

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРВИЦИТОВ У ПАЦИЕНТОК С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Ю.Э. Доброхотова¹, И.Н. Кононова¹, О.Е. Семиошина^{1,2}, Н.А. Шмакова³, Т.А. Огурцова⁴

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Медцентр ГлавУпДК при МИД России, Москва

³ МЦ «Ангио Лайн Плюс», Екатеринбург

⁴ Екатеринбургский клинический перинатальный центр

Адрес для переписки:

Кононова Ирина Николаевна, irkonmed@mail.ru

Ключевые слова:

цервицит, вирус простого герпеса, Панавир, Панавир Интим Нормафлор

Для цитирования:

Доброхотова Ю.Э., Кононова И.Н., Семиошина О.Е. и др. Оптимизация лечения цервицитов у пациенток с персистирующей герпесвирусной инфекцией. Актуальные вопросы женского здоровья. 2023; (1): 13–17. DOI 10.46393/2713122X_2023_1_13

Резюме

Хронические цервициты занимают лидирующее место среди цервикальной патологии, коррелируя с воспалительным компонентом нижнего этажа репродуктивного тракта. Низкая эффективность антибактериальной терапии цервицитов на фоне персистирующей герпесвирусной инфекции явилась предпосылкой для оптимизации комплексного лечения и последующей профилактики рецидивирования данных заболеваний.

Цель исследования – оценить целесообразность применения противовирусных и иммуномодулирующих топических препаратов в лечении цервицитов у пациенток с персистирующей герпесвирусной инфекцией.

Материал и методы. Обследованы и пролечены 63 пациентки с цервицитом на фоне персистирующей герпесвирусной инфекции. Изучение микробиоценоза проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на вирус простого герпеса 2-го типа, вирус папилломы человека, хламидийную инфекцию с использованием реагентов Фемофлор-16. Пациентки первой группы (n = 32) получали местно комбинированный препарат метронидазол 500,0 мг + хлорамфеникол 200,0 мг + натамицин 150,0 мг + гидрокортизон 15,0 мг (Таржифорт) по одному суппозиторию один раз в день утром № 10 и Панавир по одному вагинальному суппозиторию один раз в день вечером № 10 в сочетании. На втором этапе назначался Панавир Интим Нормафлор в виде спрея, в состав которого входят молочная кислота, глицерилризинат аммония, полисахариды побегов *Solanum tuberosum*. Панавир Интим Нормафлор имеет pH 3,5, что позволяет оперативно скорректировать кислотность вагинальной среды и способствует восстановлению нормальной микробиоты влагалища. Препарат назначали два раза в день № 14 с последующей рекомендацией применения для ежедневной интимной гигиены. Пациентки группы контроля (n = 31) получали местно комбинированный препарат метронидазол 500,0 мг + хлорамфеникол 200,0 мг + натамицин 150,0 мг + гидрокортизон 15,0 мг (Таржифорт) по одному суппозиторию один раз в день № 10.

Результаты и обсуждение. Включение в терапию хронических цервицитов на фоне персистирующей герпесвирусной инфекции наряду с антибактериальной терапией противовирусного препарата Панавир в виде вагинальных суппозитория и на втором этапе спрея Панавир Интим Нормафлор повышало клиническую эффективность на 25,94%, снижало рецидивирование заболевания в четыре раза.

Выводы. У пациенток с цервицитами, развившимися на фоне герпесвирусных инфекций, наряду с антибактериальной терапией целесообразно применение противовирусного препарата Панавир в форме вагинальных суппозитория. Для профилактики рецидивирования на втором этапе после антибактериальной и противовирусной терапии целесообразно назначение спрея Панавир Интим Нормафлор с активными противовирусными компонентами, с последующей рекомендацией назначения данного спрея в качестве интимной гигиены на длительный период.



