

Возможна ли рациональная иммунотерапия больных с инфекциями, передаваемыми половым путем?

А.А.Хрянин✉

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр., д. 52; Сибирская РОО Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов. 630004, Россия, Новосибирск, ул. Ленина, д. 55

В статье с позиций медицины, основанной на доказательствах, анализируется использование иммунотерапии при инфекциях, передаваемых половым путем. В настоящее время папилломавирусная инфекция считается этиологическим фактором возникновения рака шейки матки, который является главной причиной онкологической смертности у женщин репродуктивного возраста. Клинические исследования позволяют считать Изопринозин (инозин пранобекс) наиболее безопасным и эффективным препаратом в комплексной терапии этих заболеваний. Стандартный курс терапии обеспечивает элиминацию вируса папилломы человека почти в 98% случаев, значительно снижая частоту рецидивов, что является важным в профилактике патологии шейки матки и прогрессирования с исходом в рак.

Ключевые слова: иммунотерапия, инфекции, передаваемые половым путем, доказательная медицина, вирус папилломы человека, Изопринозин.

✉khryanin@mail.ru

Для цитирования: Хрянин А.А. Возможна ли рациональная иммунотерапия больных с инфекциями, передаваемыми половым путем? Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 61–66.

Is a rational immunotherapy of patients with sexually transmitted infections possible?

A.A.Khryanin✉

Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasnyi pr., d. 52; Association of Obstetricians/Gynecologists and Dermatovenereologists. 630004, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Lenina, d. 55

The paper analyzes using of immunotherapy in sexually transmitted infections from the viewpoint of evidence-based medicine. Currently, human papilloma virus infection is the etiological agent of cervical cancer, which is the main leading cause of cancer death in women of reproductive age. Clinical studies suggest Isoprinosine (inosine pranobex) to be the most safe and effective drug in the complex treatment of these diseases. Standard treatment ensures elimination of human papilloma virus in nearly 98% of cases, significantly reducing the incidence of relapses, which is important in the prevention of cervix disease and progression into cancer.

Key words: immunotherapy, sexually transmitted infections, evidence-based medicine, human papilloma virus, Isoprinosine.

✉khryanin@mail.ru

For citation: Khryanin A.A. Is a rational immunotherapy of patients with sexually transmitted infections possible? Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 61–66.

В настоящее время для лечения бактериальных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), установлены определенные классы антибиотиков. Внутри них уже определены оптимальные антибактериальные препараты, которые являются рекомендуемыми средствами в терапии данных проблем, соответствующие принципам доказательной медицины. Как известно, в основе доказательной медицины (evidence-based medicine – медицина, основанная на доказательствах) лежит технология поиска, анализа, обобщения и применения медицинской информации, позволяющая принимать оптимальные клинические решения в реальной медицинской практике. Этим самым доказательная медицина регламентирует способы получения, критической оценки и практического применения самых надежных фактов, учитывая современный уровень развития медицинских технологий. Информация, которую врач получает из наиболее научно обоснованных публикаций (рандомизированные плацебо-контролируемые многоцентровые исследования, систематические обзоры, метаанализы и т.д.), является на сегодняшний день наиболее достоверной (табл. 1) [1].

Следует отметить, что если подходы к этиотропной терапии ИППП достаточно хорошо разработаны и внедрены в практику на уровне стандартизованных протоколов, то иммуномодулирующая терапия ИППП до сих пор является поводом для многочисленных дискуссий. Однако, несмотря на отсутствие согласованных принципов иммуномодулирующей терапии ИППП, многие специалисты связывают надежды по оптимизации результатов именно с данным видом терапии. В настоящее время в Российской Федерации эффективность и безопасность иммуностропных препаратов – это *terra incognita*, поскольку, к сожалению, отсутствует объективная практика публиковать все результаты проводимых клинико-иммунологических исследований, включая отрицательные.

Согласно общепринятой классификации (2000 г.) иммуностропные средства подразделяются на три основные группы в зависимости от происхождения и механизма действия (табл. 2) [2].

