

© А.А. Хрянин, О.В. Решетников, 2015

А.А. ХРЯНИН^{1,3}, О.В. РЕШЕТНИКОВ²**ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА В ТЕРАПИИ
ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА У ЖЕНЩИН**¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск²ФГБНУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск³РОО Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов, Новосибирск

В обзоре литературы представлены клинико-эпидемиологические данные о герпес-вирусной инфекции, в частности о генитальном герпесе. Описано влияние вируса на иммунологическую систему организма. Представлены основные группы противовирусных препаратов. Приведены механизмы действия индукторов интерферона. Дана подробная характеристика препарата неовир.

Ключевые слова: герпес-вирусная инфекция, генитальный герпес, индукторы интерферона, неовир.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Хрянин А.А., Решетников О.В. Индукторы интерферона в терапии генитального герпеса у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2015; 7: 88-93.

А.А. KHRYANIN^{1,3}, О.В. RESHETNIKOV²**INTERFERON INDUCATORS IN THERAPY FOR GENITAL HERPES IN WOMEN**¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia²Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia³Regional Public Organization "Association of Obstetricians/Gynecologists and Dermatovenereologists", Novosibirsk, Russia

The literature review presents clinical and epidemiological data on herpesvirus infection, genital herpes in particular. It describes the impact of the virus on the immune system. The main groups of antiviral drugs are listed. The mechanisms of action of interferon inducers are given. Neovir is characterized in detail.

Key words: herpesvirus infection, genital herpes, interferon inducers, neovir.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. *Interferon inducers in therapy for genital herpes in women. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2015; (7): 88-93. (in Russian)

В последние годы в инфекционной патологии все большее значение приобретают герпесвирусы. Внимание, которое вирусологи и клиницисты проявляют в последние десятилетия к герпесвирусным заболеваниям человека, связано с их значительной эпидемиологической ролью и социальной значимостью. Среди вирусных инфекций герпес занимает одно из ведущих мест в силу повсеместного распространения вирусов, многообразия клинических проявлений, как правило, хронического течения, а также различных путей передачи [1].

Вирусы семейства *Herpesviridae* относятся к ДНК-содержащим вирусам, пожизненно персистирующим в организме хозяина. Эти патогенные микроорганизмы широко распространены в популяции и вызывают разнообразные заболевания кожи, слизистых, глаз, центральной нервной системы и внутренних органов [2]. В настоящее время известно 8 типов герпесвирусов, из которых особый интерес представляют вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), поскольку они являются причиной возникновения орофациальных и генитальных герпетических поражений [3].

ВПГ-1 и ВПГ-2 имеют чрезвычайно высокую степень гомологии геномов, а следовательно, и кодируемых ими соответствующих белков-антигенов. Поэтому большая часть антител у инфицированных ВПГ лиц перекрестно реагирует с обоими типами. Инфицирование ВПГ-1 не препятствует заражению человека ВПГ-2. Инфицирование ВПГ-2, как правило, приводит к более серьезным последствиям, чем инфицирование ВПГ-1 [4].

Генитальный герпес (ГГ) — это заболевание половых органов, вызываемое ВПГ. В 80% случаев генитальный герпес вызван ВПГ-2, в 20% — ВПГ-1 или их сочетанием. Повторные проявления генитального герпеса практически всегда связаны с ВПГ-2. ГГ обычно поражает наружные половые органы, область промежности и заднего прохода и (реже) влагалище и шейку матки (вагинальный и цервикальный герпес). В тяжелых случаях инфекция может переходить на тело матки и ее придатки (маточные трубы и яичники) [5].

Основной путь передачи ГГ — половой. Вирус передается как при обычных генитальных контактах (обычно ВПГ-2), так и при оральном (ВПГ-1)

и анальном сексе (ВПГ-2). Заражение возможно при отсутствии у полового партнера каких-либо проявлений заболевания более чем в 50% случаев. Бытовой путь инфицирования (например, через предметы личной гигиены) при ГГ встречается редко. Вероятность выше, если есть проявления герпеса или повреждения кожи и слизистой оболочки (дефекты, трещины). Общая вероятность заразиться от инфицированного партнера-мужчины для женщины – около 17%. ГГ чаще болеют женщины, подверженные одному или нескольким факторам риска:

- иммунодефицитные состояния организма (хронические стрессы, заболевания, массивное лечение антибиотиками, кортикостероидами и цитостатиками, лучевая терапия, сахарный диабет, авитаминоз);
- промискуитетные связи;
- незащищенные половые контакты.

