

Генитальные вирусные инфекции в клинической практике: эффективность комплексной терапии

Н.М. Назарова✉, ORCID: 0000-0001-9499-7654, e-mail: grab2@yandex.ru

Д.И. Аттоева, e-mail: Attoevadjamilya@gmail.com

Э.Р. Довлетханова, ORCID: 0000-0003-2835-6685, e-mail: eldoc@mail.ru

В.Н. Прилепская, ORCID: 0000-0003-3993-7629, e-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Рецидивирующий генитальный герпес и аногенитальные кондиломы отличаются по этиологическому фактору и клиническим проявлениям. Основными задачами, стоящими перед врачом-гинекологом, являются максимальное возможное удлинение периода ремиссии и снижение частоты рецидивов кондилом. Представлен анализ эффективности и безопасности применения комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса и аногенитальных (венерических) бородавок.

Ключевые слова: генитальный герпес, рецидивирующий генитальный герпес, аногенитальные кондиломы, острокопечные кондиломы, инозин пранобекс

Для цитирования: Назарова Н.М., Аттоева Д.И., Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н. Генитальные вирусные инфекции в клинической практике: эффективность комплексной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(13):166-171. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-166-171.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genital viral infections in clinical practice: effectiveness of complex treatment

Niso M. Nazarova✉, ORCID: 0000-0001-9499-7654, e-mail: grab2@yandex.ru

Dzhamilya I. Attoeva, e-mail: Attoevadjamilya@gmail.com

El'mira R. Dovletkhanova, ORCID: 0000-0003-2835-6685, e-mail: eldoc@mail.ru

Vera N. Prilepskaya, ORCID: 0000-0003-3993-7629, e-mail: VPrilepskaya@mail.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Recurrent genital herpes and anogenital warts differ in etiological factor and clinical presentation. The main objectives afflicting the gynecologist are to lengthen the period of remission as long as practicable and reduce recurrence rates of genital warts. The article presents the analysis of the effectiveness and safety of the complex therapy for recurrent genital herpes and anogenital (venereal) warts.

Keywords: genital herpes, recurrent genital herpes, anogenital warts, genital warts, inosine pranobex

For citation: Nazarova N.M., Attoeva D.I., Dovletkhanova E.R., Prilepskaya V.N. Genital viral infections in clinical practice: effectiveness of complex treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):166-171. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-166-171.

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

ВВЕДЕНИЕ

Генитальные вирусные инфекции – генитальный герпес и аногенитальные (венерические) бородавки – наиболее распространены среди молодых женщин. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, более 417 млн человек в мире инфицированы вирусом простого герпеса второго типа (ВПГ-2). До недавнего времени ВПГ-2 играл роль главного этиологического фактора в развитии генитального герпеса [1]. Однако в настоящее время считается, что ВПГ-1 вызывает 50% случаев первичного генитального герпеса, и у молодых женщин 18–20 лет он преобладает

над ВПГ-2 [2]. Актуальность терапии рецидивирующего генитального герпеса определяется также его неблагоприятным воздействием на беременность и развитие плода. По некоторым данным, рецидивирующий генитальный герпес является причиной невынашивания беременности и наступления преждевременных родов (20%), внутриутробного инфицирования плода (20%), развития атипичной пневмонии на первом году жизни ребенка (30%), дыхательной недостаточности (12%).

Считается, что 80% сексуально активных молодых людей в течение жизни будут хотя бы раз инфицированы ВПЧ [3, 4]. Частота встречаемости (повторные и новые

случаи) одного из проявлений ВПЧ-инфекции – аногенитальных кондилом – составляет 194,5 на 100 000 населения в год. Аногенитальные кондиломы – высококонтагиозное заболевание, причиняющее значительные психоэмоциональные страдания пациентам и требующее больших финансовых затрат на лечение в связи с высокой частотой рецидивирования. Пациентки отмечают снижение качества жизни – депрессию, повышенную тревожность и чувство вины, снижение самооценки и либидо, страх по поводу возможных проблем с осуществлением репродуктивных планов, канцерофобию.