COMPLEX TREATMENT OF CERVICITIS IN PATIENTS WITH PERSISTENT HERPESVIRUS INFECTION

Yu.E. Dobrokhotova¹, I.N. Kononova¹, O.E. Semioshina²,
N.A. Shmakova³, T.A. Ogurtsova⁴

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² MEDINCENTRE of Main Administration for Service to the Diplomatic Corps, Moscow

³ Medical Center «Angio Line», Yekaterinburg

⁴ Yekaterinburg Clinical Perinatal Center

For correspondence:

Irina N. Kononova, irkonmed@mail.ru

Key words:

cervicitis, herpes simplex virus, Panavir, Panavir Intim Normaflor

For citation:

Dobrokhotova Yu.E., Kononova I.N., Semioshina O.E. et al.
Complex treatment of cervicitis in patients with persistent
herpesvirus infection. Current Issues of Women's Health.
2023; (1): 13–17.
DOI 10.46393/2713122X_2023_1_13

Summary

Chronic cervicitis occupies a leading position among cervical pathology, correlating with the inflammatory component of the lower floor of the reproductive tract. The low effectiveness of antibiotic therapy for cervicitis against the background of persistent herpesvirus infections was a prerequisite for optimizing complex treatment and subsequent prevention of recurrence of these diseases.

Purpose of the study: to optimize the treatment of cervicitis in patients with persistent herpesvirus infection using antiviral drugs.

Material and methods. 63 patients with cervicitis against the background of persistent herpesvirus infections were examined and treated. The study of microbiocenosis was carried out by PCR-RT using Femoflor-16 reagents, PCR for HSV II, HPV, chlamydial infection. Patients of the 1st group (n = 32) received topically the combined drug metronidazole 500.0 mg + chloramphenicol 200.0 mg + natamycin 150.0 mg + hydrocortisone 15.0 mg (Tarzhifort)) 1 supp. 1 time per day in the morning No. 10 and Panavir 1 suppository 1 time per day in the evening No. 10 in combination. At the 2nd stage, Panavir Intim Normaflor was prescribed in the form of a spray, which includes lactic acid, ammonium glycyrrhizinate, shoot polysaccharides of Solanum tuberosum (Panavir), using 2 times a day No. 14, followed by a recommendation for use as intimate hygiene. Patients in the control group (n = 31) received locally combined drug metronidazole 500.0 mg + chloramphenicol 200.0 mg + natamycin 150.0 mg + hydrocortisone 15.0 mg (Targifort), 1 supp. 1 time per day No. 10.

Results and discussion. It was found that the inclusion in the therapy of chronic cervicitis against the background of persistent herpesvirus infections, along with antibacterial therapy of the antiviral drug Panavir in the form of suppositories and at the 2nd stage of the spray Panavir Intim Normaflor increased clinical efficacy by 25.94%, reduced the recurrence of the disease by 4 times.

Conclusions. In patients with cervicitis that developed against the background of herpesvirus infections, along with antibiotic therapy, it is advisable to use the antiviral drug Panavir in the form of suppositories. To prevent recurrence at stage 2 after antibacterial and antiviral therapy, it is advisable to prescribe a Panavir Intim Normaflor spray with active antiviral components, followed by a recommendation to prescribe this spray as intimate hygiene.

Герпесвирусные инфекции являются самыми распространенными в мире, достигая в персистирующей форме 65,2–70,3%, и поражают в основном пациентов репродуктивного возраста [1]. По данным мирового медицинского сообщества, наиболее часто отмечается инфицирование вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ2), с ежегодной верификацией диагноза у 25 млн пациентов, поражением в целом 0,5 млрд людей в мире [2]. При этом рецидивирование заболеваний, возникающих на фоне персистирующих герпесвирусных инфекций, выявляется в 90% случаев [3]. Практически пожизненная персистенция ВПГ в паравертебральных ганглиях нервной системы обеспечивается иммуносупрессией, возникающей на фоне блокады рецепторов 1-го и 2-го классов системы HLA с разрушением каскада передачи сигналов пролиферации и дифференцировки в системе иммунного ответа белками, вырабатываемыми реплицирующимися герпесвирусами [4]. Возникающий

на фоне персистирующих герпесвирусных инфекций локальный иммунодефицит приводит к активации условно-патогенных и патогенных микроорганизмов репродуктивного тракта с поражением прежде всего цервикального эпителия, особенно в зоне трансформации, с возникновением хронических цервицитов, формированием биопленок, препятствующих поддержанию гомеостаза локального иммунитета [5].

