

Вирусные инфекции и репродуктивное здоровье

Л.В.Посисеева[✉]

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

В обзорной статье представлены данные о роли генитальных вирусных инфекций в развитии патологии репродуктивной системы женщин и мужчин, влиянии их на фертильность и репродуктивные потери. Отражена роль иммуномодулирующей терапии при лечении вирусной генитальной инфекции, в частности, инозина пранобекса. Сделан вывод о необходимости своевременной диагностики, профилактики и эффективного лечения вирусных генитальных инфекций как у женщин, так и мужчин при проведении общей диспансеризации населения и особенно на этапе предгравидарной подготовки супружеских пар.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье женщин и мужчин, вирусы герпеса и папилломы человека, инозин пранобекс.

[✉]lvposiseeva@mail.ru

Для цитирования: Посисеева Л.В. Вирусные инфекции и репродуктивное здоровье. Гинекология. 2016; 18 (2): 51–55.

The virus infections and reproductive health

L.V.Posiseeva[✉]

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

In a following review evidence on the role of genital viral infections in the development of reproductive system of women and men, their influence on fertility and reproductive losses is presented. It reflects the role of immunomodulatory therapy in the treatment of viral infections of the genital, in particular, inosine pranobex. The conclusion about the need for timely diagnosis, prevention and effective treatment of viral genital infections in both women and men during the clinical examination of the general public and especially at the stage of preparation pregravid couples is also made clear.

Key words: reproductive health of women and men, herpes viruses and human papillomavirus, inosine pranobex.

[✉]lvposiseeva@mail.ru

For citation: Posiseeva L.V. The virus infections and reproductive health. Gynecology. 2016; 18 (2): 51–55.

Ухудшение репродуктивного здоровья женщин и мужчин в последние годы во всем мире связано с неуклонным ростом инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), особенно в возрастной группе до 35 лет. Во многом сложившаяся ситуация объясняется отсутствием в стране системы полового воспитания детей и подростков, поощрением со стороны общества и родителей гражданского брака молодых людей, ранним началом половой жизни, частой сменой половых партнеров, безответственным отношением к сексу и интимной гигиене. С учетом повышенной общей заболеваемости всех групп населения и развитием в связи с этим вторичных иммунодефицитных состояний, заболеваемость инфекциями, в том числе вирусными, возрастает.

Среди значимых генитальных инфекций герпетическая и папилломавирусная являются наиболее распространенными, приводящими к тяжелым нарушениям не только женского, но мужского здоровья, осложнениям беременности и перинатальной патологии.

Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса

Герпетическая инфекция характеризуется повсеместным распространением, 90% инфицированием человеческого населения, пожизненной персистенцией вируса простого герпеса (ВПГ) в организме, значительным полиморфизмом клинических проявлений, торпидностью к существующим методам лечения. Генитальный герпес поражает органы мочеполовой системы, участвует в развитии у женщин вагинита, цервицита, эндометрита, сальпингофорита, цистита. Главным резервуаром генитальной герпетической инфекции у женщин является канал шейки матки, у мужчин – мочеполовой тракт. Рецидивирование герпес-вирусной инфекции связано с изолированным или сочетанным дефектом противогерпетического иммунитета – специфическим иммунодефицитом [1]. Врачу на приеме, принимающему примерно 30 пациенток за смену, следует представлять, что почти все они – носительницы ВПГ-1 и каждая 5-я рискует обострением ВПГ-2 [2]. Подтверждена высокая инфицированность ВПГ-1 и 2 у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, нарушением у них нормального биоценоза влагалища и цервикальной слизи. Персистенция вируса сопровождается выраженными морфологическими и функциональными изменениями в яичниках и эндометрии [3]. Герпес-вирусы вызывают до 30% ранних спонтанных абор-

