

*Кучеров В.А.*

## Особенности противовирусной терапии генитального герпеса, сочетанного с папилломавирусной инфекцией гениталий

ООО «Био Фарма», г. Москва

*Kuchеров V.A.*

### Association of pathogens HSV and HPV among the genital infections, features of antiviral therapy

#### Резюме

В последнее время все больше исследований направлено на выявление генитальных инфекций скрытого или бессимптомного течения с целью предупреждения их распространения и лечения на ранних этапах. Согласно масштабным исследованиям носительство ПВИ составляет примерно 34%, а антитела к ВПГ-2 выделяют в 25% случаев. Вирусные ассоциации ВПЧ и ВПГ встречаются в 24,2% случаев, что указывает на низкий уровень осведомленности населения о необходимости применения и современных средств защиты от инфекций, передающихся половым путем. Вирусные ассоциации утяжеляют клиническое течение, сопряжены с осложнениями и трудно поддаются лечению. В представленной работе оценивалась эффективность лечения отечественным противовирусным препаратом Панавир у пациентов с аногенитальными бородавками в ассоциации с генитальным герпесом. Согласно полученным результатам достигнуто снижение рецидивов ГГ в 75,5%, отмечено уменьшение длительности рецидива ГГ в более чем два раза. При повторном анализе ПЦР не выявил ДНК ВПЧ в 92,5% случаев.

**Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция, генитальный герпес, панавир

#### Summary

Recently, more studies aimed at identifying latent genital infections or asymptomatic, to prevent their spread and treat the early stages. According to research large-scale carrier PVI is approximately 34%, and antibodies to HSV-2 isolated in 25% of cases. Viral association of HPV and HSV are found in 24.2% of cases, which indicates a low level of awareness of the need to use and modern means of protection from infection, sexually transmitted diseases. Viral associations heavier clinical course, are associated with complications and difficult to treat. In the present study assessed the efficacy of treatment of domestic antiviral drug Panavir in patients with anogenital warts in association with genital herpes. According to the results achieved in reducing relapses GH 75.5%, marked reduction in the duration of recurrence of GH more than twice. Repeated PCR analysis did not reveal HPV DNA in 92.5% of cases.

**Key words:** human papillomavirus infection, genital herpes, Panavir

#### Введение

В последние два десятилетия отмечается рост вирусных инфекций передающихся половым путем (ВИППП), что коррелирует с сексуальной активностью населения. Благодаря активному внедрению современных технологий в клиническую медицину у практикующих специалистов появилась возможность выявлять латентные и субклинические формы течения генитальных вирусных инфекций. Бессимптомные формы ВИППП способствуют передаче возбудителей от одного полового партнера другому, поэтому своевременная диагностика позволяет пресечь распространение ВИППП и приступить к лечению на ранней стадии таких грозных осложнений как рак.

Согласно данным федерального скрининга проведенного в 2009-2010 показатель носительства папилломавируса составляет примерно 34% (Липова Е.В., 2010) [1]. При этом достоверно известно, что ПВИ является самой распространенной из ВИППП и показатель ее распространенности в два раза превышает генитальный герпес (ГГ).

По данным Семеновой Т.Б. в результате проведенного масштабного анализа выявления вируса простого герпеса (ВПГ) среди населения Москвы в 2000г., антитела к ВПГ 2 серотипа (ВПГ-2) выявляются во всех социальных группах. Так, среди представителей средних слоев общества антитела к ВПГ-2 выявляют в 25% случаев.

В тоже время серопидемиологические исследования последних лет показали, что серопозитивными женщинами репродуктивного возраста в России являются 20-49%, в Европе 20-40%, а в США – 40-45%[2].