Хронические цервициты занимают лидирующее место среди цервикальной патологии и наблюдаются у абсолютного большинства пациенток гинекологического профиля (до 70%) [6]. В случае присоединения вирусного компонента к бактериальному при инвазии зоны трансформации шейки матки многократно возрастает возможность неблагоприятного исхода с развитием неоплазии [7]. Значительная продолжительность заболевания с этиологически подтвержденным вирусным компонентом у женщин молодого возраста приводит к возникновению проблем репродукции, что придает изу-

чаемому заболеванию медико-социальную и демографическую значимость [8].

В условиях интегрального эффекта вирусно-бактериальных ассоциаций лечение хронических цервицитов представляет трудность, что обусловлено резистентностью микроорганизмов к проводимой терапии, возникающей на фоне злоупотребления антибиотиками с селекцией резидентной флоры, чрезвычайной сложностью проникновения антибиотиков к возбудителю через сформированные последним биопленки и практически полным отсутствием воздействия на ВПГ [9]. Противовирусная терапия, представленная в клинических рекомендациях, направлена на реплицирующиеся герпесвирусы и не охватывает персистирующие ВПГ в латентной фазе, недоступные для воздействия противовирусных препаратов [10, 11]. Между тем на фоне локальной иммуносупрессии и длительно существующей бактериальной инвазии у латентно персистирующего ВПГ2 появляется реальная возможность активации без явных клинических проявлений, что вводит в заблуждение гинекологов, назначающих лишь антибактериальную терапию [12, 13]. Исходя из этого, наряду с антибактериальной терапией при цервицитах на фоне персистирующих герпесвирусных инфекций необходимо назначение противовирусного лечения. В настоящем исследовании в качестве локальной противовирусной терапии был выбран препарат Панавир в форме суппозитория, обладающий прямым противовирусным, а также иммуномодулирующим эффектом [14]. Для профилактики вирусной репликации, пролонгации полученного эффекта и защиты физиологической микрофлоры рекомендовалась интимная гигиена с применением спрея Панавир Интим Нормафлор, в состав которого входят молочная кислота, глицирризинат аммония, полисахариды побегов *Solanum tuberosum*, способствующие восстановлению естественного уровня pH, поддержанию кислотно-щелочного баланса микрофлоры, создающие неблагоприятные условия для оставшейся после антибактериальной терапии патогенной и условно-патогенной микрофлоры, профилактирующие дальнейшую персистенцию герпесвирусных и бактериальных инфекций на местном уровне и, главное, проникающие через сформированные бактериями биопленки [15].

Цель исследования – оптимизация лечения цервицитов у пациенток с персистирующей герпесвирусной инфекцией с применением противовирусных препаратов.

Материал и методы

Обследованы и пролечены 63 пациентки с цервицитом на фоне персистирующей герпесвирусной инфекции, проживающие в Москве и Екатеринбурге. Исследование включало сбор анамнеза, анализ течения заболевания, общеклиническое исследование, pH-метрию влагалища, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) на ВПГ2, вирус папилломы человека (ВПЧ), хламидийную, микоплазменную инфекции, кольпоскопию перед назначением терапии и после проведенного лечения. Молекулярно-биологическое исследование вагинальной микрофлоры осуществляли методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием реагентов Фемофор-16 (ООО «НПО ДНК-Технология»).