тов и свыше 50% поздних выкидышей, занимают 2-е место после вируса краснухи по тератогенности [4]. Развитие гестоза (преэклампсии) у 65% женщин ассоциировано с вирусным и бактериально-вирусным воспалением плаценты с преобладанием вирусного компонента при средней и тяжелой степени его тяжести [5]. С проявлениями внутриутробных инфекций рождается от 10 до 53% детей. Именно будущая мать является основным источником инфекции у плода и новорожденного [6, 7]. При внутриутробном инфицировании плода мертворождаемость колеблется от 14,9 до 16,8%, а ранняя неонатальная заболеваемость – от 5,3 до 27,4% [8]. При антенатальной гибели плода признаки инфицирования смешанной бактериально-вирусной природы цитологически подтверждаются во всех (100%) плацентах, в том числе ее материнской части (децидуальной оболочке) – в 43,2% случаев, что свидетельствует о наличии у женщин хронического эндометрита [9]. Хроническая вирусная инфекция может, в свою очередь, сама приводить к развитию иммунодефицитных состояний. Персистенция в эндометрии условно-патогенных микроорганизмов и вирусов вызывает активационные процессы в лимфоцитах, которые сопровождаются повышением экспрессии ранних (CD25, CD71) и поздних (HLA-DR, CD95) активационных маркеров и синтеза провоспалительных цитокинов. Это служит препятствием к созданию в предимплантационный период локальной иммуносупрессии, необходимой для формирования защитного барьера, что может привести к прерыванию беременности [10]. Большую роль играет генитальный герпес и в распространении ВИЧ-инфекции среди групп высокого риска ИППП [11], развитии диспластических процессов и рака шейки матки [12]. Вирусная инфекция нередко сопровождается дисбиотическими процессами влагалища, что может определять частое рецидивирование процесса [13]. Герпес-вирусная инфекция имеет также важное значение в патогенезе миомы матки, выполняя роль одного из триггерных факторов в процессах формирования миоматозного узла и быстрого роста опухоли [14].

Герпетическая инфекция поражает репродуктивную систему как женщин, так и мужчин. При углубленном обследовании у всех мужчин из пар со спонтанным и привычным невынашиванием беременности обнаруживаются нарушения микробиома урогенитального тракта, в том числе вирусные инфекции – у 100%, среди них вирус генитального герпеса – у 87,1% [15]. Обнаружение генома ВПГ в головках подвижных и морфологически нормальных спер-

матозоидов позволяет предполагать возможность вертикальной передачи вируса потомству во время оплодотворения естественным путем или при применении разных методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включая экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)/ИКСИ (Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI). Герпетическое инфицирование сперматозоидов статистически значимо чаще выявляется у инфертильных мужчин, а также мужчин, у жен которых в анамнезе было спонтанное прерывание беременности или неудачи применения методов ВРТ [16]. Очевидно, что такие сперматозоиды не могут обеспечить полноценность механизмов зачатия, имплантации, формирования плаценты и развития здорового плода.

Папилломавирусная инфекция

Папилломавирусное поражение гениталий считается самой распространенной из всех ИППП, с высокой contagiousностью и онкогенным потенциалом возбудителя инфекции – вируса папилломы человека – ВПЧ [17]. ВПЧ – это единственная группа вирусов, для которых доказано индуцирование опухолей у человека в естественных условиях. Так, ВПЧ выявляется в 99,7% случаев рака шейки матки, в случае рака вульвы, влагалища, полового члена, предстательной железы, яичка – в 10–30%, рака перианальной области – в 10–30%, рака гортани и ротовой полости – в 10–30% [18]. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) нередко сочетается с другими инфекциями: бактериальным вагинозом, вирусом герпеса, хламидиозом, кандидозом, гонореей. Возможен вертикальный и перинатальный путь передачи ВПЧ-инфекции от матери к ребенку: вирусная ДНК определяется в амниотической жидкости у инфицированных роженец и пуповинной крови новорожденных. Помимо полового тракта, ВПЧ высокого онкогенного риска обнаруживается на слизистых оболочках полости рта, глотки, конъюнктивы глаза – инфекция ассоциируется с повышенным риском развития некоторых видов рака указанных локализаций [19]. ВПЧ-инфекция хорошо известна своей способностью индуцировать новообразования, прежде всего в шейке матки. Основной причиной карциногенеза является персистенция в тканях шейки матки высокоонкогенных типов ВПЧ [20–22].

ВПЧ идентифицируется методом полимеразной цепной реакции в содержимом цервикального канала у 37,5% женщин с гиперпластическими процессами эндометрия, ВПГ 1 и 2-го типа – только у 12,5%, а у 29,17% пациенток выявляется микст-инфекция [23].

Последние исследования свидетельствуют о том, что ВПЧ-инфекция у женщин и мужчин может влиять на фертильность и снижать эффективность вспомогательных репродуктивных технологий. У мужчин ВПЧ найден не только в наружных половых органах, но и мочеиспускательном канале, семявыносящем протоке, придатке яичка и яичке, а также в семенной жидкости. Если ВПЧ не является основной причиной, его следует рассматривать как фактор риска снижения фертильности или бесплодия. Высокая распространенность ВПЧ-инфекции в сперме констатируется не только у лиц, имеющих клинические проявления инфекции, но и у бессимптомных мужчин, страдающих бесплодием. Обычные процедуры очистки спермы перед ЭКО не позволяют эффективно удалить ВПЧ [24]. У мужчин ВПЧ-инфекция (ДНК ВПЧ-16 или ВПЧ-6/11) снижает подвижность сперматозоидов, способствует образованию антиспермальных антител. ВПЧ-инфицированная сперма может передавать вирусную ДНК в ооцит и далее – blastocystу, в связи с чем нарушается инвазия трофобласта, увеличивается риск неразвивающейся беременности [25]. Обнаружение ВПЧ-инфекции у беременных женщин или их партнеров следует относить к факторам риска преждевременных родов, выкидышей и передачи вируса новорожденному [26].