В ряде случаев ВИППП могут протекать в виде моноинфекции, но нередко выявляется несколько возбудителей. По опубликованным данным российских исследователей, у пациентов с папилломавирусной инфекции (ПВИ) показатель бактериальных или смешанных инфекций варьирует от 46 до 90,6%, наиболее часто встречаются ассоциации ПВИ с хламидиозом и генитальным герпесом - в 24,2% случаях [3,4]. По данным, приведенным Дубенским В.В., Кунгуровым Н.В., Черновой Н.И., показатель смешанной инфекции сочетанных с ПВИ составляет: 46%, 65,3%, 78,2%, соответственно[3,4,5]. Ассоциация с ВПГ при ПВИ у пациентов этих исследований выявлена в 8%, 15%, и 24% случаев соответственно. В каждом исследовании группа обследованных пациентов насчитывала 60 и более человек[3,4,5].

Ассоциация ВИППП: ВПГ-2 и ПВИ протекает в наиболее тяжелой форме с характерными устойчивыми рецидивами, что сопряжено с пролиферативной активностью эпителия, которая повышается при дисбалансе количественного состава микрофлоры влагалища и состоянии органов малого таза и иммунитета[3].

Учитывая, что течение генитальных инфекций, вызванных ВПГ и вирусом папилломы человека (ВПЧ) сопряжено со снижением иммунитета как системного, так и локального, а также тот факт, что иммунодефицит является триггерным механизмом активизации проявлений этих заболеваний, формируется своеобразный порочный круг. Несмотря на возможность применения современных противовирусных препаратов показатель рецидива клинических проявлений в виде аногенитальных бородавок (АБ) и герпетических эрозивно-язвенных высыпаний у пациентов имеющих вирусную ассоциацию ГГ и ПВИ достигает 60-85%[6].

Серьезные осложнения ПВИ развиваются на фоне сопутствующих хронических инфекций, в частности с ГГ, который рассматривается как кофактор повышающий риск развития диспластических повреждений, что в итоге приводит к неоплазиям органов малого таза и гениталий. В связи, с чем появилась необходимость разработки тактики комплексной терапии больных с ГГ, сочетанной с ПВИ гениталий, с использованием современных поливалентных противовирусных препаратов.

*Целью* работы являлся клинико-лабораторный анализ эффективности применения препарата ПАНАВИР в качестве противорецидивного средства в составе комплексной терапии у пациентов с рецидивирующим ГГ, ассоциированным с ПВИ половых органов.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 103 пациента из них 47 мужчин и 56 женщин в возрасте от 21 года до 49 лет (средний возраст 28,4 ± 3,6 года). В ходе клинико-лабораторного обследования у всех 103 пациентов диагностированы ВПЧ-индуцированные поражения наруж-

ных половых органов по типу АБ, сопряженные с рецидивирующим течением ГГ.

Обострения ГГ выявлялась более 6 раз в год (в среднем частота рецидивов – 8,2 ± 1,7) с длительностью ремиссии от 1 до 1,5 месяцев.

Все пациенты были обследованы на сопутствующую бактериальную инфекцию, при необходимости проводилась этиотропная терапия, по окончании терапии через две недели пациентам продолжили лечение.

ДНК ВПЧ диагностировали при помощи ПЦР с определением типов (с 6 по 70). Использовались наборы «МИКРОВИРУС» ВПЧ 6/11; ВПЧ 16/18, а так же зарегистрированные МЗ РФ наборы ООО НПФ «ГЕНТЕХ»: лиофилизированный набор «ПА-ВАМ» для идентификации вирусов «высокого» и «среднего» онкогенного риска (16:18;31;33;35;45;51; 56) и лиофилизированный набор «ПА-НАМ» для идентификации вирусов «низкого» онкогенного риска (6;11;42;43;44) ОАО «ГЛОБУС-МЕД», СПб.

Проведен анализ иммунограммы до и через 2 месяца после лечения. Осмотр кожи и слизистых гениталий проводили 1 раз в 5 дней. Оценка объективных признаков ПВИ и ГГ на коже и слизистых проводилась с учетом интенсивности проявлений вегетаций и эрозивных высыпаний.

