



ВПЧ- и герпесвирусные инфекции: эпидемиологические, патогенетические и клинико- иммунологические аспекты, принципы диагностики и терапии

Г.Х. Викулов^{1,2,3}, С.Л. Вознесенский¹, Д.И. Фролкин⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;
Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²Научный информационный центр по профилактике и лечению вирусных инфекций;
Россия, 125565 Москва, Конаковский проезд, д. 12, корп. 1, оф. 138;

³Герпетический центр клиники «Доктор.Prof»;
Россия, 115432 Москва, Проектируемый проезд 4062, д. 6, стр. 2;

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7

Для контактов: Георгий Христович Викулов, e-mail: gchvstar@gmail.com

Резюме

В статье изложены актуальные вопросы эпидемиологии папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска и генитального герпеса, влияющие на репродуктивное здоровье. Акцентировано внимание на современных принципах диагностики и лечения, включая подходы к иммунотерапии и комбинированному лечению.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, ВПЧ, папилломавирусы, генитальный герпес, герпесвирусы, профилактика рака шейки матки, иммунотерапия, сочетанная инфекция вируса герпеса и вируса папилломы человека

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на вебинаре Института Превентивной и Социальной Медицины «Сочетанная ВПЧ-инфекция и генитальный герпес: диагностика, лечение и профилактика» (10 сентября 2019 г., Москва, Россия).

Статья поступила: 13.11.2019; **в доработанном виде:** 30.12.2019; **принята к печати:** 06.03.2020.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Викулов Г.Х., Вознесенский С.Л., Фролкин Д.И. ВПЧ- и герпесвирусные инфекции: эпидемиологические, патогенетические и клинико-иммунологические аспекты, принципы диагностики и терапии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(1):102–111. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.102-111.

HPV- and herpes virus infections: epidemiological, pathogenetic and clinical immunological aspects, principles of diagnosis and therapy

Georgiy Kh. Vikulov^{1,2,3}, Sergey L. Voznesenskiy¹, Denis I. Frolkin⁴

¹People's Friendship University of Russia;
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²Scientific Information Center for the Prevention and Treatment of Viral Infections;
138, 12 bild. 1, Konakovskiy passage, Moscow 125565, Russia;

³Herpetic Center of the Clinic «Doctor.Prof»;
6 bild. 2, Proektiruemyi driveway 4062, Moscow 115432, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
1 bild. 7, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Corresponding author: Georgiy Kh. Viculov, e-mail: gchvstar@gmail.com

Abstract

The article describes the current issues of the epidemiology of human papillomavirus infection of high carcinogenic risk and genital herpes, affecting reproductive health. The attention is focused on modern principles of diagnosis and treatment, including approaches to immunotherapy and combination therapy.

Key words: human papillomavirus, HPV, papillomaviruses, herpes genitalis, herpesviruses, cervical cancer prevention, immunotherapy, human papillomavirus and herpes simplex

Meeting Presentation

This material was presented at the webinar performed by Institute for Preventive and Social Medicine «Combined HPV infection and genital herpes: diagnosis, treatment and prevention» (September 10, 2019, Moscow, Russia).

Received: 13.11.2019; **in the revised form:** 30.12.2019; **accepted:** 06.03.2020.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.

Author's contribution

Authors contributed equally to this article.

For citation: Vikulov G.Kh., Voznesenskiy S.L., Frolkin D.I. HPV- and herpes virus infections: epidemiological, pathogenetic and clinical immunological aspects, principles of diagnosis and therapy. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(1):102–111. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.102-111.

Введение / Introduction

Вирусы простого герпеса типа 1 и 2 и папилломавирусы являются не только возбудителями инфекций, но частью микробиома, а точнее вирома практически здорового человека, что меняет понимание и парадигму в механизмах патогенеза, реактивации данных вирусов, а также обосновывает поиск новых способов профилактики, инфекций, вызванных данными возбудителями [1].

В XXI в. генитальная папилломавирусная инфекция (ПВИ) и генитальная форма простого герпеса (herpes simplex, HSV-инфекция) являются повсеместно

распространенными инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), и сохраняют высокую значимость, что, по данным многочисленных эпидемиологических исследований, обусловлено их убиквитарностью, высокой контагиозностью, влиянием на качество жизни, женское и мужское репродуктивное здоровье и в связи с онкогенным потенциалом возбудителей инфекции – вирусов папилломы человека (ВПЧ, англ. human papillomavirus, HPV). Онкогенный потенциал ВПЧ реализуется в связи с ростом иммунной дисфункции, эвазией возбудителей, усилением кофакторной роли других вирусов (сочетанные

инфекции), включая герпесвирусы человека, а также благодаря генетическим полиморфизмам, повышающим чувствительность к вирусным инфекциям, повреждающему действию ультрафиолета, курению и другим экологическим и антропогенным факторам.

Ежегодно в США заражаются ВПЧ около 5,5 млн человек. В России официально регистрируются только случаи аногенитальных (венерических) бородавок, показатель заболеваемости которыми составил более 33 случаев на 100 тыс. населения, что говорит об эпидемическом характере распространенности этой категории пациентов, хотя данные цифры не отражают масштабов истинной распространенности ВПЧ-инфекции. Во многом это связано со сложностью ранней и первичной диагностики субклинических и латентных форм ВПЧ-инфекции [2, 3]. Стойкая ВПЧ-инфекция вызывает ~ 5 % всех случаев рака человека и особенно рака шейки матки и ротоглотки [4], при этом отмечается возрастание доли опухолей шейки матки, что является фокусом внимания гинекологов и репродуктологов. ВПЧ-инфекция является причиной 30 % случаев рака, связанных с инфекцией во всем мире, и почти 100 % случаев рака шейки матки у женщин. Причинная роль ВПЧ также была продемонстрирована в большинстве случаев аногенитального рака, тогда как потенциальная этиологическая роль ВПЧ в неаногенитальном раке и раке кожи еще не определена [5].