Кроме влияния на общее здоровье человека, носительство ВПГ-2 значительно снижает качество жизни (включая возникающие психосексуальные расстройства, а в 10% случаев высокий уровень депрессии и суицидальные попытки) и опосредованно негативно влияет на репродуктивную систему [6].

Обязательная регистрация ГГ была введена в Российской Федерации в 1993 г. Исходя из данных официальной статистики, заболеваемость ГГ в Российской Федерации имеет стабильную тенденцию к постоянному увеличению. Так, за период с 1994 по 2005 гг. число случаев возросло в 2,9 раза (с 7,4 до 21,7 на 100 тыс. населения). При этом женщины в возрасте от 18 до 39 лет являются группой риска, в которой заболеваемость ГГ составляет 135,7 случая на 100 тыс. населения данного пола и возраста [7].

В многолетнем крупномасштабном исследовании была изучена серораспространенность ВПГ-2 в трех регионах Сибири (г. Новосибирск, Республика Тыва, Республика Алтай). Распространенность антител к ВПГ-2 у взрослого населения Новосибирска составила 21%, будучи выше у женщин по сравнению с мужчинами (26 и 17% соответственно, $p < 0,05$). При анализе возрастных характеристик обследованных оказалось, что общая частота выявления антител к ВПГ-2 увеличивалась пропорционально возрасту (рисунок).

Десятилетний мониторинг частоты выявления антител к ВПГ-2 во взрослой популяции Новосибирска свидетельствует о некотором снижении инфицированности во всех поло-возрастных группах с 1994 по 2004 гг. [8].

В последние десятилетия фундаментальные достижения иммунологии все в большей степени используются в различных медицинских специальностях. Иммунологические нарушения при герпесвирусных заболеваниях весьма разнообразны и связаны с системными и местными изменениями механизмов клеточного и гуморального иммунитета.

Роль иммунологических механизмов в патогенезе герпесвирусных инфекций принципиально важна. Вирусы герпеса обладают способностью пожизненно персистировать в организме в латентном состоянии. Их реактивация и степень клинической выраженности вызванных ими заболеваний определяется,

в первую очередь, состоянием иммунной системы. В экспериментальных исследованиях показано, что различные субпопуляции Т-клеток играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа и отвечают за развитие рецидивирующих инфекций, а также за аутоиммунитет [9].

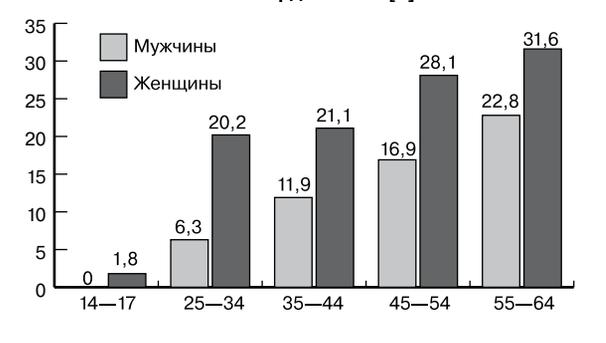
Известно, что в ответ на стимуляцию вирусом герпеса максимальный уровень интерферона- α (ИФН- α) индуцируется НК-клетками и CD8+ лимфоцитами. Это приводит к снижению продукции ими ИФН- γ , кроме того, при хроническом рецидивирующем герпесе установлено значительное снижение активности НК-клеток при повышении их общего количества [10].

Лечение больных герпетической инфекцией представляет определенные трудности и зависит от механизма заражения, формы течения и тяжести инфекционного процесса, а также локализации поражений. Иммунотерапия является наиболее важным методом лечения ГГ, поскольку позволяет управлять иммунным ответом.

