

ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: клинические и практические аспекты

Н.М. Назарова, д.м.н., В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор, К.И. Гусаков, Е.Г. Сычева

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

РЕЗЮМЕ. Папилломавирусная инфекция у женщин и мужчин вызывает доброкачественные, предраковые и злокачественные заболевания различных отделов половых путей. В статье представлены данные о ВПЧ-ассоциированных заболеваниях у женщин и мужчин. Мужчины могут быть инфицированы ВПЧ и в течение многих лет оставаться носителями. Важным звеном в профилактике рака является обследование половых партнеров женщин с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями аногенитальной области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ, ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, РАК ШЕЙКИ МАТКИ, АНОГЕНИТАЛЬНЫЕ КОНДИЛОМЫ, АКТИВИРОВАННАЯ ГЛИЦИРРИЗИНОВАЯ КИСЛОТА.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Гусаков К.И., Сычева Е.Г. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: клинические и практические аспекты. Медицинский оппонент 2018; 1(4) 22–28.

HPV-Associated Diseases in Women and Men: Clinical and Practical Aspects

N.M. Nazarova, V.N. Prilepskaya, K.I. Gusakov, E.G. Sycheva

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Acad. V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia, Moscow

SUMMARY. Human papillomavirus infection in women and men provokes benign, pre-malignant and malignant diseases of various parts of the genital tract. The article presents data on HPV-associated diseases in women and men. Men can be infected with HPV and remain carriers for many years. An important element in the prevention of cancer is the examination of the intercourse partners of women with HPV-associated diseases of the anogenital area.

KEY WORDS: CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA, HUMAN PAPILLOMA VIRUS, CERVICAL CANCER, ANOGENITAL CONDYLOMA, ACTIVATED GLYCYRRHIZIC ACID.

FOR CITATION: Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Gusakov K.I., Sycheva E.G. HPV-associated diseases in women and men: clinical and practical aspects. Meditsinskiy opponen=Medical opponent 2018; 1(4): 22–28.

Введение



Инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) характерно преимущественно для молодых сексуально активных людей. О значительной распространенности ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) среди женщин и мужчин моложе 30 лет свидетельствуют многочисленные исследования [1–3].

К факторам риска инфицирования ВПЧ относятся ранний возраст начала половой жизни, три и более половых партнера и сопутствующие генитальные инфекции. В настоящее время выделен и описан 201 тип ВПЧ. В соответствии с Международными эпидемиологическими исследованиями выделяют 18 высокоонкогенных типов ВПЧ, связанных с развитием рака генитальной области: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 и 82. Низкоонкогенными типами являются ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 и 81 – вызывают доброкачественные изменения (остроконечные кондиломы) [4, 5].

Высокоонкогенные типы ВПЧ являются причиной 91% случаев рака шейки матки и ануса, 69% – вульвы, 75% – влагалища, 63% – пениса [6, 7]. По результатам исследования, в котором было охвачено 100% населения США (2004–2008 гг.), было выявлено, что за один год регистрируется около 33 300 случаев ВПЧ-ассоциированного рака. Ежегодно 21 300 случаев ВПЧ-ассоциированных раков диагностируется среди женщин и 12 100 – среди мужчин.

Структура ВПЧ-ассоциированных заболеваний у женщин представлена остроконечными и плоскими кондиломами, цервикальными интраэпителиальными неоплазиями разной степени тяжести и раком шейки матки (РШМ).

Остроконечные кондиломы (аногенитальные бородавки) – заболевание, для которого характерно появление экзофитных и эндофитных разрастаний на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки, перианальной области. Выделены такие клинические разновидности аногенитальных бородавок, как: остроконечные кондиломы, бородавки в виде папул, поражения в виде пятен, внутриэпителиальная неоплазия, бовеноидный папулез и болезнь Боуэна, гигантская кондилома Бушке-Левенштейна. На шейке матки чаще встречаются остроконечные и плоские кондиломы.

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) – заболевания, характеризующиеся нарушением созревания и дифференцировки многослойного плоского эпителия. При CIN I клетки с атипией занимают менее трети эпителиального пласта, при CIN II – 2/3, при CIN III – всю толщину эпителиального пласта, в котором уже не дифференцируются слои, однако прорастание в нижележащие ткани отсутствует. Заболевание часто протекает бессимптомно. CIN I в 15% случаев прогрессирует в CIN

II–III, с последующей прогрессией в 30% случаев в CIS. Согласно международной гистологической классификации CIS, опухоли из плоского эпителия и их предшественники: плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак с началом инвазии (микроинвазивный), дисплазия шейки матки и рак in situ; опухоли из железистого эпителия и их предшественники: аденокарцинома, аденокарцинома с началом инвазии, аденокарцинома in situ, дисплазия железистого эпителия.