Изучение эффективности, переносимости и безопасности препарата проводилось на основании исчезновения или уменьшения клинических проявлений, динамики показателей иммунограммы, наличия ДНК вируса после лечения при типировании методом ПЦР и длительности ремиссии.

В исследование включено 103 пациента в возрасте от 21 до 49 лет (средний возраст 28,4 ± 3,6 года) с установленным диагнозом генитальный герпес, сочетанный с папилломавирусной инфекцией гениталий. Больные были разделены на 2 группы.

В основной группе 53 больным назначили Панавир до лазерной деструкции. Панавир применялся: в виде в/в инъекций 0,004% раствора, 5мл в течение 5 дней: первые три инъекции через 48 часов, остальные две через 72 часа. Панавир относят к поливалентным противовирусным препаратам, показанным при папилломавирусной и герпетической инфекции. Действующее вещество – полисахарид, полученный из растения *Solanum tuberosum*. Согласно результатам исследований Панавир оказывает цитопротективное действие, существенно снижает инфекционную активность вирусов, модулирует синтез интерферона и повышает жизнеспособность инфицированных клеток.

В контрольной группе состоящей из 50 пациентов, терапия ПВИ проводилась при помощи лазерной деструкции аногенитальных бородавок в период ремиссии ГГ.

## Результаты и обсуждение

Идентификация вирусной ДНК и определение типа ВПЧ проводилось посредством ПЦР в биопсийном материале (соскоб слизистой гениталии) у 103 пациентов.

Полученные результаты анализа показывают: наиболее часто АБ были индуцированы ВПЧ 6 типа у 43 пациентов (41,2%), ВПЧ 11 типа обнаружен у 35 пациента (34%), ВПЧ 16 и 18 – у 22 пациентов (21%), в исключительных случаях обнаруживались ВПЧ 31 и 33 типов у 3 пациентов (3,8%).

У одного пациента можно было обнаружить несколько серотипов ВПЧ. Так один тип ВПЧ обнаружен у 30 пациентов (28,5%), 2 типа ВПЧ выявлено у 39 пациентов (38%), 3 типа ВПЧ обнаружено у 10 пациентов в 9,5%, 4 типа ВПЧ выявлено у 13 пациентов (13%), 5 типов обнаружено у 11 пациентов (11%). Таким образом, у всех 103 пациентов была верифицирована ПВИ. Необходимо отметить, что низкоонкогенные типы 6 и 11, ассоциированные с АБ в совокупности с другими типами были обнаружены в 100% случаев. Это согласуется с утверждением доказанным, различными исследователями, что низкоонкогенные типы 6 и 11 являются причиной гиперпластических процессов.

Среди 103 обследованных проведена идентификация ВПГ посредством тестирования содержимого пузырьков из области поражения методом ПЦР. ВПГ II типа был обнаружен у всех 103 пациентов (100%). Количество случаев сочетанного поражения ВПГ I и ВПГ II типа зарегистрировано у 14 из 103 пациентов (14,42% наблюдений).

У всех больных отмечались клинические проявления ПВИ - экзофитные образования, выступающие над поверхностью кожи или слизистой оболочки гениталий. АБ были дифференцированы как: остроконечные АБ с внешним видом цветной капусты в 51,8% случаев; папиллярные АБ в 25,9% наблюдений; папуловидные АБ в 22,3% случаев.

Клиническая картина АБ, типичная для мужчин: АБ на головке полового члена, венечной борозде, стволе полового члена, зуд в области уретры, зуд и болезненность в области ануса при акте дефекации (анальная и периаанальная локализация).

У некоторых мужчин (33,2%) при дерматоскопическом исследовании выявлен характерный для субклинического течения ПВИ симптом - точечная ангиопатия. Были выявлены красные пятна на головке полового члена и внутреннем листке крайней плоти, устойчивые к местной терапии противовоспалительными мазями. При осмотре в указанных локализациях выявлена папулезная сыпь, едва возвышающаяся над окружающей кожей, имеющая неправильные очертания и неравномерно-красную окраску.