Пациентки были включены в исследование в соответствии с критериями включения и исключения. Распределение пациенток по группам для назначения терапии проводили рандомизированно – методом случайной выборки. Критерии включения в основную группу: цитологически подтвержденный диагноз «хронический цервицит»; персистирующий ВПГ2 в анамнезе, положительная ПЦР на ВПГ2; длительность заболевания от одного до трех месяцев; отсутствие терапии до отбора в исследование; возраст от 18 до 45 лет; рост, вес – без ограничений; раса, национальность, профессия, регион – без ограничений; информированное согласие. Критерии исключения: возраст менее 18 и более 45 лет; беременность, лактация; наличие тяжелой экстрагенитальной и гинекологической патологии; отказ от информированного согласия.

Пациентки первой группы ($n = 32$) получали местно комбинированный препарат метронидазол 500,0 мг + хлорамфеникол 200,0 мг + натамицин 150,0 мг + гидрокортизон 15,0 мг (Тарджиорт) по одному суппозиторию один раз в день утром № 10 и Панавир по одному суппозиторию один раз в день вечером № 10 в сочетании. На втором этапе назначался Панавир Интим Нормафлор в виде спрея, в состав которого входят молочная кислота, глицирризинат аммония, полисахариды побегов *Solanum tuberosum* (Панавир), два раза в день № 14 с последующей рекомендацией продолжения применения спрея в качестве ежедневной интимной гигиены, учитывая его противовирусную активность. Панавир Интим Нормафлор имеет pH 3,5, что позволяет оперативно скорректировать кислотность вагинальной среды и способствует восстановлению и поддержанию нормальной микрофлоры влагалища. Пациентки второй (контрольной) группы ($n = 31$) получали местно комбинированный препарат метронидазол 500,0 мг + хлорамфеникол 200,0 мг + натамицин 150,0 мг + гидрокортизон 15,0 мг (Тарджиорт) по одному суппозиторию один раз в день № 10.

Наблюдение за пациентками осуществлялось через 14 дней, 40 дней, три месяца после назначения комплексной терапии для оценки контроля эффективности. Основные критерии эффективности: исчезновение клинической симптоматики (боль, жжение, зуд), улучшение самочувствия, compliance терапии, динамика структуры вагинальной микрофлоры по тесту Фемофор, ПЦР на ВПГ2. Оценка интенсивности испытываемого вагинального дискомфорта проводилась с использованием шкалы Вонга–Бейкера.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 23.0. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, применяли n , $M \pm m$, $P \pm m$, CI, где n – число наблюдений, M – среднее арифметическое, P – относительный показатель, m – ошибка средней арифметической, или ошибка репрезентативности, CI – доверительные интервалы. Достоверность различий проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании считали $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между показателями определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Учитывали корреляционные отношения признаков, соответствующие только средней ($0,7 \geq r \geq 0,5$) и высокой ($r \geq 0,7$) степеням связи при уровне достоверности $p \geq 0,05$ –0,00.



Результаты и обсуждение

Пациентки первой группы и группы контроля были сопоставимы по возрасту и паритету. Средний возраст обследованных женщин составил $24 \pm 5,8$ года. Группы были идентичны по характеру жалоб, акушерскому анамнезу, экстрагенитальной и гинекологической патологии.

Жалобы на дискомфорт во влагалище предъявляли 25 ($39,6 \pm 2,7\%$) пациенток (95% CI $24,7 \div 47,2$), неприятные выделения (доминирующая жалоба) – 50 ($79,3 \pm 7,1\%$) пациенток (95% CI $55,2 \div 87,5$; $\chi^2 = 11,274$ при $p = 0,0001$), зуд – 15 ($23,8 \pm 1,3\%$) пациенток (95% CI $15,2 \div 28,7$). Клинические проявления при осмотре в зеркалах характеризовались патологическими выделениями из половых путей и гиперемией как цервикального (100% пациенток), так и вагинального эпителия (абсолютное большинство – 52 ($82,5 \pm 7,6\%$) пациентки (95% CI $63,2 \div 97,3$; $\chi^2 = 12,327$ при $p = 0,0001$)), что свидетельствовало о вовлечении влагалища в инфекционный процесс. Лишь у 18 ($28,6 \pm 1,5\%$) пациенток (95% CI $17,4 \div 42,8$) имелись клинические признаки активации генитальной герпесвирусной инфекции в виде специфических высыпаний, что оказалось статистически незначимо в спектре клинических проявлений ($\chi^2 = 2,376$ при $p = 0,053$).

