https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200463

Оригинальная статья

Значение локальной иммунокоррекции для оптимизации терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени онкогенного риска

И.Н. Кононова✉[1], Ю.Э. Доброхотова[1], Н.А. Шмакова[2], Е.Н. Карева[1,3], Г.Н. Чистякова[2]
[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
✉irkonmed@mail.ru

Аннотация
Значительный рост цервикальных онкозаболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, высокая частота рецидивирования процесса (48–62,4%) после оперативного лечения, изменения локального иммунного микроокружения в цервикобиоптатах при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях высокой степени онкогенного риска (HSIL) создали предпосылки для изучения клинической эффективности локальной иммунокоррекции при комплексной терапии HSIL.
Цель. Изучить клиническую эффективность локальной иммунокоррекции азоксимера бромидом в комплексной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий.
Материалы и методы. Провели обследование и лечение 40 пациенток с HSIL. Изучение эффективности азоксимера бромида в комплексной терапии у пациенток с HSIL осуществляли на основании иммуногистохимического исследования цервикобиоптатов к маркерам CD3, CD56, CD20, CD138, M-CSF.
Результаты и обсуждение. Выявили, что HSIL сопровождаются изменениями локального иммунного микроокружения в эпителии и строме неопластически измененных тканей, что может содействовать развитию и прогрессированию неоплазии. Включение в комплексную терапию локального иммуномодулятора азоксимера бромида способствовало снижению частоты рецидивов процесса в 2 раза, элиминации вируса папилломы человека – в 3,5 раза относительно группы сравнения.
Заключение. 1. В цервикобиоптатах пациенток с HSIL наблюдаются повышение доли клеток с экспрессией рецепторов CD20, CD3, CD138 (в клетках стромы) и снижение инфильтрации эпителия M-CSF, что свидетельствует о значительных изменениях иммунного гомеостаза в клетках пораженного эпителия. На основании полученных результатов на этапе подготовки к оперативному лечению пациенток с HSIL целесообразно включение локальной иммунокоррекции для улучшения исходов терапии. 2. Включение в комплексную терапию локального иммуномодулятора азоксимера бромида способствовало снижению рецидивирования процесса в 2 раза, элиминации вируса папилломы человека – в 3,5 раза, что диктует необходимость проведения комплексной иммуномодуляции при лечении HSIL на этапе подготовки к операции.
Ключевые слова: азоксимера бромид, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, локальный иммунитет.
Для цитирования: Кононова И.Н., Доброхотова Ю.Э., Шмакова Н.А. и др. Значение локальной иммунокоррекции для оптимизации терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени онкогенного риска. Гинекология. 2020; 22 (6): 80–83. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200463

Original Article

The value of azoximer bromide for optimization of therapy for HPV-associated cervical precancerous diseases

Irina N. Kononova✉[1], Yuliya E. Dobrokhotova[1], Nadezhda A. Shmakova[2], Elena N. Kareva[1,3], Guzel N. Chistyakova[2]
[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia
[3]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
✉irkonmed@mail.ru

