфических терапевтических средств для терапии вируса папилломы человека заставляет клиницистов предложить больному препараты широкого спектра действия для лечения латентных ВПЧ форм на фоне симбиоза с другой инфекцией [13]. Так, по мнению Хаитова Р.М., «главной мишенью иммуномодулирующих препаратов являются вторичные иммунодефициты, которые проявляются в виде часто рецидивирующих, трудно поддающихся лечению инфекционно-воспалительных заболеваний различных локализаций. В основе любого хронического инфекционно-воспалительного процесса лежат те или иные изменения в иммунной системе, которые и являются одной из причин существования этого процесса» [14]. Появление на фармрынке многочисленных иммуномодулирующих препаратов как естественного, так и искусственного происхождения, зачастую вносит сумятицу в ряды гинекологов и не приводит к 100% успеху (табл. 2).

Поиск иммуномодулирующих средств с применением новых наукоемких технологий основывается на требованиях «идеального иммуномодулятора», который не имел бы побочных эффектов, был бы

**Сводные данные эффективности иммуотропной терапии
в комплексном лечении интраэпителиальных неоплазий ШМ (CIN)**

Препараты	Эффективность после одного - двух курсов терапии	Автор, год
Панавир	55 % -90,5% в зависимости от степени CIN	Иванян А.М., Мелихова Н.Ю. 2004 [15]
Инозин пранобекс (изопринозин, гроприносин, иммуновир и т.д.)	76-95,3%	Григорьева Е.Е., Линаск Л.И., 2008 [16]; Роговская С.И., Прилепская В.Н. 2006 [17] Башмакова М.А. 1999 [18]
Ликопид	92-95%	Агикова Л. А., 1996 [19]
Неовир	55-75%	Сафронникова Н.Р., 2002 [20]
Индукторы интерферонов (Виферон, Циклоферон)	45-82%, комплексное воздействие	Логинава Н. С. 2004 [21] Семенов А.В. 2005. [22] Исаков В.А. 2010 [23] Тапильская Н.Н. 2006 [24]
Иммунофан	75-85%, в зависимости от степени CIN	Подистов Ю.И., 2005 [25]

доступен и биологически активен, не вызывал бы чрезмерную сенсibilизацию и индукцию иммунопатических состояний, имел бы предсказуемость схемы метаболизма и контролируемые пути выведения из организма при высокой совместимости с другими лекарственными средствами.

Идеальные иммуномодуляторы должны стимулировать выработку эндогенных цитокинов и активацию неспецифических звеньев иммунитета. К ним можно отнести синтетические аналоги инозина (САИ), в основании которых лежит предшественник природных пуринов. В анатомо-терапевтико-химической, т.е. международной системе (АТС) классификации лекарственных средств, ассоциированной ВОЗ, как инозин, так и инозин пранобекс зарегистрированы кодами как препараты для лечения заболеваний кожи (D), урогенитальных органов (G), органов чувств (S), в качестве иммуномодуляторов (L) и противомикробных антивирусных препаратов (J)

для системного использования [26]. Более 40 лет иммуномодулирующее свойство пуринов известно, как один из эффектов при физиологическом поступлении их с пищей за счет нуклеозида аденозина [27]. Аденозин может расщепляться диаминазой, в результате чего возникает новый метаболит инозин, который обладает многими свойствами предшественника, имея и свой дополнительный противовоспалительный эффект за счет выборочного ингибирования цитокинов воспаления: фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина (IL-1 β) и радикалов супероксида. Его высокая биодоступность (более 90%) и полная элиминация метаболитов (мочевая кислота) не позволяет развиваться кумулятивным эффектам и создает возможность поддерживать необходимую концентрацию в плазме весь лечебный период. Прямые аналоги инозина известны клиницистам под торговыми названиями Рибоксин и Инозин F, препараты, применяемые в качестве анабо-