Урогенитальный герпес и патология репродуктивной системы / Urogenital herpes and pathology of the reproductive system

Прогноз по распространению генитального герпеса в мире подтверждается с опережением, и Россия по состоянию на 2017 г. по настоящее время занимает срединное положение по распространенности HSV-2 инфекции в мире; при этом число атипичных и иннапарантных форм простого герпеса по-прежнему составляет до 60–80 % случаев; увеличивается доля генитального и неонатального герпеса, вызванного HSV-1, что затрудняет своевременную диагностику и профилактику простого герпеса [6–9].

Атипичные формы генитального герпеса (HSV-инфекции) у женщин могут проявляться следующим образом [6]:

- стойкий зуд в области вульвы и влагалища (в 65 %);
- серозные бели (в 58 %);
- привычное невынашивание при беременности в ранние сроки (в 21 %);
- эктопия цилиндрического эпителия (в 16 %);
- вагинит (в 5 %);
- синдром хронической тазовой боли, депрессия.

Выделяют герпетическую инфекцию половых органов и мочевого тракта – герпетический уретрит,

герпетический вагинит, герпетический цервицит, герпетический цистит. При всем разнообразии и локализации поражений чрезвычайно важным для врача-клинициста является распознавание атипичных форм генитального герпеса, которые значительно осложняют раннюю и своевременную диагностику. Чаще всего атипичные симптомы простого герпеса неверно распознаются и трактуются. У мужчин генитальный герпес может быть расценен как проявления фолликулита, геморроя, баланопостита, как раздражение после использования презервативов или половой близости, ношения обтягивающей одежды. У женщин симптомы генитального герпеса могут проявляться как инфекция мочевых путей, неспецифический вагинит, кандидоз, обострение геморроя, воспалительные заболевания органов малого таза другой этиологии, раздражение после половой близости или использования продуктов гигиены. Важнейшим постулатом врача-клинициста является необходимость учитывать по умолчанию возможность наличия генитального герпеса при дифференциальной диагностике ИППП [7, 9, 10].

При HSV-инфекции репродуктивной системы снижается частота имплантации эмбрионов (снижение эффективности ЭКО и ИКСИ), развивается плацентарная недостаточность, формируется привычное невынашивание (синдром потери плода) и развивается бесплодие [адаптировано из 8, 9].

У беременных и у пациентов с atopической конституцией (наличие истинных аллергических заболеваний) не происходит полноценная физиологическая постнатальная перестройка иммунитета (Th2-иммунный ответ преобладает над Th1-иммунным ответом), отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов, поэтому такие пациенты чаще и тяжелее болеют инфекциями, имеют осложнения. Установлено, что частота манифестных форм простого герпеса у пациентов с atopическим дерматитом достигает 80 % и более [11].

Патогенетические аспекты ВПЧ- и ВГЧ-инфекций / Pathogenetic aspects of HPV- and HSV-infections

В настоящее время установлено, что ВПЧ – также одна из причин бесплодия [12, 13]. Нередко ПВИ является сочетанной с другими урогенитальными инфекциями, ИППП, включая уреоплазменную, микоплазменную, хламидийную инфекцию и генитальную форму простого герпеса, вызванную герпесвирусами человека 1 и 2 типа. Сочетанная инфекция труднее диагностируется и требуется комбинированная и чаще персонализированная терапия; изменения в организме нередко ассоциированы с развитием дисплазии и рака шейки матки [14].

В настоящее время многие исследователи изучают патогенез, взаимодействие между патогенами и микро-

биомом, кофакторную роль микробиоты и вирусов в развитии трансформации нормальных клеточных структур.

ВПЧ заражают эпителиальные клетки-хозяева через Toll-подобные рецепторы (англ. toll-like receptors, TLR). ВПЧ могут влиять на экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR4, TLR5, TLR9) и регулировать сигнальные пути TLR для индукции персистирующей инфекции, что коррелирует с развитием рака шейки матки. Активация TLR4 может способствовать росту раковых клеток яичников. Существует, по крайней мере, 3 механизма, в которых TLR-регулируемый воспалительный ответ может способствовать канцерогенезу: через активацию антиапоптотического эффекта NF-κB, транскрипционного фактора, важного при воспалительных состояниях, через вызывающее окислительное повреждение ДНК и через индукцию восстановительного ответа тканей [4].

Иммунная система имеет решающее значение для ликвидации ВПЧ. Макрофаги, NK-лимфоциты и Т-лимфоциты играют важную роль в качестве защитников первой линии в устранении ВПЧ-инфекции. Вторая линия защиты – цитотоксические Т-лимфоциты, индуцирующие адаптивный иммунный ответ против ВПЧ16, Е6 и Е7, для устранения ВПЧ-инфекции. Однако ВПЧ может избежать иммунной атаки с помощью различных механизмов. Во-первых, ВПЧ не убивает клетки-хозяева во время репликации вируса и, следовательно, не представляет вирусный

антиген и не вызывает воспаление. Белки Е6 и Е7, обеспечивающие immortalization HPV16, могут подавлять экспрессию интерферонов 1 типа (IFN-1) в клетках-хозяевах. Регуляторный фактор-1 IFN (IRF-1) может индуцировать продукцию транспортера презентации антигена (TAP-1), IFN-β и белка-1 хемотаксиса моноцитов (MCP-1), который очень важен для клеточного иммунитета и играет роль в профилактике воспаления в инфицированных местах. Отсутствие костимулирующих сигналов от воспалительных цитокинов, включая IFN, во время распознавания антигена может вызывать иммунную толерантность, а не соответствующие реакции. Кроме того, белок Е5 HPV16 подавляет экспрессию HLA-класса 1 и снижает распознавание CD8+ Т-лимфоцитами. Отсутствие продукции цитокинов в сайтах, инфицированных ВПЧ, предотвращает активацию и созревание дендритных клеток, тем самым ингибируя активацию положительного ответа цитотоксических лимфоцитов [4].