Abstract
A significant increase in human papillomavirus-associated cervical oncological diseases, a high rate of recurrence of the process (48–62.4%) after surgical treatment, changes in the local immune microenvironment in cervical biopsy specimens with (HSIL) created the prerequisites for studying the clinical efficacy of local immunocorrection in complex HSIL therapy.
Aim. To study the clinical efficacy of local immunocorrection of azoximer with bromide in the complex therapy of cervical intraepithelial neoplasias.
Materials and methods. Examination and treatment of 40 patients with HSIL was carried out. The study of the effectiveness of azoximer bromide in complex therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasias of a high degree of oncogenic risk was carried out on the basis of an immunohistochemical study of cervicobioptates to markers CD3, CD56, CD20, CD138, M-CSF.
Results and discussion. It was revealed that cervical intraepithelial neoplasias of a high degree of oncogenic risk are accompanied by changes in the local immune microenvironment in the epithelium and stroma of neoplastic altered tissues, which may contribute to the development of neoplasia progression. The inclusion of a local immunomodulator azoximer bromide in the complex therapy helped to reduce the recurrence of the process by 2 times, the elimination of the human papillomavirus by 3.5 times relative to the comparison group.
Conclusion. 1. In cervico-biopsy specimens of patients with HSIL, there is an increase in the proportion of cells with expression of receptors CD20, CD3, CD138 (in stromal cells) and a decrease in epithelial infiltration with M-CSF, which indicates significant changes in immune homeostasis in cells of the affected epithelium. Based on the results obtained, at the stage of preparation for surgical treatment of patients with HSIL, it is advisable to include local immunocorrection to improve the outcome of therapy. 2. The inclusion of a local immunomodulator azoximer bromide in the complex therapy helped to reduce the recurrence of the process by 2 times, the elimination of the human papillomavirus by 3.5 times, which dictates the need for complex immunomodulation in the treatment of HSIL at the stage of preparation for surgery.
Key words: azoximer bromide, cervical intraepithelial neoplasia, local immunity.
For citation: Kononova I.N., Dobrokhotova Yu.E., Shmakova N.A. et al. The value of azoximer bromide for optimization of therapy for HPV-associated cervical precancerous diseases. Gynecology. 2020; 22 (6): 80–83. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200463

Введение

За последние 15 лет наблюдается значительный рост вирус папилломы человека (ВПЧ)-ассоциированных онкозаболеваний, составляющих более 12% от всех злокачественных новообразований в мире [1, 2]. Наиболее частая локализация отмечается в шейке матки с поражением в молодом репродуктивном возрасте, что негативно влияет на демографические показатели [3]. Распространенность предраковых заболеваний шейки матки (SIL) также значительно растет, составляя 10,7–38,8% от всех гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста [4]. Масштабы бремени ВПЧ-ассоциированных SIL привели к разработке комплекса лечебных и профилактических мероприятий, отраженных в программах Всемирной организации здравоохранения и клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов лечения пациенток с SIL [5]. Однако на сегодняшний день существующие комплексные методы оперативного лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени онкогенного риска (HSIL) сопровождаются рецидивированием процесса в 48–62,4%, с персистенцией ВПЧ в 58% случаев [6, 7], что диктует необходимость поиска новых методов комплексной терапии. Согласно мировым исследованиям при активации папилломавирусной инфекции (ПВИ) с развитием неопластических изменений цервикального эпителия выявлены различные иммунные дисфункции [8]. Общеизвестно, что влияние онкопротеина Е6, продуцируемого ПВИ, приводит к развитию иммунологической толерантности на локальном уровне, что проявляется подавлением апоптоза вирусинфицированных клеток, снижением и блокадой выработки интерферонов, торможением миграции клеток Лангерганса [9]. В то же время имеются данные о генетически детерминированных значительных изменениях цитокинового профиля цервиковагинального содержимого при развитии ВПЧ-ассоциированных неоплазий, свидетельствующие о развитии различных иммунопатологических реакций на местном уровне при воздействии ВПЧ, имеющих параллели с дальнейшим прогнозом развития заболевания [10]. Полученные результаты привели к необходимости коррекции выявленных иммунных дисфункций на консервативном этапе лечения [11]. В отечественные и зарубежные клинические протоколы внесено применение иммуномодулирующего противовирусного препарата инозин пранобекс [12]. Однако достичь желаемого результата элиминации ВПЧ удалось лишь в 75–78% случаев, поскольку у ряда пациенток имеется полиморфизм генов, кодирующих выработку про- и противовоспалительных цитокинов, который способствует сохранению ВПЧ в криптах эндоцервикса с последующим рецидивированием неоплазии [13]. Выявление полиморфных генов, контролирующих экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов, объясняет разнообразие индивидуального реагирования врожденного и приобретенного иммунитета [14]. Поэтому бессимптомное или, напротив, чрезмерно бурное течение инфекций репродуктивного тракта, способствующих неопластической трансформации цервикального эпителия, у части женщин может быть объяснено индивидуальными иммуногенетическими особенностями [15]. Полученные результаты создали предпосылки для изучения иммунного микроокружения неопластически пораженного экзо- и эндоцервикса с дальнейшей разработкой локальной иммуномодулирующей фармакотерапии для улучшения исходов лечения HSIL. Выбор исследуемого препарата основывался на характеристиках иммуномодуляторов. Наиболее оптимальным для исследования оказался азоксимера бромид – сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбокси)-1,4-этиленпиперазиния бромида, поскольку у данного препарата иммуномодуляция обусловлена непосредственным воздействием на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры со стимуляцией антителообразования, что позволяет восстановить локальный иммунитет при неоплазии у иммунокомпрометированных пациенток. При этом антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие азоксимера бромида для коррекции локальной тканевой гипоксии неоплазированного эндоцервикса может тормозить эпигенетические мутации в пораженных вирусом клетках.