Противогерпетический иммунный ответ развивается при первом контакте с антигенами ВПГ в течение 14–28 дней, в результате чего в организме инфицированных последовательно синтезируются неспецифические ИФН (α , β , γ), специфические противогерпетические антитела (типоспецифические и гаплотипоспецифические), а также усиливается активность естественных Т-клеток-киллеров и высокоспециализированных Т-клеток-киллеров (гаплотипоспецифических Т-киллеров). Это позволяет прервать репродукцию ВПГ и привести к клиническому выздоровлению. При реактивации ВПГ (клиническом рецидиве) многокомпонентный иммунный ответ формируется в течение 7–14 дней.

Вместе с тем многочисленные исследования выявили у больных рецидивирующей герпесвирусной инфекцией наличие специфического иммунодефицита в разных звеньях иммунного ответа, что чаще выражается дефицитом антител — противогерпетических гаплотипоспецифических IgG; дефицитом гаплотипоспецифических Т-киллеров. По-видимому, вследствие этого иммунный ответ оказывается количественно и качественно незавершенным или недостаточно специфичным. И в том, и в другом случае герпесвирусы получают дополнительное время на

Рисунок. Частота выявления антител к ВПГ-2 в зависимости от пола и возраста в трех обследованных группах городского и сельского населения Сибири (в %). По оси абсцисс – возраст. По оси ординат – % [8]



выживание, мутацию и, в конечном счете, латентное течение, поскольку иммунная система реагирует только на «свободные» вирусные частицы и/или их антигены, находящиеся во внеклеточном пространстве. Внутри клеток иммунная система малоэффективна, так как не реагирует на латентные герпесвирусы, «укрывшиеся» в нервных клетках.

В развитии рецидивов ГГ немаловажное значение имеет снижение реактивности иммунной системы, возникающее под воздействием различных экзогенных и эндогенных факторов. Неполноценная реакция иммунитета заключается в недостаточной выработке ИФН с последующим формированием неадекватного многокомпонентного специфического иммунного ответа, вследствие чего развивается реактивация ВПГ. Способность ИФН, являющихся неспецифическим универсальным звеном иммунитета, подавлять сборку белков оболочки, капсида, ДНК-вируса позволяет использовать не только сами ИФН, но и их индукторы в лечении инфекционного процесса, а также в профилактике рецидивов [11].

В настоящее время все антигерпетические средства подразделяются на три основные группы антивирусных препаратов:

1. Препараты-иммуномодуляторы (алпизарин, имунофан, ликопид, полиоксидоний). Это активно действующие вещества, обладающие иммуностимулирующими свойствами в отношении клеточного и гуморального иммунитетов, окислительно-восстановительных процессов, синтеза цитокинов.

2. Химиопрепараты (аномальные, или ациклические нуклеозиды: валтрекс, вектавир, фамвир, цимевен), механизм действия которых связан с угнетением синтеза вирусной ДНК и репликации вирусов путем конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы.

3. Препараты-индукторы ИФН (амиксин, неовир, циклоферон) сочетают этиотропный и иммуномодулирующий эффекты действия. Препараты индуцируют образование эндогенных ИФН (α , β , γ) Т- и В-лимфоцитами, энтероцитами, гепатоцитами.

Однако назначение ациклических нуклеозидов не способствует полной эрадикации вируса из организма, а позволяет только снизить риск развития рецидивов и передачу герпесвирусной инфекции. К тому же традиционные методы лечения не устраняют стойких иммунных патогенетических нарушений, обуславливающих хроническое, рецидивирующее, иногда осложненное течение герпеса.

При этом важным аспектом активности иммунной системы при герпесвирусной инфекции является способность к синтезу цитокинов, в частности ИФН. По показателям цитокинового статуса можно судить о состоянии иммунной системы при ВПГ. Так, если цитокины типа Th1 способствуют уменьшению репликации вируса и ускорению клинического выздоровления, то цитокины Th2 обладают обратным действием.

В литературе имеются данные, свидетельствующие о клинической эффективности применения

индукторов ИФН при лечении больных с герпесвирусной инфекцией разных типов: простого герпеса кожи и слизистых оболочек, ГГ, офтальмогерпеса, опоясывающего герпеса, инфекционного мононуклеоза [12–15]. Кроме того, индукторы ИФН хорошо сочетаются с другими препаратами, применяемыми в лечении ГГ, в том числе препаратами ИФН различных типов, иммуномодуляторами и химиотерапевтическими средствами. При комбинированном лечении наблюдаются аддитивный и синергический эффекты [14, 16].

