

Фармакотерапия рецидивирующих клинических проявлений генитальной папилломавирусной инфекции

ГОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

К.м.н. А.М. Соловьев, к.м.н. Н.И. Чернова

Для цитирования. А.М. Соловьев, Н.И. Чернова. Фармакотерапия рецидивирующих клинических проявлений генитальной папилломавирусной инфекции // РМЖ. 2015. № 11. С. 621–625.

Проблема лечения генитальных вирусных инфекций является наиболее острой в настоящее время. С учетом биологии вирусов эти инфекции наиболее трудно поддаются эпидемиологическому контролю и лечению. Среди вирусных инфекций, поражающих аногенитальную область, наиболее распространена папилломавирусная инфекция (ПВИ). Частота встречаемости одного из проявлений ПВИ – аногенитальных бородавок (остроконечных кондилом) составляет 19,1% [1], а инфицированность урогенитального тракта вирусом папилломы человека (ВПЧ) среди лиц молодого и среднего возраста в некоторых популяциях достигает 34,4–44,9% [2, 3]. По распространенности ВПЧ в 3 раза превосходит генитальный герпес и не уступает гонорее [4]. В России уровень заболеваемости аногенитальными бородавками в 2011 г. составил 29,4 на 100 тыс. населения [5]. Считается, что к 50-ти годам 80% женщин инфицированы ВПЧ [6]. В результате проведенных эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований установлено, что инфицирование женщин ВПЧ является важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки – различные типы ВПЧ были выявлены в 99,7% биоптатов, взятых у больных раком шейки матки по всему миру [7].

Согласно существующим принципам по ведению больных с клиническими проявлениями, связанными с ВПЧ, лечение должно быть направлено либо на разрушение тем или иным методом папилломатозных очагов, возникающих на месте внедрения вируса, либо на стимуляцию противовирусного иммунного ответа, либо на сочетание этих подходов [8].

В Европейском руководстве по лечению дерматологических заболеваний (под ред. А. Кацамба) представлена следующая классификация методов лечения аногенитальных бородавок [9]:

I. Местные препараты.

1. Кератолитики и прижигающие средства: салициловая и молочная кислоты, уксусная кислота и трихлоруксусная кислота.
2. Цитотоксические препараты: подофиллин, подофиллотоксин.
3. Ингибиторы ДНК: фторурацил, блеомицин, цидофовир.
4. Местные ретиноиды.

II. Деструктивные методы.

1. Электрохирургические методы.
2. Криотерапия.
3. Лазеротерапия.
4. Хирургическое иссечение.
5. Лазерный фототермолиз.

III. Препараты – модификаторы клеток.

1. Системные ретиноиды.

IV. Противовирусные препараты и модуляторы иммунного ответа.

1. Интерфероны (ИФ).
2. Имихимод.
3. Инозин пранобекс (Изопринозин).

Частота рецидивов достаточно высока при любом способе лечения [10]. Уровень рецидивирования составляет в среднем 25–30% в течение 3 мес. после лечения [11, 12]. Рецидивы аногенитальных бородавок чаще всего связаны с реактивацией инфекции, а не с реинфекцией от полового партнера.

Лечение больных с рецидивирующими остроконечными кондиломами представляет для врача наиболее сложную задачу, т. к. в этих случаях неоднократное применение деструктивных методов (иногда даже нескольких) не дает хорошего терапевтического результата. Создается тупиковая ситуация: понятно, что лечить больного необходимо, но подобрать адекватную терапию непросто.

Цель настоящей статьи – дать представление о современных методах фармакотерапии рецидивирующих клинических проявлений ПВИ.

Патогенез вирусных инфекций – иммунозависимый; их клиническая манифестация обычно связана с дефектами различных звеньев иммунитета. Важнейшей причиной клинической манифестации ПВИ и ее рецидивирующего течения являются нарушения в иммунной системе [13, 60]. Известно, что ВПЧ имеет специальные механизмы, подавляющие как клеточный, так и гуморальный иммунитет, в частности интерфероновое звено иммунной системы [14].

О влиянии состояния иммунной системы на рецидивирование клинических проявлений ПВИ говорит тот факт, что у ВИЧ-инфицированных пациентов рецидивы возникают гораздо чаще, с большей площадью поражений, чем у иммунокомпетентных больных [15, 16].