Цель исследования – изучить клиническую эффективность локальной иммунокоррекции азоксимера бромидом в комплексной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Материалы и методы

Провели обследование и лечение 40 пациенток с HSIL. Диагноз поставлен по результатам патоморфологического исследования цервикобиоптатов по результатам скрининга в соответствии с критериями включения и исключения (основная группа). Критерии включения в исследование: пациентки с ВПЧ-ассоциированными HSIL, репродуктивный возраст (женщины 18–45 лет), письменное информированное согласие пациенток на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: возраст женщин младше 18 и старше 45 лет, беременность и послеродовый период 1 год, наличие тяжелой соматической патологии, злокачественные опухоли любой локализации, положительный тест на ВИЧ-инфекции, сифилис, гепатит В и С, индекс Кетле ⩾30. Группу сравнения составили 30 пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями низкой степени онкогенного риска (LSIL). Исследование проводили на базе Медицинского центра «Ангиолайн плюс» (г. Екатеринбург). Обследование включало в себя сбор анамнеза, течение заболевания, общеклиническое исследование, исследование микрофлоры половых путей женщин, цитологическое исследование методом жидкостной цитологии и генотипирование ВПЧ с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени с выявлением, дифференциацией и количественным определением ДНК ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типа в клиническом материале (образцах из эпителия шейки матки) методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флюоресцентной детекцией. Результаты концентрации ДНК ВПЧ выражались в у.е. Hybrid Capture. Иммуногистохимическое исследование цервикобиоптатов проводили по стандартной методике с окраской растворами антител фирмы Bond RTU Primary (США), специфичных к одному из исследуемых маркеров (CD3, CD56, CD20, CD138, M-CSF). Проявление реакции осуществляли системой визуализации Dako Cytomation (Dako, Великобритания). Для визуализации первичных антител использовали безбиотиновую систему детекции Super Sensitive Polymer-HPR Detection System (BioGenex, США). Оценка полученных результатов осуществлялась по степени флюоресценции и количеству образованных комплексов «антиген–антитело» в процентном эквиваленте. Подсчет количества позитивных клеток выполняли при увеличении 400 не менее чем в 10 полях зрения. Группу контроля для выполнения данного этапа исследования составили 30 пациенток, прооперированных по поводу гинекологической патологии в ФГБУ НИИ ОММ (г. Екатеринбург), без видимых изменений на шейке матки, с «нормальной» цитограммой и отрицательным тестом на ДНК ВПЧ, отсутствием онкологических процессов органов репродуктивной системы.