У женщин при осмотре имелись обильные или умеренные выделения из влагалища, в части случаев сопровождающиеся зудом или неприятным запахом.

Расположение АБ у женщин было следующим: область половых губ и вульвы - 34,6%, влагалище - 21,7%, анальная область - 13,4%; распространенные формы с поражением нескольких областей - 62,2%.

Характер АБ - чаще встречались единичные (61,7%), множественные и сливные (34%), реже - крупные и плоские кондиломы наружных половых органов и

промежности (4,3%).

Также оценивалась площадь поражения АБ у всех 103 обследованных пациентов, которая составила: от 1 до 5 см<sup>2</sup> - у 16,7% пациентов, от 5 до 10 см<sup>2</sup> - у 77,8% и более 10 см<sup>2</sup> - у 5,6% пациенток.

Также проводилась клиническая оценка объективных признаков герпетической инфекции: при осмотре отмечались сгруппированные везикулы размером 1-2 мм и поверхностные эрозии на гиперемизованном основании в области промежности, нижней спайки, малых половых губ у женщин; на теле и головке полового члена у мужчин. После ссыхания везикул образовывались буро-желтые корки, которые в большинстве случаев отторгались без образования рубцов. У 76% пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом наблюдались типичные эрозивные высыпания на коже и слизистых гениталий, в 24% случаев проявления генитального герпеса были атипичными (эрозивно-язвенные элементы, герпетиформные, с фесточатыми краями, единичные или множественные трещины, элементы мягкие, болезненные при пальпации, часто с налетом беловатого, беловато-желтоватого цвета).

Рецидив ГГ в течение календарного года отмечался 6 раз - 15 (11,9%) пациентов, более 8 раз в году 69 пациентов (49,7%), более 10 раз в год у 54 (38,4%) пациентов. Длительность заболевания в зависимости от клинических проявлений вирусной инфекции была от 7 до 10 дней.

Анализ данных, полученных при сборе анамнеза, указывает, что частота возникновения рецидива за последний календарный год, с учетом кратности изучаемого явления составил  $8,5 \pm 1,7$ , длительность течения от 4 до 7 дней.

Все 103 пациента были обследованы на предмет других воспалительных заболеваний.

Анализ характера гинекологической патологии у 56 женщин указывает, что наиболее частыми были эрозия шейки матки 18 пациентов (31,25%); эндоцервицит - у 15 (27,1%); кольпит у 28 (50,1%); вульвовагинит у 39 (70,7%); цистоуретрит у 39 (70,7%). По данным кольпоскопии и цитологического анализа, у пациенток выявлены предраковые состояния, требующие дальнейшего наблюдения у гинеколога.

У мужчин (n=47) были выявлены воспалительные заболевания органов малого таза: уретрит у 9 (19,5%); простатит у 26 (12,35%); баланопостит у 3 (6,5%); эпидидимит у 2 (4,2%).

При первичном обращении жалобы предъявляли 44 (45,4%) пациента, без жалоб были 54 (54,6%) человека. Основные жалобы, характерные для вирусных инфекций: зуд, болезненность в области высыпаний, покалывание в области половых органов, отечность слизистых, дизурия, тянущие боли внизу живота. При этом высыпания сопровождалась нарушением общего состояния; имели место головная боль, слабость, повышение температуры тела. Оценка клинического статуса пациентов выражена степенью симптомов у подавляющего большинства оценивалась как средней тяжести.

ПВИ и ГГ являются оппортунистическими заболеваниями и сопряжены с неспособностью иммунной системы контролировать вирусную активность. Учитывая, что ассоциация ГГ и ПВИ предполагает формирование «порочного» круга взаимного потенцирования с характерным интермиттирующим течением болезни и стойким иммунодефицитом, показатель иммунограммы является особенно важным критерием оценки состояния пациентов.