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации представлен широкий спектр разнообразных иммуномодуляторов, эффективность большинства

Таблица 1. Классификация типа исследования в зависимости от уровня доказательности (1 – убедительный, 5 – сомнительный) [1]

Уровень достоверности	Уровень убедительности доказательств	Вид исследования
A	1a	Систематический обзор и метаанализ РКИ
	1b	Отдельное РКИ
B	2a	Систематический обзор когортных исследований
	2b	Отдельное когортное исследование
	3a	Систематический обзор «случай–контроль»-исследований
	3b	Отдельное исследование «случай–контроль»
C	4	Серия случаев
D	5	Мнения экспертов

Примечание. РКИ – рандомизированные клинические исследования.

Таблица 2. Классификация иммуномодулирующих средств [2]

Иммуномодуляторы микробного происхождения	Содержащие нативные микроорганизмы
	Содержащие бактериальные лизаты (лизаты бактерий)
Природные и синтетические иммуномодуляторы	Пептиды мурамила
	Гормоны тимуса и их пептидные аналоги
	Инозин пранобекс
	Глюканы
Иммуномодуляторы на основе цитокинов	ИФН
	Колонистимулирующие факторы
	ФНО
	ИЛ

из которых не подтверждена результатами клинических испытаний, особенно с точки зрения доказательной медицины [3, 4].

Следует особо подчеркнуть, что зачастую иммуномодулирующая терапия ИППП применяется бесконтрольно (без оценки иммунного статуса больного и учета противопоказаний). Все это приводит, с одной стороны, к частичной дискредитации данного метода, а с другой – провоцирует развитие серьезных побочных эффектов. В качестве примера можно привести факт роста заболеваемости урогенными реактивными артритом, что в значительной мере связывают с бесконтрольным использованием интерферонов (ИФН) и интерферонотропов при лечении ИППП.

В связи с этим иммуномодулирующая терапия ИППП не должна назначаться следующим больным: группы риска по развитию аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системные васкулиты, сахарный диабет типа 1).

Кроме этого, иммуномодулирующая терапия ИППП с осторожностью назначается лицам с atopическими расстройствами (хронические аллергические дерматозы, бронхиальная астма и т.д.) и, особенно, при беременности.

Иммуномодулирующая терапия используется преимущественно в лечении ИППП, вызванных вирусами и имеющимися осложнениями. Назначение неспецифической терапии должно быть направлено не только на коррекцию иммунологических нарушений разной степени выраженности, но и купирование воспалительных процессов, рассасывание фиброзных изменений и улучшение микроциркуляции (например, при инфекциях малого таза).

Именно поэтому тактика лечения лиц с ИППП определяется несколькими параметрами. Во-первых, клинической формой заболевания, которая может быть острой и хронической, а также развивающимися при этом осложнениями и системными проявлениями (реактивные артриты, конъюнктивиты, кожно/слизистые синдромы, поражения легких и т.д.). Во-вторых, наличием или отсутствием в анамнезе неэффективной/неадекватной антибактериальной (этиотропной) терапии. В-третьих, характером иммунологических изменений при хронических формах ИППП.

Активное внедрение в клиническую практику иммуномодулирующей терапии в первую очередь было связано с получением многочисленных данных об изменениях иммунологического статуса пациентов, страдающих ИППП, и сделанных на этом основании предположениях о целесообразности их медикаментозной коррекции. Для ИППП выделен ряд типичных и патогенетически обоснованных изменений иммунологического статуса. Так, у лиц с ИППП часто регистрируется достоверное, но не выходящее за рамки нормативных значений снижение фагоцитарной активности моноцитов и гранулоцитов периферической крови. Способность макрофагов к поглощению

чужеродных агентов при данной патологии хотя и имеет тенденцию к снижению, но всегда остается удовлетворительной. Феномен перехода во внутриклеточную фазу рассматривается как один из важных защитных механизмов изучаемых микроорганизмов. Обладая рядом механизмов, позволяющих избежать заверщенного фагоцитоза, патогены создают себе благоприятную среду для персистенции и размножения, а также активной диссеминации в органы и ткани макроорганизма, резко снижая свою иммуногенность.

