

Романива О.А.¹, Новикова И.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь;

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Romaniva O.¹, Novikova I.²,

¹ The Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus;

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Клинико-иммунологическая эффективность применения глюкозаминилмурамилдипептида по пролонгированной схеме у пациентов с рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией

The clinico-immunological efficacy of prolonged treatment with glucosaminyl-muramyl dipeptide in patients with frequently recurrent herpes infection

Резюме

Проведена оценка эффективности применения глюкозаминилмурамилдипептида по пролонгированной схеме и анализ значимости клинико-иммунологических показателей при прогнозировании эффективности иммунокорректирующей терапии у пациентов с часто рецидивирующей герпетической инфекцией. Установлено, что применение глюкозаминилмурамилдипептида в межрецидивный период в дозе 2,5 мг в сутки 3 раза в неделю в течение 4 недель в 72–74% случаев позволяет достичь клинического эффекта, который сохраняется в течение одного года. Для прогнозирования успешности иммуномодулирующего лечения исходными клинико-иммунологическими признаками являются локализация герпетической инфекции, частота обострений герпеса, длительность заболевания и значения тест восстановления нитросинего тетразолия базального.

Ключевые слова: рецидивирующая герпетическая инфекция, ремиссия, глюкозаминилмурамилдипептид, прогноз.

Resume

An assessment of the efficacy of glucosaminyl-muramyl dipeptide prolonged treatment and analysis of the importance of clinical and immunological parameters in predicting the effectiveness of immunotherapy in patients with frequently recurrent herpes infection was done. It was found that the glucosaminyl-muramyl dipeptide treatment during of interrecurrent period in a dose of 2.5 mg per day 3 times a week for 4 weeks allows to achieve the good clinical effect in 72–74% of

cases at least for 1 year. The herpes infection sites, relapse rate, duration of the disease and the result of nitroblue tetrazolium test could be the predictors of successful immunomodulatory treatment.

Key words: recurrent herpes infection, remission, glucosaminyl-muramyl dipeptide, prognosis.

Герпетическая инфекция представляет собой серьезную клиническую и социальную проблему в связи с широким распространением, склонностью к рецидивирующему течению и низкой эффективностью существующих методов терапии [1, 2, 4, 14]. Стандартная противовирусная терапия не решает проблемы рецидивирования, поскольку лекарственных средств, обеспечивающих полное излечение от вируса герпеса, пока не существует [1]. Поэтому одной из ключевых проблем при патологии является разработка подходов к профилактике рецидивов. Учитывая важнейшую роль иммунной системы в контроле репликации и диссеминации вируса [1, 4, 5, 8, 17], с целью предупреждения манифестирования герпетической инфекции используют иммуностропные препараты как специфического (противогерпетические вакцины), так и неспецифического действия: интерфероны (Виферон, Генферон, Интрон А и др.) и индукторы интерферонов (Циклоферон, Амиксин, Арбидол, Неовир и др.), тимомиметики (Тималин, Тимоген, Имунофан и др.), химически чистые низкомолекулярные (Диуцифон, Галавит и др.) и высокомолекулярные средства (Полиоксидоний), синтетические нуклеиновые кислоты (Ридостин, Инозин пранобекс и др.), цитокины (Ронколейкин). Широко применяются средства микробного происхождения и их аналоги, вызывающие активацию моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы и естественных киллеров [7, 8, 12, 13]. Одним из представителей этой группы препаратов является глюкозаминилмурамилдипептид – компонент клеточной стенки практически всех бактерий. Показано, что иммуностимулирующее действие глюкозаминилмурамилдипептида реализуется преимущественно через активацию цитоплазматического образ-распознающего рецептора NOD2, что приводит к инициации синтеза провоспалительных цитокинов, факторов воспаления, повышает экспрессию мембранных молекул HLA [7, 18]. На клеточном уровне влияние реализуется в трех основных направлениях: активация и усиление эффекторного потенциала фагоцитов, активация антиген-специфических клеток адаптивного иммунитета, прайминг наивных лимфоцитов и подготовка их к началу адаптивного иммунного ответа [7, 8, 12, 13].