Терапевтические возможности

Лечение вирусной инфекции является сложной задачей, что обусловлено повреждением иммунной системы у таких больных. Отсутствуют терапевтические средства, направ-

ленные на полную эрадикацию вирусов. Поэтому применение противовирусных препаратов в сочетании с иммуномодуляторами можно рассматривать как элемент патогенетической терапии.

При генитальной герпетической инфекции, независимо от уровня поражения репродуктивной системы, показано проведение как базисной (противовирусной) терапии, так и лечение сопутствующих заболеваний. К базисным видам лечения относят: блокаду 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 [27]. Основным методом лечения ВПГ является применение высокоспецифических противовирусных препаратов – ациклических нуклеозидов, которые блокируют репликацию ВПГ-1 и ВПГ-2. Поскольку герпес – всегда системная инфекция, при которой основным резервуаром в организме выступает геном нейронов (при генитальном герпесе – тазовые ганглии), постольку системную этиотропную терапию ациклическими нуклеозидами рекомендуется начинать как можно раньше, непосредственно после появления первых симптомов заболевания [28, 29]. Между тем клинический опыт применения этих противовирусных препаратов показал, что при быстром и эффективном купировании острых проявлений генитального герпеса данные лекарственные средства не предотвращают повторного рецидивирования хронического генитального герпеса, а в ряде случаев не снижают частоту рецидивов. Учитывая, что при герпесе, как и при других хронических заболеваниях с длительным персистированием вируса, развивается недостаточность разных звеньев иммунной системы, для повышения эффективности проводимого лечения в схемы терапии рекомендуется включать иммуностимулирующие препараты [18].

Известно, что в основе любого хронического инфекционно-воспалительного процесса лежат те или иные изменения в иммунной системе, поэтому локальное и/или системное применение иммунопрепаратов в ряде случаев может использоваться как альтернативное средство лечения как в виде монотерапии, так и в составе комбинированного лечения [30]. В настоящее время для лечения вирусных инфекций во всем мире используют препараты интерферонов (ИФН): природные и генно-инженерные, способные оказывать универсальное противовирусное действие. В комплексной терапии урогенитальной инфекции препараты ИФН используются уже не одно десятилетие и зарекомендовали себя как лекарственные средства, существенно повышающие эффективность стандартного лечения. При применении рекомбинантных ИФН как лекарственных препаратов воспроизводятся биологические эффекты эндогенных цитокинов, поэтому они являются средствами патогенетической терапии иммунозаместительного типа действия [31]. Для повышения эффективности препараты с ИФН комбинируют с витаминами Е и С, иммуноглобулинами, ацикловиrom и лидокаином, метронидазолом и флуконазолом, таурином и бензокаином и пр.

Что касается лечения больных с ВПЧ, то методов терапии, позволяющих добиться полной эрадикации, не существует. В комплексном лечении диспластических процессов шейки матки используются иммунокорректирующая, мультитаргетная и фотодинамическая терапия с высокой противоопухолевой и пролонгированной противовирусной активностью [32, 33]. Между тем существующая в настоящее время тактика лечения пациенток с преинвазивной цервикальной патологией не обеспечивает снижения частоты инвазивного рака. Высокая частота рецидивов папилломавирусных поражений шейки матки после проведенного стандартного лечения связана с нарушениями системы местного и общего иммунитета.

Инозин пранобекс (Изопринозин): особенности действия и клиническая эффективность

Одним из немногих иммунотропных препаратов, в инструкции по применению которого указана терапия забо-

Продолжительность курсового лечения препаратом Изопринозин при состояниях, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией		
<p>Остроконечные кондиломы</p>  <ul style="list-style-type: none"> ✓ 2 – 4 недели ✓ 3 курса с перерывом в 1 мес ✓ 2 таблетки 3 раза в день 	<p>Папилломавирусная инфекция</p>  <ul style="list-style-type: none"> ✓ 2 – 4 недели ✓ 2 таблетки 3 раза в день 	<p>Дисплазия шейки матки (CIN 1 – CIN III)</p>  <ul style="list-style-type: none"> ✓ 10 дней ✓ 2 – 3 курса с перерывом в 10 – 14 дней ✓ 2 таблетки 3 раза в день