Генитальный герпес может проявляться клинически типичными и атипичными формами. Классическая картина заболевания, характеризующаяся полиморфизмом высыпаний, как правило, не вызывает затруднений в диагностике, однако атипичные формы генитального герпеса (одиночная, язва/эрозия/везикула, трещины в области вульвы или перианальной области, эритема без образования пузырьков, пустулезные элементы, геморрагические везикулы, изолированная дизурия и др.) требуют проведения подтверждающих лабораторных тестов [2].

Клинические проявления папилломавирусной инфекции (ПВИ) гениталий достаточно вариабельны. В настоящее время выделяют экзофитные (остроконечные кондиломы, поражения в виде папул и др.) и эндофитные (плоская кондилома шейки матки), обусловленные различными генотипами ВПЧ [3]. Экзофитные аногенитальные кондиломы являются проявлением клинической формы (т. е. видимой невооруженным глазом) папилломавирусной инфекции (ПВИ). Плоские кондиломы шейки матки относятся к субклинической форме ВПЧ-инфекции – они не видимы невооруженным глазом, часто бессимптомны, выявляются только при цитологическом/гистологическом исследовании. Кондиломы вызываются ВПЧ низкого онкогенного риска – в 93% случаев 6 и 11 типами [5], а также нередко 40, 42, 43, 44, 54, 55, 59, 61, 72, 81 типами. В 65–70% случаев экзофитные кондиломы выявляются одновременно у обоих половых партнеров. Наиболее часто кондиломы обнаруживаются у молодых женщин в возрасте 20–24 лет [5]. По данным метаанализа 43 исследований (5 247 человек с остроконечными кондиломами и 436 человек – группа контроля), ВПЧ выявлялся у 84,2% пациентов с остроконечными кондиломами и у 4,6% – в группе контроля. Частота встречаемости низкоонкогенных типов ВПЧ при остроконечных кондиломах составила: 6 тип – 54,9%, 11 тип – 41,1%, 40 тип – 2,7%, 42 тип – 2%. Другие типы ВПЧ у пациентов с остроконечными кондиломами не были выявлены. Таким образом, в 83% всех случаев причиной возникновения остроконечных кондилом являются ВПЧ 6/11 типов [6].

В большинстве случаев пациентки с остроконечными кондиломами предъявляют жалобы на наличие экзофитных образований в области наружных половых органов. Иногда встречаются жалобы на бели, зуд, чувство жжения и дискомфорта в области вульвы и влагалища, дизурические расстройства, кровотечение и боль при половом контакте. Однако факт наличия образований на половых органах причиняет выраженный психологический дис-

комфорт некоторым женщинам и препятствует их нормальной половой жизни. Диагностика аногенитальных кондилом основывается на визуальной оценке при осмотре и проведении расширенной кольпо-, вульво-, вагино- и аноскопии с высоким разрешением. По показаниям назначаются консультации смежных специалистов: дерматолога (при подозрении на кожное заболевание, не ассоциированное с ВПЧ), уролога (при внутриуретральной локализации процесса), проктолога (при наличии обширного поражения в анальной области), иммунолога (при наличии иммунодефицитных состояний и частом рецидивировании заболевания) [7, 8]. Показания для проведения биопсии экзофитной кондиломы включают: пигментированные образования, атипичные и/или рецидивирующие кондиломы, ухудшение клинической картины при лечении, трудности диагностики, изъязвления, некроз.

Терапия вирусных инфекций генитальной области является актуальной проблемой. В связи с рецидивирующим течением генитального герпеса, обусловленным пожизненной персистенцией вируса, основными задачами лечения заболевания являются уменьшение тяжести и продолжительности клинических проявлений инфекционного процесса и максимально возможное удлинение периода ремиссии. Согласно общемировой практике, при частоте рецидивов заболевания не более 6 раз в год проводится эпизодическая терапия аналогами нуклеозидов (ацикловиром, валацикловиром, фамцикловиром) в период обострения, при более частом рецидивировании – супрессивная терапия продолжительностью не менее 4–6 месяцев. Поскольку любое обострение аногенитальной герпетической инфекции связано с неблагоприятными изменениями иммунного статуса, при лечении рецидивирующих форм заболевания целесообразно применение иммунотерапии, включающей интерфероны или стимуляторы их эндогенного образования [8].