В соответствии с инструкцией по применению глюкозаминилмурамилдипептид в зависимости от тяжести и локализации патологического процесса назначают взрослым в дозе от 2 до 20 мг в сутки, в т.ч. прерывистыми курсами, при этом фаза инфекционного процесса (обострение, ремиссия) не оговаривается. Вопрос о тактике назначения препарата дискутируется. Некоторые авторы сообщают о максимальной эффективности глюкозаминилмурамилдипептида при назначении в период обострения заболевания одновременно с противовирусным средством, так как в этом случае препарат помимо воздействия на систему иммунитета усиливает эффект противовирусных средств [12, 13]. Вместе с тем ряд иммунологов, напротив, рекомендуют назначать иммуномодуляторы в

период ремиссии основного заболевания [8–10]. Применение глюкозаминилмурамилдипептида в межрецидивный период инфекционно-воспалительного процесса считается более целесообразным, так как в этом случае реализуется как неспецифическое (иммуностимулирующее) действие препарата, так и специфическое (вакцинирующее) [12]. При иммуномодулирующей терапии вирусных инфекций выраженный иммуностимулирующий эффект, особенно в период обострения процесса, может привести к усилению иммуноопосредованных реакций [3, 12]. Поэтому обычно делают выбор в пользу применения глюкозаминилмурамилдипептида в стадии стойкой ремиссии, однако рекомендуемая производителями доза препарата для взрослых пациентов (10 мг сублингвально ежедневно в течение 10 дней), по нашим наблюдениям, часто вызывает обострение инфекции, и эффект терапии снижается. Этот факт, а также имеющиеся сообщения о большей эффективности действия и пролонгированном эффекте иммуномодуляторов при применении в дозах ниже терапевтических [8–10], стали основанием для проведения нашей работы.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить долгосрочный клинико-иммунологический эффект глюкозаминилмурамилдипептида при назначении в период клинической ремиссии по пролонгированной схеме у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией (РГИ) тяжелого течения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 57 пациентов с РГИ (10 мужчин и 47 женщин, возраст 19–55 лет) с частотой обострений 6 и более раз в год, длительностью заболевания 4 (2; 10) года, поступивших в отделение иммунопатологии и аллергологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (Гомель) с целью исключения первичного иммунодефицита, возможных причин вторичной иммунологической недостаточности (онкопатологии, аутоиммунные заболевания, ВИЧ) и проведения иммунокорригирующей терапии. На момент поступления все пациенты находились вне обострения заболевания и в течение 6 месяцев до исследования не получали иммуномодулирующих препаратов. Наличие инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, подтверждено данными анамнеза, наличием клинических проявлений, а также выявлением ДНК вируса простого герпеса методом полимеразной цепной реакции в соскобе из высыпаний (на амбулаторном этапе при обострении инфекции) и определением специфических антител классов IgM и IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Для учета и анализа клинических признаков заболевания использовали специальные разработанные нами анкеты [11], которые пациенты заполняли вместе с лечащим врачом в день поступления в стационар, через 6, 12 и 24 месяца после завершения иммунокорригирующей терапии при контрольном обследовании. В эти же периоды проводилась оценка иммунограммы, включающей определение популяций и субпопуляций лимфоцитов (иммунофенотипирование методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител, меченных

флюорохромами), количественное определение IgA, IgG, IgM в сыворотке крови (иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect C8000» (Abbot, США) с использованием тест-систем «BioSystems S.A.», Испания), исследование фагоцитарной активности нейтрофилов (реакция фагоцитоза) и продукции нейтрофилами активных форм кислорода (базальный и стимулированный тест восстановления нитросинего тетразолия – НСТ-тест). Результаты иммунологического обследования пациентов сопоставляли с аналогичными показателями 40 здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