Люди с определенными аллелями основного комплекса гистосовместимости (например, HLA-DQB1*0602 и HLA-DRB1*1501) также более восприимчивы к персистирующей инфекции ВПЧ и имеют повышенный риск развития рака шейки матки [5].

Описаны различные варианты взаимодействия между папилломавирусами и герпесвирусами человека, что имеет определенное патогенетическое и клиническое значение (табл. 1).

Таблица 1. Варианты взаимодействия между папилломавирусами и герпесвирусами человека, влияющими на репродуктивное здоровье [15, 16].

Table 1. Variants of the interaction between human papillomaviruses and human herpes viruses affecting reproductive health [15, 16].

Признак / Sign	Описание / Description
Наличие ВГЧ (ВГЧ-1, ВГЧ-2)	Может быть прогностическим показателем для результатов после терапии ВПЧ-инфекции или служить в качестве серологического биомаркера для повышения риска онкогенной трансформации
ВГЧ-2* > ВГЧ-1	Усиливают интеграцию и репликацию ВПЧ; создают сценарий онкогенеза при ВПЧ-инфекции
ВГЧ-2* > ВГЧ-1 и ЦМВ	Выступают в роли кофактора прогрессии ВПЧ-инфекции и ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза
ВПЧ	ВПП «скрывается» и ВПЧ «помогает атипичному и латентному течению герпеса», что может проявляться как: – обильные выделения из половых путей, не поддающиеся традиционной терапии (85 %); – упорная вульводиния (78 %); – тазовый ганглионеврит (30 %); – рецидивирующие заболевания шейки матки (28 %); – кондиломы вульвы (17 %)
Онколитический ВГЧ-1	Со встроенным в геном гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующего фактора (T-Vec, talimogene laherparepvec) разрешен для лечения меланомы и изучается для лечения рака головы и шеи, рака шейки матки
ЦМВ	В 45 % случаев обнаружена в carcinoma in situ, изучается роль урогенитальной формы ЦМВ-инфекции в ускорении онкогенной трансформации при ВПЧ-инфекции
ВЭБ	Может играть косвенную роль, препятствуя иммунному ответу на клетки, трансформированные ВПЧ, путем продуцирования вирусного продукта гена BCRF1, гомолога интерлейкина-10; способствует увеличению экспрессии онкогенов ВПЧ; ВЭБ «помогает» ВПЧ формировать микроокружение для реализации онкогенеза

Примечание: ВГЧ – вирус герпеса человека; ЦМВ – цитомегаловирус; ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр; * вирусы герпеса человека второго типа проявляют более выраженный патогенный потенциал.

Note: ВГЧ – human herpes virus; ЦМВ – cytomegalovirus; ВЭБ – Epstein-Barr virus; * human herpes viruses of the second type exhibit more expressed pathogenic potential.

Ключевые методы диагностики HPV-инфекции и ассоциированной патологии / Key methods for diagnosing HPV-infections and associated pathology

На основании клинических рекомендаций и многолетней клинической практики целесообразно применение следующего поэтапного алгоритма диагностики [17–21].

1. Физикальное (клиническое) обследование (осуществляет врач акушер-гинеколог и/или дерматолог-венеролог, реже врачи других специальностей – клинические иммунологи, инфекционисты, педиатры, врачи общей практики).

2. ПЦР-диагностика, качественный анализ на ВПЧ, прежде всего детекция следующих типов ВПЧ: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82; описано 25 ВПЧ высокого канцерогенного риска.

3. Генотипирование ВПЧ.

4. ПЦР-диагностика – после качественного положительного анализа определение уровня вирусной нагрузки (полуколичественный и количественный анализ, Di-gene тест).

5. Цитология: мазок по Папаниколау (Пап-тест), как правило, в сочетании с кольпоскопией.

6. Кольпоскопия, аноскопия, уретроскопия.

7. Биопсия/жидкостная цитология/окрашивание p16 INK4.

8. Оценка микробиоценоза (Фемофлор, Андрофлор), исключение других ИППП.

Новый приказ Минздрава России от 13 марта 2019 года №124н (ред. 02.09.2019) «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определённых групп взрослого населения» также требует выполнять мазок по Папаниколау каждые 3 года, но только в возрасте с 18 до 64 лет, а ВПЧ-тест в нём не упомянут [22].

В то же время в России действует клинический протокол 2017 г. «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака», согласно которому скрининг проводится до 69 лет.

Таким образом, с одной стороны, проводится ВПЧ скрининг: тест (мазок) по Папаниколау [17–21].

1. Специальных ограничений не имеет.

2. Единственное условие – отсутствие менструального или другого маточного кровотечения.

3. Анализ может быть взят даже во время менструации, однако его точность при этом снижается.

