

Современные подходы к терапии вирусных инфекций в гинекологии

Л.В.Посисеева[✉]

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Ухудшение репродуктивного здоровья женщин в последние годы во всем мире связано с неуклонным ростом вирусных генитальных инфекций, прежде всего герпетической и папилломавирусной, приводящих к тяжелым поражениям гениталий, осложнениям беременности и перинатальной патологии. Лечение вирусной инфекции является сложной задачей, что обусловлено повреждением иммунной системы у больных. Обзор данных литературы свидетельствует о целесообразности использования противовирусных средств, интерферонов и иммуномодуляторов для снижения или предотвращения вероятности появления резистентных мутантов вирусов герпеса и папилломы человека и повышения эффективности терапии.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, вирусы герпеса и папилломы человека, иммунотерапия.

[✉]lvpisiseeva@mail.ru

Для цитирования: Посисеева Л.В. Современные подходы к терапии вирусных инфекций в гинекологии. Гинекология. 2015; 17 (2): 27–31.

Current approaches to the treatment of viral infections in gynecology

L.V. Posiseeva[✉]

People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6

The deterioration of women's reproductive health in recent years all over the world is due to the steady growth of the virus of genital infections and above all – herpes and human papillomavirus, leading to severe genital lesions, complications of pregnancy and perinatal pathology. The treatment of viral infection is a challenge, due to the damage to the immune system in patients. Review of the literature demonstrates the feasibility of using antiviral drugs, interferons and immune modulators to reduce or prevent the likelihood of emergence of resistant mutants of herpes viruses and human papillomavirus and increase the effectiveness of therapy.

Key words: reproductive health, herpes viruses and human papillomavirus immunotherapy.

[✉]lvpisiseeva@mail.ru

For citation: Posiseeva L.V. Current approaches to the treatment of viral infections in gynecology. Gynecology. 2015; 17 (2): 27–31.

Ухудшение репродуктивного здоровья женщин в последние годы во всем мире связано с неуклонным ростом инфекций, передаваемых половым путем, особенно в возрастной группе до 35 лет. Среди значимых генитальных инфекций герпетическая и папилломавирусная являются наиболее распространенными, приводящими к тяжелым нарушениям женского здоровья, осложнениям беременности и перинатальной патологии.

Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса (ВПГ), характеризуется повсеместным распространением, 90% инфицированием человеческой популяции, пожизненной персистенцией ВПГ в организме, значительным полиморфизмом клинических проявлений, рецидивирующим характером и прогрессирующим течением, торпидностью к существующим методам терапии. Герпес-вирусы вызывают до 30% спонтанных аборт на ранних сроках беременности и свыше 50% поздних выкидышей, занимают 2-е место после вируса краснухи по тератогенности (Н.И.Кудашов и соавт., 2011) [16]. Именно будущая мать – основной источник инфекции у плода и новорожденного (L.Brown и соавт., 2005, Н.И.Кудашов, И.В.Орловская, 2006) [15, 29]. Большую роль играет генитальный герпес (ГГ) в распространении ВИЧ-инфекции среди групп высокого риска инфекций, передаваемых половым путем (H.Saidi, S.Kariga и соавт., 2007) [33], развитии диспластических процессов и рака шейки матки (РШМ) у женщин (В.А.Исакова, В.Г.Чайцев, 2000) [11].

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) гениталий считается самой распространенной из всех инфекций, передаваемых половым путем, с высокой контагиозностью и онкогенным потенциалом возбудителя инфекции – вируса папилломы человека – ВПЧ (В.А.Исаков, Д.К.Ермоленко, Ф.Р.Кутуева и соавт., 2007) [12]. ПВИ является основным этиологическим фактором папиллом, цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН), РШМ. Кроме того, ВПЧ передается от матери к плоду, вызывая у него папилломатоз гортани, поражает трофобласт, приводит к спонтанному абортам. Эта инфекция нередко сочетается с другими: бактериальным вагинозом, вирусом герпеса, хламидиозом, кандидозом, гонореей (Гинекология, 2007; С.И.Роговская, 2014) [5, 28]. Носительство ВПЧ – не пожизненное. У 70%

молодых ВПЧ-инфицированных женщин ДНК ВПЧ перестают обнаруживать на протяжении первых 24 мес наблюдения, в более старшем возрасте вирус персистирует более продолжительное время (Гинекология, 2007) [5].