Диагностика

Для диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в практике используются такие методы исследования, как: цитологический, молекулярно-генетические (генотипирование ВПЧ с определением вирусной нагрузки), расширенная кольпоскопия и вульво-вагиноскопия, биопсия шейки матки (по показаниям), гистологический, а также иммуноцитохимический и иммуногистохимические методы (по показаниям). Цитологический тест позволяет выявить как диспластические поражения разной степени выраженности, так и инвазивный рак.

Учитывая этиологическую роль ВПЧ в развитии дисплазии и рака шейки матки, особое внимание сегодня уделяется классификации Бетесда (2014). Ее значимость заключается в разделении цитологических мазков на три категории: норма (NILM), мазки неопределенного значения (ASCUS), внутриэпителиальные поражения низкой и высокой степеней (LSIL, HSIL).

В настоящее время в России цервикальный скрининг включает взятие цитологического мазка. Согласно приказу Минздрава России от 26.10.2017 № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», обследование проводится в два этапа. Первый этап: скрининг – цитологическое исследование мазка с шейки матки – проводится для женщин в возрасте от 30 до 60 лет 1 раз в 3 года для выявления патологии шейки матки. Второй этап проводится с целью дополнительного обследования и уточнения диагноза и включает в себя консультацию врача –

К факторам риска инфицирования ВПЧ относятся ранний возраст начала половой жизни, три и более половых партнера и сопутствующие генитальные инфекции.



акушера-гинеколога для женщин с аномальными результатами цитологического мазка.

Скрининг РШМ проводится с 21 года, согласно рекомендациям Американского общества рака (ACS), Американского общества клинической онкологии (ASCP). Женщинам в возрасте от 21 до 29 лет цитологическое исследование должно проводиться 1 раз в 3 года. Женщинам от 30 до 65 лет рекомендовано проведение комбинированного теста (co-test), который включает в себя ВПЧ-тестирование 1 раз в 5 лет и цитологический мазок каждые 3 года. Доказано, что при применении co-test по сравнению с цитологическим исследованием риск заболеваемости РШМ снижается [8]. Цервикальный скрининг следует проводить женщинам до 65 лет при условии, что в течение последних 10 лет результат цитологического исследования соответствовал норме и предыдущий скрининг был проведен не более 5 лет назад. Женщинам с гистологическим диагнозом CINII, CINIII или CIS в анамнезе проводится ежегодный комбинированный тест в течение последующих 20 лет с момента лечения [8].

Тактика ведения и лечение

Выбор тактики ведения пациенток с цитологическими заключениями «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести» (HSIL) определен приказом Министерства здравоохранения РФ от 07.11.2012 г. №599н. Таким пациенткам проводится ВПЧ-тестирование, расширенная кольпоскопия с последующим выполнением прицельной биопсии шейки матки и кюретажем цервикального канала (по показаниям). В случае гистологического подтверждения CINII/CINIII пациентке проводится конусовидное иссечение патологически измененных тканей шейки.

Остроконечные кондиломы (аногенитальные бородавки) – заболевание, для которого характерно появление экзофитных и эндофитных разрастаний на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки, перианальной области.

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) – заболевания, характеризующиеся нарушением созревания и дифференцировки многослойного плоского эпителия.

Гистологическое заключение помимо верификации основного диагноза CINII-CINIII должно включать в себя информацию о состоянии краев гистологического материала. Наличие CIN в краях удаленного образца свидетельствует о высоком риске рецидива.

Наиболее часто встречающимся клиническим проявлением папилломавирусной инфекции (ПВИ) у женщин и мужчин молодого возраста являются аногенитальные бородавки (остроконечные и плоские кондиломы). Наибольшей способностью к озлокачествлению обладают плоские (интраэпителиально растущие) кондиломы шейки матки.

Целью лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний является удаление экзофитных кондилом области наружных половых органов, влагалища, шейки матки и атипически измененного эпителия шейки матки (CIN II–III).