леваный, вызванных ВПЧ, является инозин пранобекс (Изопринозин). В настоящее время накоплен огромный опыт применения препарата Изопринозин, так как используется он с 1970-х годов и зарегистрирован в большинстве стран Европы. Инозин пранобекс является одним из наиболее изученных системных иммуномодуляторов, он включен в Европейское руководство по лечению бородавок и кондилом, а также в Российский протокол ведения пациенток с ПВИ. Помимо иммуностропного, Изопринозин оказывает прямое противовирусное действие, угнетая синтез вирусов путем встраивания инозиноротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и нарушая присоединение адениловой кислоты к вирусной РНК. Таким образом, Изопринозин прямо и косвенно, обладая противовирусным свойством и оказывая влияние на противовирусный иммунитет, способен подавлять репликацию ВПЧ и образование вирусных белков. Эти эффекты могут изменять механизм взаимодействия ВПЧ и макроорганизма, препятствуя переходу вируса из транзитной в персистирующую форму, а также влияя на клиническую манифестацию инфекции [34]. Одним из показаний применения препарата являются инфекции, вызванные ВПЧ: ПВИ гениталий у мужчин и женщин. Инозин пранобекс, имеющий большую доказательную базу, может быть признан в качестве оптимального средства лечения урогенитального папилломатоза [35]. Инозин пранобекс рекомендован при лечении больных с генитальными бородавками при распространенных высыпаниях, длительном рецидивирующем течении процесса, отсутствии эффекта от применяемых локальных методов терапии [36]. При инфекциях, вызванных ВПЧ, Изопринозин назначают по 3 г в сутки (2 таблетки 3 раза в сутки) в виде монотерапии в течение 14–28 дней; при дисплазии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, 2–3 курсами по 10 дней с интервалом 10–14 дней.

В клинических исследованиях доказаны высокая терапевтическая эффективность и безопасность инозина пранобекса в лечении и иммунореабилитации больных не только с папилломавирусными, но и рецидивирующими герпес-вирусными урогенитальными инфекциями [18].

Препарат рекомендован также для включения в комплексную терапию и профилактику острых и персистирующих вирусных инфекций у взрослых и детей, в том числе и у иммунокомпрометированных лиц как препарат выбора для лечения гриппа и острых респираторно-вирусных инфекций. Изопринозин уменьшает выраженность и длительность основных клинических проявлений этих инфекций, снижает риск развития осложнений. За счет двойного механизма действия (противовирусного и иммуномодулирующего) Изопринозин позволяет снижать число назначаемых при гриппе и острых респираторно-вирусных инфекциях препаратов. [38, 39].

Накоплен большой опыт использования Изопринозина при лечении больных с диспластическими процессами шейки матки (CIN). Ранние стадии развития диспластических процессов часто сопровождаются баквагинозом, хроническими цервицитом и вагинитом, белями. Лечить таких пациенток можно, не прибегая к деструктивным методам, но для достижения устойчивого эффекта требуется применение и противовирусной, и иммуномодулирующей терапии (В.Н.Прилепская, 2006). Его использование возможно как в качестве монотерапии, так и в составе комплексного лечения. Изопринозин может быть рекомендован в режиме монотерапии для лечения начальных поражений эпителия шейки матки (ASCUS, LSIL). Препарат продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость как 14-, так и 28-

дневного режима лечения из расчета 500 мг (1 таблетка) на 10 кг массы тела больной в сутки. Поиск оптимальных схем терапии показал преимущество 28-дневной схемы. 28-дневный режим позволяет достигать элиминации вируса у 93,7% больных (контроль через 6 мес). Такой подход демонстрирует необходимость активной тактики при ведении пациенток с начальными поражениями эпителия шейки матки, ассоциированными с ВПЧ [43]. Метаанализ результатов применения Изопринозина в качестве монотерапии, а также в комбинации с другими методами свидетельствует об эффективности иммунотерапии Изопринозином при лечении генитальных поражений, ассоциированных с ВПЧ [41].

Важным показателем результативности терапии рецидивирующей ПВИ является исчезновение генома ВПЧ из очагов поражения. Изопринозин применялся в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями 1–3-й степени тяжести и преинвазивным раком шейки матки, а также больных с рецидивами CIN шейки матки или C-*in situ* в оставшейся части шейки матки, инфицированных ВПЧ. Применение препарата до операции сопровождалось значительным снижением активности вируса ВПЧ-16 и 18, при этом уже после первого курса лечения тест на ВПЧ-инфекцию становился отрицательным у 77,8% больных [43].