Терапия вирусной инфекции является сложной задачей, что обусловлено нарушением иммунной системы (предшествующим и/или обусловленным действием вируса) у таких больных. При генитальной герпетической инфекции независимо от уровня поражения репродуктивной системы показаны проведение как базисной (противовирусной) терапии, так и лечение сопутствующих заболеваний. К базисным видам лечения относятся: блокада репродукции ВПГ в режиме эпизодической или супрессивной терапии, проведение стимуляции неспецифической резистентности организма в зависимости от показателей иммунного и интерферонового статуса больных, местное применение специфических мазей (О.И.Михайлова, Т.Э.Карапетян, 2014) [18]. Основным методом терапии ВПГ становится использование высокоспецифических противовирусных препаратов – ациклических нуклеозидов, которые блокируют репликацию ВПГ-1 и ВПГ-2, в том числе ацикловир и препараты II поколения – валацикловир (Валтрекс) и фамцикловир (Фамвир). Системную этиотропную терапию ациклическими нуклеозидами рекомендуется начинать как можно раньше, непосредственно после появления первых симптомов заболевания (В.Н.Прилепская, С.И.Роговская, 2008; P.Meulan, 2011; А.А.Хрянин, 2014) [22, 26, 32]. Между тем клинический опыт показывает, что при быстром и эффективном купировании острых проявлений ГГ эти препараты не предотвращают повторного рецидивирования хронического ГГ, а в ряде случаев даже не снижают частоту рецидивов. Учитывая, что при герпесе, как и при других хронических заболеваниях с длительным персистированием вируса, развивается вторичная недостаточность разных звеньев иммунной системы, для повышения эффективности проводимого лечения в схемы терапии необходимо включать иммуномодулирующие препараты (В.А.Исаков, Д.В.Исаков, 2014) [10].

Принципы комплексного лечения клинических форм ВПЧ-инфекции заключаются в деструкции экзофитных кондилом и атипически измененного эпителия, коррекции

иммунного гомеостаза, терапии сопутствующих генитальных инфекций и дисбиоза влагалища (Гинекология, 2007) [5]. Высокая частота рецидивов папилломавирусных поражений шейки матки после проведенного стандартного лечения связана с нарушениями системы местного иммунитета. Современная тактика ведения пациенток с ЦИН I и ЦИН II предполагает проведение противовоспалительного лечения и иммунотерапии. Циркуляционная биопсия с помощью радиохирургического метода производится при персистенции ВПЧ-онкогенных типов и наличии атипичной кольпоскопической картины. Лицам с ЦИН II–III, а также при раке нулевой стадии первоначально проводят иммуномодуляционную терапию с санацией влагалища, затем – конизацию шейки матки или ампутацию влагалищной части шейки матки с последующим курсом иммунотерапии для профилактики рецидива заболевания (С.А.Левков, 2011) [17].

Таким образом, использование иммуномодуляторов в комплексной терапии вирус-ассоциированных заболеваний гениталий является обоснованным. Иммуномодуляторы – это препараты, в терапевтических дозах восстанавливающие функции иммунной системы (их эффект зависит от исходного состояния иммунитета больного: они понижают повышенные и увеличивают пониженные его показатели). Среди иммуномодуляторов выделяют иммуностимуляторы – препараты, преимущественно усиливающие иммунитет, доводя пониженные показатели до нормальных значений, и иммунодепрессанты – подавляющие иммунный ответ. К лекарственным средствам, обладающим выраженными иммуномодулирующими свойствами, относятся интерфероны (ИФН) и их индукторы (Р.М.Хайтов, 2011) [25].

