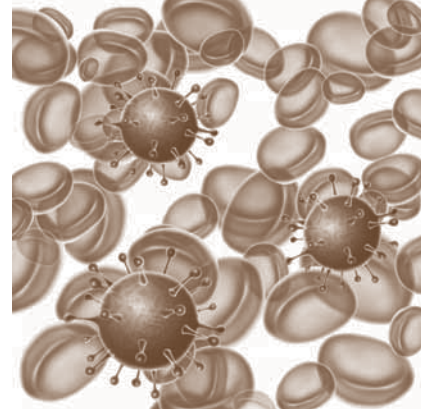


Перспективы местной терапии больных рецидивирующей герпетической инфекцией



В.А. Исаков¹,
Д.В. Исаков²,
О.В. Айзилникс¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Герпесвирусные инфекции вызывают дисбаланс системы интерферонов, угнетение клеточных и фагоцитарных реакций организма. Показана высокая эффективность мази Герпферон® в терапии и профилактике простого и опоясывающего герпеса. Герпферон® используется как монопрепарат либо в сочетании с противогерпетическими и иммуномодулирующими средствами, препарат хорошо переносится больными.

Ключевые слова:

иммунопатогенез, эффективность, Герпферон®, мазь, терапия герпесвирусных инфекций

Prospects for the topical therapy in patients with relapsing herpes infection

V.A. Isakov¹, D.V. Isakov²,
O.V. Ayzsilnieks¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg

Herpes virus infections cause imbalance in the interferon system as well as suppress cellular and phagocytic reactions in vivo. Here, we demonstrate the high efficacy of Herpferon® ointment in the treatment and prevention of herpes simplex and herpes zoster. Herpferon® is used both as monotherapy and in combination with other anti-herpes and immunomodulatory agents. This medication is well tolerated by patients.

Keywords:

immune pathogenesis, efficacy, Herpferon®, ointment, treatment, prevention, herpes

Герпесвирусы (ГВ) широко распространены среди людей, они пантропны, способны поражать различные органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вирусов семейства *Herpesviridae*: вирусы простого герпеса 1-го (ВПГ-1) и 2-го типа (ВПГ-2), вирус *varicella zoster*, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, являющийся представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов, вирусы герпеса человека 6-го (ВГЧ-6), 7-го (ВГЧ-7) и 8-го типа (ВГЧ-8) [1, 2].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2012 г., 3 млрд 700 млн человек (67% населения Земли) имеют клинические проявления инфицирования ВПГ с поражением различных органов и систем [3], при-

чем 6–10% взрослого населения страдает от герпетической инфекции генитального тракта (генитальный герпес – ГГ). Рецидивы ВПГ-инфекции (ВПГИ) встречаются у 2–15% больных, в 50% случаев у онкологических больных и пациентов старше 50 лет, а также в 100% случаев при СПИДе [4, 5]. Высокая заболеваемость герпесвирусными инфекциями (ГВИ) во многом будет определять будущее инфекционной патологии в XXI в. Эти факты позволяют рассматривать ГВИ как общее системное заболевание организма. В 1999 г. ВОЗ объявила о пандемии ГВИ в мире, что подчеркивает медицинское и социальное значение этих инфекций для здравоохранения [6].

Ухудшение экологии, миграция населения, снижение уровня социальной защиты и, как следствие, угнетение

защитных сил организма способствовали существенному увеличению числа больных ГВИ в России. Активация ГВ у ВИЧ-инфицированных больных помимо общего усиления репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) сопровождается повышенным выделением вирионов ВИЧ в местах герпетических кожных высыпаний, которые не всегда имеют характерный для простого герпеса вид. При этом могут образовываться частицы смешанного фенотипа – вирионы ВИЧ, одетые в оболочку ГВ. Иными словами, становится возможным заражение ВИЧ через контакты с кожей и слизистой оболочкой [7, 8].

Механизмы развития инфекции

К основным этапам развития ВПГИ относятся первичная инфекция кожи и слизистых, колонизация и острая инфекция в спинальных и церебральных ганглиях, куда вирус попадает из входных ворот инфекции эндо- и периневрально, а также интрааксонально или по шванновским клеткам (помимо нейрогенного пути распространения ГВ большое значение имеет гематогенный путь) [4, 9]. По окончании острой фазы инфекции свободный ВПГ более не обнаруживается в чувствительном ганглии, что обуславливает наступление *латентной фазы* инфекции. В этой связи интересно отметить, что с клинико-иммунологической точки зрения для пациента наиболее предпочтительно именно состояние латентности, поскольку оно обусловлено отсутствием клинической манифестации заболевания и связанным с ним ухудшением качества жизни.