4. Если у женщины есть кровотечение или цервицит (воспаление шейки матки), это не служит противопоказанием для обследования; эти симптомы могут быть вызваны предраком или злокачественной опухолью, которые можно обнаружить во время скрининга.

5. В возрасте 21–29 лет: цитологический скрининг каждые 3 года.

6. В возрасте 30–65 лет (до 69 лет в России): цитологический скрининг и ВПЧ-тестирование каждые

5 лет или только цитология каждые 3 года; изолированное ВПЧ-тестирование не рекомендуется.

7. Завершение скрининга: с 65 лет (с 69 лет в России) при отсутствии позитивных результатов и других факторов риска опухоли шейки. Скрининг после удаления матки: если у женщины в последние 20 лет не было CIN 1,2 (3) или рака шейки, исследование не проводится.

8. Одинаковые условия и для вакцинированных пациенток.

С другой стороны, принципы и этапы диагностики герпесвирусных инфекций, включая генитальный герпес, состоят из рассматриваемых ниже методов [23–28].

I. Методы непосредственной диагностики (пункты с 1 по 4 являются обязательно рекомендованными в клинической практике для выполнения)

1. Оценка клинической картины и общеклиническое обследование; сбор гинекологического, эпидемиологического, инфекционного, наследственного, иммунологического и аллергологического анамнеза.

2. Осмотр и физикальное обследование (осуществляет врач акушер-гинеколог, дерматолог-венеролог, инфекционист, по показаниям и врачи других специальностей – иммунолог-аллерголог, педиатр, уролог, невролог, офтальмолог, врач общей практики).

3. Лабораторная серодиагностика. Качественный и количественный анализ крови на вирус-специфические и типоспецифические антитела к герпесвирусам (классов IgM, IgG, реже IgA), определение TORCH-комплекса; определение госпитального комплекса при среднетяжелом и тяжелом течении герпеса – anti-HIV-1,2; anti-HCV total, HBsAg, RW (КСР).

4. Лабораторная молекулярно-биологическая диагностика (ПЦР, МАНК). ПЦР анализ следующих биосред и биотопов (не менее двух биотопов, включая кровь): кровь, слюна, моча, бронхосмывы, с элементов сыпи, с участков гиперемии (при атипичном течении), амниотические воды, грудное молоко, волосяные фолликулы и ногти, биоптаты на ГВ (ДНК-диагностика, rt, dПЦР, ПЦР in situ), генотипирование HSV (HSV-1, HSV-2), по показаниям – генотипирование HHV-6 (A, B), диагностика хромосомно-интегрированной формы герпеса – chiHHV-6. Целесообразно применение панелей ПЦР-диагностики с оценкой микробиоты и наличия ИППП – Фемофлор и Андрофлор (ДНК-Технология, Россия).

5. Вирусологический (быстрый культуральный) метод.

6. Иммуноблоттинг IgM/IgG, например, для ЦМВ (pp28, pp65, pp130), HSV (gG1, gG2).

7. Иммунофлюоресценция, газовая хроматография – масс-спектрометрия, биопсия.

II. Методы оценки противовирусного и мукозального иммунитета (при среднетяжелом и тяжелом течении герпесвирусных инфекций)

1. Фенотипирование лимфоцитов крови при точной лазерной цитофлуориметрии.

2. Определение avidности IgG, иммунный статус, sIgA и др.
3. Цитокиновый, в том числе интерфероновый статус.
4. Иммуногистохимическое исследование, микроскопия.

III. Оценка микробиоценоза

IV. Инструментальные, лучевые и другие методы: ультразвуковое (сонографическое) исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и др.

Принципы терапии и профилактики ВПЧ-инфекции / Principles of therapy and prophylaxis of HPV-infection

I. Противовирусная терапия (моно- или комбинированная терапия)

1. Инозин пранобекс (уровень доказательности 1A) [2, 3, 7, 12, 21, 33].
2. Интерферон альфа-2b (уровень доказательности 1B) [10, 16–18, 29, 30, 31, 39];
3. Интерферон гамма подкожно (местно) (уровень доказательности 2A) [17, 35].
4. 5-фторурацил (уровень доказательности 2A) [35].
5. Цидофовир местно (уровень доказательности 1C) [10, 31].

II. Местная терапия (моно- или комбинированная терапия)

1. Имиквимод 5 % крем (уровень доказательности 1A) [35].
2. Глицирризиновая кислота (уровень доказательности 1C).
3. Подофиллотоксин 0,5 % раствор/гель (уровень доказательности 1A) и 0,15 % крем (уровень доказательности 2A) [35].
4. Трихлоруксусная и дихлоруксусная кислота 80–90 % (уровень доказательности 1A) [35].
5. Препараты синекатехинов (уровень доказательности 1A).

III. Иммунотерапия (уровень доказательности 1B) [3, 37–39] и восстановление микробного пейзажа (как правило, проводится в сочетании с противовирусной терапией)

1. Препараты интерферонов (см. I).
2. Иммуномодуляторы.
3. Бактериальные лизаты, восстановление иммунитета слизистых оболочек.
4. Пробиотики (индивидуально назначаются по показаниям с учетом особенностей конкретного пациента).

IV. Антимикробная терапия и антисептики (уровень доказательности D)

V. Хирургическое лечение (высокая эффективность при сочетании с противовирусной и иммунотропной терапией)

1. Электрохирургия в радиоволновом режиме (уровень доказательности 1A) (активно рекомендуется) [35].

2. Хирургическое удаление, эксцизия (уровень доказательности 1A); криомикроволновое (не рекомендуется), лазерное и радиохирургическое лечение (уровень доказательности 1A) [35].