По результатам молекулярно-биологического исследования структура цервико-вагинальной микробиоты характеризовалась дисбиотическими нарушениями, имеющими смешанный аэробно-анаэробный дисбиоз. Наибольшая величина бактериальной репликации определялась у *Gardnerella vaginalis* в ассоциации с *Clostridium* и *Fusobacterium*, в сочетании с представителями аэробного компонента в виде *Enterobacteriaceae* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (45 ($71,4 \pm 6,5\%$) пациенток (95% CI $55,2 \div 89,6$; $\chi^2 = 8,276$ при $p = 0,003$)). Возникновение признаков вагинальных дисбиозов на фоне хронического цервицита у статистически более значимого количества пациенток может объясняться тем, что у пациенток с иммунодефицитными состояниями, вызванными вирусным влиянием, воздействие на экзо- и эндоцервикс, а также на вагинальный эпителий может осуществляться нитрозаминами, выделяющимися в процессе жизнедеятельности анаэробов, и факторами агрессии, продуцируемыми микроорганизмами кишечной группы на фоне усиленной адгезии к эпителиоцитам [16]. В этих условиях у герпесвирусных инфекций возникает дополнительный шанс реализовать пролиферативный потенциал, особенно при сочетании с ВПЧ, что диктует необходимость адекватной противовирусной терапии [17].

Обследование на ВПЧ продемонстрировало его наличие у 38 ($60,3 \pm 5,2\%$) женщин. Выявлена сильная положительная корреляционная связь герпесвирусной и папилломавирусной инфекций с наличием койлоцитов (неоплазии легкой степени) по данным цитологического исследования ($r = +0,794$, $p = 0,0001$). Это свидетельствовало об интегральном эффекте вирусных инфекций и не противоречило данным, полученным зарубежными и отечественными исследователями [18, 19]. Оценка pH среды с помощью тест-полосок продемонстрировала его смещение в щелочную сторону ($pH \geq 5,0$) у 52 ($82,5 \pm 7,4\%$) обследованных женщин (95% CI $63,2 \div 97,3$), со значительными различиями при сравнении

с группой женщин с нейтральным pH – 11 ($17,5 \pm 1,1\%$) пациенток ($\chi^2 = 12,327$ при $p = 0,0001$). Как известно, изменение pH среды способствует продукции микробиотой протеаз, муциназы, гемолизина, янтарной кислоты, что может приводить к структурному и функциональному повреждению иммунокомпетентных клеток с еще большим усугублением клинически проявляющегося на фоне ВПГ2 иммунодефицита [20]. Выявленные изменения pH среды, признаки иммунодефицитного состояния на локальном уровне в виде смешанного дисбиоза на фоне длительной персистенции ВПГ2 могли свидетельствовать о единстве патогенетических механизмов возникновения цервикального воспалительного процесса на фоне вагинального дисбиоза, независимо от лидирующих возбудителей, что диктовало необходимость комплексного лечения пациенток с включением противовирусной терапии, а на этапе реабилитации – интимной противовирусной гигиены для поддержания полученного эффекта. Кольпоскопическая картина характеризовалась наличием поверхностных дефектов неправильной формы, окруженных расширенными капиллярами. У $60,3 \pm 5,2\%$ женщин присутствовали нежная пунктация и нежная мозаика. При цитологическом исследовании в 15 ($23,8 \pm 1,3\%$) случаях отмечалось наличие пара- и гиперкератоза: крупные причудливые клетки плоского эпителия с признаками ороговения, что характеризовало картину лейкоплакии на фоне хронического цервицита, ассоциированного с ВПГ2. При морфологическом исследовании на фоне гиперемии у 15 пациенток отмечались скопления мелких пузырьков с серозным содержимым, что свидетельствовало об активном вирусном поражении шейки матки, фактически невидимом при осмотре невооруженным глазом.