Принцип лечения заключается в комплексном подходе, включающем использование различных методов деструкции неопластических образований (петлевая электроэксцизия (ЛЕЭП), радиоволновая, аргоноплазменная и CO₂-лазерная абляция). Эксцизия предпочтительнее, поскольку при этом возможно гистологическое исследование материала [8].

В настоящее время ведется поиск лекарственных средств, активизирующих иммунную систему и способствующих элиминации ВПЧ. По мнению ряда исследователей, локальная деструкция очагов поражения не позволяет добиться полного излечения, поскольку направлена на удаление только видимых повреждений, в то время как ВПЧ может персистировать в базальном слое и в последующем вызвать рецидив заболевания.

Одно из современных противовирусных средств для местного применения, в том числе в качестве профилактики рецидивов аногенитальных кондилом, – спрей «Эпиген Интим». В состав этого препарата входит активированная глицирризиновая кислота – вещество, которое получается путем экстракции из растительного сырья (корня солодки) и оказывает комплексное противовирусное, иммуностимулирующее, противовоспалительное, противозудное и регенерирующее действие.

Механизм действия активированной глицирризиновой кислоты связан с ее способностью индуцировать синтез собственных (эндогенных) интерферонов. При применении спрея «Эпиген Интим» отмечается уменьшение уровня иммуноглобулина G и повышение уровня иммуноглобулинов M и A. Прямое противовирусное действие активированной глицирризиновой кислоты обусловлено нарушением репликации вирусов на ранних стадиях, а также выходом вириона из капсида, что препятствует проникновению вируса в клетки и останавливает распространение инфекции.

Спрей «Эпиген Интим» стимулирует клеточные и гуморальные факторы иммунитета, оказывает выраженное противовоспалительное действие. Активный компонент препарата замедляет высвобождение кининов и синтез провоспалительных цитокинов в очаге воспаления, способствует быстрому восстановлению слизистой оболочки. Системная абсорбция активированной глицирризиновой кислоты незначительна. После местного применения в плазме крови активный компонент определяется в следовых количествах.

Проведенные за последние годы исследования показали эффективность использования активированной глицирризиновой кислоты при ПВИ и ассоциированных с ней заболеваний у женщин.

Исследования

Так, применение препарата активированной глицирризиновой кислоты изучено в одноцентровом слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовали 100 женщин репродуктивного возраста с генитальной вирусной инфекцией. Женщины были распределены по группам: 1-я группа (n = 30) с ПВИ, 2-я группа (n = 30) с типичной формой генитального герпеса, 3-я группа (n = 30) с ЦМВ,

Наибольшей способностью к озлокачанию обладают плоские (интраэпителиально растущие) кондиломы шейки матки. Целью лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний является удаление экзофитных кондилом области наружных половых органов, влагалища, шейки матки и атипически измененного эпителия шейки матки.

Принцип лечения заключается в комплексном подходе, включающем использование различных методов деструкции неопластических образований (петлевая электроэксцизия (LEEP), радиоволновая, аргонотомическая и СО₂-лазерная абляция). Эксцизия предпочтительнее, поскольку при этом возможно гистологическое исследование материала.

группа контроля (n = 10). В каждой группе монотерапия спреем «Эпиген Интим» (n = 20) или плацебо (n = 10). По сравнению с плацебо на фоне применения спрея «Эпиген Интим» отмечалось быстрое купирование симптомов ПВИ. Отмечено значительное уменьшение экзофитных образований в размере и общей площади поражения [9].

При анализе действия препарата активированной глицирризиновой кислоты на уровень тканевых MMP после лечения выявлено достоверное снижение уровня протеолитических ферментов до контрольных значений: в 1-й группе уровень MMP-1 снизился в 2,25 раза по сравнению с ее исходными значениями, во 2-й группе – в 1,9 раза, в 3-й группе уровень снизился незначительно. Терапия спреем «Эпиген Интим» привела к повышению протективных свойств слизистой оболочки за счет повышения до контрольных значений уровня тканевых ингибиторов металлопротеиназ: в 1-й группе уровень TIMP-1 повысился в 1,6 раза по сравнению с исходными значениями, во 2-й группе – на 20%, в 3-й группе повышение маркера было статистически незначимым. При применении плацебо во всех группах отмечено дальнейшее прогрессирование нарушений в системе MMP-1/TIMP-1: отмечалось повышение уровня MMP и снижение содержания TIMP [9].