В настоящее время можно выделить несколько патогенетических механизмов «ускользания» патогена от адекватного бактерицидного взаимодействия с фагоцитами:

- Во-первых, большинство внутриклеточных патогенов обладает способностью к избирательному поражению клеток «хозяина». Такими клетками-мишенями могут быть «непрофессиональные» фагоциты: эпителиальные, эндотелиальные и другие клетки, обладающие несовершенной противомикробной защитой, а также макрофаги, утратившие в процессе дифференцировки пероксидазную систему.

- Во-вторых, многие возбудители ИППП обладают способностью путем активной модификации исчезать из эндоситов вскоре после поглощения макрофагом. Использование этого пути поддерживает патогенетический механизм, позволяющий патогенам не быть растворенными и переваренными в лизосомах [5].

- В-третьих, процесс активации макрофагов в условиях доминирующего Th2-ответа, сопровождающегося продукцией ряда цитокинов (трансформирующей фактор роста – ТФР-β; интерлейкины – ИЛ: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10), приводит к снижению продукции оксида азота, фактора некроза опухоли (ФНО)-α, перекиси водорода, необходимых для эффективной бактерицидной активности клеток [6–9]. Излишняя продукция ТФР-β приводит к резкому снижению ИФН-γ и ИФН-зависимого пути элиминации патогена.

В настоящий момент получены данные, позволяющие говорить о том, что ИЛ-10 блокирует апоптоз инфицированных макрофагов [6–9]. Этот иммунологический феномен необходимо рассматривать как еще один защитный механизм, поскольку апоптотическая гибель макрофагов становится для многих видов внутриклеточных агентов критической стадией в развитии инфекции. С одной стороны, гибель клеток-носителей лишает микроорганизмы благоприятной среды для размножения. С другой – утилизация погибших клеток окружающими фагоцитами затрудняет диссеминацию инфекционного начала.

Перед назначением иммуномодулирующей терапии ИППП желательно проведение исследования иммунологического статуса больного*.

При анализе гуморального звена пациентов с ИППП часто регистрируется повышение суммарных титров имму-

*Рекомендуемый объем обследования: CD4+ (%); CD8+ (%); ПЭФ (показатель эффекторной функции лимфоцитов); CD16+ (%); ЕА-фагоцитоз нейтрофилов; ЕА-фагоцитоз макрофагов; ПАН (показатель активности нейтрофилов); ПАМ (показатель активности моноцитов).

ноглобулина (Ig) M, IgA, IgG и циркулирующего иммунного комплекса в периферической крови. Общее количество CD20+ лимфоцитов не отличается от нормативных значений.

При анализе клеточного звена у пациентов с ИППП обнаруживается достоверное увеличение содержания в периферической крови субпопуляции CD8-позитивных лимфоцитов. Также часто регистрируется снижение количества клеток натуральных киллеров, которые отвечают за продукцию ИФН-γ в ранней фазе инфекционного процесса.

Известно, что уменьшение числа клеток – натуральных киллеров – приводит к обострению инфекции и переключению CD4-Th1-ответа на Th2 и таким образом резко снижает возможности организма в эрадикации триггерного агента [10].

Многочисленные исследования цитокинового статуса у лиц с ИППП обнаружили нарушение соотношения Th1/Th2-профиля цитокиновой секреции в пользу последнего [6–10]. Способность многих ИППП-ассоциированных микроорганизмов стимулировать секрецию Th2-зависимых цитокинов (особенно ИЛ-4) рассматривается как защитный механизм, препятствующий адекватной бактериальной и/или вирусной элиминации.