Известно, что ИФН – естественные факторы иммунологической защиты, вырабатываются самим организмом при его контакте с вирусами, бактериями, грибами и другими патогенами. Доказано, что система ИФН играет одну из центральных ролей в иммунорегуляции, включает механизмы врожденного и адаптивного иммунного ответа, является 1-й линией защиты от вирусных и других внутриклеточных инфекций, участвует в поддержании гомеостаза организма (Ф.И.Ершов, О.И.Киселев, 2005) [7]. Вирусная этиология заболеваний гениталий определяет сходство механизмов их развития, связанных с нарушением иммунного ответа прежде всего ИФН-защиты. Именно поэтому в настоящее время для терапии вирусных инфекций во всем мире используют препараты ИФН: природные и генно-инженерные, способные оказывать универсальное противовирусное действие. При использовании рекомбинантных цитокинов как лекарственных препаратов они воспроизводят биологические эффекты эндогенных цитокинов, поэтому становятся средствами патогенетической терапии иммунозаместительного типа действия (G.Leo и соавт., 2008; R.David и соавт., 2012) [31]. За счет активации всей цитокиновой сети эти лекарственные препараты способствуют также общей стимуляции иммунитета (В.К.Козлов, 2010) [14].

Наиболее известные препараты ИФН, используемые в настоящее время в медицинской практике, являются продуктами генов ИФН- α 2, ИФН- β и ИФН- γ (А.Н.Наровлянский и соавт., 2013) [19]. Для повышения эффективности препаратов ИФН комбинируют с витаминами Е и С (Виферон), иммуноглобулинами (Кипферон), ацикловиром и лидокаином (Герпферон), метронидазолом и флуконазолом (Вагиферон), таурином и бензокаином (Генферон) и пр. ИФН заняли прочную нишу в лечении женщин с ГТ и ВПЧ (С.И.Роговская, 2003, А.Н.Васильев, 2009) [21, 24]. В комплексной терапии вирусных инфекций, в том числе бактериально-вирусных, препараты ИФН используются уже не одно десятилетие и зарекомендовали себя как лекарственные средства, существенно повышающие эффективность стандартного лечения. Разработки последних лет позволяют использовать их у широкого круга больных, даже у беременных женщин, начиная с 14-й недели. На сегодняшний день доказано, что ИФН не проникает через плаценту и не может оказывать негативного воздействия на иммунитет развивающегося плода (П.В.Буданов, 2013) [3]. Накоплен доста-

точный опыт использования ИФН в детской гинекологической практике: комбинированная терапия девочек-подростков с аногенитальными кондиломами, включающая препарат Виферон в виде суппозиториев ректально и геля наружно, приводила к исчезновению образований у 40%, а в сочетании с деструктивными методами – у 93,3% больных (Н.В.Зароченцева и соавт., 2013) [8]. Использование ИФН (Виферон) эффективно у больных в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза вирусно-бактериальной этиологии в связи с повышением активности местного иммунитета, а также восстановлением микрофлоры слизистой вагинального отдела (А.З.Хашукоева и соавт., 2007) [4]. Применение ИФН (Кипферон) в сочетании с индол-3-карбинолом при простой типичной гиперплазии эндометрия на фоне хронического эндометрита способствовало нормализации соотношения экспрессии в эндометрии рецепторов половых стероидных гормонов, правильной трансформации и повышению чувствительности к гормонотерапии (И.П.Таюкина, 2010). Клинические исследования показали высокую клиническую (97%) и микробиологическую (87%) эффективность монотерапии препаратом ИФН- α 2 β в сочетании с метронидазолом и флуконазолом (Вагиферон) в виде свечей при бактериально-вирусном вагините у небеременных женщин (Л.В.Посисеева и соавт., 2013) [20]. Этот же препарат использовался в комплексной терапии у женщин с привычным невынашиванием беременности в периоде прегравидарной подготовки, при этом элиминация инфекционного агента у пациенток с бактериально-вирусной микстинфекцией по окончании лечения происходила почти у всех пациенток (Е.Л.Бойко и соавт., 2012) [2].