Механизмы иммунопатологических реакций при ГВИ разнообразны и включают как ответ на персистирующий антиген, так и неадекватную регуляцию вирус-специфического иммунного ответа. ГВ не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение их функциональной активности, что способствует развитию вторичной иммунологической недостаточности (ВИН), поддерживающей длительную персистенцию вируса. Известно, что при нарушениях иммунного статуса ГВИ развиваются чаще и характеризуются более тяжелым течением, что связано с недостаточностью иммунитета или избыточной иммунной реакцией. Таким образом, возникает своеобразный порочный круг [2, 4]. ВПГ-1 вызывает герпетиформную экзему Капоши на фоне тяжелой ВИН. Тяжелые формы заболевания протекают с поражением нервной системы, глаз и внутренних органов [10]. Рецидивы болезни встречаются редко.

Анализ полученных результатов иммунологического обследования показал, что у больных часто рецидивирующей ВПГИ отмечается снижение продукции эндогенного интерферона (ИФН) – ИФН- α/β и ИФН- γ , активности НК-клеток и антителозависимой клеточной цитотоксичности, уменьшение абсолютного числа и снижение активности Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ Т-клеток) и нейтрофилов [4, 11, 12]. Таким образом, при рецидивирующей ВПГИ угнетены и разбалансированы системы Т- и В-клеточного иммунитета. Вместе с тем наблюдается функциональная неполноценность системы неспецифической резистентности организма. Выявленные иммунологические нару-

шения регистрируются в фазе рецидива и ремиссии заболевания, во многом предопределяя и объясняя развитие длительной персистенции ГВ в организме с установлением рецидивирующего течения болезни, что, несомненно, должно учитываться практическими врачами при лечении больных рецидивирующими ГВИ [4].

Терапия рецидивирующей герпетической инфекции

Лечение больных рецидивирующей ВПГИ представляет определенные трудности как из-за отсутствия четкого понимания отдельных механизмов заболевания и часто рецидивирующего течения, так и в связи с высокой стоимостью эффективных противовирусных химиопрепаратов (ХП). Клинический опыт применения противовирусных ХП (ацикловира, валацикловира, фамцикловира) показал, что, быстро купируя острые проявления заболевания, препараты не предотвращают повторного рецидивирования, не влияют на частоту и тяжесть рецидивов. Назначение противовирусных препаратов наиболее эффективно в первые 24–48 ч от начала рецидива. Топические противовирусные средства в качестве монотерапии применяют только при локализованных кожно-слизистых формах, а также при редких рецидивах ВПГИ (1–2 раза в год) [6, 13]. В местах высыпаний при ВПГИ обнаруживается большое количество полноценных вирионов, высыпания часто сопровождаются болью, поэтому системная терапия должна сочетаться с местными противовирусными ХП, которые назначают для скорейшего заживления кожи и слизистых [13, 14].

На фоне приема противовирусных ХП возможны развитие резистентности штаммов ГВ к ХП, аллергические реакции, снижение иммунной защиты у пациентов, что существенно уменьшает эффективность лечения [15, 16].

Нами предложен комплексный системный подход к лечению рецидивирующей ВПГИ в виде 4 взаимосвязанных этапов, которые предусматривают местное использование противовирусных лекарственных препаратов в форме мазей и гелей [4]. Длительность, интенсивность и объем терапевтических вмешательств определяются клинической формой заболевания и тяжестью его течения, а также периодом болезни, возрастом, наличием осложнений и сопутствующей патологией. При этом используются различные схемы лечения (эпизодическое либо длительное супрессивное использование противовирусных ХП, местное или системное применение ХП, комплексная терапия препаратами с различным механизмом действия и пр.) [4, 17, 18].