В настоящее время определено, что ВПГ индуцирует интерферон-независимый клеточный противовирусный ответ, который впоследствии исчезает во время начала экспрессии вирусных генов. В дополнение к противовирусным эффектам, проявляющимся на уровне клетки, интерфероны (ИФН-альфа, -бета, -гамма) модулируют множество иммунорегуляторных функций, включающих взаимодействия между клетками, например натуральных киллеров (НК-клеток) и Тh-клеток с клетками, зараженными вирусом. Эффективным подходом к лечению пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом является добавление в схемы лечения иммунотропных препаратов с целью блокады репродукции вируса и предотвращения рецидивов заболевания.

Инозин пранобекс (Гроприносин) относится к группе иммуностимулирующих средств и представляет собой синтетическое комплексное производное пурина, обладающее двойным действием: неспецифическим противовирусным действием и иммуностимулирующей активностью. В ассоциированной ВОЗ международной анатомо-терапевтической-химической классификации лекарственных препаратов (АТХ) инозин пранобекс зарегистрирован в группе противовирусных препаратов для системного использования (J05AX05) [9]. Молекулярный механизм действия

инозина пранобекса связан с усилением подавленного вирусами синтеза матричной РНК (мРНК) лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков. Кроме этого, он оказывает прямое противовирусное действие, угнетая синтез вирусов путем встраивания инозин-оротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и нарушая присоединение адениловой кислоты к вирусной мРНК. Инозин пранобекс восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-хелперов и Т-супрессоров, повышает продукцию IgG, интерферона-гамма, интерлейкинов-2, -1, снижает образование провоспалительных цитокинов интерлейкинов-4, -10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, а также повышает продукцию лимфоцитами, обладающими противовирусными свойствами, интерферона-альфа, интерферона-гамма [9]. Показания к применению Гропринозина включают вирусные инфекции, в их числе заболевания, вызванные ВПГ-1 и ВПГ-2, *Varicella zoster*, вирусом Эпштейна – Барр, цитомегаловирусами, заболевания, вызванные ВПЧ и др. You Y. и соавт. изучили влияние инозина пранобекса у пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом на частоту развития рецидивов в последующем. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании приняли участие 144 пациента с рецидивирующим генитальным и 144 – с рецидивирующим лабиальным герпесом. Все пациенты были рандомизированы на получение инозина пранобекса (1 г x 4 р/сут) + ацикловир-плацебо и ацикловира (200 мг x 5 р/сут) + инозин пранобекс-плацебо. По шкале общих симптомов не было выявлено различий между группами на 3-й или 7-й день лечения у пациентов с лабиальным герпесом и на 3-й или 5-й день лечения у пациентов с генитальным герпесом. Частота рецидивов (в течение 3 месяцев после лечения) генитального герпеса была существенно ниже в группе пациентов, получавших инозин пранобекс и ацикловир-плацебо, в сравнении с группой пациентов, получавших ацикловир + инозин пранобекс-плацебо [10]. Однако даже комплексная терапия с использованием иммуномодуляторов не всегда позволяет избежать обострения заболевания и добиться нормализации иммунологических показателей у пациентов с генитальным герпесом. В связи с этим необходимо продолжать лечение в межрецидивный период с целью закрепления полученного терапевтического эффекта и коррекции остаточных иммунологических нарушений. Так, П.С. Русакевич и соавт. исследовали эффективность этапной терапии при лечении рецидивирующего генитального герпеса. В период ремиссии заболевания пациенткам рекомендовали применять Гропринозин по схеме. В отдельных случаях при активности герпетического процесса препарат применяли по 1 г три раза в день в течение 5–7 дней в виде монотерапии или в комбинации с противовирусными препаратами. Применение препарата способствовало нормализации иммунологических показателей у большинства пациенток (90,4%) [11].