лических средств при заболеваниях сердечно-сосудистой системы благодаря их метаболическим, антигипоксическим и антиаритмическим свойствам. Синтетический аналог инозина – Инозин пранобекс состоит из двух компонентов: инозина и метаболита пурина (1,9-дигидро-9-в-D-рибофуранозило-6Н-пурин-6-ОН), который увеличивает тропность препарата к лимфоцитам, усиливая его иммуномодулирующее действие. В США препарат зарегистрирован еще в 80-х годах под торговым названием «Methisoprinol», а в настоящее время на фармацевтических рынках присутствуют более 10 торговых наименований: Groprinosin, Inosiplex, Inosine pranobex, Immunovir, Methisoprinol, Isoprinosine, Viruxan, Prinosine, Virimun, Modimuna, включающих разные лекарственные формы (таблетки, сироп, раствор). Широкие возможности применения САИ продемонстрировано в более 1500 клинических исследований, где отмечены уникальные свойства продукта как мощного иммуностимулятора с противовирусным эффектом за счет изменения сферической структуры рибосом и ингибирования репликации ДНК и РНК вирусов. Инозин пранобекс считается иммуномодулятором универсального типа за счет функциональной активации Т-лимфоцитов – (NK)-киллеров, усиления хемотаксической и фагоцитарной активности моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток, повышая продукцию эндогенных цитокинов (интерферонов и интерлейкинов) и уравнивания баланс клеточного и гуморального звена иммунной системы. При этом почти 40-летний опыт клинического применения препаратов САИ не зарегистрировал случаи серьезных побочных эффектов даже у пациентов с тяжелой соматической патологией печени или почек [28]. Также продемонстрирована эффективность САИ у ВИЧ инфицированных пациентов при длительном применении [29], при ОРВИ [30], аллергических заболеваниях [31], при остром вирусном гепатите В [32], при очаговой алопеции [33], при ВПЧ-ассоцииро-

ванных заболеваниях полости рта [34]. Клинические результаты эффективности применения инозина пранобекса получены и при патологиях ШМ, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией [35, 36]. Генитальный герпес, цитомегаловирусная, папилломавирусная инфекции репродуктивных органов в сочетании с хламидиозом, уреаплазмозом и дизбактериозом являются одной из основных мишеней для САИ [35]. Так, при цервикальной интраэпителиальной неоплазии CIN I-II степени эффективность 2-недельного курса инозина пранобекса без деструктивных методов воздействия привела к элиминации вируса у более половины пациенток [36], при этом комбинированный метод лечения с дополнительной деструкцией переходной зоны ШМ имел эффективность 87,5%, в то время как одна монодеструкция – 65,6% [37]. Снижение частоты рецидивов в группе с иммунотерапией почти в 3 раза доказывает необходимость комплексного лечения начальной патологии шейки матки [38]. Основываясь на данных клинических исследований и многолетнем опыте, можно рекомендовать две основные схемы применения инозина пранобекса: по 1000мг 3 раза в день - курс 10 дней с повтором через 2-3 нед. или один курс по 1000мг 3 раза – 14 дней [39]. Такие схемы привели к элиминации вирионов ВПЧ-инфекции у 77,8% больных [40, 41]. Интересны данные о применении САИ при генитальных кондиломах, вызванных ВПЧ низкого онкогенного типов. Иммунотерапия повысила эффективность лечения до 94% по сравнению с традиционным применением подофилина – 41%. В этом случае инозин пранобекс назначали по 3 г ежедневно в течение 4 нед., что привело к выраженному эффекту даже при тяжелых формах заболевания [42].

Наш опыт применения инозина пранобекса у 84 больных с псевдоэрозиями, лейкоплакиями, дисплазиями ШМ (CIN I-III степени) с диагностикой ВПЧ 16/18 типов у 71,4% больных показал, что 2-недельный монорежим применения САИ (3 г/день 14 дней) в группе больных с фоновой патоло-

гией ШМ приводил к клиническому излечению у 9 из 12 больных, при цитологически верифицированной дисплазии ШМ легкой степени эффект достигнут у 16 из 29 пациенток, остальным потребовалась лазеро-вапоризация или радиохирургическая эксцизия ШМ. При более тяжелой патологии ШМ (CIN II-III) лечение начинали с радиохирургической эксцизии или лазеро-конизации ШМ под контролем кольпоскопической картины, при этом инозин пранобекс назначали на втором этапе лечения в 10-дневном (2 курса) или двухнедельном режиме. Применяя данные схемы лечения, мы не выявили ни одного рецидива заболевания в сроки наблюдения от 6 до 14 мес. Необходимо отметить, что мы не назначали инозин пранобекс пациентам, ранее проходившим неоднократные курсы иммунотерапии другими препаратами, рассценивая их как резистентных к данному виду

лечения. По нашему мнению, такие пациентки требуют дальнейшего анализа с изучением иммунного статуса перед назначением следующих комбинаций иммуномодуляторов.