Клинические исследования пациенток репродуктивного возраста с патологией шейки матки на фоне ПВИ: эктропионом и эктопией (с обширной зоной трансформации), CIN легкой степени, плоскими кондиломами, гиперкератозом (лейкоплакией) и стойким, клинически выраженным хроническим цервицитом показали, что при применении иммуномодулирующей терапии Изопринозином в дозе 1000 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней за 2–3 нед до радиоволновой биопсии и аргоноплазменной коагуляции и через 2–3 нед после нее выделение вируса из очага прекратилось в 91,2% случаев в течение ближайших 1,5–2 мес; у остальных пациенток после прогрессивного снижения вирусной нагрузки через 3–6–12 мес молекулярные маркеры ПВИ не определялись [33].

При лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки отмечается высокая эффективность деструктивных методов в сочетании с системным применением препарата Изопринозин [44].

Комбинированная противовирусная терапия с использованием Изопринозина в сочетании с радиоволновой хирургией доброкачественных заболеваний шейки матки показана пациенткам с персистирующей ВПЧ-инфекцией, имеющим интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени, положительный количественный тест на ВПЧ, а также перенесшим ранее хирургическое лечение шейки матки другими методами [45]. Включение комплексной противовирусной терапии (инозин пранобекс) в тактику ведения пациенток с тяжелыми формами дисплазии шейки матки способствовало более эффективному лечению предраковых процессов и восстановлению репродуктивного здоровья [46].

Таким образом, в решении проблем репродуктивного здоровья человека, повышения рождаемости и продолжительности жизни, снижения числа репродуктивных потерь и перинатальной заболеваемости большое внимание должно уделяться диагностике, профилактике и эффективному лечению вирусных генитальных инфекций как у женщин, так и мужчин при проведении общей диспансеризации населения и особенно на этапе их предгравидарной подготовки. В профилактике генитальных вирусных инфекций следует также рассматривать вопрос вакцинации не только молодых девушек и женщин, но и мальчиков-подростков до начала их сексуального дебюта.