Индукторы ИФН – это препараты, обладающие широким спектром противовирусной активности, активирующие синтез эндогенных ИФН в различных органах и тканях (крови, кишечнике, печени, головном мозге, лимфоидных органах) и оказывающие иммуномодулирующее действие. Представителями этой группы являются амиксин, йодантипирин, кагоцел, лавомакс, неовир, циклоферон и др.

По химической структуре индукторы ИФН подразделяют на синтетические и природные соединения. К синтетическим относят низкомолекулярные вещества (флуореноны – тилорон, акриданоны – меглюминаакридонатацетат, оксодигидроакридинилацетат натрия) и полимеры (двухспиральные РНК – полудан, полигуацил, амплиген). Природные соединения также подразделяются на низкомолекулярные (полифенолы – производные госсипола: мегасин, кагоцел, рогасин, гозалидон) и полимеры (двухспиральные РНК – ларифан, ридостин) [17].

Механизм противовирусного действия:

— Полимерные соединения (двухспиральные РНК) способны стимулировать синтез ИФН в различных клетках, включая клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы, гранулоциты, нейтрофилы, клетки эндотелия и фибробласты. При этом лимфоциты (за исключением В-лимфоцитов) продуцируют преимущественно ИФН- α , а фибробласты – ИФН- β . Двухспиральные индукторы ИФН усиливают гуморальный иммунитет, повышая титр сывороточных антител при первичном иммунном ответе, сокращают индуктивный период антителообразования и увеличивают время циркуляции антител. Количество антителообразующих комплексов при этом не увеличивается. Двухспиральные индукторы ИФН оказывают также влияние на клеточный иммунитет, ускоряя синтез ДНК Т-клетками и образование цитотоксических Т-лимфоцитов и стимулируя активность естественных киллеров. Кроме того, они стимулируют синтез цитокинов, в частности интерлейкина-1 и, возможно, других факторов роста и дифференцировки клеток.

— Флуореноны обладают высокой интерферониндуцирующей активностью. При этом синтез ИФН Т-клетками осуществляется без помощи макрофагов (в отличие от их синтеза на фоне применения двухспиральных РНК).

— Многие полифенолы, содержащие альдегидные группы, эффективно подавляют реплика-

цию вирусов. Они способны взаимодействовать с аминокетонами пуриновых и пиримидиновых соединений нуклеиновых кислот вирусов. Среди препаратов этой группы выделяются производные госсипола, которые характеризуются низкой токсичностью и относительно высокой интерферониндуцирующей способностью, ускоряя синтез ИФН (α , β) в различных клетках.

Индукторы ИФН имеют ряд преимуществ по сравнению с ИФН:

1. Не оказывают антигенного действия (в отличие от рекомбинантных интерферонов);

2. Способствуют синтезу сбалансированного количества эндогенных ИФН (что предотвращает развитие побочных эффектов, обусловленных введением избыточных доз экзогенных интерферонов);

3. Однократное введение приводит к длительной продукции эндогенных ИФН в терапевтических дозах (для достижения аналогичного эффекта экзогенные ИФН необходимо вводить многократно);

4. Некоторые индукторы ИФН обладают уникальной способностью стимулировать синтез эндогенных ИФН в определенных органах и популяциях клеток, что в ряде случаев имеет определенные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов экзогенными ИФН.

Противопоказаниями являются беременность и лактация; тяжелые заболевания печени, почек и крови; аутоиммунные и аллергические заболевания.

Большой интерес представляет изучение эффективности индукторов ИФН, сочетающих антибактериальные и иммунокорректирующие свойства. Различные по своей природе индукторы включают *in vivo* продукцию собственных интерферонов («эндогенная интерферонизация») в различных, преимущественно лимфоидных органах и тканях, поскольку именно в них осуществляются иммунорегуляторные процессы.

Среди индукторов ИФН по уровню безопасности, переносимости и диапазону терапевтических эффектов одно из первых мест занимает неовир.