На основании изложенных данных многочисленными авторами были высказаны и предложены разнообразные подходы к патогенетической терапии ИППП, которые основываются на применении иммуномодуляторов, воздействующих на одно из звеньев патогенеза ИППП. Однако пока преждевременно говорить, что иммуномодулирующая терапия ИППП оправдала все возложенные на нее ожидания. Главным образом это касается использования индукторов ИФН при ИППП, так как эти данные в основном получены *in vitro*, и до завершения клинических исследований все рекомендации по их применению преждевременны. В настоящее время нет убедительных доказательств эффективности и безопасности применения большинства препаратов, используемых в качестве иммуномодулирующей терапии ИППП, поэтому рекомендации по их широкому применению следует считать в большинстве случаев необоснованными (см. рисунок) [3, 4].

Исключение составляют лишь немногие опубликованные результаты рандомизированных клинических исследований, которые соответствуют основным принципам доказательной медицины. В частности, систематический обзор источников литературы и метаанализ применения Изопринозина (инозин пранобекс) в виде монотерапии убедительно свидетельствуют о высоком лечебном эффекте препарата при ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) патологических изменениях слизистых оболочек урогенитального тракта (см. рисунок) [3, 4].

Изопринозин входит в Европейские рекомендации по иммунотерапии ладонно-подошвенных бородавок и остроконечных кондилом [11]. Успешное применение Изопринозина при терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний связано не только с иммунокорригирующим действием препарата, но и уникальным противовирусным эффектом – подавлением репликации вирусов на уровне рибосомы клетки и синтеза вирусного белка.

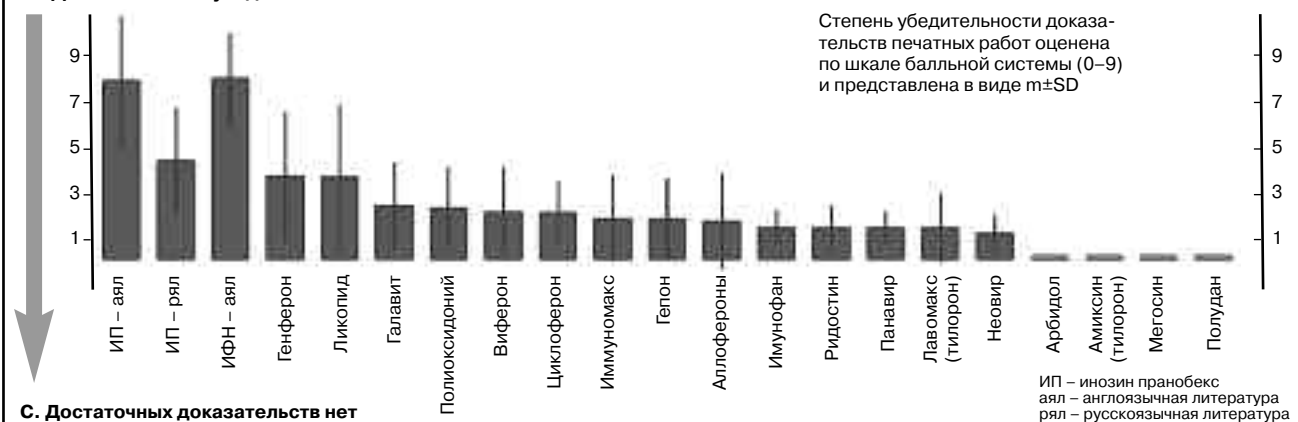
Успешное применение Изопринозина при лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний связано с двойным противовирусным действием препарата: прямым ингибированием процесса репликации вируса (за счет изменения стереохимической структуры рибосом зараженной клетки) и иммуномодулирующим действием (повышение продукции ИФН-α и ИФН-γ лимфоцитами, обладающими противовирусными свойствами, активизация клеточно-опосредованного иммунного ответа) [5].