Перспективной является комбинация ИФН с ацикловиром и лидокаином (Герпферон). Препарат обладает противовирусным, противовоспалительным, иммуномодулирующим и обезболивающим действием, используется в качестве противогерпетического средства при первичных и рецидивирующих герпетических поражениях кожи и слизистых оболочек, ГТ и опоясывающем герпесе (В.Б.Кузин и соавт., 2005) [9].

Однако иммунотерапия только ИФН, даже в составе комплексного лечения, часто бывает неэффективной. Возникает необходимость применения иммуномодулирующих средств, направленных на стимуляцию того или иного звена иммунной системы. По данным Н.В.Шперлинг (2009 г.) [27], тактика иммунотерапии ПВИ и герпес-вирусной инфекции гениталий у небеременных женщин должна быть связана с выраженностью клинико-иммунологических нарушений: при сравнительно легких вариантах течения (бессимптомное вирусоносительство ВПЧ, стихающее течение ГТ) эффективно раздельное использование препаратов ИФН и индукторов ИФН, при более тяжелых формах ПВИ (первый клинический эпизод, рецидивирующий кондиломатоз) и герпес-вирусной инфекции (монотонное и ритмичное течение ГТ) необходима комбинированная терапия препаратом ИФН и индуктором ИФН. Противовирусные химиопрепараты также применяют в сочетании с иммунобиологическими средствами: препаратами ИФН или его индукторами, иммуномодуляторами, например, Гроприносином (инозин пранобекс), системной энзимотерапией, про- или пребиотиками. Следует отметить, что возможно совместное использование ацикловира и инозин пранобекса с хорошим клиническим и иммунологическим эффектом (В.А.Исаков, Д.В.Исаков, 2014) [10].

Среди многочисленных иммуномодулирующих средств, представленных на рынке Российской Федерации, заслуживает внимания иммуностимулятор – лекарственный аналог инозина – Гроприносин® (инозин пранобекс), метаболит натуральных пуринов. Инозин пранобекс стимулирует биохимические процессы в макрофагах, увеличивает продукцию интерлейкинов, повышает синтез антител, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных клеток-киллеров, стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток, подавляет репликацию ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Пре-