Литература/References

1. Близинок ЕА, Зразжевская СГ, Шихалева ЮП. Генитальный герпес: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Учебное пособие. Благовещенск, 2006. / Bliznyuk EA, Zrazhevskaya S.G., Shikhaleeva Yu.P. Genitalnyu herpes: etiopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie. Uchebnoe posobie. Blagoveshchensk, 2006. [in Russian]
2. Хрянин АА. Герпес под подушкой. Распространенность вируса простого герпеса в российской популяции: многолетний мониторинг. StatusPraesens. 2014; 6 (17): 69–76. / Khrinin AA. Herpes pod podushkoi. Rasprostranennost' virusa prostogo herpesa v rossiskoi populiatsii: mnogoletnii monitoring. StatusPraesens. 2014; 6 (17): 69–76. [in Russian]
3. Медведев БИ, Зайнетдинова ЛФ, Романенко ОА, Андреева НН. Вирус простого герпеса при трубно-перитонеальном бесплодии. Известия Челябинского научного центра УРО РАН. 2005; 4: 217–20. / Medvedev BI, Zainetdinova LF, Romanenko OA, Andreeva NN. Virus prostogo herpesa pri trubno-peritoneal'nom besplodii. Izvestiia cheliabinskogo nauchnogo tsentra URO RAN. 2005; 4: 217–20. [in Russian]
4. Кудашов НН, Сухих ГТ, Орловская ИВ и др. Некоторые вопросы диагностики и лечения герпес-вирусной инфекции у новорожденных. Земский врач. 2011; 5: 9–12. / Kudashov NI, Sukhikh GT, Orlovskaya IV, et al. Nekotorye voprosy diagnostiki i lecheniia herpesvirusnoi infektsii u novorozhdennykh. Zemskii vrach. 2011; 5: 9–12. [in Russian]
5. Панова ИА. Иммуные механизмы развития гестоза у беременных женщин. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2007. / Panova IA. Immunitnye mekhanizmy razvitiia gestoza u beremennykh zhenitsin. Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. M., 2007. [in Russian]
6. Кудашов НН, Орловская ИВ. О клинике и диагностике герпетических повреждений мозга у новорожденных детей. Нейродиагностика и высокие медицинские технологии. 2006; 2: 43–6. / Kudashov NI, Orlovskaya IV. O klinike i diagnostike gerpeticheskikh povrezhdenii mozga u novorozhdennykh detei. Neurodiagnostika i vysokie meditsinskie tekhnologii. 2006; 2: 43–6. [in Russian]
7. Brown LA, Gardeella C, Wald A et al. Genital Herpes Complicating Pregnancy. Obstet Gynecol 2005; 106: 845–56.
8. Макаров ОВ, Бахарева ИВ, Таранец АН. Современные представления о внутриутробной инфекции. Акушерство и гинекология. 2004; 1: 10–3. / Makarov OV, Bakhareva IV, Taranets AN. Sovremennye predstavleniia o vnutritrubnoi infektsii. Akusberstvo i ginekologiya. 2004; 1: 10–3. [in Russian]
9. Перетятко ЛП, Кулида ЛВ, Посисеева ЛВ. Патоморфология плацент при антенатальной гибели плодов. XIV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 15–18 февраля 2010; с. 614. / Peretiatio LP, Kulida LV, Posiseeva LV. Patomorfologiya platsent pri antenatal'noi gibeli plodov. XIV Kongress pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye problemy pediatrii». Moskva, 15–18 fevralia 2010; s. 614. [in Russian]
10. Сухих ГТ, Ванько ЛВ. Иммуные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 128–36. / Sukhikh GT, Van'ko LV. Immunitnye faktory v etiologii i patogenezе oslozhenii beremennosti. Akusberstvo i ginekologiya. 2012; 1: 128–36. [in Russian]
11. Saidi H, Kapiga S 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.
12. Исаков ВА, Чайцев ВГ. Урогенитальная герпесвирусная инфекция. Под ред. ЕВ. Соколовского. СПб, 2000; 75–182. / Isakova VA, Chaitshev V.G. Urogenital'naia herpesvirusnaia infektsiia. Pod red. EV Sokolovskogo. SPb, 2000; 75–182. [in Russian]
13. Бебнева ТН, Добрецова ТА. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология. Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога. Информационный бюллетень. Под ред. ВЕ. Радзинского, АМ. Савичевой. М.: StatusPraesens, 2016. / Bebneva TN, Dobretsova TA. Smesbamy vaginal'nye infektsii: novaiia ideologiya. Nespetsificheskie vaginal'nye infektsii v praktike akusbera-ginekologa. Informatsionnyi biulleten'. Pod red. VE Radzinskogo, AM Savichevoi. M.: StatusPraesens, 2016. [in Russian]
14. Малышкина АА. Иммуные механизмы быстрого роста миомы матки. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2007. / Malysheina AA. Immunitnye mekhanizmy bystrogo rosta miomy matki. Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. M., 2007. [in Russian]