При применении препарата активированной глицирризиновой кислоты после физиохирургического лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с ПВИ, у 2/3 пациенток отмечена полная эпителизация через 4–5 недель. Отторжение струпа в 1-й группе происходило на 5–7-е сутки у 70% женщин, во 2-й группе – только у 27%. Аллергических реакций или побочных эффектов, связанных с применением препарата активированной глицирризиновой кислоты, не было отмечено [10].

В проведенном исследовании С.В. Ключаревой и соавт. [11] изучена оценка эффективности монотерапии и комбинированного лечения острококочных кондилом у 152 женщин репродуктивного возраста. 1-я группа (n = 52) – лазеротерапия, 2-я группа (n = 46) – лазеротерапия + системная иммунокоррекция, 3-я группа (n = 54) – лазеротерапия + системная иммунокоррекция + местно спрей «Эпиген Интим».

Комбинированное лечение с местной иммунотерапией снижает риск возникновения клинически определяемого рецидива заболевания. Так, в течение 12 месяцев после лечения частота рецидивов в 1-й группе составила 34,6%, во 2-й группе – 21,7%, в 3-й группе – 11,1% [11].

Сравнительное исследование с участием 56 женщин с персистенцией ВПЧ-инфекции (1-я группа (n = 25), применяющая препарат активированной глицирризиновой кислоты, 2-я группа (n = 31) контроля) показало, что на фоне лечения препаратом активированной глицирризиновой кислоты в течение 3 месяцев количество больных с персистенцией ВПЧ-инфекции, предъявлявших жалобы на периодические зуд, жжение и/или обильные выделения из влагалища, уменьшилось почти в 2 раза (с 28 до 16,7%), и по истечении 6 месяцев подобные жалобы сохранились только у 2 человек (10%). В контрольной группе количество человек с жалобами в течение года достоверно не изменилось (*p < 0,05). Согласно результатам цитологической картины, в динамике наблюдения в группе, получавшей лечение, улучшение отмечено у 29% по сравнению с исходными данными, что достоверно чаще, чем в контрольной группе (3,2%) [12].

Папилломавирусная инфекция у мужчин

По аналогии с женщинами, большинство мужчин, которые инфицированы ВПЧ (независимо от типа), не имеют клинических симптомов заболеваний, связанных с инфекцией. У мужчин ПВИ в большинстве случаев проходит транзитивно, и ВПЧ может

Проведенные за последние годы исследования показали эффективность использования активированной глицирризиновой кислоты при ПВИ и ассоциированных с ней заболеваний у женщин.

Механизм действия активированной глицирризиновой кислоты связан с ее способностью индуцировать синтез собственных (эндогенных) интерферонов. При применении спрея «Эпиген Интим» отмечается уменьшение уровня иммуноглобулина G и повышение уровня иммуноглобулинов M и A.

не выявляться через 1–2 года, не вызывая проблем со здоровьем.

Низкоонкогенные типы ВПЧ у мужчин могут также являться причиной аногенитальных кондилом. Высокоонкогенные типы ВПЧ могут вызывать рак полового члена, анальный рак, рак горла (Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) [13]. Согласно результатам статистических исследований, около 1% сексуально активных мужчин в США больны аногенитальными бородавками. По данным CDC (2015), ежегодно в США среди мужчин выявляются новые случаи ВПЧ-ассоциированного рака: полового члена – у 800, анальный рак – у 1100, рак горла – у 5700. Высокий риск развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний имеют мужчины, имеющие контакты с мужчинами (частота анального рака в 17 раз выше, по сравнению с мужчинами, имеющими контакты только с женщинами). Мужчины, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), с большей вероятностью заболевают анальным раком и распространенными формами аногенитальных кондилом, трудно поддающимися лечению.

У большинства мужчин, инфицированных ВПЧ, отсутствуют симптомы. При этом у меньшей части инфицированных вирусом мужчин развиваются такие ВПЧ-ассоциированные заболевания, как: аногенитальные бородавки, анальный рак, рак полового члена, рак горла и др.

При аногенитальных бородавках у мужчин клиническая картина характеризуется наличием образований на пенисе, яичках, области паха, бедер, анальной области, которые могут появиться через несколько недель или месяцев после сексуального контакта с инфицированным человеком.

К симптомам анального рака относятся: анальное кровотечение, боль, зуд, увеличение лимфатических узлов в анальной или паховой областях, изменения в функционировании кишечника или формы стула.