парат хорошо переносится, так как имеет низкую токсичность (из аннотации к препарату). При своевременном использовании инозин пранобекс снижает длительность и тяжесть заболевания. Результаты применения инозин пранобекса при патологиях шейки матки, влагалища и вульвы, ассоциированные с ВПЧ-инфекцией, показали эффективность комбинированного режима применения инозин пранобекса у 87,5% пациенток, а монодеструкции очагов плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (LSIL – Low-grade squamous intraepithelial lesions) – у 65,6% с частотой рецидивов – 9,4 и 28,1% соответственно. Эффективность элиминации частиц ВПЧ-инфекции после комбинированной терапии составила 65,6%, а после монодеструкции очагов LSIL – 46,9%. Клинически выраженный эффект улучшения самочувствия пациенток с прекращением патологических выделений (белей) обнаружен после монотерапии с инозин пранобексом в 72,4% случаев, а элиминация вирионов ВПЧ-инфекции – в 65,5% наблюдений (В.Н.Прилепская, С.И.Роговская, 2008) [22]. Определена также целесообразность применения инозин пранобекса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях с минимальным повреждением эпителия шейки матки и ПВИ. Группе пациенток с цитоплазматическим поражением ВПЧ и положительным ВПЧ-тестом (34 человека) назначали 3 курса инозин пранобекса по схеме: 2 таблетки 3 раза в сутки 10 дней с перерывом 8 дней с последующим определением ВПЧ и вирусной нагрузки через 6 мес, при этом элиминация ВПЧ была отмечена в 76,4% наблюдений. Сделано заключение, что противовирусное лечение снижает вероятность персистенции ВПЧ и возникновения рецидива заболевания – ПВИ (В.Н.Прилепская, Э.Р.Довлетханова, 2013) [23]. С.А.Леваков (2011 г.) [17] приводит схемы использования терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний: при остроконечных кондиломах назначают 2 таблетки Гропринозина 3 раза в сутки по 5–10 дней в месяц тремя курсами; при дисплазии шейки матки (ЦИН I и ЦИН II) – 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 10 дней тремя курсами; при субклинической форме ВПЧ – 2 таблетки 3 раза в сутки – от 10 до 21 дня одним курсом. В обзоре литературы М.Ю.Елисеевой, О.А.Мынбаева (2007 г.) [6] представлены обобщенные результаты применения инозин пранобекса (2369 случаев моно- и 3369 случаев комбинированного режимов) в сравнении с 71 наблюдением плацебо-контроля и 575 наблюдениями лечения традиционными методами из 15 источников литературы. Несмотря на разнообразие дизайнов, методологических подходов и контингента больных, с точки зрения доказательной медицины систематический обзор литературы и метаанализ в целом свидетельствуют об обнадеживающем эффекте вспомогательной иммунотерапии инозин пранобекса на фоне традиционных методов при ассоциированных с ВПЧ патологиях слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации. А.Г.Кедрова и соавт. (2005 г.) [13] применяли инозин пранобекс в комбинированном режиме 45 пациенткам с дисплазией разной степени и РШМ in situ с ВПЧ-вирусоносительством, наличием генотипов ВПЧ высокого риска (генотипы 16 и 18 или одного из них). Инозин пранобекс назначали по 3 г/сут в течение 10 дней с контрольным обследованием на вирусоносительство через 10 дней после окончания курса терапии, а объем хирургического лечения определялся в зависимости от тяжести патологии шейки матки. После 1-го курса терапии препаратом в 77,8% наблюдений отмечено исчезновение вирионов ВПЧ-инфекции в образцах материалов, взятых из пораженных участков шейки матки. Повторные курсы иммуностимулятора повышали эффективность лечения. Инозин пранобекс использовался также в комплексной терапии цервикальных заболеваний с высокой вероятностью малигнизации на этапе хирургической терапии совместно с ИФН. Эффективность лечения оценивалась по завершению II этапа реабилитации репродуктивного здоровья, при этом элиминация ВПЧ происходила в 82% случаев, кольпоскопическая картина нормализовалась у 86% пациенток (И.П.Аминова, 2014) [1]. Важным для практических врачей является утверждение иммунологов о том, что иммуномодуляторы, действующие на фагоцитарное звено иммунитета, можно назначать боль-

ным как с выявленными, так и необнаруженными нарушениями иммунного статуса, т.е. на основании клинической картины (Р.М.Хайтов, 2011) [25]. Это положение относится в том числе и к препарату инозин пранобекса.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о необходимости использования иммуностимулирующих средств для терапии заболеваний, связанных с вирусной инфекцией. Сочетание противовирусных и иммуномодулирующих средств вместе с препаратами восстановления биотопа влагалища снижает или предотвращает вероятность появления резистентных мутантов вирусов ГП и папилломы человека.