Комбинированное лечение таких больных намного результативнее, чем только деструкция очагов. При лечении рецидивирующей ПВИ эффективность монотерапии деструктивными методами невысока. Даже после многократных курсов лечения рецидивирование прекращается лишь у 40% больных [18]. Тщательные исследования показали, что столь невысокий показатель связан с тем, что не происходит устранения генома ВПЧ из поражений, устойчивых к лечению (по данным диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), молекулярно-биологическое излечение наступает у 26% больных), а также из соседних участков кожи [18, 19].

Наибольший интерес вызывает применение в терапии рецидивирующей ПВИ препаратов III и IV групп по вышеуказанной классификации Кацамба – модификаторов клеток и модуляторов иммунного ответа.

К препаратам, воздействующим на инфицированные эпителиальные клетки, можно отнести индолкарбинол. Он блокирует эстрадиол-зависимую индукцию онкобелка E7 и препятствует гормон-зависимой пролиферации инфицированных клеток; нормализует метаболизм эстрадиола в клетках; индуцирует апоптотические процессы ВПЧ-инфицированных клеток, вызывая избирательную гибель клеток с опухолевыми свойствами. Индолкарбинол назначают внутрь по 200 мг 2 р./сут, длительность лечения – 3–6 мес. Исследования показывают высокую эффективность комбинированной терапии рецидивирующих аногенитальных бородавок – рецидивы ПВИ в группе традиционной терапии регистрировались в 46% случаев, в группе комбинированной терапии с применением индолкарбинола – в 12% [20].

Повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов позволяют модуляторы иммунного ответа. Так как ВПЧ сохраняется в эпителиальных клетках, а использование деструктивных и цитотоксических методов не дает абсолютной гарантии против развития рецидивов, для их предотвращения более предпочтительно применение ИФ или его индукторов, а также других активаторов противовирусного иммунитета в качестве адьювантной терапии в комбинации с различными деструктивными методами [14, 21]. Комбинированная иммунотерапия может применяться при лечении упорных, плохо поддающихся лечению бородавок и кондилом [22]. Такое лечение может позволить с наибольшей эффективностью преодолеть основную проблему ПВИ – рецидивы клинических проявлений.

1. Интерфероны

С учетом вирусного характера заболевания основными иммунными препаратами, которые использовали для терапии остроконечных кондилом, всегда были ИФ. Их можно применять местно, внутриочагово и системно (подкожно, в/м или в/в). Установлено, что при применении ИФ в очагах поражения снижается количество вирусной ДНК (по данным ПЦР), что коррелирует с клиническим улучшением или исчезновением поражений [23].

По данным различных авторов, внутриочаговое применение α - и β -ИФ приводит к исчезновению 35–62,5% бородавок, причем как уже леченных, так и не леченных ранее [24–29].

На российском рынке представлен широкий выбор ИФ различных производителей, как отечественных, так и зарубежных. Предпочтительнее использовать рекомбинантные, а не человеческие ИФ: рекомбинантный ИФ α -2b, рекомбинантный ИФ α -2a, очищенный ИФ α -n1.

Сочетание ИФ с лазеротерапией более эффективно, чем только лазеротерапия: полное исчезновение бородавок наблюдалось у 52–81,5% и 19–61% пациентов соответственно [30–34].

2. Иммунотропные препараты

Воздействовать на противовирусный иммунитет можно назначением индукторов эндогенного ИФ и других активаторов иммунитета, которые могут применяться местно или системно. На российском фармацевтическом рынке представлено много иммуноактивных препаратов, которые согласно инструкции производителя или рекомендациям исследователей используются в комбинированном лечении рецидивирующих клинических проявлений ПВИ в сочетании с различными деструктивными методами или в виде монотерапии. Обязательными условиями при системном применении иммуномодуляторов являются контроль иммунограммы до, во время и после лечения, а также консультация иммунолога.