Глюкозаминилмурамилдипептид назначали по 2,5 мг сублингвально 3 раза в неделю в течение 4 недель. Эффективность иммунопрофилактики оценивали при наблюдении пациентов через 6, 12 и 24 месяца по уменьшению частоты рецидивов (не менее чем в 1,5 раза), длительности и выраженности клинических симптомов обострений ВГИ [2]. При повторных манифестациях заболевания пациенты купировали обострение с помощью приема противовирусных препаратов из группы ациклических нуклеозидов. Повторное назначение иммунокорректирующих препаратов в течение всего срока наблюдения не осуществлялось.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы STATISTICA (версия 6.0). При оценке полученных данных использовались непараметрические методы вариационной статистики (описательная статистика, критерий Манна – Уитни, критерий Вилкоксона), пошаговый дискриминантный анализ с оценкой качества. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Числовые значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анализа анкет у 44 пациентов диагностирована герпетическая инфекция внегенитальной локализации (лабиальный, назальный герпес, герпес кожи щек, подбородка, век, бедер, ягодич, крестцовой области), у 13 пациентов – аногенитальная герпетическая инфекция или сочетание аногенитального и внегенитального герпеса. Постоянно рецидивирующий герпес (12 и более раз в течение года) выявлялся у 21 наблюдаемого, продолжительные обострения (более 7 дней) отмечены у 30 больных, выраженные клинические проявления обострения (более 13 баллов) были у 32 пациентов. Интенсивность клинических проявлений рецидива герпесвирусной инфекции оценивали в баллах по специальной шкале (табл. 1).

У 28 обследуемых выявлены сопутствующие хронические инфекционно-воспалительные заболевания респираторного (фарингит, тонзиллит, трахеит, риносинусит, бронхит) и/или урогенитального тракта (цистит, пиелонефрит, аднексит, простатит).

На фоне приема глюкозаминилмурамилдипептида у 5 пациентов из 57 в начале лечения отмечалось кратковременное повышение температуры тела (не выше 37,3 °C), у 7 наблюдалось появление единичных герпетических везикул с минимальными клиническими проявлениями обострения (купированы в течение одного-двух дней). Других побочных эффектов при приеме препарата не выявлено.

Из 57 пациентов через 6 месяцев после иммунокоррекции на контрольный осмотр явились 32 пациента, через 12 месяцев после терапии

Таблица 1

Оценка тяжести проявлений рецидивов у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией [15]

Симптом	Степень выраженности симптомов, баллов		
	1	2	3
Боль, зуд, жжение в области высыпаний	Маловыраженные	Умеренно выраженные	Сильно выраженные
Общее недомогание	Нет	Имеется	Выраженное
Наличие пузырьков, язв, трещин	Единичные	Небольшое количество	Множественные
Эритема и отечность	Маловыраженные	Умеренно выраженные	Сильно выраженные
Общая площадь высыпаний	До 2 см ²	От 2 до 5 см ²	Более 5 см ²
Повышение температуры тела	Норма	До 37,2 °С	Более 37,2 °С
Увеличение регионарных лимфатических узлов	Нет	Единичные	Множественные
Парестезии	Нет	Умеренно выраженные	Сильно выраженные

впервые на визите были 17 больных, через 2 года – 8 наблюдаемых, а для динамического наблюдения на все три визита пришли 22 пациента. Таким образом, клинико-иммунологические показатели были оценены через 6 месяцев у 32 больных РГИ, через 12 месяцев – у 31, через 24 месяца – у 16 наблюдаемых. Особенности клинических признаков до назначения иммунокоррекции глюкозаминилмурамилдипептидом, а также в различные сроки наблюдения приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в целом по группе у пациентов через 6 месяцев после иммунокоррекции в сравнении с периодом до лечения наблюдалось снижение частоты ($p=0,04$), продолжительности ($p<0,001$) и выраженности клинических проявлений обострений ($p<0,001$). В течение 12 месяцев сохранялись аналогичные изменения в виде снижения частоты ($p=0,002$), длительности ($p<0,001$) и выраженности рецидивов ($p=0,003$). Через 2 года после терапии частота и продолжительность обострений в группе обследованных пациентов не отличались от аналогичных параметров до лечения, но клинические проявления обострений были менее выраженными, чем в начале наблюдения. Таким