Выбор метода лечения экзофитных кондилом аногенитальной области зависит от морфологии, размеров, объема поражения и локализации образований, возраста пациентки, наличия беременности и степени квалификации врача.

К традиционным методам лечения экзофитных кондилом относятся крио-, электро-, радио- и лазерная деструкция, аргоноплазменная абляция, обработка очагов поражения химическими и цитотоксическими лекарственными препаратами, вызывающими цитолиз и некроз пораженной ткани [12–14]. Как и любые манипуляции, данные методы имеют свои недостатки – местные реакции, высокую частоту рецидивов, необходимость многократного повторения процедур. Локальная деструкция остроконечных кондилом не позволяет добиться полного излечения, так как направлена на удаление только видимых повреждений, в то время как в базальном слое может персистировать ВПЧ и в последующем вызвать рецидив заболевания. Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, основным направлением в лечении папилломавирусной инфекции является деструкция клинических проявлений заболевания. Однако существующие на сегодняшний день методы терапии не всегда достаточно эффективны и не предотвращают развитие рецидивов, возникающих не только в связи с реинфицированием, но и вследствие реактивации процессов репликации вируса, выщепления его генома из хромосомы человека и перехода в активное состояние. Одним из наиболее значимых факторов риска рецидивирования ПВИ является снижение иммунной защиты организма. Результаты ряда исследований показали, что у лиц, инфицированных ВПЧ, отмечается снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), количества клеток Лангерганса и иммунного ответа цервикальных лимфоцитов. Также возможно снижение функциональной активности NK-клеток и уровня основных сывороточных иммуноглобулинов, что является основанием для использования в комплексной терапии заболеваний, ассоциированных с ВПЧ иммунотропных препаратов.

По поводу лечения экзофитных кондилом мнение большинства исследователей однозначно складывается в пользу комбинированной терапии (*рис.*) [15]. Наиболее перспективным считается комплексный комбинированный метод терапии, когда локальное удаление кондилом проводится на фоне системного противовирусного лечения. При рецидивирующих остроконечных кондиломах препарат назначают по 2 таблетки 3 р/сут, либо в качестве монотерапии, или в комбинации с хирургическим лечением в течение 14–28 дней и далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалом 1 мес. [16].

Об эффективности инозина пранобекса как в моно-, так и в составе комбинированной терапии у пациенток с заболеваниями, ассоциированными с ВПЧ-инфекцией, свидетельствуют многочисленные клинические исследования. Так, по данным А.Г. Кедровой и соавт., установлено, что при применении инозина пранобекса у женщин с поражениями шейки матки элиминация ВПЧ составила 98% [7]. Отмечено, что применение препарата в комбина-

ции с деструктивным лечением и при соблюдении полного курса терапии снижает риск рецидивов и малигнизации в 3 раза. А.Г. Кедрова и соавт. в исследовании, проведенном в 2005 году, отмечают, что через 6 мес. после проведенного лечения в группе пациентов, принимавших дополнительно инозин пранобекс, частота рецидивов составила 9,4%, а в группе, где применялась только деструкция, составила 28,1%. Таким образом, авторы сделали вывод, что при терапии препаратом инозин пранобекс значительно снижается риск развития рецидивов заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. Результаты сравнительного исследования, включающего 128 женщин с

наличием ВПЧ 16-го и/или 18-го типа и цитологическим заключением LSIL, продемонстрировали не только необходимость проведения противовирусной терапии, но и соблюдение длительности курса, доказали преимущество 28-дневного курса над 14-дневным. Было установлено, что после 28-дневного курса ВПЧ не обнаружился у 93,7% пациенток, после 14-дневного – у 78,0%, в группе контроля – у 43,6% пациенток. В исследовании, проведенном в 2016 г. А.Г. Кедровой и соавт., отмечено, что эффективность инозина пранобекса зависит от длительности курса и что 28-дневный режим позволяет достигать элиминации вируса у 72,4% больных в течение 6 мес.