3. Криотерапия (уровень доказательности 1A, но российские специалисты в пользу электрохирургии в радиоволновом режиме) [35].

VI. Комбинированная терапия (уровень доказательности 2B) [35]

1. Наиболее эффективная комбинация хирургического лечения и иммунотерапии.

VII. Фотодинамическая терапия (уровень доказательности 2A) [35]

VIII. Профилактика

1. Иммунопрофилактика: вакцинация (уровень доказательности 1A).
2. Использование презервативов обоими партнерами (уровень доказательности 1A) [35].
3. Цитологический скрининг (уровень доказательности 1D) [35].

ВОЗ и ЮНИСЕФ рекомендуют ВПЧ-вакцинацию в качестве приоритетной для всех стран с включением ее в Национальные календари; в первую очередь иммунопрофилактике подлежат девочки-подростки младшего возраста, затем старшие подростки и молодые женщины. ВПЧ-вакцины включены в Календари иммунопрофилактики ведущих экономически развитых стран (США, Австралия, все страны ЕЭС, кроме Польши, Румынии и Эстонии, ряд стран Латинской Америки, Африки). Всего на май 2017 г. вакцинацию женщин включила 71 страна. В России зарегистрированы 2 вакцины (двухвалентная и четырехвалентная анти-ВПЧ-вакцины), рассчитанные на трехэтапную иммунизацию, обе направлены прежде всего на ВПЧ 16-го и 18-го типов, обуславливающих до 80 % случаев рака шейки матки в Европе. Вакцинация рекомендуется у женщин с 9 до 45 лет жизни.

Участники XXII Всемирного конгресса Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO), состоявшегося в октябре 2018 г. в Рио-де-Жанейро, предложили внедрить и расширить вакцинацию против ВПЧ у девочек в возрасте до 15 лет и скрининг на носительство опасного вируса у женщин 30 лет и старше. По данным систематического обзора, после внедрения национальных программ иммунизации от ВПЧ-инфекции распространенность ВПЧ 16-го и 18-го типов у пациенток возрастной группы 13–19 лет снизилась на 83 % (ОР = 0,17; 95 % ДИ = 0,11–0,25), у женщин 20–24 лет – на 60 % (ОР = 0,34; 95 % ДИ = 0,23–0,49) [32].

Вакцинация – важнейший метод предупреждения ВПЧ-инфекции, но её одной недостаточно для надёжного предотвращения цервикальных неоплазий и других ассоциированных с ПВИ поражений. Если пациентка уже инфицирована ВПЧ, на первый план в системе профилактики онкогинекологических забо-

леваний выходит цервикальный скрининг, правильная и точная диагностика, а также проведение персонализированной терапии [3, 21, 33].

Принципы терапии и ведения пациентов с сочетанной ВПЧ-инфекцией и генитальным герпесом (ВПГ-2 и/или ВПГ-1 инфекция) / Principles of therapy and management of patients with combined HPV-infection and genital herpes (HSV-2 and/or HSV-1 infection)

На основании принятой клинической практики и клинических рекомендаций требуется комбинированный подход, включающий правильное консультирование и следующие методы лечения [17, 18, 23–28, 34, адаптировано из 35].

1. Этиотропная противовирусная терапия – сочетание ациклических нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) с применением инозина пранобекса и с другими иммуномодулирующими вмешательствами по показаниям.

2. Иммунотерапия, индукторы интерферонов, генно-инженерные интерфероны и некоторые другие вмешательства рекомендуются только в сочетании с этиотропной терапией; иммунотерапия способствует предотвращению развития резистентности к противовирусным препаратам [36, 37].

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.

Происхождение статьи и рецензирование

Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.

Литература / References:

- Moustafa A., Xie C., Kirkness E. et al. The blood DNA virome in 8,000 humans. *PLoS Pathog.* 2017;13(3):e1006292. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006292.
- Молочков А.В., Хлебникова А.Н., Баграмова Г.Э., Гуреева М.А. Противовирусная терапия в лечении генитальной папилломавирусной инфекции. *Эффективная фармакотерапия.* 2011;(11):24–6.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019;13(2):132–54. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154.
- Yang X., Cheng Y., Li C. The role of TLRs in cervical cancer with HPV infection: a review. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2:17055. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.55.
- Zhou C., Tuong Z.K., Frazer I.H. Papillomavirus immune evasion strategies target the infected cell and the local immune system. *Front Oncol.* 2019;9:682. DOI: 10.3389/fonc.2019.00682.
- Fisman D.N., Lipsitch M., Hook E.W., Goldie S.J. Projection of the future dimensions and costs of the genital herpes simplex virus type 2 epidemic in the United States. *Sex Transm Dis.* 2002;29(10):608–22. DOI: 10.1097/00007435-200210000-00008.
- Бибнева Т.Н., Хамошина М.Б., Тулупова М.С. и др. Генитальный герпес в практике гинеколога: сложные вопросы – простые ответы. *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* 2019;7(3):112–9. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13017.
- Викулов Г., Вознесенский С. Комбинированная противовирусная терапия простого герпеса. *Врач.* 2019;30(5):27–34. DOI: 10.29296/25877305-2019-05-0534.
- Халдин А.А., Баскакова Д.В. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса (обзор литературы). *Дерматология. Consilium Medicum.* 2007;(1):22–5.
- Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. акад. РАН Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. 1200 с.
- Викулов Г.Х. Клинико-иммунологическая характеристика герпесвирусных инфекций у лиц, подвергавшихся воздействию

3. Пробиотическая терапия (персонализированный подход с учетом особенностей пациента и фенотипа его микробиома).