Литература/References

1. Аминодова И.П. Возможности гормональной терапии в комплексном лечении преинвазивных цервикальных заболеваний. *Status Praesens* 2014; 5 (22): 80–6. / Aminodova IP. Vozmozhnosti gormonal'noi terapii v kompleksnom lechenii preinvazivnykh tservikal'nykh zabolevaniy. *Status Praesens* 2014; 5 (22): 80–6. [in Russian]
2. Бойко Е.Л., Мальшикина А.И., Васильева Т.П. Сравнительная характеристика эффективности препаратов «Вагиферон» и «Нео-пенотран» в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе. XXV Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». М., 2012; с. 156–7. / Boiko E.L., Mal'shikina A.I., Vasil'eva T.P. Sravnitel'naiia kharakteristika effektivnosti preparatov «Vagiferon» i «Neo-penotran» v kompleksnoi terapii infektsionno-vozpалitel'nykh zabolevaniy vlagalishcha u zhenshin s nevyshivaniem beremennosti rannikh srokov v anamneze. XXV Mezhduнародный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». М., 2012; s. 156–7. [in Russian]
3. Буданов П.В. Беременность, иммунитет и инфекции. *Вестн. Ферона*. 2013; 1: 4–7. / Budanov P.V. Beremennost', immunitet i infektsii. *Vestnik Ferona*. 2013; 1: 4–7. [in Russian]
4. Хаширкуева А.З. и др. Возможности применения Виферона (ФЕРОН) в акушерско-гинекологической практике. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2007; 4: 22–7. / Khasbukoeva A.Z. i dr. Vozmozhnosti primeneniia Viferona (FERON) v akusbersko-ginekologicheskoi praktike. *Effektivnaia farmakoterapiia v akusberstve i ginekologii*. 2007; 4: 22–7. [in Russian]
5. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; с. 643–56. / *Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. М.: GEOTAR-Media, 2007; s. 643–56. [in Russian]
6. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации (Систематический обзор литературы и МЕТА-анализ применения Инозина пранобекса). *Гинекология*. 2007; 11 (5): 22–33. / M.Yu.Eliseeva, O.A.Mynbaev. *Adjuvant immunotherapy of HPV-associated skin and mucosal lesions (literature review)*. *Gynecology*. 2007; 11 (5): 22–33. [in Russian]
7. Еришов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. / Ershov F.I., Kiselev O.I. *Interferony i ikh induktory (ot molekul do lekarstv)*. М.: GEOTAR-Media, 2005. [in Russian]
8. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Тактика ведения девочек-подростков с аногенитальными кондиломами. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2013; 3: 88–91. / Zarochentseva N.V., Belaia Yu.M., *Taktika vedeniia devochek-podrostkov s anogenital'nymi kondilomami*. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2013; 3: 88–91. [in Russian]
9. Кузин В.Б. и др. Изучение клинической эффективности мази для местного применения Герпферон. *Опportunистические инфекции: проблемы и перспективы*. Выпуск 2. Омск: Полиграфический центр, 2005; с. 142–7. / Kuzin V.B. i dr. *Izuchenie klinicheskoi effektivnosti mazi dlia mestnogo primeneniia Gerpferon*. *Opportunistsicheskie infektsii: problemy i perspektivy*. Выпуск 2. Омск: Poligraficheskii tsentr, 2005; s. 142–7. [in Russian]
10. Исаков В.А., Исаков Д.В. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции). *Клин. фармакология и терапия*. 2014; 23 (1): 7–13. / Isakov V.A., Isakov D.V. *Patogenez i lechenie sotsial'no znachimykh virusnykh urogenital'nykh infektsii (gerpesa i papillomavirusnoi infektsii)*. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2014; 23 (1): 7–13. [in Russian]
11. Исакова В.А., Чайцев В.Г. Урогенитальная герпес-вирусная инфекция. Под ред. Е.В.Соколовского. СПб., 2000; с. 75–182. / Isakova V.A., Chaitsev V.G. *Urogenital'naiia herpes-virusnaia infektsiia*. Pod red. E.V.Sokolovskogo. SPb., 2000; s. 75–182. [in Russian]
12. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р. и др. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей. СПб., Великий Новгород, 2007. / Isakov V.A., Ermtolenko D.K., Kutueva F.R. i dr. *Ispol'zovanie tsikloferona v terapii papillomavirusnoi infektsii. Rekomendatsii dlia vrachei*. SPb., Velikii Novgorod, 2007. [in Russian]
13. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. *Гинекология*. 2005; 7: 170–4. / Kedrova A.G., Podistov Yu.I., Kuznetsov V.V. i dr. *Rol' protivovirusnoi terapii v kompleksnom lechenii bol'nykh epiteliальными дисплазиями и преинвазивным раком шеики матки*. *Ginekologiya*. 2005; 7: 170–4. [in Russian]
14. Козлов В.К. Цитокиноотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: руководство для врачей. СПб.: Альтер эго, 2010. / Kozlov V.K. *Tsitokinoterapiia: patogeneticheskaiia napravlemost' pri infektsionnykh zabolevaniakh i klinicheskaiia effektivnost': rukovodstvo dlia vrachei*. SPb.: A'l'ter ego, 2010. [in Russian]
15. Кудашов Н.И., Орловская И.В. О клинике и диагностике герпетических повреждений мозга у новорожденных детей. *Нейродиагностика и высокие медицинские технологии*. 2006; 2: 43–6. / Kudashov N.I., Orlovskaiia I.V. *O klinike i diagnostike gerpeticheskikh povrezhdeniy mozga u novorozhdennykh detei*. *Neurodiagnostika i vysokie meditsinskie tekhnologii*. 2006; 2: 43–6. [in Russian]
16. Кудашов Н.И., Сухих Г.Т., Орловская И.В. и др. Некоторые вопросы диагностики и лечения герпес-вирусной инфекции у новорожденных. *Земский врач*. 2011; 5: 9–12. / Kudashov N.I., Sukhikh G.T., Orlovskaiia I.V. i dr. *Nekotorye voprosy diagnostiki i lecheniia herpes-virusnoi infektsii u novorozhdennykh*. *Zemskii vrach*. 2011; 5: 9–12. [in Russian]
17. Леваков С.А. Актуальные возможности новых препаратов в лечении вирусных поражений половых органов. *Эффективная фармакология*. 2011; 2: 2–4. / Levakov S.A. *Aktual'nye vozmozhnosti novykh preparatov v lechenii virusnykh porazhenii polouykh organov*. *Effektivnaia farmakologiya*. 2011; 2: 2–4. [in Russian]
18. Михайлова О.И., Карапетян Т.Э. Прегравидарная подготовка и профилактика рецидивов у женщин с герпетической инфекцией. *РМЖ*. 2014; 19: 1402–6. / Mikhailova O.I., Karapetian T.E. *Pregravidarnaia podgotovka i profilaktika retsidivov u zhenshin s gerpeticheskoi infektsiei*. *RMZh*. 2014; 19: 1402–6. [in Russian]
19. Наровлянский А.Н., Еришов Ф.И., Пинцбург А.Л. Интерфероны: перспективные направления исследований. *Иммунология*. 2013; 3: 168–72. / Narovlianskii A.N., Ershov F.I., Pinsburg A.L. *Interferony: perspektivnye napravleniia issledovaniy*. *Immunologiya*. 2013; 3: 168–72. [in Russian]
20. Посисеева Л.В. и др. Оценка лечебной эффективности препарата интерферон альфа-2b + метронидазол + флуконазол в терапии инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища у небеременных женщин. VI Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России. Версии и контрверсии»: Сборник тезисов. Сочи, 2013; с. 55. / Posiseeva L.V. i dr. *Otsenka lechebnoi effektivnosti preparata interferon al'fa-2b + metronidazol + flukonazol v terapii infektsionno-vozpалitel'nykh i disbioticheskikh zabolevaniy vlagalishcha u neberemennykh zhenshin*. VI Obshcherossiiskii nauchno-prakticheskii seminar «Reproduktivnyi potentsial Rossii. Versii i kontrversii»: *Sbornik tezisov*. Sochi, 2013; s. 55. [in Russian]
21. Васильев А.Н. и др. Препараты Виферон-суппозитории в терапии рецидивирующей герпес-вирусной инфекции у женщин. *Антибиотики и химиотерапия*. 2009; 54 (5–6): 54–8. / Vasil'ev A.N. i dr. *Preparat Viferon-suppozitorii v terapii retsidiviruiushchei herpes-virusnoi infektsii u zhenshin*. *Antibiotiki i khimioterapiia*. 2009; 54 (5–6): 54–8. [in Russian]
22. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. *РМЖ*. 2008; 16 (1): 5–9. / Prilepskaia V.N., Rogovskaiia S.I. *Vozmozhnosti Izoprinozina v lechenii khronicheskikh tservitsitov i vaginitov*. *RMZh*. 2008; 16 (1): 5–9. [in Russian]
23. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Папилломавирусная инфекция – от ранней диагностики к рациональной терапии. *Аку-*