Динамика жалоб через 14 дней после начала терапии характеризовалась снижением их частоты у всех пациенток. Контрольный визит через 14 дней после лечения продемонстрировал отсутствие жалоб и побочных явлений у абсолютного большинства – $98,4 \pm 8,4\%$ пациенток.

Через 40 дней восстановление палочковой флоры с ацидификацией вагинального биотопа (абсолютный и относительный нормоценоз, $pH < 4,5$) отмечалось у 32 (100%) пациенток первой группы, что статистически значимо отличалось от данного показателя группы контроля – 25 (80,7%) женщин ($\chi^2 = 4,876$ при $p = 0,004$). Проведение кольпоскопии продемонстрировало оригинальный сквамозный эпителий у 31 ($96,9 \pm 8,1\%$) пациентки первой группы (95% CI $63,2 \div 99,2$), что оказалось значительно выше аналогичного показателя в группе контроля – 22 ($70,96 \pm 6,2\%$) пациентки (95% CI $55,2 \div 92,4$; $\chi^2 = 12,548$ при $p = 0,0001$). У пациенток с оригинальным цервикальным эпителием отсутствовали признаки вирусного поражения в виде пузырьков, не было гиперемии, нежной пунктации и нежной мозаики. В дальнейшем клиническая эффективность была подтверждена цитологически. Таким образом, клиническая эффективность на фоне комплексного лечения с включением наряду с антибактериальной терапией противовирусного препарата Панавир в виде вагинальных суппозитория № 10 и впоследствии для восстановления и поддержания локального иммунного гомеостаза спрея Панавир Интим Нормафлор с противовирусным эффектом повысило кли-

ническую эффективность на 25,94%. Восстановление лактобациллярной флоры у пациенток первой группы на фоне противовирусной интимной гигиены с применением спрея Панавир Интим Нормафлор с молочной и глицирризиновой кислотами свидетельствовало о значительной роли ацидификации для сохранения и поддержания гомеостаза вагинальной микробиоты при персистирующей герпесвирусной инфекции.

Контрольный визит через три месяца после проведения терапии продемонстрировал отсутствие рецидивирования хронического цервицита в первой группе, что значительно отличалось от группы контроля, где выявлен рецидив в 8 ($25,8 \pm 1,4\%$) случаях ($\chi^2 = 9,387$ при $p = 0,001$). Таким образом, включение в терапию хронических цервицитов наряду с антибактериальной терапией противовирусного препарата Панавир в виде суппозитория и на втором этапе спрея Панавир Интим Нормафлор снижало рецидивирование заболевания на 25,8%, или в четыре раза.

Полученные данные свидетельствовали о значительной роли противовирусной терапии и дальнейшей противовирусной интимной гигиены с дополнительной ацидификацией глицирризиновой и молочной кислотами в лечении хронического цервицита, поддержании гомеостаза локальной резистентности и восстановлении вагинального биотопа у пациенток с персистирующей герпесвирусной инфекцией. Спрей Панавир Интим Нормафлор способствует восстановлению естественного уровня pH, поддержанию кислотно-щелочного баланса микрофлоры, создает неблагоприятные условия для оставшейся после антибактериальной терапии патогенной и условно-патогенной микрофлоры, профилирует дальнейшую персистенцию герпесвирусов и бактериальных инфекций на местном уровне.

В процессе применения спрея Панавир Интим Нормафлор по данным шкалы Вонга–Бейкера установлено, что средняя оценка интенсивности дискомфорта в области гениталий снизилась с 5,72 до 2,15 балла. Терапия, проведенная в первой группе пациенток, продемонстрировала высокий комплаенс, отсутствие побочных явлений и хорошую переносимость Панавира в форме вагинальных суппозитория и Панавира Интим Нормафлор в форме спрея.