С точки зрения преодоления и профилактики рецидивов представляет интерес местное применение низкомолекулярного производного имиквидазохинолинамина – имихимода, который является индуктором цитокинов – α -ИФ, интерлейкинов (ИЛ) -1, -6 и -8, фактора некроза опухоли- α [35, 36]. Препарат выпускается в пакетиках для одноразового применения и наносится на места поражений 3 р./нед. (через 1 день) до полного исчезновения высыпаний (но не более 16 нед.). Эффективность монотерапии имихимодом достигает 70% [35–42], а уровень рецидивов – в 2–5 раз ниже, чем при использовании только деструкций. Комбинированное лечение, при котором сочетают деструктивные методы с обработкой поражений имихимодом, дает результат намного лучше, чем просто деструкция очагов [15–17]. Российский опыт использования крема имихимод свидетельствует о его высокой эффективности в терапии аногенитальных бородавок – полное исчезновение поражений у 89% пациентов (в группе плацебо – у 9%) [43].

Перспективным является применение активатора противовирусного иммунитета – кислого пептидогликана с молекулярной массой 1000–40000 кДа. Препарат выделен из растений с помощью биохимических методов, включающих ультрафильтрацию и хроматографию. Выпускается в виде лиофилизированного порошка по 200 Ед. во флаконах для инъекций.

Мы имеем собственные данные об использовании препарата при рецидивирующем течении ПВИ в комбинации с любым из деструктивных методов. Больным удаляли остроконечные кондиломы и одновременно назначали в/м инъекции кислого пептидогликана по 200 Ед. 1 р./сут на 1, 2, 3, 8, 9 и 10-й дни лечения [44]. У 68% больных сразу по окончании лечения наблюдали отсутствие рецидивирования кондилом, а после проведения дополнительных сеансов деструкции эффективность комбинированной терапии достигала 98% (при контрольном наблюдении не менее 3 мес.).

Изопринозин (инозин пранобекс)

Изопринозин (инозин пранобекс) – иммуномодулятор, стимулирующий противовирусную защиту организма. Препарат нормализует дефицит или дисфункцию клеточного иммунитета, индуцируя созревание и дифференцирование Т-лимфоцитов и Т1-хелперов, потенцируя индукцию лимфопротеративного ответа в митогенных или антиген-активных клетках. Изопринозин моделирует цитотоксичность Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, функцию Т8-супрессоров и Т4-хелперов, а также повышает количество иммуноглобулина G и поверхностных маркеров комплемента. Препарат повышает синтез ИЛ-1 и ИЛ-2, регулирует экспрессию рецепторов ИЛ-2, существенно увеличивает секрецию эндогенного γ -ИФ и уменьшает продукцию ИЛ-4 в организме. Он усиливает действие нейтрофильных гранулоцитов, хемотаксис и фагоцитоз моноцитов и макрофагов. Изопринозин также напрямую угнетает синтез вирусов путем встраивания инозина и оротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки, нарушая присоединение аденовирусной кислоты к вирусной РНК и, таким образом, обладает непосредственно противовирусным действием [45–50].

Одним из показаний к применению препарата являются инфекции, вызванные ВПЧ: остроконечные кондиломы, ПВИ вульвы, вагины и шейки матки (в составе комплексной терапии).

В Европейском руководстве по лечению дерматологических болезней Изопринозин входит в список рекомендованных препаратов для терапии остроконечных кондилом и бородавок. Он также присутствует в Россий-

ском протоколе ведения больных с инфекциями, передаваемыми половым путем [51].

В инструкции по применению указано, что при рецидивирующей ПВИ Изопринозин назначают по 3 г/сут (2 таблетки 3 р./сут) как дополнение к местной терапии или деструктивным методам в течение 14–28 дней, далее с 3-кратным повторением указанного курса с интервалом в 1 мес. В литературе описаны и другие схемы его применения.