В настоящее время для лечения вирусных инфекций используют местное и системное введение препаратов ИФН (рекомбинантный ИФН- α , альфа-2 и альфа-2b), способных оказывать противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и противобактериальное действие [4, 10, 18, 19]. Одним из наиболее безопасных и проверенных топических препаратов рекомбинантного ИФН- α является отечественное лекарственное средство Гриппферон® (капли и спрей назальные), рекомендованное для широкого практического использования с целью профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ)

у пациентов всех возрастных групп, в том числе у беременных женщин и новорожденных детей. Применение местных противовирусных препаратов как в сочетании с системной терапией, так и изолированно при локализованных кожно-слизистых формах ВПГИ [14, 20], обусловлено скоплением большого количества ВПГ в местах высыпаний, болезненностью в очагах поражения, недостаточностью местного иммунитета и эндогенного синтеза ИФН [7, 21].

Для стихания местных проявлений при ВПГИ рекомендуется дополнительное назначение топических противогерпетических средств (гели, мази, кремы) на основе рекомбинантных ИФН, ациклических нуклеозидов, фоскарнета и т.д. [13, 22]. Препаратом выбора при местном лечении ВПГИ кожи и слизистых оболочек, опоясывающего лишая может стать комбинированный препарат Герпферон® в виде мази [10, 14], зарекомендовавший себя как высокоэффективное нетоксичное средство с отсутствием побочных реакций. Фармакологические свойства препарата определены его составом: ИФН альфа-2b человеческий рекомбинантный не менее 20 000 МЕ/г – противовирусное и иммуномодулирующее средство; ацикловир – противовирусное средство; лидокаина гидрохлорид – анестетик местного действия, противозудное средство.

Представленная оригинальная комбинация взаимно усиливает фармакотерапевтический эффект составляющих ее компонентов и расширяет спектр применения препарата по сравнению с монопрепаратами ИФН и ацикловира в виде мази. Кроме того, включение в качестве вспомогательных веществ полиэтиленоксидов стабилизирует активные вещества, обеспечивает длительность действия препарата и лучшее проникновение активных веществ в глубокие слои кожи [13]. На лабораторных животных и культурах клеток экспериментально доказано отсутствие признаков острой и хронической токсичности, местного раздражающего действия. При этом показана высокая эффективность препарата на модели экспериментальной ВПГИ [14, 22].

Многолетний опыт применения Герпферона подтвердил его эффективность и безопасность в терапии первичных и рецидивирующих поражений кожи и слизистых оболочек при ВПГИ половых органов и опоясывающем лишае [10, 14, 19, 22]. Так, в прямом открытом исследовании по оценке эффективности и безопасности препарата Герпферон® участвовали 40 пациентов с рецидивирующей орофациальной ВПГИ (1-я группа) или ВПГИ половых органов (2-я группа) легкой и средней степени тяжести в фазе обострения [23]. Пациенты 1-й группы применяли только Герпферон®. Мазь наносили на пораженные участки кожи и слизистых оболочек тонким слоем 5 раз в сутки в течение 5–10 дней до исчезновения клинических признаков заболевания. Пациенты 2-й группы использовали валацикловир (перорально в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 3–5 дней) и Герпферон® на пораженные участки кожи и слизистых оболочек (тонким слоем 4–5 раз в сутки в течение 5–10 дней) до исчезновения симптомов заболевания. При монотерапии рецидивов орофациальной ВПГИ Герпфероном клиническое выздоровление наступило в 100% случаев на 5–7-й день лечения, повторных высыпаний и вторичной инфекции не наблюдалось.

Сочетанное применение Герпферона с валацикловиром у пациентов 2-й группы также сопровождалось клиническим выздоровлением в 100% случаев, но на 7–10-й день лечения. Повторных высыпаний и вторичной инфекции у них зафиксировано не было. Уже на 2-й день терапии все пациенты отметили выраженное уменьшение боли. Одной тубы (5 г) достаточно для лечения эпизода рецидивирующей ВПГИ, что экономически выгодно. При этом 34 (85%) пациента были готовы использовать Герпферон® при возможных последующих рецидивах инфекции.

Показана эффективность препарата Герпферон® (5 раз в день в течение 10 дней) в комплексной терапии при герпетической экземе Капоши как осложнения атопического дерматита [24].

Другие исследователи [22] применяли Герпферон® у 40 больных в возрасте от 17 до 50 лет с ВПГИ и опоясывающим лишаем. Уже на 3-й день терапии у 32 пациентов наступало достоверное улучшение состояния: уменьшалась интенсивность местных проявлений (изъязвление, покраснение, припухлость, боль и жжение), не было новых высыпаний. Боль в очаге поражения уменьшалась уже через 1–2 дня после начала терапии. Клинические симптомы исчезали в среднем на $7,2 \pm 0,6$ день. В течение года после лечения манифестации ВПГИ рецидива инфекции не зафиксировали. Нежелательных явлений не было.