4. Симптоматическая терапия (по показаниям обезболивание, противовоспалительная терапия, антиоксиданты, адаптогены).

5. Консультирование пациентов (обучение правильному применению препаратов, разъяснение важности системной терапии, контроля излеченности, при частых рецидивах формирование мотивации для длительного приема препаратов под контролем лечащего врача).

6. Вакцинация от ВПЧ-инфекции с учетом российских и международных рекомендаций.

Заключение / Conclusion

Таким образом, благодаря тесным взаимоотношениям между ВПЧ и герпесвирусами человека представляется интересным и обоснованным междисциплинарный фокус внимания исследователей и врачей-клиницистов. Ранняя диагностика моно- и сочетанных инфекций, вакцинация и терапия (противовирусная и иммуномодулирующая) как ВПЧ-инфекции, так и генитального герпеса, вызванного ВГЧ-2 и/или ВГЧ-1, уменьшают как дальнейшее их совместное и раздельное распространение, так и риски развития рака шейки матки, а совместная работа акушеров-гинекологов, дерматовенерологов и клинических иммунологов способствует более эффективной терапии, повышению привлекательности, качества жизни, увеличению рождаемости и сохранению репродуктивного здоровья женщин.

Funding

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.

Provenance and peer review

Not commissioned; externally peer reviewed.

- радиационного фактора в отдаленном после облучения периоде: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
12. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2011;(5):123–8.
 13. De Vuyst H., Clifford G., Li N., Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2632–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.07.019.
 14. Савченко А.А., Цхай В.Б., Круглова Д.Ю., Борисов А.Г. Иммунологические показатели при моноинфекции вирусом папилломы человека и сочетанной папилломавирусной и урогенитальной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2014;4(3):241–8.
 15. Guidry J.T., Scott R.S. The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus Res*. 2017;231:139–47. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.002.
 16. Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкиной, О.Л. Ивановой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с.
 17. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с остроконечными кондиломами перианальной области и анального канала. М., 2013. 16 с. Режим доступа: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/Ostrokonechnye_kondilomy_18042014_Klinicheskie_rekomendacii.pdf. (Дата доступа: 12.11.2019).
 18. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками. М., 2015. 14 с. Режим доступа: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/anogenital'nye_borodavki.pdf. (Дата доступа: 12.11.2019).
 19. Westrich J.A., Warren C.J., Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res*. 2017;231:21–33. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.023.
 20. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. 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(4):516–42. DOI: 10.1309/AJCP7GD94EVRSJCG.
 21. Бебнева Т.Н. Ключевой игрок. Использование иммунотерапии в акушерстве и гинекологии: примеры из клинической практики. Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2019. 16 с.
 22. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124-н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». М., 2019. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/554018402>. (Дата доступа: 12.11.2019).
 23. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427576.html>. (Дата доступа: 12.11.2019).
 24. Клинические рекомендации. Простой герпес у взрослых. Национальное научное общество инфекционистов (ННОИ). М., 2014. 129 с. Режим доступа: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Herp_simp_adult.pdf. (Дата доступа: 12.11.2019).
 25. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым больным простым герпесом. Международная ассоциация специалистов по инфекционным болезням (МАСОИ). М., 2016. 129 с. Режим доступа: <http://www.iaa-rf.ru/upload/iblock/3d3/3d3279b6801b916b7a1b0b52159e7755.pdf>. (Дата доступа: 12.11.2019).
 26. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с. Режим доступа: https://cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf. (Дата доступа: 12.11.2019).
 27. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2013. 16 с. Режим доступа: <https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-00454-0/978-5-299-00454-0.pdf>. (Дата доступа: 12.11.2019).
 28. Викулов Г.Х. Иммунологические аспекты герпесвирусных инфекций. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(5):104–16.
 29. Петрунин Д.Д. Использование препаратов интерферона альфа для лечения урогенитальных инфекций. *АГ-инфо*. 2009;(2):6–12.
 30. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А., Петрунин Д.Д. Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени. *АГ-инфо*. 2008;(3):15–21.
 31. Jach R., Basta A., Szczudrawa A. Role of immunomodulatory treatment with Iscador QuS and Intron A of women with CIN1 with concurrent HPV infection. *Ginekol Pol*. 2003;74(9):729–35.
 32. Drolet M., Bénard É., Pérez N. et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497–509. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
 33. Ледина А.В., Ипастова И.Д. Современные возможности иммунотерапии. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний: информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2017. 24 с.
 34. Patel R., Kennedy O.J., Clarke E. et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2017;28(14):1366–79. DOI: 10.1177/0956462417727194.
 35. Gilson R., Nugent D., Werner R.N., Ballesteros J. 2018 European guideline for the management of anogenital warts. 2019. 33 s. Available at: <https://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2019/IUSTIguidelinesHPV2019.pdf>. (Дата доступа: 12.11.2019).
 36. Панкратов О.В. Иммуномодуляторы в лечении герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. *Медицинские новости*. 2011;(4):18–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunomodulatory-v-lechenii-gerpeticheskoy-infektsii-vyzvannoy-virusom-prostogo-gerpesa/viewer>. (Дата доступа: 12.11.2019).
 37. Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: Immunomodulation. *Washington, DC: National Academies Press*, 2006. 103 p.