- **Рисунок.** Тактика ведения больных с аногенитальными кондиломами
- **Figure.** Management of patients with anogenital warts

Классификация по МКБ-10

A63.0 – Аногенитальные бородавки

B97.7 – Папилломавирусы

D 26.0 – Другие доброкачественные новообразования шейки матки (плоская кондилома)

Клинические проявления: экзофитные и эндофитные разрастания на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки и перианальной области, обусловленные вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Клинические разновидности аногенитальных бородавок: остроконечные кондиломы, бородавки в виде папул, поражения в виде пятен, внутриэпителиальная неоплазия, бовеноидный папулез и болезнь Боуэна, гигантская кондилома Бушке – Левенштайна. На шейке матки чаще встречаются остроконечные и плоские кондиломы.

Этиология Вызываются ВПЧ низкого онкогенного риска, чаще всего 6 и 11 типами, а также 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 72, 81 типами. Путь передачи – половой.

Диагностика Гинекологический осмотр: в области наружных половых органов, перианальной области кондиломы видны невооруженным глазом.
Для диагностики заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, используются: цитологический, молекулярно-генетический (генотипирование ВПЧ), гистологический методы, расширенная кольпоскопия и вульвовагиноскопия, биопсия шейки матки (по показаниям).
При расширенной кольпоскопии остроконечные кондиломы шейки матки выглядят как сосочковые образования, возвышающиеся над поверхностью шейки матки, на уксусной пробе визуализируются в виде нежного ацетобелого эпителия.
Плоская кондилома шейки матки выявляется только при цитологическом и/или гистологическом исследовании.

Материал для исследования Соскобы с пораженных участков, слизистой оболочки уретры, влагалища, шейки матки для определения ВПЧ методом ПЦР в режиме реального времени.

Лечение

Монотерапия.

Физиохирургические методы лечения: электрокоагуляция; лазерная деструкция; радиохирургическая деструкция; криодеструкция. *Изолированная локальная деструкция остроконечных кондилом иногда не позволяет добиться полного излечения.*

Комбинированная терапия

деструкция очагов поражения в сочетании с системным применением препарата инозин пранобекс по 2 таблетки 3 р/сут на протяжении 14–28 дней, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалом в 1 мес.

При рецидивировании клинических проявлений рекомендуется повторная деструкция аногенитальных бородавок на фоне применения препарата инозин пранобекс по 2 таблетки 3 р/сут на протяжении 14–28 дней, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалом в 1 мес.

Обследование и лечение половых партнеров

Аногенитальные бородавки можно удалить хирургическим путем или с помощью крио-, лазеро-, радиоволновой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, накопленный опыт применения препарата инозин пранобекс (Гроприносин) в комплексной терапии аногенитальных кондилом и рецидивирующего генитального герпеса позволяет повысить эффективность лечения, усиливая защитные механизмы иммунной систе-

мы и подавляя репликацию вируса. Целью применения данного препарата в первую очередь является снижение частоты рецидивов заболеваний и повышение качества жизни больных.



Поступила / Received 13.08.2019
Отрецензирована / Review 04.09.2019
Принята в печать / Accepted 09.09.2019