Вирусные инфекции в настоящее время представляют собой наиболее значимую проблему для здоровья человека, учитывая высокую заболеваемость, большое их разнообразие, как правило, пожизненное течение и отсутствие специфического лечения. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) приобретает все большее распространение в мире: по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире диагностируется около 2,5–3 млн случаев. Помимо заболеваний (аногенитальные бородавки, папилломатоз), которые являются прямым следствием генитальной ПВИ, имеется онкологическая патология, вызываемая этим вирусом. К ней в первую очередь следует отнести рак шейки матки (РШМ), основным этиологическим фактором которого становится ВПЧ. Роль определенных типов ВПЧ в возникновении РШМ общепризнана, а РШМ в последнее время относится к заболеваниям, передаваемым половым путем. Количество случаев злокачественных новообразований, связанных с ВПЧ-инфекцией, в мире в 2002 г. составило более полумиллиона, при этом на долю ВПЧ 16 и ВПЧ 18 – более 300 тыс. случаев [12]. Среди них в 100% случаев РШМ обусловлены ВПЧ. В свою очередь РШМ составляет 93,5% всех случаев ВПЧ-ассоциированных опухолей. Более 70% РШМ вызваны ВПЧ 16 и ВПЧ 18. ВПЧ также обуславливают развитие рака вульвы, влагалища, ануса, ротоглотки и ротовой полости в совокупности в 6,5% случаев (табл. 3) [12].

Среди женщин, не имеющих симптоматики, инфекция обнаруживается в 2–44% в зависимости от возраста, географического региона и социально-экономического уровня в популяции. В результате анализа 78 научных исследований (метаанализ), проведенных по всему миру, общая распространенность ВПЧ у пациенток с нормальной

Рисунок. Степень убедительности результатов исследования по изучению эффективности иммуномодуляторов с позиции доказательной медицины [3, 4].

А. Доказательства убедительны



С. Достаточных доказательств нет

Таблица 3. Случаи злокачественных новообразований, связанных с ВПЧ-инфекцией, в мире в 2002 г. [12]

Анатомическая локализация	Всего опухолей	Вызваны ВПЧ		Процент от всех случаев ВПЧ-ассоциированных опухолей	Вызваны ВПЧ 16/18	
		%	случаи		%	случаи
Шейка матки	492 800	100	492 800	93,5	70	344 900
Вульва, влагалище	40 000	40	16 000	3,0	80	12 800
Анус	15 900	90	14 300	2,7	92	13 100
Ротоглотка	9 600	12	1100	0,2	91	1000
Ротовая полость	98 400	3	2900	0,5	97	2800
Всего			527 100			374 600

цитологией составила 10,4% со значительными различиями между регионами (табл. 4) [13, 14].

Одним из основных направлений профилактики РШМ становятся раннее обнаружение и лечение женщин с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями. В настоящее время придается большое значение изучению ускорения элиминации высокоонкогенных типов ВПЧ при их персистенции, разрабатываются наиболее эффективные, малотравматичные и безопасные методы терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний. У пациенток с «минимальным» повреждением эпителия шейки матки (ASCUS – atypical squamous cell undetermined significance) с наличием цитоплазматического эффекта ВПЧ (койлоцитоз при цитологическом исследовании) и положительном ВПЧ-тесте актуальным становится применение препарата Изопринозин с двойным противовирусным действием на пораженную вирусом ткань.

Изопринозин используется в течение более чем 35 лет в медицинской практике во всем мире. При этом препарат не обладает выраженным токсическим эффектом даже при назначении в больших дозах, кроме того, имеется возможность индивидуальной коррекции дозы препарата в зависимости от показаний и массы тела пациента – 50 мг/кг в сутки, разделенная на 3–4 приема. Например, рекомендуемая доза детям (с 3-летнего возраста) по 500 мг (1 таблетка) Изопринозина на 10 кг массы тела в сутки, а взрослым – по 3000–4000 мг (6–8 таблеток) в сутки, разделенная на 3–4 приема. Изопринозин является единственным из зарегистрированных в России иммуномодуляторов, содержащим в инструкции по медицинскому применению расширенный спектр показаний по лечению лиц с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями (папилломы гортани/голосовых связок фиброзного типа, ПВИ гениталий у мужчин и женщин, бородавки, дисплазия шейки матки), и включен в Российский протокол ведения больных с ПВИ шейки матки высокого онкогенного риска [15]. По результатам многочисленных зарубежных клинических исследований, Изопринозин с успехом применяется для лечения разных форм ПВИ (включая латентные и субклинические формы) как в монотерапии, так и комбинированном режиме. Изопринозин воздействует на все известные типы ВПЧ и при любой форме ПВИ элиминирует вирус до 98% случаев, кроме того, в комбинации с деструктивным лечением позволяет снизить частоту рецидивов в 3 раза [16].