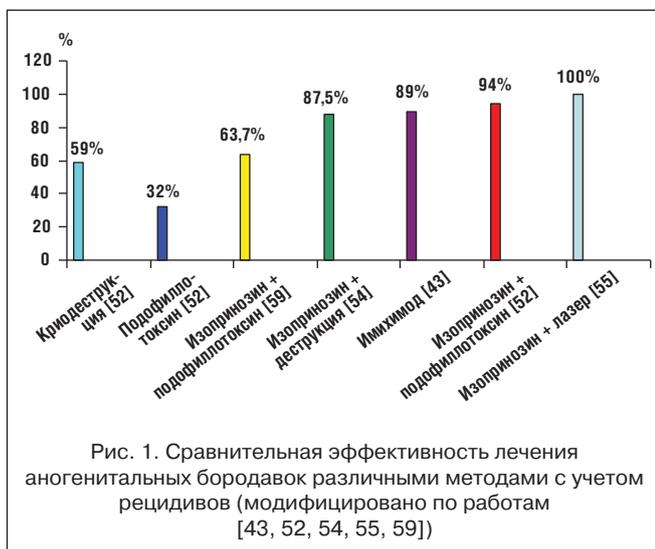
Известно о зарубежном опыте применения инозин пранобекса в качестве терапии, дополняющей деструкцию аногенитальных бородавок [52]. Препарат применяли по 1 г 3 р./сут в течение 28 дней. Количество рецидивов снижалось с 41% после криодеструкции до 6% при использовании комбинации Изопринозина и подофиллотоксина.

Близкие результаты влияния Изопринозина на частоту рецидивов получены в работе Г.Э. Баграмовой и соавт. [53]: 43,4% – при деструкции, 17,4% – при сочетании деструкций с Изопринозином.

Похожие результаты показаны в работах В.Н. Прилепской и соавт. [54]. Добавление к стандартному лечению Изопринозина в дозе 1 г 3 р./сут в течение 5 дней до проведения деструкции повышало эффективность терапии с 65,6 до 87,5% и в 3 раза снижало частоту рецидивов – с 28,1% при деструкции до 9,4% в случае комбинации с Изопринозином. Важно, что контроль за возникновением рецидивов осуществлялся в течение длительного времени – 6 мес. Также отмечалась высокая частота элиминации ВПЧ из очагов поражения – 65,6%.

Назначение Изопринозина позволяет повысить эффективность лазеротерапии цервикальных и вульвовагинальных кондилом до 100% (рис. 1) [55].

Очень важным показателем результативности терапии рецидивирующей ПВИ является исчезновение генома ВПЧ из очагов поражения. При применении Изопринозина этого показателя можно достичь в 98% случаев [56]. Интересно, что степень элиминации вируса зависит от длительности курса терапии. В этом же исследовании показано исчезновение вируса в 66% случаев после одного 10-дневного курса лечения, проведение второго такого курса повышало степень элиминации до 98%. Полученные данные заставили продолжить изучение влияния длительности курса Изопринозина на результаты лечения. В качестве объекта исследования были взяты пациенты с начальными поражениями шейки матки (ASCUS или LSIL), ассоциированными с ВПЧ

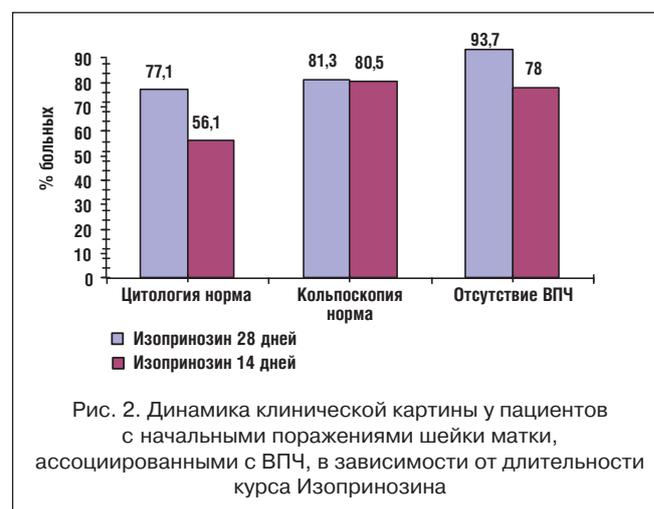
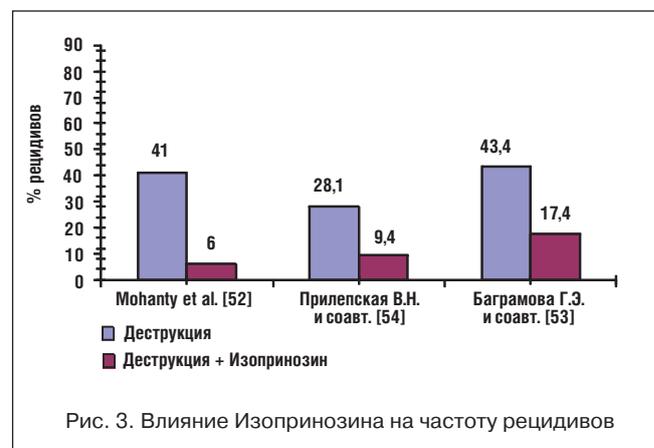