- шерство и гинекология. 2013; 2: 101–7. / Prilepskaia V.N., Douletkhanova E.R. Papillomavirusnaia infektsiia – ot rannei diagnostiki k ratsional'noi terapii. Akusherstvo i ginekologiya. 2013; 2: 101–7. [in Russian]
24. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении (обзор литературы). Гинекология. 2003; 5 (5): 195–8. / Rogovskaia S.I. Papillomavirusnaia infektsiia genitalii: rol' interferonov v patogeneze i lechenii (obzor literatury). Ginekologiya. 2003; 5 (5): 195–8. [in Russian]
25. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 390–401. / Khaitov R.M. Immunologiya. Uchebnyk. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2011; s. 390–401. [in Russian]
26. Хрянин А.А. Герпес под подушкой. Распространенность вируса простого герпеса в Российской популяции: многолетний мониторинг. Status Praesens. 2014; 6 (17): 69–76. / Khrinin A.A. Gerpes pod podushkoi. Rasprostranennost' virusa prostogo herpesa v Rossiiskoi populatsii: mnogoletnii monitoring. Status Praesens. 2014; 6 (17): 69–76. [in Russian]
27. Шперлинг Н.В. Терапевтическая эффективность и особенности действия препаратов интерферона и индукторов интерферона при вариантах урогенитальных инфекций Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2009. / Shperling N.V. Terapevticheskaia effektivnost' i osobennosti deistviia preparatov interferona i induktorov interferona pri variantakh urogenital'nykh infektsii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Tomsk, 2009. [in Russian]
28. Роговская С.И. Щит, меч и ВПЧ: о цервикологии, ВПЧ, скрининге и здоровье каждого врача. Status Praesens. 2014; 4 (21): 19–25. / Rogovskaia S.I. Shchit, mech i VPCb: o tservikologii, VPCb, skringinge i zdorov'e kazhdogo vracha. Status Praesens. 2014; 4 (21): 19–25. [in Russian]
29. Brown LA, Gardeella C, Wald A et al. Genital Herpes Complicating Pregnancy. Obstet Gynecol 2005; 106: 845–56.
30. Strayer DR, Carter WA. Recombinant and Natural Human Interferons: Analysis of the Incidence and Clinical Impact of Neutralizing Antibodies. J Interferon & Cytokine Res 2012; 32 (3): 95–102.
31. Leo GJ, De Leede JE, Humphries AC et al. Novel Controlled-Release Lemna-Derived IFN- $\alpha 2\beta$ (Locteron): Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tolerability in a Phase I Clinical Trial. J Interferon & Cytokine Res 2008; 28 (2): 113–22.
32. Meylan P. Herpes simplex virus infections, an update for the practitioner. Rev Med Suisse 2011; 27 (2): 886–8.
33. Saidi H, Kapiga SH et al. The Role of Herpes Simplex Virus Type 2 and Other Genital Infections in the Acquisition of HIV-1 among High-Risk Women in Northern Tanzania. J Infect Dis 2007; 195: 1260–9.
34. Jakobsson M, Pukkala E, Paavonen J et al. Cancer incidence among Finnish women with surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. 1987–2006. Int J Cancer 2011; 128 (5): 1187–91.
35. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA et al. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. Prev Med 2011; 53 (1): 12–21.

Сведения об авторе

Посисеева Любовь Валентиновна – д-р мед. наук, засл. деят. науки РФ, засл. врач РФ, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: lvposiseeva@mail.ru