Крайне важно отметить, что только соблюдение полного курса терапии Изопринозином (28 дней терапии в случае ПВИ и 3 курса по 10 дней каждый в случае дисплазии шейки матки) позволяет обеспечить женщине эрадикацию от ВПЧ, снижая вероятность возникновения рецидивов. При несоблюдении пациенткой полноценного курса врачебных назначений высоко вероятны рецидивы и риски малигнизации. В связи с этим приходится констатировать тот факт, что приверженность женщин с ПВИ лечению в 20–30% случаев остается низкой. Во многом это связано с непониманием тяжести последствий, длительностью и определенной сложностью проводимой терапии

Таблица 4. Общая распространенность ВПЧ у женщин с нормальной цитологией в разных регионах мира [13]

Регионы мира	Число обследованных	Распространенность, %
Всего	157 879	10,4
Африка	6226	22,1
Америка	40 399	13,0
Европа	70 129	8,1
Азия	41 125	8,0

ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Кроме того, время, которое установлено для консультирования таких женщин, не является достаточным и приемлемым в нашей стране. Необходимо больше времени врачам, чтобы в доступной и грамотной форме осветить данную проблему пациентке и убедить ее в важности строгого соблюдения терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

При этом важно акцентировать внимание врачей на том, что только полное соблюдение пациентом курсов лечения препаратом обеспечивает элиминацию вируса до 98% случаев, что позволяет устранить ПВИ и ассоциированную с ней патологию шейки матки и уменьшить риск рецидивов и прогрессирования вплоть до развития РШМ.

Выводы

Лекарственный препарат, назначенный в качестве этиотропной или иммуномодулирующей терапии ИПП, должен соответствовать следующим требованиям:

1. Клиническая эффективность и безопасность препарата должны быть доказаны контролируруемыми клиническими исследованиями, желательны многоцентровыми (включая как проведенные на территории отдельной страны, так и межпопуляционные), результаты которых должны быть опубликованы в рецензируемых источниках, доступных в Интернете (например, с позиции доказательной медицины имеется возможность назначения Изопринозина в терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний).

2. Иметь четкие показания к применению, включая дозировку, кратность и длительность приема, а также учитывать побочные эффекты и взаимодействие разных групп медикаментов.

3. Протоколы лечения должны быть одобрены профессиональными сообществами (консенсусы, заключения рабочих групп экспертов, протоколы) и на основе этих документов далее официальными органами здравоохранения, исходя из объективной и научно обоснованной оценки их эффективности.

Литература/References

1. Хрянин А.А., Решетников О.В. Иммуномодулирующая терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний с позиций медицины, основанной на доказательствах. Сиб. онкол. журн. 2011; 3 (45): 5–10. / Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Immunomoduliruiushchaya terapiya VPCh-assotsiirovannykh zabolevaniy s pozitsii meditsiny, osnovannoi na dokazatel'stvakh. Sib. onkol. zhurn. 2011; 3 (45): 5–10. [in Russian]