Эффективность и безопасность применения Герпферона были показаны в двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании у 35 пациентов с ВПГИ в области лица (верхней и нижней губы, крыльев носа) [25]. Было сформировано 2 группы пациентов. Больные 1-й группы ($n=20$) получали препарат в виде мази, содержащей 5% ацикловира, 2-й группы ($n=15$) – мазь Герпферон®. По возрасту, числу рецидивов, фоновым заболеваниям и времени начала терапии пациенты в указанных группах были сопоставимы. Препараты назначали не позднее 2-х суток с момента начала заболевания. Оба лекарственных средства наносили на пораженные участки кожи и слизистых оболочек 5 раз в сутки с интервалом в 3–4 ч на протяжении 5 дней.

Оценка общего состояния больных ВПГИ выявила тенденцию к его улучшению в обеих группах. Однако удовлетворительное состояние у 100% пациентов 2-й группы (применявших Герпферон®) было зарегистрировано уже на 3-й день наблюдения в отличие от пациентов 1-й группы, где этот процесс отмечался на день позже. При более детальном анализе симптомов болезни и жалоб пациентов были выявлены достоверные различия по 5 показателям: длительности сохранения боли, жжения и зуда, напряжения или зуда кожи, покраснения и припухлости (см. таблицу).

Более выраженная положительная динамика изменений герпетических высыпаний также была отмечена у пациентов 2-й группы: уже на 4-е сутки не регистрировались очаги поражения и наблюдалось их заживление. Аналогичные изменения в 1-й группе происходили только на 5-е сутки. В целом во 2-й группе выздоровление на 5-е сутки регистрировалось у 15 (100%) пациентов, а в 1-й группе – у 19 (95%), что подчеркивает более высокую

Характеристика течения болезни

Симптом	Длительность симптомов, сут		p
	ацикловир, мазь, 5%	Герпферон®, мазь	
Боль в месте высыпаний	2,60±0,18	1,67±0,15	<0,05
Жжение и зуд	2,65±0,12	1,40±0,15	<0,05
Напряжение или зуд кожи (слизистой)	2,60±0,12	1,40±0,15	<0,05
Покраснение	2,74±0,19	1,47±0,08	<0,05
Припухлость	2,11±0,19	1,31±0,17	<0,05

терапевтическую эффективность препарата Герпферон®. Нежелательных явлений при применении обоих препаратов не было.

В другом исследовании приняли участие 120 человек в возрасте от 18 до 60 лет с ВПГИ и опоясывающим лишаем, в том числе 20 пациентов с ГГ (ВПГИ-1 и ВПГИ-2) [26]. Методом рандомизации больные ГГ были разделены на основную (ОГ) и контрольную (КГ) группы. В группах применяли Герпферон® (ОГ) и ацикловир (КГ) в форме мазей для наружного применения. Препараты назначали не позднее 2-х суток от начала заболевания и наносили на пораженные участки кожи и слизистых оболочек 5 раз в сутки с интервалом 3–4 ч на протяжении 5 дней.

По степени тяжести рецидивирующей ВПГИ пациенты распределились следующим образом: ОГ – легкая степень – 46,15%, средняя – 53,85%; КГ – 28,57 и 71,43% соответственно. Среднее число рецидивов составило 7,75±1,22 в ОГ и 3,5±0,81 в КГ. Герпетическая сыпь имела локализацию на половом члене в ОГ у 53,85% пациентов, в КГ – у 57,14%.

Обращает на себя внимание достоверное различие динамики течения болезни в процессе лечения в группах сравнения. В ОГ число больных со средней степенью тяжести на 2-е сутки терапии было достоверно меньше, чем до начала терапии, в КГ – не изменилось. Статистически значимое снижение частоты симптомов тяжести по сравнению с началом терапии в КГ отмечено на 3-и сутки. Однако симптомы, характеризующие тяжесть течения рецидива герпеса, наблюдали у больных КГ в 1,75 раза чаще, чем в ОГ (4,39 против 7,69%).

Начиная с 4-го дня в обеих группах состояние было удовлетворительным у всех пациентов. В группах сравнения имелись статистически значимые различия за счет

меньших средних сроков купирования клинических симптомов и симптомов интоксикации в ОГ по сравнению с КГ. Так, боль в месте высыпаний в ОГ исчезала на 2,31±0,17 день, в КГ – на 3,14±0,3 день, жжение и зуд – на 2,31±0,26 и на 3,57±0,15 день соответственно.