В результате проведенных исследований у всех 103 пациентов до лечения были установлены признаки наличия вторичного иммунодефицита, о чем можно судить на основании достоверного снижения общего количества Т-лимфоцитов в периферической крови у больных по сравнению с группой здоровых добровольцев.

В группе обследованных выявлено значительное повышение показателей IgA по сравнению, с группой контроля, что является негативным показателем состояния иммунитета у пациентов с ПВИ, которое наблюдается при аутоиммунных состояниях и онкопатологии.

При выявлении ВПЧ у пациентов повышается концентрация IgM (в группе исследования  $2,67 \pm 0,27$ ; по сравнению с группой контроля  $1,43 \pm 0,18$ ), однако различия не были статистически значимыми.

Уровень иммуноглобулинов G был несколько снижен у больных с ПВИ по сравнению с группой контроля.

После лечения отмечалась значимая тенденция к нормализации показателя абсолютного содержания Т-клеток в крови у больных, получавших Панавир, по сравнению контрольной группой.

Показатели содержания Т-хелперно/индукторной субпопуляции (CD4+) не отличались от нормативных

значений после инвазивного вмешательства, но через 2 месяца вновь отмечена тенденция к увеличению их количества в основной группе пациентов. Также отмечалось волнообразное увеличение относительного и абсолютного содержания в крови лимфоцитов – киллеров (CD16+).

Аналогичными по характеру ответа на терапевтическое воздействие были и реакции неспецифического звена иммунитета: значительное увеличение В-лимфоцитов субпопуляции CD22+ в основной группе пролеченных Панавиром, регистрируемое до лечения, в динамике возрастала через 2 месяца после окончания терапии.

Иммунные эффекторские клетки продуцируют разнообразные цитокины, в том числе и интерфероны:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ИФН, которые снижают транскрипцию гена E6 ВПЧ 16, а лейкорегулин и  $\gamma$ -ИФН может ингибировать транскрипцию генов E6/E7 ВПЧ 16, 18 и 33 в иммортализованных клеточных линиях[7]. Поэтому изменение показателей эндогенного интерферона у пациентов с ПВИ является явным диагностическим критерием и отражает эффективность терапии. Снижение продукции ИФН-а и -г у инфицированных высокоонкогенными серотипами ВПЧ 16 и 18 особенно выражено. У больных с рецидивирующим ГГ также отмечается угнетение выработки эндогенных ИФН-а и -г (таблица 2).

Анализ состояния системы естественной иммунорезистентности выявил вполне определенные различия показателей интерферонов статуса у пациентов в основной группе Панавира и в группе контроля.

На фоне лечения у представителей основной группы при динамическом контроле отмечалось адекватное повышение показателей продукции системы ИФН, устойчиво сохранявшееся через 2 месяца после лечения.

**Таблица 1. Сравнительная динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с ассоциированной ВПЧ и ВПГ инфекцией до начала лечения и через 2 месяца после лечения**