высокого онкогенного риска, при этом сравнивали результаты 14- и 28-дневных курсов применения Изопринозина [57]. Полученные результаты показали преимущество более длительного курса лечения (рис. 2). Среди пациентов, получавших Изопринозин 28 дней, число случаев, требующих дополнительного лечения поражений шейки матки, оказалось в 3 раза меньше, чем среди больных, применявших более короткую схему приема препарата, и в 7 раз меньше, чем в контрольной группе. Авторы сделали вывод о необходимости обращать внимание врачей и пациентов на строгое выполнение рекомендаций и важность проведения полного курса терапии Изопринозином.

Был проведен метаанализ результатов применения Изопринозина [58]. Данные из 15 источников, в которых описаны 2369 случаев применения Изопринозина в качестве монотерапии, 3369 – в комбинации с другими методами, в сравнении с 71 наблюдением плацебо-контроля и 575 наблюдениями за традиционным лечением, свидетельствуют об эффективности вспомогательной иммунотерапии Изопринозином на фоне применения традиционных методов при лечении генитальных поражений, ассоциированных с ВПЧ.

Заключение

Основным показателем эффективности любого метода удаления аногенитальных бородавок является отсутствие рецидивов (рис. 3). В данной работе мы постарались сделать акцент на методиках, позволяющих быстро и эффективно бороться с рецидивирующими проявлениями ПВИ. Для этого рекомендуется комбинированная фармакотерапия с использованием



иммунотропной терапии. Такой подход обеспечивает эффективное лечение клинических проявлений ПВИ, что должно существенно улучшить ее контроль в популяции.