Список литературы

1. Looker K.J., Magaret A.S., Turner K.M., Vickerman P., Gottlieb S.L., Newman L.M. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLoS One*. 2015;21(10):e114989. doi: 10.1371/journal.pone.0114989.
2. Ryder N., Jin F., McNulty A.M., Grulich A.E., Donovan B., Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. *Sex Transm Infect*. 2009 Oct;85(6):416-419. doi: 10.1136/sti.2008.033902.
3. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D., Moscicki A.B., Gillison M.L., Doorbar J., Stern P.L., Stanley M., Arbyn M., Poljak M., Cuzick J., Castle P.E., Schiller J.T., Markowitz L.E., Fisher W.A., Canfell K., Denny L.A., Franco E.L., Steben M., Kane M.A., Schiffman M., Meijer C.J., Sankaranarayanan R., Castellsagué X., Kim J.J., Brotons M., Alemany L., Albero G., Diaz M., de Sanjosé S. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31(Suppl 7):H1-31. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.003.
4. Park I.U., Introcaso C., Dunne E.F. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 8):849-855. doi: 10.1093/cid/civ813.
5. Fleider L.A., Tatti S.A., Suzuki A.V., Maldonado V.A., Diaz L.B., Chiesa I.J., Perez M.S. Human Papillomavirus Types Involved in External Genital Warts in a Group of Argentinian Women in Buenos Aires. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2016;20(4):365-366. doi: 10.1097/LGT.0000000000000249.
6. Wang H., Qiao Y.L. Human papillomavirus type-distribution in condylomata acuminata of mainland China: a meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2008;19(10):680-684. doi: 10.1258/ijisa.2008.008040.
7. Перламутров Ю.Н., Рахматулина М.Р., Соколовский Е.В., Чернова Н.И. (ред.). Федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками. Москва, 2015. Режим доступа: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/anogenitalnye_borodavki.pdf.
8. Satterwhite C.L., Torrone E., Meites E., Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, Su J, Xu F, Weinstock H. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis*. 2013;40(3):187-93. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318286bb53.
9. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи уrogenитальной и перианальной локализации (систематический обзор литературы и метаанализ применения Инозина Пранобекса). *Гинекология*. 2009;11(5):22-33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20778830>.
10. You Y., Wang L., Li Y., Wang Q., Cao S., Tu Y., Li S., Bai L., Lu J., Wei Z., Chen W., Hao F. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *The Journal of Dermatology*. 2015; 42 (6): 596-601. doi: 10.1111/1346-8138.12845.
11. Русакевич П.С., Гришанович Р.В. Системный функциональный подход к диагностике и лечению вирусных изменений цервикса. *Сибирский онкологический журнал*. 2011;(3): 22-28. Режим доступа: http://onco.tnimg.ru/upload/zhurnal/soj_2011_3_22-28.pdf.
12. Bertolotti A., Dupin N., Bouscarat F., Milpied B., Derancourt C. Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Sep;77(3):518-526. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.012.
13. Grillo-Ardila C.F., Angel-Müller E., Salazar-Díaz L.C., Gaitán H.G., Ruiz-Parra A.I., Lethaby A. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010389. doi: 10.1002/14651858.CD010389.pub2.
14. Sharma N., Sharma S., Singhal C. A Comparative Study of Liquid Nitrogen Cryotherapy as Monotherapy versus in Combination with Podophyllin in the Treatment of Condyloma Acuminata. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):WC01-WC05. doi: 10.7860/JCDR/2017/257979339.
15. Прилепская В.Н., Новикова Е.П., Суламанидзе Л.А., Мзарелуа Г.М. Папилломавирусная инфекция. Возможности лечения и профилактики с применением инозина пранобекса. *Акушерство и гинекология*. 2013;(10):99-103. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Papillomavirusnaya-infekciya-Vozmozhnosti-lecheniya-i-profilaktiki-s-primeneniem-inozin-pranobeksa.html>.
16. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения. *Гинекология*. 2018;20(3):5-11. doi: 10.26442/2079-5696_2018.3.5-11.