15. Посисеева ЛВ, Тулупова МС., Хамошина МБ. Мужской фактор невынашивания беременности: взгляд на проблему. Доктор Ру. Эндокринология. Часть II. 2013; 7 (85): 56–60. / Posiseeva LV, Tulupova MS, Khamoshina MB. Muzhskoi faktor nevynashivaniia beremennosti: vzgliad na problemu. Doktor Ru. Endokrinologiya. Chast' II. 2013; 7 (85): 56–60. [in Russian]
16. Брагина ЕЕ, Бочарова ЕН. Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов при диагностике мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия. 2014; 1: 54–63. / Bragina EE, Bocharova EN. Kolichestvennoe elektronno-mikroskopicheskoe issledovanie spermatozoidov pri diagnostike muzhskogo besplodiia. Andrologiia i genital'naia khirurgiia. 2014; 1: 54–63. [in Russian]
17. Исаков ВА, Ермоленко ДК, Кутуева ФР и др. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей. СПб, Великий Новгород, 2007; с. 64. / Isakov VA, Ermolenko DK, Kutueva FR, et al. Ispolzovanie tsikloferona v terapii papillomavirusnoi infektsii. Rekomendatsii dlia vrachei. SPb, Velikii Novgorod, 2007; s. 64. [in Russian]
18. Исаков ВА, Исаков ДВ. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции). Клиническая фармакология и терапия. 2014; 23 (1): 7–13. / Isakov VA, Isakov DV. Patogenez i lechenie sotsial'no znachimykh virusnykh urogenital'nykh infektsii (herpesa i papillomavirusnoi infektsii). Klin. farmakologiya i terapiia. 2014; 23 (1): 7–13. [in Russian]
19. Подзолкова НМ, Роговская СИ, Фадеев ИЕ. Папилломавирусная инфекция: что нового? Гинекология. 2011; 13 (5): 39–45. / Podzolkova NM, Rogovskaya SI, Fadeev IE. Papillomavirusnaia infektsiia: chto novogo? Ginekologiya. 2011; 13 (5): 39–45. [in Russian]
20. Краснополяский ВИ. Инфицированность вирусом папилломы человека среди девочек-подростков в Московской области. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2010; 5: 46–9. / Krasnopol'skii VI. Infitsirovannost' virusom papillomy cheloveka sredi devochek-podrostkov v Moskovskoi oblasti. Ros. vestn. akusbera-ginekologa. 2010; 5: 46–9. [in Russian]
21. Маянский АН. Папилломавирусы человека: возбудители доброкачественных и злокачественных неоплазий. Вopr. диагностики в педиатрии. 2010; 2: 2–5. / Maianskii AN. Papillomavirusy cheloveka: vozбудiteli dobrokachestvennykh i zlokachestvennykh neoplazii. Vopr. diagnostiki v pediatrii. 2010; 2: 2–5. [in Russian]
22. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection and timespecific implications in cervical neoplasia. Vaccine 2008; 25 (10): 1–16. [in Russian]
23. Сапрыкина ЛВ. Хроническая инфекция в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Вестник РГМУ. Материалы VIII Международной (XVII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. Москва, 21 марта 2013. М., 2013; с. 24. / Saprykina LV. Khronicheskaiia infektsiia v patogeneze giperplasticheskikh protsessov endometriia. Vestnik RGMU. Materialy VIII Mezhdunarodnoi (XVII Vserossiskoi) Pirogovskoi nauchnoi meditsinskoi konferentsii studentov i molodykh uchennykh. Moskva, 21 marta 2013. M., 2013; s. 24. [in Russian]
24. Garolla A, Pizzol D, Foresta C. The role of human papillomavirus on sperm function. Curr Opin Obstet Gynecology. 2011; 23: 232–7.
25. Pereira N, Kucharczyk KM, Estes JL et al. Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes. Hindawi Publishing Corporation. J Pathogens Volume 2015. Article ID 578423/
26. Soubo T, Benlemlil M, Benmani B. Human Papillomavirus Infection and Fertility Alteration: A Systematic Review. PLOS ONE. 2015 DOI:10.1371/journal.pone.0126936
27. Михайлова ОИ, Карапетян ТЭ. Прегравидарная подготовка и профилактика рецидивов у женщин с герпетической инфекцией. Гинекология. 2014; 19: 1402–6. / Mikhailova OI, Karapetian TE. Pregravidarnaia podgotovka i profilaktika reitsidivov u zhenitsin s herpeticheskoi infektsiei. Ginekologiya. 2014; 19: 1402–6. [in Russian]
28. Прилепская ВН, Роговская СИ. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. РМЖ. 2008; 16 (1): 5–9. / Prilepskaia VN, Rogovskaya SI. Vozmozhnosti Izoprinozina v lechenii khronicheskikh tservitsitov i vaginitov. RMZh. 2008; 16 (1): 5–9. [in Russian]
29. Meylan P. Herpes simplex virus infections, an update for the practitioner. Rev Med Suisse 2011; 27 (2): 886–8.
30. Хаитов П.М., Хаитов М.Р., Шиловский И.П. Интерфероны третьего типа. Успехи современной биологии. 2010; 2: 147–53. / Khaïtov PM, Khaïtov MR, Shilovskii IP. Interferony tret'ego tipa. Uspekhi sovremennoi biologii. 2010; 2: 147–53. [in Russian]