Действующим веществом неовира является оксидигидроакридинацетат натрия. Неовир обладает противовирусной активностью в отношении ДНК- и РНК-геномных вирусов. Активность препарата связана с его способностью индуцировать образование в организме высоких титров эндогенных ИФН, особенно ИФН- α .

Внутримышечное введение неовира в дозе 250 мг по выявленным сывороточным концентрациям интерферона эквивалентно введению 6–9 млн МЕ рекомбинантного ИФН- α .

Пик активности ИФН в крови и тканях наблюдается через 1,5–2 часа (70 МЕ/мл) и 2-й пик — через 8 часов (110 МЕ/мл) несколько часов после введения неовира и сохраняется в течение 24 часов, возвращаясь к исходному уровню через 16–20 часов.

Препарат является мощным активатором стволовых клеток костного мозга, макрофагов и Т-лимфоцитов. Воздействуя на лимфоциты, он активирует киллерные клетки, стимулирует выработку лимфоцитами ИФН (α , γ), увеличивает цитотоксическую активность

моноцитов. Комплекс перечисленных механизмов действия позволяет неовиру напрямую или посредством регуляции активности иммунной системы включаться в процесс элиминации самых разнообразных инфекционных агентов, проявлять иммуномодулирующее и противоопухолевое действие [18].

Установлено, что неовир положительно влияет на обменные процессы в органах и тканях, стимулирует активность естественных киллеров, активирует выработку ИФН Т-хелперами, повышает активность полиморфноядерных лейкоцитов, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток. Кроме того, препарат предупреждает поствирусное ослабление клеточного синтеза РНК, активирует стволовые клетки костного мозга. При ряде заболеваний неовир способен снижать продукцию в организме фактора некроза опухолей (ВИЧ-инфекция, герпес) и активировать естественные киллерные клетки, оказывая тем самым противовоспалительный эффект. Иммуномодулирующая, противовирусная, противовоспалительная активность неовира способствует улучшению общего состояния больных, астенизированных хроническим воспалительным процессом [19].

Неовир широко применяется во многих областях медицины при различных заболеваниях, связанных с нарушениями иммунной системы: вирусных инфекциях (нейровирусные инфекции, вирусные гепатиты, респираторные инфекции, герпесвирусные инфекции, эпидемический паротит, клещевой боррелиоз), бактериальных инфекциях (урогенитальные хламидиозы, мико- и уреоплазмозы, бактериальные менингиты и пневмонии и др.), кандидозных поражениях кожи и слизистых, приобретенных иммунодефицитах с угнетением системы ИФН, в терапии онкологических заболеваний [18].

Способ применения и дозы:

В остром периоде герпесвирусной инфекции рекомендуется начинать с 2 инъекций (в зависимости от тяжести 250–500 мг) с интервалом в 24 часа и далее еще 3 инъекций с интервалом 48 часов. При тяжелом течении герпес-инфекции рекомендуется комбинированная терапия неовиром и ациклическими нуклеозидами (ацикловир, валацикловир). При присоединении гнойной бактериальной флоры высокоэффективна комбинация неовира и антибиотиков, приводящая в большинстве случаев к быстрому исчезновению лихорадки, симптомов интоксикации и купированию процесса. В межрецидивном периоде рекомендуется 1 инъекция в неделю в дозе 250 мг для закрепления клинического эффекта и поддержания противовирусной резистентности. После месячного курса рекомендуется сделать перерыв на 4–5 недель. А.Э. Левин и соавт. применяли неовир в качестве монотерапии у 20 больных хроническим ГГ, резистентным к терапии ацикловиром. Лечение проводилось с момента острого обострения в дозе 500 мг — первая инъекция, 250 мг — последующие 4 инъекции. В межрецидивном периоде неовир вводили один раз в две недели в дозе 250 мг. В ходе лечения наблюдалась положительная клиническая динамика герпетического про-

цесса, выраженная в полной инволюции высыпаний у 100% больных и увеличение сроков ремиссии более чем в два раза, а также уменьшение выраженности клинической симптоматики, вплоть до появления abortивных форм. Иммуностимулирующий эффект заключался в повышении зрелых Т-лимфоцитов HLA-DR⁺, CD4⁺-лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов CD8⁺, CD6⁺ [20].