Показатели иммунитета	До лечения (n=103)	После лечения ч/з 2 месяца Основная группа (n=53)	После лечения ч/з 2 месяца Контрольная группа (n=50)	Группа здоровых добровольцев (n = 30)
Т-лимфоциты абс.	971,8±104,9*	1234,6±132,7	1198,4±119,3*	1580,6±102,4
%	53,1±3,6	56,3±4,1	54,6±3,1	61,0±2,1
CD3+ абс.	0,84±0,07*	1,11±0,17	1,01±0,09	1,17±0,12
%	42,96±2,74	58,65±1,96	52,97±2,16	60,51±2,65
CD4+ абс.	0,74±0,11	0,94±0,17	0,87±0,12	0,96±0,13
%	26,64±1,03*	39,13±1,64	36,81±1,15*	42,82±1,21
CD8+ абс.	0,81±0,11	0,75±0,56	0,65±0,21	0,49±0,06
%	39,85±3,01*	42,11±2,08*	24,16±4,12	25,20±1,22
CD4+/CD8+	0,98±0,05*	1,27±0,11*	1,39±0,12	1,67±0,15
CD16+ абс.	0,16±0,09	0,28±0,09	0,26±0,04	0,30±0,03
%	9,11±1,09*	15,29±0,19	14,31±0,24	16,21±1,69
CD22+ абс.	0,30±0,09	0,18±0,10	0,19±0,07	0,18±0,08
%	26,45±2,01*	15,42±2,08	20,12±1,18	15,7±2,34
Ig A (мг/мл).	1,95±0,12*	1,79±0,14	1,90±0,15	1,55±0,15
Ig G (мг/мл).	11,67±1,49	11,43±1,16	12,11±1,33	14,11±1,33
Ig M (мг/мл).	2,67±0,27	1,44±0,19	1,51±0,21	1,44±0,19
Фагоцитарный резерв (%)	28,1±1,1*	23,59±2,1*	31,8±2,4	33,6±3,14

Примечания. В границах доверительного интервала = 95% различия показателей статистически значимы;

\* - относительно группы здоровых добровольцев  $p < 0,05$

**Таблица 2. Сравнительная динамика показателей активности системы ИФН у больных с ассоциированной ВПЧ и ВПГ инфекцией на фоне лечения**

Показатели	До лечения (n=103)	После деструкции Группа контроля (n=50)	После лечения через 2 месяца Основная группа (n=53)
Сыв. ИФН (МЕ.мл)	8±8	7±5	10±5
ИФН $\alpha$ (МЕ.мл)	103±52*	215±76	289±116
ИФН $\gamma$ (МЕ.мл)	56±39*	114±28	157±67

Примечания: в границах доверительного интервала = 95% различия показателей статистически значимы:  
\* - относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Через 2 месяца после проведенной противовирусной терапии повторно исследовали соскобы из уrogenитального тракта при помощи ПЦР на выявление ДНК ВПЧ. Данные о частоте выявления ДНК ВПЧ методом ПЦР представлены в таблице 3. Так, в основной группе ДНК ВПЧ выявлена в 7,5%, а в группе контроля в 74% случаев.

Для оценки эффективности терапии Панавиром был проведен анализ динамики клинических проявлений рецидивов герпетической инфекции до и после лечения через 2 месяца (таблица 4).

Частота клинически наблюдаемого рецидивирования ГГ по окончании сроков наблюдения в основной группе пациентов, получивших лечение Панавиром, составила 24,5%, что является объективным положительным результатом, свидетельствующим об эффективности терапии в целом.

В контрольной группе рецидив ГГ составил 60,2%, при этом обострение наблюдалось в течение первого месяца, а в большинстве случаев в первые семь дней после деструкции. Длительность периода обострения не изменилась, а у 28 пациентов (56%) удлинилась на 2,3 дня, что можно связать с оперативным вмешательством, в результате которого существует вероятность снижения местного иммунитета.

Также необходимо отметить, что в основной группе, получившей противовирусное лечение Панавиром, отмечалось также уменьшение длительности рецидива ГГ более чем в два раза и составила 3, 2±1,3 дня.

Таким образом, необходимо отметить эффективность Панавира, как противовирусного препарата, оцененного по вышеуказанным критериям: увеличения пе-

риода ремиссии и сокращения длительности обострения ГГ, которое наблюдалось у 24,5% пациентов основной группы.