Первыми признаками рака полового члена являются изменение цвета, утолщение кожи, а поздние – эрозия или язва в области полового члена. Чаще язвы безболезненны, однако в некоторых случаях могут быть не только болезненными, но и кровоточить.

Симптомы рака горла: непроходящая боль в горле или ухе; постоянный кашель; боль или нарушение глотания, дыхания; потеря веса; охриплость голоса или его другие изменения длительностью более 2 недель.

ВПЧ передается половым путем, чаще всего во время вагинального или анального полового контакта. Как правило, инфицирование не вызывает никаких симптомов, большинство инфицированных мужчин могут передавать его своим половым партнерам. Мужчины могут быть инфицированы ВПЧ и оставаться носителями в течение как нескольких месяцев, так и многих лет.

При скрининге анального рака у мужчин используется анальный Пап-тест. Для выявления генитальных бородавок у мужчин утвержденных тестов не существует. В большинстве случаев генитальные бородавки (остроконечные кондиломы) видны невооруженным глазом, а для выявления плоских бородавок используется тест с раствором уксусной кислоты. Также не существует сегодня скрининговых тестов для выявления рака полового члена, поэтому актуален поиск теста для определения «ВПЧ-статуса» мужчин.

Как мужчинам, так и женщинам медикаментозное лечение ВПЧ-носительства не рекомендуется. Проводится только лечение заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. Аногенитальные бородавки можно удалить хирургическим путем или с помощью крио-, лазеро-, радиоволновой или медикаментозной терапии. Поскольку они часто рецидивируют в течение нескольких месяцев после лечения, возможна повторная процедура их удаления.

Профилактика ПВИ

В настоящее время имеется безопасная и эффективная вакцина от ВПЧ (гардасил), предотвращающая инфицирование четырьмя типами ВПЧ, два из которых вызывают остроконечные кондиломы, а два являются причиной некоторых видов рака. В России зарегистрирован и применяется с 2007 года гардасил – четырехвалентная вакцина против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов. Согласно инструкции, вакцина защищает от рака шейки матки, рака вульвы, рака влагалища, анального рака, аногенитальных кондилом, цервикальной, анальной, вульварной и вагинальной интраэпителиальных неоплазий и аденокарциномы in situ. Рекомендована девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет, а также мальчикам и мужчинам в возрасте от 9 до 26 лет. Вакцинация предотвращает инфицирование при первом половом контакте, вследствие этого наибольшая

ВПЧ передается половым путем, чаще всего во время вагинального или анального половых контактов. Как правило, инфицирование не вызывает никаких симптомов, большинство инфицированных мужчин могут передавать его своим половым партнерам.



ее эффективность наблюдается при вакцинации еще до начала половой жизни [14]. Презервативы при правильном применении могут снизить вероятность инфицирования ВПЧ и риск развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний, однако не могут полностью защитить, так как вирус может находиться и в других областях, не защищенных презервативом.

Заключение

ПВИ у женщин и мужчин вызывает доброкачественные, предраковые и злокачественные заболевания различных отделов половых путей. Следовательно, обследование половых партнеров женщин с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями аногенитальной области является важным звеном в профилактике рака.

Проведенные за последние годы исследования показывают эффективность использования активированной глицирризиновой кислоты (спрея «Эпиген Интим») при ПВИ и ассоциированных с ней заболеваниях у женщин. Следовательно, ее использование у мужчин (половых партнеров) в комплексной терапии кондилом может способствовать значительному снижению рецидива заболевания и риска передачи ВПЧ.

Как мужчинам, так и женщинам медикаментозное лечение ВПЧ-носительства не рекомендуется. Проводится только лечение заболеваний, ассоциированных с ВПЧ.