В другом исследовании под наблюдением в течение двух лет находилось 15 больных с рецидивирующим ГГ. У всех отмечалось существенное снижение показателей интерферонового звена иммунитета: уровни ИФН-α и -γ были значительно ниже нормы. Больным назначался валцикловир 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, неовир — 250 мг внутримышечно через день 5 раз. После достижения ремиссии в течение последующих 2 месяцев назначался неовир — 250 мг внутримышечно 1 раз в неделю. Проводимая комплексная терапия рецидивирующего ГГ позволила снизить частоту рецидивов в 2,3 раза. Стойкий терапевтический эффект отмечался в 65% случаев на фоне улучшения интерферонового статуса [11].

Таким образом, иммуномодулятор неовир является высокоэффективным препаратом, обладает хорошей переносимостью и способствует нормализации факторов неспецифического иммунитета (системы интерферона и фагоцитоза). Применение его в виде моно- или комплексной терапии приводит к повышению излеченности и препятствует возникновению рецидивов ГГ.

Литература

1. Серов В.Н., Сухих Г.Т., ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1024с. [Serov V.N., Suhikh G.T., eds. Clinical guidelines. Obstetrics and Gynecology. 4th ed. M.: GEOTAR-Media; 2014. 1024 p. (in Russian)]
2. Veaman J.G. Genital herpes: a review. Am. Fam. Physician. 2005; 72(8): 1527-34.
3. Patrick D., ed. Managing genital herpes: a primary care toolkit. PAREXEL MMS Europe Ltd; 2004.
4. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. Herpes. 2004; 11(Suppl. 1): 24A-35A.
5. Дубенский В.В. Генитальная герпетическая инфекция (обзор литературы). Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002; 3: 53-7. [Dubenskiy V.V. Genital herpes infection (a review). Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2002; 3: 53-7. (in Russian)]
6. Марченко Л.А., Лушкова И.П. Генитальный герпес: новые грани проблемы. Проблемы репродукции. 2006; 11(3): 15-9. [Marchenko L.A., Lushkova I.P. Genital herpes: new aspects of the problem. Problemy reproduktivnoy. 2006; 11(3): 15-9. (in Russian)]
7. Иванова М.А. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем в Российской Федерации: 2002–2004 годы. Клиническая дерматология и венерология. 2005; 4: 9-12. [Ivanova M.A. The incidence of sexually transmitted infections by the Russian Federation: the years 2002-2004. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2005; 4: 9-12. (in Russian)]
8. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кандрушина М.П. Многолетние тенденции в распространенности вируса простого герпеса в популяции Сибири. Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 5: 96-101. [Hryanin A.A., Reshetnikov O.V., Kandrushina M.P. Long-term trends in the prevalence of herpes simplex virus in the population of Siberia. Vestnik dermatologii i venerologii. 2010; 5: 96-101. (in Russian)]
9. Свиридова В.С., Кологривова Е.Н., Пронина Н.А., Елисеева Л.В., Читалкина А.А. Т-лимфоциты — ключевые иммунорегуляторные клетки. Бюллетень сибирской медицины. 2007; 6(1): 83-7. [Sviridova V.S., Kologrivova E.N., Pronina N.A., Eliseeva L.V., Chitalkina A.A. T lymphocytes — key immunoregulatory cells. Byulleten sibirskoy meditsiny. 2007; 6(1): 83-7. (in Russian)]
10. Nandakumar S., Woolard S.N., Yuan D., Rouse B.T., Kumaraguru U. Natural killer cells as novel helpers in anti-herpes simplex virus immune response. J. Virol. 2008; 82(21): 10820-31.
11. Баткаев Э.А. Генитальный герпес. Вестник последипломного медицинского образования. 2013; 3: 20-3. [Batkaev E.A. Genital herpes. Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya. 2013; 3: 20-3. (in Russian)]
12. Хрянин А.А., Решетников О.В. Эффективность тилорона в лечении рецидивирующего лабиального герпеса. Лечащий врач. 2014; 5: 115-20. [Hryanin A.A., Reshetnikov O.V. Efficiency of tiloron in the treatment of recurrent herpes labialis. Lechaschiy vrach. 2014; 5: 115-20. (in Russian)]