В дальнейшем для проведения иммуномодуляции перед оперативным лечением пациентки разделены на 2 группы. Распределение пациенток по группам проводили рандомизированно – методом конвертов. Группы стратифицированы между собой по всем признакам, характеризующим показатели заболевания. В 1-ю группу вошли 20 пациенток, которым после установления диагноза HSIL на этапе подготовки к оперативному лечению назначена включенная в Протокол лечения SIL системная иммуномодулирующая терапия препаратом инозин пранобекс по 2 таблетки 3 раза в день №10; 2-ю группу составили 20 пациенток, которым после установления диагноза HSIL назначена комплексная иммуномодуляция с включением на дооперационном этапе наряду с системной терапией инозин пранобексом местного иммуномодулирующего препарата азоксимера бромида по 1 свече 1 раз в день №10 с последующим изучением клинической эффективности проведенного лечения.

Длительность исследования составила 12 мес. Оценка клинической эффективности проводилась на основании клинической симптоматики – мониторинга рецидивирования неоплазии через 1, 3, 6 мес и 1 год по данным лабораторных (цитологическое, молекулярно-биологическое) и инструментальных (кольпоскопия) исследований.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью Microsoft Excel 2010 и стандартных пакетов программ (SPSS 23.0, Statistica for Windows 10). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в виде следующих параметров: среднее арифметическое, стандартные и среднеквадратические отклонения, ошибка средней арифметической (ошибка репрезентативности, 95% доверительные интервалы). Анализ статистической значимости различий качественных признаков, а также количественных признаков, не соответствующих закону нормального распределения, проведен с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Статистически значимыми принимались различия при $p \leqslant 0{,}05$. Для изучаемых факторов проводился расчет показателей относительного риска (ОР) по Мантелю–Хенцелю (Mantel–Haensel) согласно способу, принятому при эпидемиологических исследованиях по методу «случай–контроль». Вычислялся как отношение инцидента заболевания в группе, подвергшейся воздействию изучаемого фактора I_e, к соответствующему инциденту в группе, не подвергшейся данному воздействию I_o.

$$OP=I_e/I_o=[a/(a+b)]/[c/(c+d)].$$

Результаты и обсуждение

Обследованные пациентки в группах сопоставимы по возрасту, паритету, становлению менструальной функции. Средний возраст всех обследованных составил 32,6±2,5 года. Результаты генотипирования ВПЧ у обследованных пациенток основной группы продемонстрировали доминирование 16 и 33 генотипов у каждой 3-й женщины, со значительно более часто встречающимся 16-м типом у пациенток с HSIL в сравнении с данным показателем у пациенток с группой сравнения (p=0,001), что совпадает с результатами ряда исследователей [16]. Анализ других онкогенных генотипов ВПЧ продемонстрировал более частое выявление 18-го типа у пациенток основной группы при сравнении с группой сравнения (20 и 7,5% соответственно; χ^2=45,6 при p=0,001) и 45-го типа, выявленного в 5 и 25% соответственно (χ^2=39,9 при p=0,001), что свидетельствует о предикторной роли и высоком риске развития HSIL при обнаружении данных типов ВПЧ (ОР=7,17 при p=0,001), является прогностически неблагоприятным, что не согласуется с результатами некоторых исследователей [17] и характеризует региональные особенности.

При анализе результатов бактериоскопического исследования и лейкоцитарной реакции вагинального содержимого выявили, что имеется доминирование 3-й степени чистоты у пациенток с HSIL и 4-й – у пациенток с LSIL, что может свидетельствовать об иммунодефицитном состоянии у пациенток с HSIL, в то время как при LSIL на фоне ВПЧ происходит активация макрофагально-фагоцитарного звена в ответ на внедрение вируса, что сопровождается лейкоцитарной реакцией и совпадает с результатами исследователей [18].