References:

1. Moustafa A., Xie C., Kirkness E. et al. The blood DNA virome in 8,000 humans. *PLoS Pathog*. 2017;13(3):e1006292. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006292.
2. Molochkov A.V., Khlebnikova A.N., Bagramova G.E., Gureeva M.A. Antiviral therapy for genital papillomavirus infection. [Protivovirusnaya terapiya v lechenii genital'noj papillomavirusnoj infekcii]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(11):24–6. (In Russ.).
3. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. et al. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review. [Effektivnost' i bezopasnost' glyukozaminilmuramildipeptida v lechenii zaboolevaniy, associirovannyh s virusom papillomy cheloveka: sistematcheskij obzor]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2019;13(2):132–54. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154.
4. Yang X., Cheng Y., Li C. The role of TLRs in cervical cancer with HPV infection: a review. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17055. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.55.
5. Zhou C., Tuong Z.K., Frazer I.H. Papillomavirus immune evasion strategies target the infected cell and the local immune system. *Front Oncol*. 2019;9:682. DOI: 10.3389/fonc.2019.00682.
6. Fisman D.N., Lipsitch M., Hook E.W., Goldie S.J. Projection of the future dimensions and costs of the genital herpes simplex virus type 2 epidemic in the United States. *Sex Transm Dis*. 2002;29(10):608–22. DOI: 10.1097/00007435-200210000-00008.
7. Bebneva T.N., Khamoshina M.B., Tulupova M.S. et al. Genital herpes in practice of gynecologist: complicated questions – simple answers. [Genital'nyj herpes v praktike ginekologa: slozhnye voprosy – prostye otvety]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti mneniya, obuchenie*. 2019;7(3):112–9. (In Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13017.
8. Vikulov G., Voznesenskiy S. Combination antiviral therapy of herpes simplex. [Kombinirovannaya protivovirusnaya terapiya prostogo herpesa]. *Vrach*. 2019;30(5):27–34. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2019-05-0534.