Выводы

У пациенток с цервицитами, развившимися на фоне герпесвирусов инфекций, наряду с антибактериальной терапией целесообразно применение противовирусного препарата Панавир в форме вагинальных суппозитория. Для снижения риска рецидивирования на втором этапе после антибактериальной и противовирусной терапии целесообразно назначение спрея Панавир Интим Нормафлор с активными противовирусными компонентами, с последующей рекомендацией назначения данного спрея в качестве ежедневной интимной гигиены.

Литература

1. Workowski K.A., Bolan G.A.; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR Recomm. Rep. 2015; 64 (RR-03): 1–137.

2. Cocchio S., Bertoncello C., Baldovin T. et al. Self-reported genital warts among sexually-active university students: a cross-sectional study. BMC Infect. Dis. 2018; 18 (1): 41.
3. Johnston C., Corey L. Current concepts for genital herpes simplex virus infection: diagnostics and pathogenesis of genital tract shedding. Clin. Microbiol. Rev. 2016; 29 (1): 149–161.
4. Дворянкова Е.В., Сакания Л.Р., Бабаев О.Р. и др. Особенности генитального герпеса у женщин. Гинекология. 2018; 20 (4): 55–59.
5. Рахматулина М.Р. Герпес-вирусная инфекция: современные подходы к диагностике и терапии. Акушерство и гинекология. 2019; 11: 216–220.
6. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Кучеров В.А. и др. Эффективность комплексной терапии у пациенток с ВПЧ-ассоциированным хроническим цервицитом. Вестник акушерства и гинекологии. 2011; 5: 67–70.
7. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилина Е.С. и др. Эффективность противовирусной терапии при комплексном лечении больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными неоплазиями. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; 1: 70–72.
8. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Кузина Т.В. Опыт применения противовирусного препарата Панавир при лечении беременных с генитальными герпес-вирусными инфекциями. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 6: 73–76.
9. Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Пономарев В.В. и др. Противорецидивная терапия герпес-вирусной инфекции 2-го типа. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 4: 78–81.
10. Федеральные клинические рекомендации «Простой герпес». 2021. Доступно по: <https://usma.ru/wp-content/uploads/2021/12/КР-Простой-герпес.pdf>.
11. Генитальный герпес. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных генитальным герпесом. М., 2017.
12. Happel A.U., Varsani A., Balle C. et al. The vaginal virome-balancing female genital tract bacteriome, mucosal immunity, and sexual and reproductive health outcomes? Viruses. 2020; 12 (8): 832.
13. Widener R.W., Whitley R.J. Herpes simplex virus. Handb. Clin. Neurol. 2014; 123: 251–263.
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Панавир.
15. Инструкция по применению спрея для интимных зон Панавир Интим Нормафлор.
16. Скляр Л.Ф., Просекова Е.В., Чепурнова Н.С., Нагорная А.В. Персистирующие вирусные инфекции: этиология и иммуннопатогенез. Владивосток: Медицина ДВ, 2016. 161 с.
17. Кононова И.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: прогнозирование, лечение, реабилитация. Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. 2017. 27 с.
18. Syllaios A., Davakis S. Herpes Simplex Virus proctitis: a diagnostic dilemma between anal disorders. Pan. Af. Med. J. 2019; 33: 33.
19. Кононова И.Н., Доброхотова Ю.Э., Карева Е.Н. и др. Оптимизация лечения вульвовагинитов у пациенток с персистирующей герпесвирусной инфекцией. Акушерство и гинекология. 2021; 6: 156–154.
20. Mitra A., Yun L., Macintyre D. et al. Assessment of the vaginal microbiome with bacterial DNA pyrosequencing according to CIN grade and severity. Abstracts of 15th World Congress for Cervical Pathology and Colposcopy. 2014: 123–124.