Полученные данные иммуногистохимического анализа у обследованных пациенток с HSIL установили статистически значимое увеличение доли клеток с экспрессией рецепторов CD56 по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения, что свидетельствовало о значительной активации клеточного иммунитета. Изучение В-клеточного звена адаптивного иммунитета (CD20, CD138) продемонстрировало значительную его активацию (в клетках стромы) в сравнении с показателем группы контроля (χ^2=62,7 при p=0,017), что может свидетельствовать о гиперимунном ответе при HSIL. Оценка Т-клеточного звена иммунитета по количеству клеток, экспрессирующих CD3, как основного маркера Т-лимфоцитов, также продемонстрировала его значительное превышение при HSIL. Поскольку активная миграция нейтрофилов в патологический очаг вызывает чрезмерное деструктивное воздействие на окружающие клетки и ткани с дальнейшим усугублением патологического процесса, своевременная его инактивация необходима для оптимизации адаптивного иммунного ответа. Анализ инфильтрации тканей цервикального эпителия M-CSF достоверно продемонстрировал наименьшую их активность у пациенток с HSIL и наибольшую с LSIL по сравнению с группой контроля (χ^2=72,6 при p=0,017 для HSIL). В зависимости от длительности данного патологического процесса при первично выявленном процессе наблюдался низкий уровень экспрессии M-CSF в клетках эпителия и стромы. Выявленные изменения данного показателя в сторону снижения активности при HSIL в клетках эпителия и стромы характеризовали снижение работы клеточного звена адаптивного иммунитета, что может свидетельствовать об иммунодефицитном состоянии и являться маркером неблагоприятного исхода. Таким образом, ВПЧ-ассоциированные цервикальные интраэпителиальные неоплазии сопровождаются изменениями локального иммунного микроокружения в эпителии и строме неопластически измененных тканей, выраженность данных изменений сопряжена с тяжестью патологического процесса, что диктует необходимость коррекции таких изменений на местном уровне.

При динамическом наблюдении у пациенток 2-й группы, получавших комплексную иммуномодулирующую терапию азоксимера бромидом, зарегистрировано лишь 3 (15%) случая рецидива неопластического процесса через 6 и 12 мес на послеоперационном этапе. У пациенток 1-й группы при проведении цитологического исследования через 6 мес после лечения регистрировались случаи рецидива цервикального неопластического процесса в виде низкой степени онкогенного риска в 30% случаев, а признаки воспалительного процесса шейки матки – практически у каждой 3-й пациентки, что являлось статистически значимым относительно показателей 2-й группы. При этом необходимо заметить, что сочетание SIL с цервицитом отмечалось в 25% случаев.

Кольпоскопическое исследование продемонстрировало нормализацию кольпоскопической картины в 100% случаев через 3 мес после лечения. Однако через 1 год в когорте больных 1-й группы у 7 (35%) пациенток появились участки с признаками атипии 1-й степени тяжести в виде нежного ацетобелого эпителия, нежной пунктации и мозаики, а также нерезко выраженной йоднегативной зоны, что являлось статистически значимым относительно пациенток, получавших комплексную терапию с применением азоксимера бромида (p=0,001). У женщин 2-й группы наблюдалась нормализация кольпоскопической картины, без проявлений атипии 1 и 2-й степени, а также иных неспецифических признаков, в 95% случаев через 3 и 12 мес, с формированием зоны трансформации 2-го типа.

По результатам молекулярно-биологического исследования элиминация вируса диагностирована через 6 мес более чем у 1/2 пациенток. Однако у женщин из 2-й группы ПВИ зафиксирована лишь в 2 (10%) случаях через 6 мес, без изменения полученных результатов через 1 год. При этом необходимо отметить, что у одной пациентки выявлен уже другой генотип ВПЧ в клинически малозначимом титре, что может свидетельствовать о новом заражении. В 1-й группе ВПЧ продолжал обнаруживаться у 7 (35%) пациенток, также демонстрируя идентичные показатели через 6 и 12 мес, что имело достоверные различия от аналогичного показателя когорты больных из 2-й группы. Таким образом, эффективность терапии продемонстрировала отсутствие ВПЧ у пациенток, получавших дополнительно терапию азоксимера бромидом в 95% случаев, в то время как при традиционной терапии процент элиминации составил 65% (p=0,001).