9. Khaldin A.A., Baskakova D.V. Epidemiological aspects of diseases caused by the herpes simplex virus (review). [Epidemiologicheskie aspekty zabozevanij, vyzvyaemyh virusom prostogo gerpesa (obzor literatury)]. *Dermatologiya. Consilium Medicum*. 2007;(1):22–5. (In Russ.).
10. Virology guide. Viruses and viral infections of humans and animals. Ed. Acad. RAS D.K. Lvov. [Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infekcii cheloveka i zhivotnyh. Pod red. akad. RAN D.K. L'vova]. *Moskva: MIA*, 2013. 1200 s. (In Russ.).
11. Vikulov G.Kh. Clinical and immunological characteristics of herpesvirus infections in individuals exposed to the radiation factor in the period remote after irradiation: [Kliniko-immunologicheskaya karakteristika gerpessvirusnyh infekcij u lic, podvergavshihsia vozdeystviyu radiacionnogo faktora v otдалennom posle oblucheniya periode]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Moskva*, 2009. 24 s. (In Russ.).
12. Prilepskaya V.N., Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. Treatment options for HPV-associated genital diseases in women. [Vozmozhnosti terapii VPCh-associrovannyh zabozevanij genitalij u zhenshchin]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;(5):123–8. (In Russ.).
13. De Vuyst H., Clifford G., Li N., Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2632–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.07.019.
14. Savchenko A.A., Tskhai V.B., Kruglova D.Yu., Borisov A.G. Immunological parameters in patients with mono-infection by human papillomavirus and in patients co-infected by papillomavirus and urogenital pathogens. [Immunologicheskie pokazateli pri mono-infekcii virusom papillomy cheloveka i sochetannoj papillomavirusnoj i urogenital'noj infekcii]. *Infekcija i immunitet*. 2014;4(3):241–8. (In Russ.).
15. Guidry J.T., Scott R.S. The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus Res*. 2017;231:139–47. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.002.
16. Dermatovenereology. National leadership. Eds. Yu.S. Butova, Yu.K. Skripkina, O.L. Ivanova [Dermatovenereologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. Yu.S. Butova, Yu.K. Skripkinoj, O.L. Ivanovoj]. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2013. 896 s. (In Russ.).
17. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with genital warts of the perianal region and anal canal. [Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu vzroslyh pacientov s ostrokonechnymi kondilomami perianal'noj oblasti i anal'nogo kanala]. *Moskva*, 2013. 16 s. (In Russ.). Available at: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/Ostrokonechnye_kondilomy_18042014_Klinicheskie_rekomendacii.pdf. (Accessed: 12.11.2019).
18. Federal clinical guidelines for the management of patients with anogenital (venereal) warts. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bol'nyh anogenital'nymi (venericheskimi) borodavkami]. *Moskva*, 2015. 16 s. (In Russ.). Available at: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/anogenital'nye_borodavki.pdf. (Accessed: 12.11.2019).
19. Westrich J.A., Warren C.J., Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res*. 2017;231:21–33. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.023.
20. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. 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(4):516–42. DOI: 10.1309/AJCPGD94EVR5JCG.
21. Bebneva T.N. Key player. The use of immunotherapy in obstetrics and gynecology: examples from clinical practice. Newsletter. Ed. V.E. Radzinsky. [Klyuchevoj igrok. Ispol'zovanie immunoterapii v akusherstve i ginekologii: primery iz klinicheskoy praktiki. Informacionnyj byulleten'. Pod red. V.E. Radzinskogo]. *Moskva: Redakciya zhurnala StatusPraesens*, 2019. 16 s. (In Russ.).
22. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 13, 2019 No. 124n "On approval of the procedure for conducting preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population". [Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya RF ot 13 marta 2019 g. № 124n «Ob utverzhenii poryadka provedeniya profilakticheskogo medicinskogo osmotra i dispanserizacii opredelennyh grupp vzroslogo naseleniya»]. *Moskva*, 2019. (In Russ.). Available at: <http://docs.cntd.ru/document/554018402>. (Accessed: 12.11.2019).
23. Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology. Eds. V.N. Serov, G.T. Sukhikh. [Klinicheskie rekomendacii. Akusherstvo i ginekologiya. Pod red. V.N. Serova, G.T. Suhih]. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2014. 1024 s. (In Russ.). Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427576.html>. (Accessed: 12.11.2019).
24. Clinical recommendations. Herpes simplex in adults. National Scientific Society of Infectious Diseases (NNOI). [Klinicheskie rekomendacii. Prostoje herpes u vzroslyh. Nacional'noe nauchnoe obshchestvo infekcionistov (NNOI)]. *Moskva*, 2014. 129 s. (In Russ.). Available at: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Herp_simp_adult.pdf. (Accessed: 12.11.2019).
25. Clinical recommendations (treatment protocol) for providing medical care to adult herpes simplex patients. International Association of Specialists in Infectious Diseases (MASOI). [Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya) okazaniya medicinskoj pomoshchi vzroslym bol'nym prostym herpesom. Mezhdunarodnaya asociaciya specialistov po infekcionnym boleznyam (MASOI)]. *Moskva*, 2016. 129 s. (In Russ.). Available at: <http://www.iaa-rf.ru/upload/iblock/3d3/3d3279b6801b916b7a1b0b52159e7755.pdf>. (Accessed: 12.11.2019).
26. Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenereologiya 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererab. i dop.]. *Moskva: Delovoj ekspress*, 2016. 768 s. (In Russ.). Available at: https://cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf. (Accessed: 12.11.2019).
27. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Human herpesvirus infections. A guide for physicians. [Gerpessvirusnye infekcii cheloveka. Rukovodstvo dlya vrachej]. *SPb.: SpecLit*, 2013. 16 s. (In Russ.). Available at: <https://speclit.ru/image/cata-log/978-5-299-00454-0/978-5-299-00454-0.pdf>. (Accessed: 12.11.2019).
28. Vikulov G.Kh. Immunological aspects of herpesvirus infections. [Immunologicheskie aspekty gerpessvirusnyh infekcij]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2015;14(5):104–16. (In Russ.).
29. Petrunin D.D. The use of interferon alfa drugs for the treatment of urogenital infections. [Ispol'zovanie preparatov interferona al'fa dlya lecheniya urogenital'nyh infekcij]. *AG-info*. 2009;(2):6–12. (In Russ.).
30. Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I., Bebneva T.N. et al. The use of interferon preparations in the treatment of squamous cervical lesions of low degree. [Primenenie preparatov interferona pri lechenii ploskokletochnyh intraepitelial'nyh porazhenij shejki matki nizkoj stepeni]. *AG-info*. 2008;(3):15–21. (In Russ.).
31. Jach R., Basta A., Szczudra A. Role of immunomodulatory treatment with Iscador QuS and Intron A of women with CIN1 with concurrent HPV infection. *Ginekol Pol*. 2003;74(9):729–35.
32. Drolet M., Bénard É., Pérez N. et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497–509. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
33. Ledina A.V., Ipatova I.D. Modern possibilities of immunotherapy. Effective combined treatment strategies for HPV-associated genital diseases: news bulletin. Ed. V.E. Radzinsky. [Sovremennye vozmozhnosti immunoterapii. Effektivnye strategii kombinirovannogo lecheniya VPCh-associrovannyh genital'nyh zabozevanij: informacionnyj byulleten'. Pod red. V.E. Radzinskogo]. *Moskva: Redakciya zhurnala StatusPraesens*, 2017. 24 s. (In Russ.).
34. Patel R., Kennedy O.J., Clarke E. et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2017;28(14):1366–79. DOI: 10.1177/0956462417727194.
35. Gilson R., Nugent D., Werner R.N., Ballesteros J. 2018 European guideline for the management of anogenital warts. 2019. 33 s. Available at: <https://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2019/IUSTIguidelinesHPV2019.pdf>. (Accessed: 12.11.2019).
36. Pankratov O.V. Immunomodulators in therapy of herpes simplex virus infection. [Immunomodulyatory v lechenii gerpetcheskoy infekcii, vyzvannoj virusom prostogo gerpesa. *Medicinskie novosti*. 2011;(4):18–24. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunomodulyatory-v-lechenii-gerpetcheskoy-infektsii-vyzvannoj-virusom-prostogo-gerpessa/viewer>. (Accessed: 12.11.2019).
37. Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: Immunomodulation. *Washington, DC: National Academies Press*, 2006. 103 p.

Сведения об авторах:

Викулов Георгий Христович – к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; директор ООО «Научный информационный центр по профилактике и лечению вирусных инфекций», Москва, Россия; руководитель герпетического центра клиники «Доктор.Prof», Москва, Россия. E-mail: gchvstar@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2154-3429>. Scopus Author ID: 41462029100. Researcher ID: W-9315-2018.

Вознесенский Сергей Леонидович – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5669-1910>.

Фролкин Денис Игоревич – студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

About the authors:

Georgiy Kh. Vikulov – MD, PhD, Assistant, Department of Infectious Diseases, People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia; Director of Scientific Information Center for the Prevention and Treatment of Viral Infections, Moscow, Russia; Herpetocenter Head at Clinic «Doctor.Prof», Moscow, Russia. E-mail: gchvstar@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2154-3429>. Scopus Author ID: 41462029100. Researcher ID: W-9315-2018.

Sergey L. Voznesenskiy – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5669-1910>.

Denis I. Frolokin – 6th year Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.