Литература

1. Ван Крог Д., Лейси С. Д., Гросс Д., Баракко Р., Шнайдер А. Европейское руководство по аногенитальным бородавкам // ИППП. 2002. 3. С. 29–37.
2. Александрова Ю.Н., Лышев А.А., Сафронникова Н.Р. и др. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга // Вопр. онкол. 2000. № 46 (2). С. 175–179.
3. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. Томск: НТЛ, 2002. 100 с.
4. Краснов В., Кулова А., Кулова Е. и др. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетической инфекции // Врач. 2007. № 12. С. 68–70.
5. Кубанова А.А., Бакулев А.Л., Глузмин М.И., Евстигнеева Н.П. и др. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации РОДВ. М., 2012. 112 с.
6. Прилепская В.Н., Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции // РМЖ. 2009. № 17 (1). С. 16–19.
7. Boyle P., Leon M.E., Maisonneuve P., Autier P. Cancer Control In Women: Update 2003 // Int J Gynaecol Obstet. 2003 Oct. Vol. 83. Suppl 1. P. 179–202.
8. Clinical Effectiveness Group (British Association for Sexual Health and HIV). United Kingdom National guideline for the management of anogenital warts, 2007.
9. Кацабас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 84–88.
10. Макмиллан А. Лечение сложных случаев аногенитальных бородавок // ИППП. 2000. № 3. С. 28–31.
11. Соловьев А.М., Гомберг М.А. Лечение поражений аногенитальной области, вызванных папилломавирусной инфекцией. Сообщение 1 // Вестник дерматологии и венерологии. 1998. № 2. С. 22–27.
12. Соловьев А.М., Гомберг М.А. Лечение поражений аногенитальной области, вызванных папилломавирусной инфекцией. Сообщение 2 // Вестник дерматологии и венерологии. 1998. № 3. С. 23–27.
13. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В. и др. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. М., 2005. 31 с.
14. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Доорбар Дж., Манжуин И.Б. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2009. № 8 (3). С. 69–79.
15. Cusini M., Salmaso F., Zerboni R. et al. 5% imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy // Int J Std Aids. 2004. Vol. 15. P. 17–20.
16. Viazis M., Vlachogiannakos J., Vasilidis K., Theodoropoulos I., Saveriadis A., Karamanolis D.G. Earlier eradication of intra-anal warts with argon plasma coagulator combined with imiquimod cream compared with argon plasma laser alone: a prospective, randomised trial // Dis Colon Rectum. 2007. Vol. 50. P. 2173–2179.
17. Saiag P., Bauhofer A., Bouscarat F. et al. Imiquimod 5% cream for external genital or perianal warts in human immunodeficiency virus-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy: an open-label, noncomparative study // Br J Dermatol. 2009. Vol. 161. P. 904–909.
18. Lassus J., Harpponen H.P., Niemi K.M. et al. // Sex Transm Dis. 1994. Vol. 21 (6). P. 297–302.
19. Schoenfeld A., Ziv E., Levavi H. et al. // Gynecol & Obstet Invest. 1995. Vol. 40 (1). P. 46–51.
20. Шперлинг Н.В., Венгеровский А.И., Персидская О.А., Шперлинг И.А. Опыт применения индинола при рецидивирующей папилломавирусной инфекции гениталий // Клиническая дерматология и венерология. 2009. № 2. С. 32–36.
21. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Роль вспомогательной иммунотерапии в решении проблем ВПЧ-ассоциированных патологических поражений слизистых оболочек и кожи // Акушерство и гинекология. 2011. № 4. С. 104–111.
22. Yang J., Pu Y., Zeng Z. et al. Interferons for the treatment of genital warts: a systematic review // BMC Infectious Diseases. 2009. Vol. 9. P. 156.
23. Arany I., Rady .P., Tyring S.K. // Am J Med Sci. 1995. Vol. 310 (1). P. 14–18.
24. Corwin Vance J., Bart B.J., Hansen R.L. // Arch Dermatol. 1986. Vol. 122. P. 272–277.
25. Reichman R.C., Oakes D., Bonnew W. et al. // Ann Intern Med. 1988. Vol. 108. P. 675–679.
26. Welander C.E., Homesley H.D., Smiles K.A. et al. // Am J Obstet Gynecol. 1990. Vol. 162 (2). P. 348–354.
27. Chu Dah-Lu. IUVDT World STD/AIDS Congress. 19–23 March 1995. Singapore. P. 133.
28. Bornstein J., Pascal B., Zarfati D. et al. // Int J STD AIDS. 1997. Vol. 8 (10). P. 614–622.
29. Dinsmore W., Jordan J., O'Mahony C. et al. Int J STD AIDS. 1997. Vol. 8 (10). P. 622–629.
30. Corwin Vance J., Davis D. // J Invest Dermatol. 1990. Vol. 6. P. 146–148.
31. Hohenleuter U., Landthaler M., Braun-Falco O. // Hautarzt. 1990. Vol. 41 (10). P. 545–548.
32. Petersen C.S., Bjerring P., Carsen J. et al. // Genitourine Med. 1991. Vol. 76 (2). P. 99–102.
33. Klutke J.J., Bergman A. // Int J Gynaecol Obstet. 1995. Vol. 49 (2). P. 171–174.
34. Gross G. // Int Cohgr Clin Dermatol. 2000, 28-31 May 1996. Vancouver, Canada. Progr & Book Abstr, 1996. P. 118.
35. Baker D., Edwards L., Ferenczy A. et al. // 11th Meet Int Soc STD Res. New Orleans, 27–30 Aug 1995. P. 41.