31. Leo GJ, De Leede, Humpbries JE et al. Novel Controlled-Release Lemna-Derived IFN- α 2b (Locteron): Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tolerability in a Phase I Clinical Trial. *J Interferon & Cytokine Res* 2008; 28 (2): 113–22.
32. Чиссов В.И., Филоненко Е.В. Флюоресцентная и фотодинамическая терапия в онкологии. М., 2012. / Chissov VI, Filonenko EV. *Fluorescentnaya i fotodinamicheskaya terapiya v onkologii*. М., 2012. [in Russian]
33. Мотовилова Т.М. Патология шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции: реально ли справиться с рецидивами? Клинический опыт использования технологии абляции и инозина пранобекса в комплексном лечении пациенток репродуктивного возраста. *РМЖ. Гинекология*. 2015; 1: 20–5. / Motovilova T.M. *Patologiya sbeiki matki na fone papillomavirusnoi infektsii: real'no li spravit'sia s retsidivami? Klinicheskii opyt ispol'zovaniia tekhnologii abliatsii i inozina pranobeksa v kompleksnom lechenii patsientok reproduktivnogo vozrasta*. *RMZh. Ginekologiya*. 2015; 1: 20–5. [in Russian]
34. Давыдов А.И., Пашиков В.М., Оруджова Э.А. Лечение и профилактика патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015; 2 (14): 44–52. / Davydov AI, Pashkov VM, Orudzhova EA. *Lechenie i profilaktika patologii sbeiki matki, assotsirovannoi s papillomavirusnoi infektsiei*. *Vopr. ginekologii, akusberstva i perinatologii*. 2015; 2 (14): 44–52. [in Russian]
35. Breusov AA, Kulcbavenya EV, Brizbatyukl EV et al. Optimal approach to combined treatment of patients with urogenital papillomatosis. *Urologiya*. 2015; 5: 118–20, 122–3.
36. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. ВПЧ-ассоциированные заболевания аногенитальной локализации. *РМЖ. Дерматология*. 2014; 24: 1800–3. / Belousova TA, Goriachkina MV. *VPCh-assotsirovannye zabolevaniia anogenital'noi lokalizatsii*. *RMZh. Dermatologiya*. 2014; 24: 1800–3. [in Russian]
37. Соловьев А.М. Иммунотерапия изопринозином как адьювантный или самостоятельный способ лечения больных папилломавирусной инфекцией. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2011; 5: 146–51. / Solov'ev AM. *Immunoterapiia izoprinozinom kak ad'iuvantnyi ili samostoiatel'nyi sposob lecheniia bol'nykh papillomavirusnoi infektsiei*. *Vestn. dermatologii i venerologii*. 2011; 5: 146–51. [in Russian]
38. Ерофеева С.Б. Изопринозин: решение проблемы полипрагмазии в лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. *Фарматека*. 2015; 20 (313): 87–90. / Erofeeva S.B. *Izoprinozin: reshenie problemy polipragmazii v lechenii grippa i ostrыkh respiratornykh virusnykh infektsii*. *Farmateka*. 2015; 20 (313): 87–90. [in Russian]
39. Осидак Л.В., Образцова Е.В. Эффективность молекулы инозина пранобекс в терапевтической и педиатрической практике. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012; 4: 26–32. / Osidak LV, Obratsova EV. *Effektivnost' molekuly inozina pranobeksa v terapeuticheskoi i pediatricheskoi praktike*. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2012; 4: 26–32. [in Russian]
40. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (6): 88–92. / Kedrova AG, Levakov SA, Chelnokova NN. *Optimizatsiia medikamentoznoi terapii nachal'nykh povrezhdenii epiteliia sbeiki matki, assotsirovannykh s virusom papillomy cheloveka*. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (6): 88–92. [in Russian]
41. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации. *Гинекология*. 2009; 11 (5): 22–33. / Eliseeva M.Yu., Mynbaev OA. *Vspomogatel'naya immunoterapiia VPCh-assotsirovannykh porazhenii slizistykh obolochek i kozhi urogenital'noi i perianal'noi lokalizatsii*. *Ginekologiya*. 2009; 11 (5): 22–33. [in Russian]
42. Волошин Р.Н., Копылов В.В., Светицкий А.П. Комплексное лечение папилломавирусной инфекции аногенитальной области. *Журн. фундаментальной медицины и биологии*. 2015; 2: 16–8. / Volosbin RN, Kopylov VV, Svetitskii AP. *Kompleksnoe lechenie papillomavirusnoi infektsii anogenital'noi oblasti*. *Zhurn. fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2015; 2: 16–8. [in Russian]
43. 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: 170–3. / Kedrova AG, Podistov Iu.I., Kuznetsov V.V. i dr. *Rol' protivovirusnoi terapii v kompleksnom lechenii bol'nykh epiteliial'nymi displaziiami i preinvazivnym rakom sbeiki matki*. *Ginekologiya*. 2005; 7: 170–3. [in Russian]
44. Буданов П.В., Чурганова А.А., Бахтияров К.Р., Стрижаков А.Н. Папилломавирусная инфекция: эффективность лечения инозином пранобексом. *Гинекология*. 2015; 17 (6): 56–9. / Budanov PV, Churganova AA, Bakhtiarov KR, Strizhakov AN. *Papillomavirusnaia infektsiia: effektivnost' lecheniia inozinom pranobeksom*. *Ginekologiya*. 2015; 17 (6): 56–9. [in Russian]
45. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Буянова Н.В., Побединская О.С. Тактика ведения пациенток с заболеваниями шейки матки при персистирующей ВПЧ-инфекции: возможности комбинированного лечения. *Гинекология*. 2014; 16 (6): 12–5. / Radzinskii VE, Ordianskiy IM, Buianova NV, Pobedinskaya OS. *Taktika vedeniia patsientok s zabolevaniiami sbeiki matki pri persistiruiushchei VPCh-infektsii: vozmozhnosti kombinirovannogo lecheniia*. *Ginekologiya*. 2014; 16 (6): 12–5. [in Russian]
46. Аминодова И.П., Посисеева Л.В. Эффективность лечения женщин разных возрастных периодов с тяжелой дисплазией шейки матки. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2015; 15 (5): 112–6. / Aminodova IP, Posiseeva LV. *Effektivnost' lecheniia zhenshchin raznykh vozrastnykh periodov s tiazbeloi displaziei sbeiki matki*. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2015; 15 (5): 112–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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