Таблица 2

Клинические показатели пациентов с РГИ в динамике, Ме (25%; 75%)

Показатель	До иммунокоррекции, n=57	После иммунокоррекции		
		через 6 месяцев, n=32	через 12 месяцев, n=31	через 24 месяца, n=16
Частота обострений в месяц	0,8 (0,7; 1,0)	0,7 (0,3; 1,0)*	0,5 (0,3; 1,0)*	0,7 (0,5; 0,8)
Продолжительность обострений, дней	7,0 (5,0; 10,0)	4,0 (2,0; 6,0)*	5,0 (3,5; 7,0)*	6,0 (3,0; 14,0)
Выраженность клинических проявлений обострения, баллов	14,0 (12,0; 16,0)	10,0 (8,0; 12,0)*	12,0 (9,0; 15,0)*	11,5 (9,0; 13,0)*

Примечания:

* – различия значимы в сравнении с аналогичными параметрами до лечения; $p<0,05$ (критерий Вилкоксона); клинические показатели учитывали на основании анализа анкет.

образом, проведенный анализ позволяет утверждать, что глюкозаминилмурамилдипептид при использовании в малых дозах по пролонгированной схеме является эффективным средством иммунопрофилактики рецидивов у пациентов с РГИ, причем эффект терапии сохраняется в течение 1 года после лечения.

Анализ частоты случаев с различным эффектом иммунокоррекции глюкозаминилмурамилдипептидом в различные сроки наблюдения представлен на рисунке.

Как видно из рисунка, у обследованных пациентов с РГИ при лечении глюкозаминилмурамилдипептидом клинический эффект (полный и частичный) через 6 месяцев наблюдался у 72%, через 12 месяцев – у 74%, однако количество случаев с полным эффектом уменьшилось, но увеличилось – с частичным эффектом ($p=0,02$). Через 24 месяца у 50% больных отмечалось прогрессирование заболевания.

По показателям иммунограммы у пациентов с РГИ до назначения иммунокоррекции наблюдалось повышение, относительно контрольной группы, содержания $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов ($p_{\text{абс}} < 0,001$), $CD3^+CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов ($p_{\text{абс}} < 0,001$) и значений НСТ базального ($p < 0,001$), что является отражением активации иммунной системы и может быть связано с продолжающейся репликацией вируса в период клинической ремиссии заболевания [14]. Выявленные изменения сохранялись весь период наблюдения вне зависимости от наличия или отсутствия клинического эффекта (табл. 3).

Таким образом, прием глюкозаминилмурамилдипептида не оказывал значимого влияния на показатели иммунного статуса, что согласуется с результатами других исследователей [6], хотя имеются и иные результаты [8].

Неоднозначность клинико-иммунологического действия глюкозаминилмурамилдипептида делает актуальным поиск возможностей предикативной оценки его эффекта. Проанализирована зависимость динамики частоты обострений (основного критерия эффективности иммунопрофилактики) от клинических и лабораторных особенностей течения заболевания. Нами изучена эффективность иммунопрофилактики (по основному критерию – частота обострений) в группах пациентов



Клиническая эффективность иммунокоррекции глюкозаминилмурамилдипептидом пациентов с РГИ

Таблица 3
Показатели иммунного статуса пациентов, Ме (25%; 75%)