Таким образом, выполнение основных принципов назначения иммуотропных препаратов сокращает возможность развития побочных эффектов и повышает эффективность лечения, однако необходимо учитывать, что они не являются общей панацеей в лечении патологии шейки матки и требуют как визуального наблюдения за больными, так и своевременного применения хирургических методик, особенно при дисплазиях умеренной и тяжелой форм. В этих случаях применение САИ достоверно снижало развитие рецидивов заболевания, что, возможно, связано и с улучшением клинической картины при наличии оппортунистических инфекций.

Литература

1. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. // Гинекология. 2004. Т. 6, № 4. С.174-179.
2. Киселев Ф.Л., Киселева Н.П., Кобзева В.К. Статус ДНК вируса папилломы человека в опухолях шейки матки. // Мол. биол. 2001. Т. 35, № 3. С. 470-476.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 году / Под ред. акад. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. ФГУ МНИИЦИ им. Герцена. 2007. 180 с.
4. de Boer M.A., Peters L.A., Aziz M.F. et.al. Human papillomavirus type 16 E6, E7, and L1 variants in cervical cancer in Indonesia, Suriname, and The Netherlands // Gynecol. Oncol. 2004. 94(2): 488-94.
5. Benton E.C., Arends M.J. Human papillomavirus in the immunosuppressed / In: Lancet. Papillomavirus Reviews: Current Research on Papillomaviruses. Leeds: Leeds University Press, 1996: 271-297.
6. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. Клинические рекомендации. Москва, 2008г. 67 с.
7. Сафронникова Н.Р., Мерабишвили В.М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции. Изд. второе, дополненное. Пособие для врачей. СПб., 2006. 45 с.
8. Klingelhutz A.J., Foster S.A., McDougall J.K. Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16 // Nature. 1996. 380: 79-82.
9. Swartz R.J., Cox D.D., Cantor S.B. A new methodology to compare clinical strategies with application in screening and diagnosis for caervi-

cal intraepithelial neoplasia (CIN). ASCO 2004, abs. 6105

10. Кротин П.Н., Павленко Е.О., Ландина О.Ю., Меркулова Л.В. Опыт лечения дисплазии шейки матки у женщин с HPV препаратом Галавит // Лечащий врач. 2003. № 8, С. 75.

11. Короленкова Л.И., Брюзгин В.В., Ермилова В.Д. Микроинвазивный рак шейки матки: трудности диагностики, выбора метода лечения и ведения больных // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. 20 Т. 2. С. 45-49

12. Touraine J.L., Sanhadji K., Zerhouni B., et.al. Recent advances in antiviral therapy // Int. J. Immunopharmacol. 1991; 13: Suppl 1: 43-48.

13. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.

14. Хаитов Р.М., Хаитов М.Р., Шиловский И.П. Интерфероны третьего типа // Успехи современной биологии. 2010. N 2. С. 147-153.

15. Иванян А.Н., Мелехова Н.Ю., Шкредова И.Н. Оптимизация комплексной терапии патологии шейки матки, обусловленной вирусом папилломы человека // Гинекология. 2003. Т. 5, №5. С. 28-29.24.

16. Григорьева Е.Е., Линаск Л. И. Опыт применения Изопринозина при заболеваниях шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции у подростков и молодых женщин // РМЖ. 2008. Т. 16, № 18. С. 1221-1225.

17. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Изопринозин в лечении хронических цервицитов и вагинитов // РМЖ. 2008. Т. 16, № 1. С. 5-9.

18. Башмакова, М.А. Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция. М.: Мед. книга; Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2002. 21 с.

19. Агикова Л. А. Рациональная иммунокорректирующая терапия гликопином больных с папилломавирусной инфекцией шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.

20. Сафронникова Н.Р., Мерабишвили В.М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции. Изд. второе, дополненное. Пособие для врачей. СПб., 2006. 45 с.

21. Логинова Н.С., Логинов В.В. Выбор иммуномодуляторов на основании определения интерферонового статуса и тиолдисульфидно-

го соотношения у больных папилломавирусной инфекцией и генитальным герпесом // Terra Medica. 2004. 3. С. 3-5.