2. Masihi KN. Immunomodulators in infection diseases: panoply et possibilitas. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22 (12): 1083–91.
3. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и периаанальной локализации (Систематический обзор литературы и МЕТА-анализ применения Инозин пранобекса). *Гинекология*. 2009; 11, 5: 22–33. / Eliseeva M.Iu., Mynbaev O.A. Vspomogatel'naia immunoterapiia VPCh-assotsiirovannykh porazhenii slizistykh obolochek i kozhi urogenital'noi i periana'noi lokalizatsii (Sistematicheskii obzor literatury i META-analiz primeneniia Inozin pranobeksa). *Gynecology*. 2009; 11, 5: 22–33. [in Russian]
4. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Манухин И.Б. и др. Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». 2010; с. 455–6. / Mynbaev O.A., Eliseeva M.Iu., Manukhin I.B. i dr. Materialy XI Vserossiiskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditiia». 2010; s. 455–6. [in Russian]
5. Petrova M, Jelev D, Ivanova A, Krastev Z. Isoprenosine affects serum cytokine levels in healthy adults. *J Interferon Cytokine Res* 2010; 30 (4): 223–8.
6. Проскуряков С.Я., Бикетов С.И., Иванников А.И. и др. Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций. *Иммунология*. 2000; 4: 9–20. / Proskuriakov S.Ia., Biketov S.I., Ivannikov A.I. i dr. Oksid azota v mekhanizmax patogeneza vnutrikletochnykh infektsii. *Immunologiya*. 2000; 4: 9–20. [in Russian]
7. Holland MJ, Bailey RL, Conway DJ et al. T-helper Th1/Th2 profiles of peripheral-blood mononuclear-cells (PBMC): responses to antigens of *C. trachomatis* in subjects with severe trachomatous scarring. *Clin Experim Immunol* 1996; 105: 429–35.
8. Rodel J, Straube E, Lungershausen W et al. Secretion of cytokines by human synovio-cytes during in vitro infection with *Chlamydia trachomatis*. *J Rheumatol* 1998; 25 (11): 2161–8.
9. Scidmore M, Fischer E, Hackstadt T et al. Sphingolipids and glycoproteins are differentially trafficked to the *Chlamydia trachomatis* inclusion. *J Cell Biol* 1996; 134 (2): 363–74.
10. Хрянин А.А., Сафронов И.Д., Ефремов А.В. Иммунологические нарушения при хроническом течении урогенитальной хламидийной инфекции. *Рос. журн. кожных и венерических болезней*. 2009; 2: 71–6. / Khrianin A.A., Safronov I.D., Efremov A.V. Immunologicheskie narusheniia pri khronicheskom techenii urogenital'noi khlamidiinoi infektsii. *Ros. zhurn. kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2009; 2: 71–6. [in Russian]
11. Mascaro JM, Jr. Mascaro JM. Бородавки и кондиломы. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Под ред. А.Д.Кацамбаса, Т.М.Лотти. Пер с англ. М.: МЕДпресс, 2008; с. 84–8. / Mascaro JM, Jr. Mascaro JM. Borodavki i kondilomy. *Evropeiskoe rukovodstvo po lecheniiu dermatologicheskikh boleznei*. Pod red. A.D.Katsambasa, T.M.Lotti. Per s angl. M.: MEDpress, 2008; s. 84–8. [in Russian]
12. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24: S3:11.
13. Burchell AN, Winer RL, Sanjose S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24: S3: 52–61.
14. Gravitt PE, Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 439–58.
15. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Ньюдиамед, 2011; с. 464. / Protokoly vedeniia bol'nykh. Infektsii, peredavaemye polovym putem. M.: N'udiamed, 2011; s. 464. [in Russian]
16. Хрянин А.А., Решетников О.В. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику и лечение. *Гинекология*. 2013; 15 (5): 4–8. / Khrianin A.A., Reshetnikov O.V. Papillomavirusnaia infektsiia: sovremennyi vzgliad na epidemiologiiu, profilaktiku i lechenie. *Gynecology*. 2013; 15 (5): 4–8. [in Russian]

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева».
За дополнительной информацией обращаться:
ООО «Тева» Россия, 115054, город Москва, улица Валовая, дом 35
Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru
ISPR-RU-00034-DOK-26082017

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Хрянин Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО НГМУ; вице-президент Сибирской РОО Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов.
E-mail: khryanin@mail.ru