Показатель	Группа контроля, n=40	Группа пациентов, n=57			
		до иммуно-коррекции	после иммунокоррекции		
			через 6 месяцев, n=32	через 12 месяцев, n=31	через 2 года, n=16
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	1,5 (0,8; 2,3)	2,5 (1,8; 4,4)*	3,1 (2,5; 5,9)*	2,5 (2,2; 3,8)*	1,9 (1,5; 2,9)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , абс.	0,03 (0,02; 0,04)	0,06 (0,03; 0,10)*	0,07 (0,06; 0,12)*	0,05 (0,04; 0,08)*	0,05 (0,03; 0,06)*
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	3,4 (2,3; 4,2)	6,5 (4,4; 9,4)*	6,1 (3,6; 8,8)*	7,4 (4,4; 9,7)*	4,2 (3,4; 5,6)*
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ , абс.	0,06 (0,04; 0,08)	0,13 (0,08; 0,24)*	0,16 (0,09; 0,20)*	0,15 (0,08; 0,19)*	0,09 (0,08; 0,11)*
НСТ базальный	9,0 (7,0; 10,0)	12,0 (10,0; 19,0)*	11,0 (9,0; 16,0)*	11,0 (9,0; 14,0)*	10,0 (9,0; 13,0)*

Примечания:

* – различия значимы в сравнении с аналогичными параметрами здоровых лиц; p<0,05 (критерий Манна – Уитни).

с различными клиническими и иммунологическими параметрами. В модель не включались переменные, сильно коррелирующие между собой, поскольку это является необходимым условием качества прогноза [16]. Выявлено, что динамика частоты рецидивирования зависела от локализации высыпаний, давности герпес-вирусной инфекции, наличия сопутствующих хронических воспалительных заболеваний респираторного и/или урогенитального тракта, длительности и выраженности обострений, количества CD3⁺HLA-DR⁺- и CD3⁺CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов, НКТ-клеток, естественных киллеров и значений НСТ базального (данные не представлены). Для оценки прогностической значимости выбранных показателей использовались данные 44 пациентов с РГИ с различной чувствительностью к иммуномодулирующей терапии. Пациентов наблюдали амбулаторно в период от 6 до 12 месяцев после завершения приема глюкозаминилмурамилдипептида в дозировке, указанной выше, а затем катamnестически выделяли 2 группы пациентов в зависимости от эффективности иммунокоррекции – с положительным эффектом (n=21, I группа) и отсутствием такового (n=23, II группа). Положительным эффектом считали снижение частоты обострений в 1,5 раза и более по сравнению с показателями до иммунотерапии. Прогностическую значимость клинико-иммунологических показателей оценивали с помощью пошагового дискриминантного анализа. В модель включали основные клинические признаки и показатели расширенной иммунограммы, указанные выше. Результаты дискриминантного анализа представлены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что в конечную модель вошли 5 клинических показателей и 2 показателя иммунограммы, из них 4 (локализация герпетических высыпаний, частота обострений до иммунокоррекции, длительность заболевания и значения НСТ базального) – значимо дифференцируют группы по прогнозу эффективности глюкозаминилмурамилдипептида. Известно, что в дискриминантном анализе F-критерий

Таблица 4

Итоги дискриминантного анализа клинико-иммунологических показателей пациентов с РГИ в зависимости от эффективности лечения

Показатель, единицы измерения	Уилкса лямбда	Частная лямбда	F-исключения	Статистическая значимость
Локализация герпеса	0,68	0,89	5,39	0,02
Частота обострений, в месяц	0,68	0,88	5,13	0,03
Длительность заболевания, лет	0,67	0,88	4,77	0,04
НСТ базальный	0,67	0,89	4,64	0,04
Наличие сопутствующих хронических инфекций	0,63	0,94	2,31	0,12
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , абс.	0,63	0,93	2,70	0,11
Количество баллов	0,63	0,95	1,92	0,17

Примечания:
 всего шагов 7;
 переменных в модели 7;
 лямбда Уилкса=0,59;
 прил. F=3,52 при p<0,006.

является мерой вклада отдельного показателя в предсказание членства в группе [16]. Таким образом, наибольший вклад в прогностическую модель вносят (в порядке убывания значимости в дискриминации) локализация герпетической инфекции, значения НСТб, частота обострений герпеса и длительность заболевания, которые должны в первую очередь учитываться при планировании иммунокоррекции глюкозаминилмурамилдипептидом у пациентов с РГИ.