Элементы герпетической сыпи исчезали на 5-е сутки после лечения в обеих группах сравнения. Однако если в КГ на 5-е сутки еще регистрировали очаги локального поражения у 2 больных, а процесс заживления был отмечен у 71,43% больных, то в ОГ заживление произошло у 100% пациентов и очагов поражения не было. В целом в ОГ выздоровление на 5-е сутки наблюдалось у 85% пациентов, в КГ – у 29% (p<0,05). Нежелательных явлений не выявлено ни у одного больного, что свидетельствовало о безопасности исследуемого препарата.

У больных опоясывающим лишаем, получавших Герпферон®, выздоровление на 5-е сутки отмечено в 92% наблюдений, в КГ – в 77% случаев. Кроме того, на фоне лечения Герпфероном быстрее проходили боль, жжение и зуд, что существенно повысило качество жизни данной категории пациентов [26].

Таким образом, больным рецидивирующей ВПГИ с поражением кожи, слизистых лицевой области и половых органов, а также опоясывающим лишаем можно рекомендовать препарат Герпферон®, мазь для местного наружного применения, как в виде монотерапии (при нетяжелом течении), так и в составе комбинированной терапии с другими противовирусными и иммунными средствами [4, 7, 18, 24]. Препарат эффективно оказывает противовирусное и местное обезболивающее действие, быстро уменьшает кожный зуд. Комплексное воздействие Герпферона достоверно повышает эффективность лечения и улучшает качество жизни пациентов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Исаков Валерий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: issakov1945@yandex.ru