Литература/References

1. <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics>
2. <http://www.cancer.org/cancer/analcancer/detailedguide/anal-cancer-what-is-key-statistics>
3. Cancer Statistics. Surveillance Epidemiology and End Results, National Cancer Institute. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>. Retrieved October 22, 2013
4. Munoz N. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (6): 518–27. DOI: 10.1056/NEJMoa021641. PMID: 12571259.
5. De Sanjose S. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet. Oncol.* 2010; 11 (11) 1048–56. DOI: 10.1016/S1470–2045(10)70230–8. PMID: 20952254.
6. Schiffman M., Wentzensen N. From Human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116 (1): 177–85.
7. De Sanjose S., Quint W.G., Alemany L. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet. Oncol.* 2010; 11: 1048.
8. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W., Killackey M., Kulasingam S.L., Cain J. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012; 137: 516–42.
9. Влияние эпигена на систему матричных металлопротеиназ при вирусных инфекциях половых органов. А.В. Шуршаллина, Л.В. Кречетова, М.М. Зиганшина. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2009, 2: 21–24. [Effect of epigenes on the system of matrix metalloproteinases in viral infections of the genital organs. Eds. A.V. Shurshalina, L.V. Krechetova, M.M. Ziganshina. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist* 2009, 2: 21–24. (In Russ.)].
10. Повышение эффективности лечения заболеваний шейки матки: изучение опыта применения глицирризиновой кислоты. Многоцентровое ретроспективное исследование. С.И. Роговская, А.В. Шаргородская, Т.Н. Бенева. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2011, 5: 98–101. [Improving the effectiveness of treatment of diseases of the cervix uteri: a study of experience with the use of glycyrrhizic acid. Multicenter retrospective study. Eds. S.I. Rogovskaya, A.V. Sharogorodskaya, T.N. Beneva. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist* 2011, 5: 98–101. (In Russ.)].
11. Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления. С.В. Ключарева, Л.В. Лялина, С.И. Данилов, Е.В. Каткявичене. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2007, 4: 66–70. [Modern methods of diagnosis and treatment of human papillomas in order to prevent their malignancy. S.V. Klyuchareva, L.V. Lyalina, S.I. Danilov, E.V. Katkyavichene. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases* 2007, 4: 66–70. (In Russ.)].
12. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции у молодых женщин. А.В. Шаргородская. ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, 2013. [Clinical and epidemiological features of human papillomavirus infection in young women. A.V. Sharogorodskaya. GBOU VPO First MGU named after I.M. Sechenov Ministry of Health of Russia, 2013. (In Russ.)].
13. HPV and Men – Fact Sheet Centers for Disease Control and Prevention (CDC), February 4, 2015.
14. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., ред. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012. [Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., ed. Prevention of cervical cancer: A guide for doctors. 3rd ed. M.: MEDpress-inform, 2012. (In Russ.)].

Вклад авторов. Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, К.И. Гусаков, Е.Г. Сычева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. N.M. Nazarova, V.N. Prilepskaya, K.I. Gusakov, E.G. Sycheva: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 30.10.18. **Принята к публикации:** 26.11.18
Article received: 30.10.18. **Accepted for publication:** 26.11.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: info@oparina4.ru

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: info@oparina4.ru

Гусаков Кирилл Ильич, аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: info@oparina4.ru

Сычева Елена Геннадьевна, врач, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: info@oparina4.ru

AUTHOR INFORMATION:

Nazarova Niso Mirzoevna, PhD, Leading Researcher of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Acad. V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. Address: 117997, Russia, Moscow, st. Academician Oparin, 4. E-mail: info@oparina4.ru

Prilepskaya Vera Nikolaevna, PhD, professor, Deputy Director of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Acad. V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. Address: 117997, Russia, Moscow, st. Academician Oparin, 4. E-mail: info@oparina4.ru

Gusakov Kirill Ilyich, a graduate student of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Acad. V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. Address: 117997, Russia, Moscow, st. Academician Oparin, 4. E-mail: info@oparina4.ru

Sycheva Elena Gennadievna, doctor of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Acad. V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. Address: 117997, Russia, Moscow, st. Academician Oparin, 4. E-mail: info@oparina4.ru

Пока другие лечат,
мы им помогаем*

Эпиген
Интим



СПРЕЙ для наружного и местного применения 0,1%

Действующее вещество – глицирризиновая кислота **активированная**

Форма выпуска: флаконы 60 мл и 15 мл



СПРЕЙ Эпиген Интим – местный иммуностимулирующий препарат с тройным противовирусным действием



Действующее вещество
обладает дополнительными
противовоспалительными и
регенерирующими эффектами



Разрешен к применению
во время беременности
и лактации



Укомплектован **специальной**
вагинальной насадкой для
равномерного орошения
влагалища и шейки матки

Произведено по заказу «Хемигруп Франс С.А.», Франция для ООО «Инвар», Россия

www.epigen.ru

* В составе комплексной терапии

www.invar.ru