Анализ уровня вирусной нагрузки продемонстрировал, что ее показатель составил в среднем через 6 мес 0,12±0,16 у.е. Hybrid Capture для 1-й группы и 0,011±0,05 – для 2-й. Через 1 год статистически значимые изменения в данных не зафиксированы и составили 0,11±0,16 для пациенток с традиционной терапией и 0,01±0,04 при применении в составе комплексной терапии азоксимера бромида, что показывает значительно более высокие показа-

тели в когорте больных без применения препаратов для коррекции локального микроокружения.

Побочных явлений при применении азоксимера бромида не выявили.

Заключение

1. В цервикобиоптатах пациенток с HSIL наблюдается повышение доли клеток с экспрессией рецепторов CD20, CD3, CD138 (в клетках стромы) и снижение инфильтрации эпителия M-CSF, что свидетельствует о значительных изменениях иммунного гомеостаза в клетках пораженного эпителия. На основании полученных результатов на этапе подготовки к оперативному лечению пациенток с HSIL целесообразно включение локальной иммунокоррекции для улучшения исходов терапии.
2. Включение в комплексную терапию локального иммуномодулятора азоксимера бромида способствовало снижению рецидивирования процесса в 2 раза, элиминации ВПЧ – в 3,5 раза, что диктует необходимость проведения комплексной иммуномодуляции при лечении HSIL на этапе подготовки к операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Всемирная организация здравоохранения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки. http://www.who.int/mediacentre /factsheets/fs380/ru/ [Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia. Virus papillomy cheloveka (VPCh) i rak sheiki matki. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/ (in Russian).]*
2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: Moscow Scientific Research Institute named after P.A. Herzen – branch of the FSBI "NMIRTS" of the Ministry of Health of Russia, 2019 (in Russian).]*
3. *Fang J, Zhang H, Jin S. Epigenetics and cervical cancer: from pathogenesis to therapy. Tumour Biol 2014; 35 (6): 5083–93. DOI: 10.1007/s13277-014-1737-z*
4. *Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Севостьянова О.Ю., Берзин С.А. Эпидемиологические особенности рака шейки матки у жительниц крупного промышленного города. Уральский мед. журн. 2014; 4 (118): 69–72. [Oboskalova T.A., Kononova I.N., Sevost'ianova O.Iu., Berzin S.A. Epidemiologicheskie osobennosti raka sheiki matki u zhitel'nits krupnogo promyshlennogo goroda. Ural'skii med. zhurn. 2014; 4 (118): 69–72 (in Russian).]*
5. *Адамян 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), утв. Минздравом России 02.11.2017 №15-4/10/2-7675. М., 2017. [Adamyan L.V., Artymuk N.V., Ashrafyan L.A. et al. Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspective of cancer prevention. Clinical guidelines (protocols for diagnosis and management of patients), approved the Ministry of Health of Russia 02.11.2017 No. 15-4/10/2-7675. Moscow, 2017 (in Russian).]*
6. *Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н. и др. Комплексный подход к лечению вирусиндуцированного истинного предрака шейки матки. Лечеб. дело. 2016; 4: 52–6. [Dobrokhotova Yu.E., Venediktova M.G., Sarantsev A.N. et al. Kompleksnyi podkhod k lecheniiu virusindutsirovannogo istinnogo predraka sheiki matki. Lecheb. delo. 2016; 4: 52–6 (in Russian).]*
7. *Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 2016.*
8. *Кононова И.Н., Ворошилина Е.С. Особенности местного иммунитета при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Рос. иммунологический журн. 2014; 8 (3): 809–11. [Kononova I.N., Voroshilina E.S. Osobennosti mestnogo immuniteta pri tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplaziiakh, assotsiirovannykh s papillomavirusnoi infektsiei. Ros. immunologicheskii zhurn. 2014; 8 (3): 809–11 (in Russian).]*
9. *Handisurya A, Lázár S, Papay P et al. Anogenital Human Papillomavirus Prevalence is Unaffected by Therapeutic Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibition. Acta Derm Venereol 2016; 96 (4): 494–8. DOI: 10.2340/00015555-2298*