Исаков Дмитрий Валерьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

E-mail: issakovd@yahoo.com

Айзсилниекс Оксана Владимировна – врач-интерн кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: alicefrommiracleland@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский И.Ф., Махмудов Ф.Р. Герпес : монография. Баку, 2013.
2. Jiang X., Chentoufi A.A., Hsiang C. et al. The herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript can protect neuron-derived C1300 and Neuro2A cells from granzyme B-induced apoptosis and CD8 T-cell killing // J. Virol. 2011. Vol. 85, N 5. P. 2325–2332.
3. Looker K.J., Magaret A.S., May M.T. et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012 // PLoS One. 2015 Oct 28. Vol. 10, N 10. Article ID e0140765. doi: 10.1371/journal.pone.0140765. eCollection 2015.
4. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. 2-е изд. перераб., доп. : руководство для врачей / под ред. В.А. Исакова. СПб. : СпецЛит, 2013.
5. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Исаков Д.В. Эффективность вакцины «Витагерпавак» для профилактики простого герпеса с монотонным типом рецидивирования // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. 2013. № 3 (40). С. 6–12.
6. World Health Organization (WHO) Adolescent friendly health services: An agenda for change. Protecting young people from HIV and AIDS: The role of health services. [Electronic Resource]. Geneva : WHO, 2004. URL: <http://www.who.int/whosis/whostat/2004/en/>
7. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Козина В.И. и др. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием // ЖМЭИ. 2009. № 1. С. 79–80.
8. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2009. Т. 2, № 1. С. 16–30.
9. Каспина А.И., Силен А.В., Сурдина Э.Д. и др. Герпесвирусная инфекция. Особенности ее проявлений в челюстно-лицевой области : учеб. пособие. СПб. : СпецЛит, 2015. 63 с.
10. Ермоленко Д.К., Исаков В.А. Иммунопатогенетические особенности тяжелых форм генитального герпеса с монотонным типом рецидивирования // Вестн. Санкт-Петерб. ун-та. Сер. 11. 2013. Вып. 4. С. 69–75.
11. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Исаков Д.В. Перспективы терапии и профилактики простого герпеса с монотонным типом рецидивирования // Тер. арх. 2011. № 11. С. 44–47.
12. Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии респираторных инфекций // Антибиотики и химиотер. 2014. № 11–12 (59). С. 27–34.
13. Халдин А.А., Молочков А.В. Герпесвирусные поражения кожи и слизистых (простой опоясывающий герпес) : учебно-методическое пособие для врачей. М., 2013.
14. Посисеева Л.В., Тулупова М.С., Хамошина М.Б. Мужской фактор невынашивания беременности: взгляд на проблему // Доктор Ру. Эндокринология. Ч. 2. 2013. № 7 (85). С. 56–60.
15. Исаков Д.В., Исаков В.А. Современная терапия социально значимых вирусных инфекций : методические рекомендации. СПб., 2014.
16. Посисеева Л.В., Ратманов М.А. К вопросу об охране женского и мужского репродуктивного здоровья: инфекционные причины репродуктивных потерь (клинические и организационные аспекты) // Мед. альманах. 2014. № 5 (35). С. 100–101.
17. Молочков В.А., Семенова Т.Б., Киселев В.И., Молочков А.В. Генитальные вирусные инфекции. М., 2009.
18. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях // Вопр. вирусол. 2015. № 2 (60). С. 5–10.
19. Осидак Л.В., Дринецкий В.П., Гапонюк П.Я. Гриппферон. Методическое пособие для врачей. СПб., 2008.
20. Посисеева Л.В., Васильева Т.П., Перетятко Л.П. и др. Мертворождаемость; возможности профилактики // Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья : сб. тезисов. М., 2014. С. 85–87.
21. Противогерпетические препараты : справочник / под ред. О.А. Мирошника. Омск : Полиснаб, 2010.
22. Корягина М.С., Посисеева Л.В. Герпферон: опыт применения при герпесвирусной инфекции // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. 2015. № 2 (33). С. 14–16.
23. Охлопков В.А., Зубарева Е.Ю., Новиков Ю.А. и др. Оценка клинической эффективности комбинированной терапии герпетической инфекции ациклическими синтетическими нуклеозидами, рекомбинантным интерфероном альфа-2b и лидокаина гидрохлоридом // Клин. дерматол. и венерол. 2014. Т. 12, № 3. С. 28–32.
24. Охлопков В.А., Зубарева Е.Ю., Новиков Ю.А. и др. Герпетическая экзема Капоши как осложнение атопического дерматита // Клин. дерматол. и венерол. 2014. № 4. С. 27–29.
25. Кузин В.Б., Карсакова Н.В., Ловцова Л.В. и др. Изучение клинической эффективности мази для местного применения Герпферон // Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы. Вып. 2. / под общ. ред. Ю.В. Редькина, О.А. Мирошника. Омск : Полиграфический центр, 2005. С. 142–147.
26. Кузин В.Б., Ребров А.П., Гапонюк П.Я., Катикова О.Ю. Результаты использования мази Герпферон при лечении простого герпеса // Клин. дерматол. и венерол. 2009. № 6. С. 96–101.

REFERENCES

1. Barinskiy I.F., Makhmudov F.R. Herpes: a Monograph. Baku, 2013 (in Russian).
2. Jiang X, Chentoufi AA, Hsiang C., et al. The herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript can protect neuron-derived C1300 and Neuro2A cells from granzyme B-induced apoptosis and CD8 T-cell killing. J Virol. 2011; Vol. 85 (5): 2325–32.
3. Looker K.J., Magaret A.S., May M.T., et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. PLoS One. 2015 Oct 28. Vol. 10 (10). Article ID e0140765. doi: 10.1371/journal.pone.0140765. eCollection 2015.
4. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Human herpesvirus infections. 2nd ed. enlarged and comprised: a guideline for physicians In: V.A. Isakov (ed.). St Petersburg: SpetstLit, 2013 (in Russian).
5. Isakov V.A., Ermolenko D.K., Isakov D.V. Efficacy of Vitagerpavak vaccine for prevention of herpes simplex with monotonous type of recurrence. Effektivnaya farmakoterapiya. Dermatovenerologiya i dermatokosmetologiya [Effective Pharmacotherapy. Dermatovenerology and Dermatoscosmetology]. 2013; Vol. 3 (40): 6–12 (in Russian).
6. World Health Organization (WHO). Adolescent friendly health services: An agenda for change. Protecting young people from HIV and AIDS:

The role of health services. [Electronic Resource]. Geneva: WHO6 2004. URL: <http://www.who.int/whosis/whostat/2004/en/>