Безопасность терапии препаратом Панавир оценивали по субъективным жалобам пациентов и удовлетворенностью ими предложенной терапии. В группе пациентов получавших Панавир, не отмечено ни одного случая проявления серьезных побочных эффектов, которые могли бы повлиять на отказ от назначенного лечения. По итогам проведенного опроса больных (n=103), в 90,6% случаев была отмечена высокая комплаентность данного вида терапии. Пациентам потребовалось минимальное обезболивание, и процедура деструкции была проведена в один этап. Данную методику в сочетании с назначением противовирусного препарата Панавир можно использовать в амбулаторных условиях.

**Выводы**

1. Препарат Панавир в клинических испытаниях у пациентов с ассоциированной ВПЧ и ВПГ инфекцией, продемонстрировал высокий уровень эффективности, как противовирусное и иммуотропное средство, обеспечивающее надежную противорецидивную защиту пациенту на этапе инвазивного лечения, так и в послеоперационном периоде. В основной группе отмечено существенное снижение рецидивов ГГ - в 75,5% случаев, и элиминация ДНК ВПЧ при ПЦР исследовании в 92,5% случаев.

2. На фоне лечения у представителей основной группы Панавира при динамическом контроле иммунограммы отмечалось повышение показателей продукции и резервов системы ИФН, устойчиво сохранявшееся через 2 месяца после лечения.

**Таблица 3. Частота выявления ВПЧ в эпителии уrogenитального тракта**

Срок лечения	Основная группа (n=53)	Группа контроля (n=50)
До лечения	53	50
После лечения ч/з 2 месяца	4 (7,5%)	37 (74%)

**Таблица 4. Частота возникновения клинических рецидивов герпесвирусной инфекции у пациентов основной группы Панавира после терапии**

Пациенты	После инвазивной лазерной процедуры		Через 2 мес. после лечения Панавиром		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
N=53	4	7,5	9	17,0	13	24,5

3. Назначение противовирусного препарата Панавир не вызвало серьезных побочных эффектов, следовательно отмены лечения не потребовалось. Большинство пациентов было признано предложенная методика комплексного лечения препаратом Панавир в сочетании с лазерной деструкцией - удобна и легко переносима.

Выше изложенное позволяет рекомендовать использование препарата Панавир в качестве эффективного и безопасного средства противорешивной терапии ГТ у больных с ассоциированной ВПЧ и ВПГ инфекцией на этапе подготовки к инвазивному вмешательству по поводу вирусиндуцированных гипер- и неопластических поражений гениталий. ■

## Литература:

1. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В., Дроздова И.С., Кучеров В.А. Дифференцированный подход в комплексном лечении папилломавирусной инфекции гениталий // Вестник последипломного медицинского образования. 2010, №1, с.77-79
2. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Кулакова В.И., Манухина И.Б., Савельевой Г.М. Издательство Гэотар- Медиа. Год издания. 2009. Страниц 1072.
3. Дубенский В.В. Комплексное противовирусное и иммунокорректирующее лечение генитального герпеса // Клиническая дерматология и венерология, 2003, № 4, с. 39-44
4. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузнецова Ю.Н., Дубенский В.В., Гармонов А.А., Чхатвал Н.А., Максимов М.О., Литвин А.А., Стовбун С.В., Сергиенко В.И. Клиническая эффективность Панавира в терапии папилломавирусной инфекции // Клиническая дерматология и венерология - 2006. - №1. - С.81-83
5. Н.И. Чернова, Кучеров В.А., Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю., Литвин А.А. Дифференцированная тактика ведения больных с рецидивирующей папилломавирусной инфекцией гениталий // Клиническая дерматология и венерология - 2011. - №3.
6. Молочков В. А., Семенова Т. Б., Киселев В. И., Молочков А. В. Генитальные вирусные инфекции— Санкт-Петербург, Бином, 2009 г.- 208 с.
7. Киселев В. И., Дмитриев Г.А., Кубанова А.А. Взаимосвязь вирусных инфекций, передаваемых половым путем, и онкологических заболеваний урогенитального тракта // Вестн. дерматол. - 2000. - № 6. — С. 20-23.