References

1. Looker K.J., Magaret A.S., Turner K.M., Vickerman P., Gottlieb S.L., Newman L.M. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLoS One*. 2015;21(10):e114989. doi: 10.1371/journal.pone.0114989.
2. Ryder N., Jin F., McNulty A.M., Grulich A.E., Donovan B., Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. *Sex Transm Infect*. 2009 Oct;85(6):416-419. doi: 10.1136/sti.2008.033902.
3. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D., Moscicki A.B., Gillison M.L., Doorbar J., Stern P.L., Stanley M., Arbyn M., Poljak M., Cuzick J., Castle P.E., Schiller J.T., Markowitz L.E., Fisher W.A., Canfell K., Denny L.A., Franco E.L., Steben M., Kane M.A., Schiffman M., Meijer C.J., Sankaranarayanan R., Castellsagué X., Kim J.J., Brotons M., Alemany L., Albero G., Diaz M., de Sanjosé S. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31(Suppl 7):H1-31. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.003.
4. Park I.U., Introcaso C., Dunne E.F. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 8):849-855. doi: 10.1093/cid/civ813.
5. Fleider L.A., Tatti S.A., Suzuki A.V., Maldonado V.A., Diaz L.B., Chiesa I.J., Perez M.S. Human Papillomavirus Types Involved in External Genital Warts in a Group of Argentinian Women in Buenos Aires. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2016;20(4):365-366. doi: 10.1097/LGT.0000000000000249.
6. Wang H., Qiao Y.L. Human papillomavirus type-distribution in condylomata acuminata of mainland China: a meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2008;19(10):680-684. doi: 10.1258/ijisa.2008.008040.
7. Perlamutrov Yu.N., Rakhmatulina M.R., Sokolovskiy E.V., Chernova N.I. (Ed.) *Federal clinical guidelines for the management of patients with anogenital (venereal) warts*. Moscow, 2015. (In Russ.) Available at: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/anogenitalnye_borodavki.pdf.
8. Satterwhite C.L., Torrone E., Meites E., Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, Su J, Xu F, Weinstock H. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis*. 2013;40(3):187-93. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318286bb53.
9. Eliseeva M.Yu., Mynbaev O.A. Adjunctive immunotherapy of HPV-associated lesions of the mucous membranes and skin of urogenital and perianal area (a systematic review and meta-analysis of the use of Inosine Pranobex). *Ginekologiya = Gynecology*. 2009;11(5):22-33. (in Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20778830>.
10. You Y., Wang L., Li Y., Wang Q., Cao S., Tu Y., Li S., Bai L., Lu J., Wei Z., Chen W., Hao F. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *The Journal of Dermatology*. 2015; 42 (6): 596-601. doi: 10.1111/1346-8138.12845.
11. Rusakevich P.S., Grishanovich R.V. Systemic functional approach to diagnosis and treatment of virus-associated cervical lesions. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian journal of oncology*. 2011;(3):22-28. (In Russ.) Available at: http://onco.tnimg.ru/upload/zhurnal/soj_2011_3_22-28.pdf.
12. Bertolotti A., Dupin N., Bouscarat F., Milpied B., Derancourt C. Cryotherapy to treat anogenital

- warts in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Sep;77(3):518-526. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.012.
13. Grillo-Ardila C.F., Angel-Müller E., Salazar-Díaz L.C., Gaitán H.G., Ruiz-Parra A.I., Lethaby A. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010389. doi: 10.1002/14651858.CD010389.pub2.
 14. Sharma N., Sharma S., Singhal C. A Comparative Study of Liquid Nitrogen Cryotherapy as Monotherapy versus in Combination with Podophyllin in the Treatment of Condyloma Acuminata. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):WC01–WC05. doi: 10.7860/JCDR/2017/23797.9339.
 15. Prilepskaya V.N., Novikova E.P., Sulamanidze L.A., Mzarelua G.M. Papillomavirus infection. Possibilities for the treatment and prevention with inosine pranobex. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;(10):99-103. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Papillomavirusnaya-infekciya-Vozmozhnosti-lecheniya-i-profilaktiki-s-primeneniem-inozin-pranobeksa.html>.
 16. Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Filatova G.A. Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management. *Ginekologiya = Gynecology*. 2018;20(3):5–11. (In Russ.) doi: 10.26442/2079-5696_2018.3.5-11.

Информация об авторах:

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: grab2@yandex.ru

Аттоева Джамиля Исмаиловна, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: Attoevadjamilya@gmail.com

Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: eldoc@mail.ru

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Information about the authors:

Niso M. Nazarova, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: grab2@yandex.ru

Dzhamilya I. Attoeva, a postgraduate student, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: Attoevadjamilya@gmail.com

El'mira R. Dovletkhanova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: eldoc@mail.ru

Vera N. Prilepskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: VPrilepskaya@mail.ru