■ ВЫВОДЫ

1. Применение глюкозаминилмурамилдипептида в межрецидивный период у пациентов с часто рецидивирующей герпетической инфекцией в дозе 2,5 мг в сутки 3 раза в неделю в течение 4 недель позволяет в 72–74% случаев достичь клинического эффекта, который сохраняется в течение одного года.
2. У пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией отмечено повышенное содержание в периферической крови лимфоцитов с фенотипом CD3⁺HLA-DR⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25⁺, активация нейтрофилов в базальном НСТ-тесте, которые сохранялись вне зависимости от наличия или отсутствия клинического эффекта глюкозаминилмурамилдипептида.
3. Для прогнозирования клинического эффекта глюкозаминилмурамилдипептида должны учитываться локализация герпетической инфекции, частота обострений герпеса, длительность заболевания и значения НСТ базального.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова, Т.В. Новые возможности терапии генитального герпеса / Т.В. Абрамова, И.Б. Мерцалова // TERRA MEDICA. – 2012. – № 1. – С. 27–33.

2. Архипов, В.А. Социальная значимость распространения герпеса и ВИЧ-инфекции. Современные подходы к профилактике и лечению // Матер. научной сессии ННЦ СЗО РАМН (сб. научн. трудов). – Изд-во «Медицина», В. Новгород, 2003. – Т. 3. – С. 66.
3. Воробьев, А.А. Роль клеток-регуляторов CD4+25+ в развитии хронических инфекционных заболеваний / А.А. Воробьев, С.Н. Быковская // Вестник РАМН. – 2006. – № 9–10. – С. 24–29.
4. Дидковский, Н.А. Герпетическая инфекция тяжелого течения / Н.А. Дидковский [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 11. – С. 52–57.
5. Железникова, Г.Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию / Г.Ф. Железникова // Журнал инфектологии. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 6–13.
6. Злотникова, М.В. Прогностическая значимость параметров свободно-радикального окисления и показателей иммунограммы в оценке эффективности иммунокорректирующей терапии у пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией / М.В. Злотникова, И.А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 4. – С. 52–61.
7. Козлов, И.Г. Иммунотерапия: вчера, сегодня, завтра / И.Г. Козлов, М.А. Тимаков // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 140–149.
8. Коростылев, А.А. Патогенетические аспекты лечения и профилактики хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекции / А.А. Коростылев [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 36–40.
9. Лебедев, К.А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Медицинская книга, 2003. – 443 с.
10. Новикова, И.А. Общие принципы назначения и контроля эффективности иммунокорректирующей терапии: пособие / И.А. Новикова. – Минск: Зималетто, 2012. – 20 с.
11. Романива, О.А. Мониторинг клинической эффективности иммунокорректирующей терапии у больных рецидивирующей герпетической инфекцией / О.А. Романива, И.А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2011 – № 3 (29). – С. 82–86.
12. Хаитов, Р.М. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин. – Москва: ФармарусПринт, 2005. – 27 с.
13. Хаитов, Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61–64.
14. Халдин, А.А. Простой герпес: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А.А. Халдин, Д.В. Игнатъев, А.Н. Васильев // Consilium Medicum. Приложение «Дерматология». – 2009. – № 1. – С. 35–39.
15. Шперлинг, Н.В. Клинико-иммунологические особенности и рациональная терапия рецидивирующего генитального герпеса / Н.В. Шперлинг // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». – 2008. – № 2. – С. 23–26.
16. Электронный учебник по статистике [Электронный ресурс] / StatSoft, Inc., Москва. – 2001. – Режим доступа: <http://www.statsoft.ru/home/textbook/default.htm>. – Дата доступа: 21.06.2013.
17. Aurelian, L. Herpes Simplex Virus Type 2 Vaccines: New Ground for Optimism? / L. Aurelian // Clinical and diagnostic laboratory immunology. – 2004. – Vol. 11. – P. 437–445.
18. Caamano, J. NF- κ B family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions / J. Caamano, C.A. Hunter // Clin Microbiol Rev. – 2002. – Vol. 15 (3). – P. 414–429.

Поступила в редакцию 15.07.2013 г.

Контакты:

e-mail: Romanivaok@rambler.ru