10. *Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения. Гинекология. 2018; 20 (3): 5–11. [Tikhomirov A.L., Sarsania S.I., Filatova G.A. Human papillomavirus: from understanding immunopathogenesis to rational management tactics. Gynecology. 2018; 20 (3): 5–11 (in Russian).]*
11. *Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Гришин И.И. и др. Эффективность комплексного подхода к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования вирусом папилломы человека. Фарматека. 2015; 3: 44–7. [Dobrokhotova Yu.E., Venediktova M.G., Grishin I.I. et al. Effektivnost' kompleksnogo podkhoda k lecheniiu displazii epiteliia sheiki matki umerennoi i tiazheloi stepeni na fone infitsirovaniia virusom papillomy cheloveka. Farmateka. 2015; 3: 44–7 (in Russian).]*
12. *Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 1136. [Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinsky V.E. A guide to outpatient care in obstetrics and gynecology. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; p. 1136 (in Russian).]*
13. *Кононова И.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: прогнозирование, лечение, реабилитация. Автореф. дис. … д-ра мед. наук. Челябинск, 2017; с. 27. [Kononova I.N. Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii: prognozirovanie, lechenie, reabilitatsiia. Avtoref. dis. … d-ra med. nauk. Cheliabinsk, 2017; p. 27 (in Russian).]*
14. *Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. Lancet Infec Dis 2009; 9 (6): 347–56. DOI: 10.1016/s1473-3099(09)70108-2*
15. *Кононова И.Н., Карева Е.Н. Локальная антибактериальная терапия при комплексном лечении пациенток с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека. Акушерство и гинекология. 2018; 7: 103–97. [Kononova I.N., Kareva E.N. Lokal'naia antibakterial'naia terapiia pri kompleksnom lechenii patsientok s zabolevaniiami sheiki matki, assotsiirovannymi s virusom papillomy cheloveka. Akusherstvo i ginekologiia. 2018; 7: 103–97 (in Russian).]*
16. *Kocjan G, Priollet B, Desair M et al. BSCC, Bethesda or other? Terminology in cervical cytology European panel discussion. Cytopathology 2005; 6: 113–9. DOI: 10.1111/j.1365-2303.2005.00256.x*
17. *Motamedi M, Böhmer G, Neumann HH, Wasielewski R. CIN III lesions and regression: retrospective analysis of 635 cases. BMC Infect Dis 2015; 21 (15): 541. DOI: 10.1186/s12879-015-1277-1*
18. *Mitra A, Yun L, Macintyre D et al. Assessment of the vaginal microbiome with bacterial DNA pyrosequencing assording to CIN grade and severity. In: Abstracts 15th Wold congress for cervical pathology and colposcopy. London, 2014; p. 123–4.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кононова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: irkonmed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-9464

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», засл. врач РФ. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Шмакова Надежда Александровна – врач акушер-гинеколог, аспирант ФГБУ НИИ ОММ. E-mail: naschmakova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4797-3876

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», каф. фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: elenakareva@mail.ru

Чистякова Гузель Нуховна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния иммунологии и клинической микробиологии ФГБУ НИИ ОММ. E-mail: 7@niiomm.ru; ORCID: 0000-0002-0852-6766

Irina N. Kononova – D. Sci (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: irkonmed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-9464

Yuliya E. Dobrokhotova – D. Sci (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr. dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Nadezhda A. Shmakova – Graduate Student, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: naschmakova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4797-3876

Elena N. Kareva – D. Sci (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: elenakareva@mail.ru

Guzel N. Chistyakova – D. Sci (Med.), Prof., Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: 7@niiomm.ru; ORCID: 0000-0002-0852-6766

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.10.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020