13. Оспельникова Т.П. Роль интерферонов при гриппе и генитальном герпесе. Вопросы вирусологии. 2013; 58(5): 4-9. [Ospelnikova T.P. The role of interferon in influenza and genital herpes. Voprosy virusologii. 2013; 58(5): 4-9. (in Russian)]
14. Алимбарова Л.М. Применение циклоферона при лечении герпесвирусной инфекции. Антибиотики и химиотерапия. 2014; 59(3-4): 22-9. [Alimbarova L.M. Application of cycloferon in the treatment of herpes infections. Antibiotiki i himioterapiya. 2014; 59(3-4): 22-9. (in Russian)]
15. Хрянин А.А., Решетников О.В., Сафронов И.Д., Трунов А.Н. Эффективность ферровира в терапии больных с генитальным герпесом. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2011; 9(3): 148-52. [Hryanin A.A., Reshetnikov O.V., Safronov I.D., Trunov A.N. Efficiency of ferrovir in therapy of patients with genital herpes. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina. 2011; 9(3): 148-52. (in Russian)]
16. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Иммуноterapia герпес-вирусных инфекций. В кн.: Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И., ред. Иммуноterapia. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 398-407. [Shulzhenko A.E., Zuykova I.N. Immunotherapy of herpes viral infections. In: Haitov R.M., Ataullahanov R.I., ed. Immunotherapy. Guide for physicians. M.: GEOTAR-Media; 2012: 398-407. (in Russian)]
17. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Шубелко Р.В. Коррекция цитокиновых нарушений у пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. Фарматека. 2014; 10(283): 48-54. [Zuykova I.N., Shulzhenko A.E., Schubelko R.V. Correction cytokine abnormalities in patients with chronic recurrent herpes infection. Farmateka. 2014; 10(283): 48-54. (in Russian)]
18. Ломоносов К.М., Иванов О.Л., Кладова А.Ю. Неовир в практике дерматовенеролога. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003; 2: 30-2. [Lomonosov K.M., Ivanov O.L., Kladova A.Yu. Neovir in dermatovenerologic practice. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2003; 2: 30-2. (in Russian)]
19. Запольский М.Э., Фролова А.И., Квитко Л.П., Борисова К.А., Бойко В.И., Соломаха В.В. Рецидивирующий генитальный герпес. Роль герпетической инфекции в развитии простатита. Здоровье мужчины. 2013; 4: 125-8. [Zapolskiy M.E., Frolova A.I., Kvitko L.P., Borisova K.A., Boyko V.I., Solomaha V.V. Recurrent genital herpes. The role of herpes infections in the development of prostatitis. Zdorove muzhchiny. 2013; 4: 125-8. (in Russian)]
20. Левин А.Э., Самутин Ф.Л. Неовир в монотерапии хронического рецидивирующего генитального герпеса. Заболевания, передаваемые половым путем. 1998; 1: 18-21. [Levin A.E., Samutin F.L. Neovir in monotherapy in chronic recurrent genital herpes. Zabolevaniya, peredavaemye polovym putem. 1998; 1: 18-21. (in Russian)]

Поступила 10.04.2015

Принята в печать 17.04.2015

Received 10.04.2015

Accepted 17.04.2015

Сведения об авторах:

Хрянин Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России; вице-президент РОО Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов.

Адрес: 630099, Россия, Новосибирск, Главпочтамт, а.я. № 221. E-mail: khryanin@mail.ru

Решетников Олег Вадимович, д.м.н., в.н.с. ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины.

Адрес: 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1. E-mail: reshetnikov_ov@mail.ru

About the authors:

Khryanin Alexei A., MD, professor of dermatology and cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Vice President of Regional Public Organization "Association of Obstetricians/Gynecologists and Dermatovenereologists".

630099, Russia, Moscow, Post Office, PO Box № 221. E-mail: khryanin@mail.ru

Reshetnikov Oleg V., Ph.D., leading researcher, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine.

630089, Russia, Novosibirsk, B. Bogatkova str. 175/1. E-mail: reshetnikov_ov@mail.ru