7. Kalugina M.Yu., Karazhas N.V., Kozina V.I., et al. Herpes infections in patients with immunodeficiencies. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2009; Vol. 1: 79–80 (in Russian).
8. Stepanova E.V. Herpesvirus infections and HIV-infection. *VICH-infektsiya i immunosupressiya* [HIV-infection and Immunosuppression]. 2009; Vol. 2 (1): 16–30. (in Russian)
9. Kaspina A.I., Silin A.V., Surdina E.D., et al. Herpesvirus infection. Specific manifestations in mandibulofacial area: a tutorial. Saint Petersburg: SpetsLit, 2015: 63. (in Russian)
10. Ermolenko D.K., Isakov V.A. Immunopathogenetic features of severe genital herpes with monotonous type of recurrence. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta* [Vestnik of Saint Petersburg University Medicine]. Series 11. Medicine. 2013; Vol. 4: 69–75. (in Russian)
11. Isakov V.A., Ermolenko D.K., Isakov D.V. Perspectives of therapy and prevention of herpes simplex with monotonous type of recurrence. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic Archive]. 2011; Vol. 11: 44–7. (in Russian)
12. Isakov V.A., Isakov D.V. Immunomodulatory agents in therapy of respiratory infections. *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and Chemotherapy]. 2014; Vol. 11–12 (59): 27–34. (in Russian)
13. Khaldin A.A., Molochkov A.V. Herpesvirus skin and mucosal lesions (herpes simplex and herpes zoster). Educational handbook for doctors. Moscow, 2013. (in Russian)
14. Posiseeva L.V., Tulupova M.S., Khamoshina M.B. Male factor in miscarriage: a point of view. *Doktor Ru. Endokrinologiya*. Part 2. 2013; Vol. 7 (85): 56–60. (in Russian)
15. Isakov D.V., Isakov V.A. Current therapy of socially-important viral infections. A guidelines. St Petersburg, 2014. (in Russian)
16. Posiseeva L.V., Ratmanov M.A. To an issue on care of female and male reproductive health: infectious causes of reproductive losses (clinical and organizational aspects). *Meditsinskiy al'manakh* [Medical Almanac]. 2014; Vol. 5 (35): 100–1. (in Russian)
17. Molochkov V.A., Semenova T.B., Kiselev V.I., Molochkov A.V. Genital virus infections. Moscow, 2009. (in Russian)
18. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N. Use of interferon inducers in viral infections. *Voprosy virusologii* [Problems of Virology]. 2015; Vol. 2 (60): 5–10 (in Russian).
19. Osidak L.V., Drinevskiy V.P., Gaponyuk P.Ya. Grippferon. Methodological manual for doctors. St. Petersburg; 2008. (in Russian)
20. Posiseeva L.V., Vasil'eva T.P., Peretyatko L.P., et al. Stillbirths; opportunities for prevention: «Outpatient care – at the epicenter of female health». Abstract book. Moscow, 2014: 85–7. (in Russian)
21. Anti-herpes medications. A reference book. In: O.A. Miroshnik (ed.). Omsk: Polisnab, 2010. (in Russian)
22. Koryagina M.S., Posiseeva L.V. Herpferon: experience of use in herpesvirus infection. *Effektivnaya farmakoterapiya. Dermatovenerologiya i dermatokosmetologiya* [Effective Pharmacotherapy. Dermatovenerology and Dermatocosmetology]. 2015; Vol. 2 (33): 14–6. (in Russian)
23. Okhlopov V.A., Zubareva E.Yu., Novikov Yu.A., et al. Kaposi varicelliform eruption as a complication of atopic dermatitis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical Dermatology and Venereology]. 2014; Vol. 4: 27–9. (in Russian)
24. Okhlopov V.A., Zubareva E.Yu., Novikov Yu.A., et al. The clinical efficacy of a combination therapy of herpes infection with acyclic synthetic nucleosides, recombinant interferon alpha-2b and lidocaine hydrochloride. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical Dermatology and Venereology]. 2014; Vol. 3: Vol. 1–4. (in Russian)
25. Kuzin V.B., Karsakova N.V., Lovtsova L.V., et al. The clinical efficacy of topical ointment Herpferon. In: Yu.V. Red'kina, O.A. Miroshnika (eds). *Opportunistic Infections: Problems and Prospects*. Is. 2. Omsk: Poligraficheskiy Tsent, 2005: 142–7. (in Russian)
26. Kuzin V.B., Rebrov A.P., Gaponyuk P.Ya., Katikova O.Yu. Clinical study results of Herpferon ointment in the treatment of herpes simplex. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical Dermatology and Venereology]. 2009; Vol. 6: 96–101 (in Russian)