22. Семенов А.В. Папилломавирусная инфекция // Избранные вопросы терапии инфекционных больных. Руководство для врачей / Под ред. Ю. В. Лобзин. СПб.: Фолиант., 2005. С. 777-786.

23. Исаков В.А., Ермоленко Д.К. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей С.-П., 2010.

24. Тапильская Н.Н., Воробцова И.Н., Гайдуков С.Н. Применение виферона в III триместре беременности для профилактики инфицирования новорожденных вирусом папилломы человека // Terra Medica. 2006. 4. С. 15-17.

25. Подистов Ю.И. Дисплазии шейки матки. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2005.

26. WHO reports // The World Health Report 1996, Geneva, WHO, 1997.

27. Микробиология, вирусология и иммунология. Учебник для медвузов под ред. В.Н. Царева. М.: Практическая медицина, 2009; 581 с.

28. Thorsen S., Pedersen C., Sandström E. et al. The Scandinavian Isoprinosine Study Group // Ugeskr Laeger. 1994; 156: 22: 3314-3318.

29. Teglbjaerg L.L., Kroon S., Sandström E. et al. Effect of isoprinosine on HIV antigenaemia // AIDS. 1992; 6: 2:199-201.

30. Буцель А.Ч. Клиническое обоснование применения лекарственного средства "Гроприносин" на фоне острой респираторной вирусной инфекции // Медицина. 2007; 2: 90-91.

31. Абелевич М.М., Иванова Е.Л., Лукушкина Е.Ф. Этиопатогенетическая терапия инозином пранобексом у детей с осложненным течением аллергических заболеваний // Фарматека: международный медицинский журнал. 2008. № 1. С. 60-64.

32. Lowy M., Ledoux Corbusier M. et al. Clinical and immunologic response to isoprinosine in alopecia areata and alopecia universalis: Association with autoantibodies // J. Am. Acad. Dermatol. 1985; 12: 78-84.

33. Masihi K.N., Hadden J.W. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infec-

tions // Int Immunopharmacol. 2002; 2: 6: 835-841.

34. Федотов В.П., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии. Пособие для врачей. СПб., 2005. 78 с.

35. Забелев А.В., Долматова О.К., Сивоконова Е.Н. Результаты кольпоскопического скрининга и опыт применения Изопринозина в лечении папилломавирусных поражений шейки матки // Фарматека. 2005; 3: 72-75.

36. Прилепская В.Н. Роговская С.И. Фооновые заболевания шейки матки: патогенез, диагностика, лечение // Гинекол. 2006; 8: 1: 2-4.

37. Kedrova A. Isoprinosine in treatment of cervical intraepithelial neoplasia (Cin I-III) and cervical cancer (Cс) in situ // Int. J. Gynecol. Cancer. 2005. Vol. 15. P. 136-137.

38. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Доорбар Дж., Манухин И.Б. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы

иммунотерапии папилломавирусной инфекции // Вопр. гинек. Акуш. и перинат. 2009; 8: 3: 69-79.

39. Tay S.K. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomised double-blind placebo-controlled study // Int. J. STD AIDS. 1996. 7(4):276-80.

40. Леваков С.А., Кедрова А.Г., Кожурина Е.В., Ванке Н.С. Иммуноterapia в комплексном лечении фоновой и предраковой патологии шейки матки // Клиническая практика. 2010. № 1. С. 48-51.

41. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки // Гинекол. 2005; 7: 170-174.

42. Malgouyat J. A new approach to the treatment of genital condyloma in women // Gynaecol. 1983;34:415-7.

Контактная информация:

Леваков Сергей Александрович,
Заведующий отделением гинекологии ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
ФГУО ДПО ИПК ФМБА России.
Адрес: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28 ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России
Кафедра Акушерства и гинекологии
Тел: (495) 395 05 44
e-mail: levakoff@yandex.ru

Кожурина Екатерина Владимировна,
ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГУО ИПК ФМБА России.
Адрес: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28 ФГУЗ КБ № 83 ФМБА России
Кафедра Акушерства и гинекологии
Тел: (916) 181-0912
e-mail: kat-kozhurina@yandex.ru