36. Trofatter K.E. Abstr Satellite Symp 6th Cong of EADV. 14 Sep 1997. Dublin, Ireland.
37. Beutner K.R., Tyring S.K., Trofatter K.F., Jr., Douglas J.M., Jr., Spruance S., Owens M.L. et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts // Antimicrobial Agents & Chemotherapy. 1998. Vol. 42. P. 789–794.
38. Edwards L., Ferenczy A., Eron L. et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts // Arch Dermatol. 1998. Vol. 134. P. 25–30.
39. Fife K.H., Ferenczy A., Douglas J.M., Jr., Brown D.R., Smith M., Owens M.L. et al. Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily, or three times a day // Sex Transm Dis. 2001. Vol. 28. P. 226–231.
40. Arican O., Guneri F., Bilgic K., Karaoglu A. Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: A randomized, double-blind, placebo-controlled study // Journal of Dermatology. 2004. Vol. 31. P. 627–631.
41. Garland S.M., Waddell R., Mindel A., Denham I.M., McCloskey J.C. An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women // Int J STD & AIDS. 2006. Vol. 17. P. 448–452.
42. Schofer H., Van Ophoven A., Henke U., Lenz T., Eul A. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts // European Journal of Dermatology. 2006. Vol. 16. P. 642–648.
43. Рахматулина М.Р., Кубанова А.А., Самцов А.В. и соавт. Клиническая эффективность, безопасность и переносимость крема Кераворт (имихимод) в терапии аногенитальных бородавок // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 1. С. 126–130.
44. Соловьев А.М., Перламутров Ю.Н., Корсунская И.М. Принципы фармакотерапии рецидивирующих инфекций урогенитального тракта // Вестник последипломного медицинского образования. 2013. № 4. С. 17–21.
45. Hersey P., Edwards A. Effect of Isoprinosine on natural killer cell activity of blood mononuclear cells in vitro and in vivo // Int J Immunopharmacol. 1984. Vol. 6. P. 315–320.
46. Hersey P., Bindon C., Bradley M. et al. Effect of Isoprinosine on interleukin 1 and 2 production and on suppressor cell activity in pokeweed mitogen stimulated cultures of B and T cells // Int J Immunopharmacol. 1984. Vol. 6. P. 321–328.
47. Bekesi J., Tsang P., Wallace J. et al. Immunorestorative properties of Isoprinosine in the treatment of patients at high risk of developing ARC or AIDS // J Clin Lab Immunol. 1987. Vol. 24. P. 155–161.
48. Diaz-Mitoma F., Turgonyi E., Kumar A. et al. Clinical improvement in cronic fatigue syndrome is associated with enhanced natural killer cell-mediated cytotoxicity: the results of a pilot study with Isoprinosine // J Chron Fatig Syn. 2003. Vol. 11 (2). P. 1–17.
49. Cillari E., Diell M., Lo Campo P. et al. Protective effect of Isoprinosine in genetically susceptible BALB/c mice infected with Leishmania major // Immunology. 1991. Vol. 74. P. 25–30.
50. Абелевич М.М., Иванова Е.Л., Лукушкина Е.Ф. Этиопатогенетическая терапия инозином пранобексом у детей с осложненным течением аллергических заболеваний // РМЖ. 2008. № 1. С. 60–64.
51. Кисина В.И., Воробьев П.А. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Ньюдиамед, 2011.
52. Mohanty K.C., Scott C.S. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study // Genitourin Med. 1986. № 62. С. 352–355.
53. Баграмова Г.Э., Гуреева М.А., Хлебникова А.Н., Молочков А.В. Иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции // Клиническая дерматология и венерология. 2011. № 6. С. 47–50.
54. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // РМЖ. 2007. № 16 (3). С. 14.
55. Sadoul G., Beuret T. Treatment of cervical and vulvar condyloma with CO2 laser combined with an immunostimulant [in French] // Revue de Franais Gynecologie et Obstetrique. 1984. Vol. 79 (11). P. 681–684.
56. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В., Козаченко В.Л., Никогосян С.О. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки // Гинекология. 2005. № 7. С. 170–173.
57. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных поврежденных эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папиллом человека. (В печати.)
58. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и периаанальной локализации // Гинекология. 2009. № 11 (5). С. 22–33.
59. Jurisin D., Isailovi G., Veljkovi M. et al. Topical use of cytostatics and immunostimulants in the treatment of genital warts / Presented at Dermatotherapeutic Days, September, 1986, Arandjelovac, Yugoslavia.
60. Соловьев А.М., Перламутров Ю.Н., Корсунская И.М. Состояние иммунной системы у больных рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта // Иммунология, аллергология, инфектология. 2013. № 4. С. 49–56.

Статья создана при поддержке ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35 www.teva.ru FIRE-ISOgyn-ART-050615-MEDIA-1639-040616