

# Девирс в комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса

О.Л.Молчанов<sup>1</sup>, Ф.Р.Кутуева<sup>2</sup>, А.Е.Николаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова МО РФ, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>СПб ГУЗ Женская консультация №22

*В своей практической деятельности врачи многих специальностей встречаются с заболеваниями, вызванными вирусами семейства Herpesviridae. Впервые герпесвирус (ГВ) был выделен в 1912 г. W.Grutter, который наблюдал развитие кератоконъюнктивита у кроликов после введения на скарифицированную оболочку глаз животных жидкости из герпетического пузырька человека. За последние 50 лет выделено и классифицировано свыше 100 представителей отдельных ГВ, 8 из которых распространены в человеческой популяции [1, 2].*

## Классификация герпесвирусов

Наиболее актуальными для человека являются вирусы простого герпеса 1 и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), ветряной оспы – опоясывающего герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов.

Первая номенклатура ГВ была принята на Международном конгрессе микробиологов в 1970 г. В настоящее время в соответствии с решением Комитета экспертов по таксономии и классификации вирусов семейство ГВ включает в себя три подсемейства: α, β, γ (табл. 1):

- α-ГВ характеризуются широким спектром хозяев, коротким циклом репликации, способностью к эффективному разрушению инфицированных клеток и развитию латентной инфекции в сенсорных ганглиях [1];
- β-ГВ имеют ограниченный круг хозяев и длительный цикл репликации, вызывают манифестную и латентную инфекции в слюнных железах, почках и других тканях;
- γ-ГВ имеют ограниченный круг хозяев, инфицируют Т-лимфоциты и репродуцируются в В-клетках.

## Эпидемиология

ГВ широко распространены среди населения, они способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции [3].

Основные клинические формы инфекции, обусловленные ГВ человека, представлены в табл. 2.

Из всего семейства ГВ наиболее распространенным в человеческой популяции является ВПГ. Им инфицировано до 90% населения планеты [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность, вызванная вирусами, обусловленная ВПГ, занимает второе место после гриппа. Считается, что на

территории России и стран СНГ различными формами герпетической инфекции (ГИ) ежегодно инфицируются около 20 млн человек. Вероятно, подобная картина определяется не столько динамикой эпидемического процесса, сколько совершенствованием лабораторно-диагностического скрининга населения. Очевидно, что статистический учет не охватывает те слои населения, которые проводят терапию самостоятельно, не обращаясь за медицинской помощью.

## Генитальный герпес

Генитальный герпес (ГГ) – одна из самых распространенных форм ГИ – занимает, по данным ВОЗ, 3-е место среди инфекций, передаваемых половым путем, уступая по частоте лишь гонорее и негонекокковым уретритам. В США ежегодно регистрируют 6–10 млн случаев ГГ, из которых примерно 1/3 имеет тенденцию к латентному или рецидивирующему течению [4].

## Патогенез герпесвирусной инфекции

ВПГ проникает в организм через слизистые оболочки или кожные покровы. Считается, что основными путями заражения являются воздушно-капельный и половой. Первичное поражение сопровождается репликацией вируса только в месте инвазии. При попадании в клетку он активно реплицируется. В этот период оболочка вириона адсорбируется на поверхности эпителиальных клеток, где и происходит первичное заражение ВПГ.

Далее вирус может проникать в ганглии гематогенным или аксоноплазменным путем, вступая во взаимодействие с нейроном и проникая внутрь клетки. Вслед за этим вирус транспортируется вдоль аксона к ядру нейрона и там может оставаться длительное время, что приводит к возникновению латентной фазы инфекции [5].

Таблица 1. Подсемейства ГВ

Подсемейство	Род	Вирус
Alphaherpesviridae	Simplexvirus	Herpes simplex virus type 1
		Herpes simplex virus type 2
	Varicellavirus	Varicella zoster virus
Betaherpesviridae	Cytomegalovirus	Cytomegalovirus
	Roseola virus	Human herpesvirus 6
		Human herpesvirus 7
Gammaherpesviridae	Lymphocryptovirus	Epstein–Barr virus
		Human herpesvirus 8

При реактивации инфекционного процесса происходит возвращение ВПГ вдоль аксона обратно на периферию и повторная репликация его в эпителиальных клетках с деструкцией последних. Этот процесс может носить как манифестный, так и бессимптомный характер. Как в том, так и в другом случае «хозяин» вируса представляет риск инфицирования для окружающих [2, 6].

Сохранение вируса в организме инфицированного хозяина (латентность) является причиной периодических обострений заболевания [7]. Латентность связана с местоположением и механизмами персистенции, реактивации и репликации вируса, а также состоянием иммунного ответа организма. Реактивация является процессом, при котором снимается регуляторная блокировка, и репликация вируса возвращается на активный уровень [1].

Реактивация латентного ВПГ может быть спровоцирована физическим или эмоциональным стрессом, приемом цитостатиков или какими-либо другими факторами, снижающими иммунореактивность организма [1, 8].

Ограничение внутриклеточной репродукции вируса происходит за счет системы интерферона ( $\beta$ - и  $\gamma$ -форм), продукция которых индуцируется на ранних этапах болезни с участием моноцитов. Интерфероны обладают иммуномодулирующим действием, формируют иммунный ответ на вирусные антигены и регулируют чувствительность клеток к вирусной инфекции [9].

Гуморальный иммунный ответ на ВПГ представлен в основном иммуноглобулинами (Ig) классов G и M. Первоначальное инфицирование (1–3-и дни) сопро-

вождается появлением в крови IgM, в последующие 3–4 нед наблюдается нарастание уровня IgG [10].

Особую роль в патогенезе вирусной инфекции играет секреторная форма IgA (sIgA), обеспечивающая местный иммунитет. Соединение sIgA с вирусом (антигеном) на поверхности слизистых оболочек (в воротах инфекции) препятствует адгезии возбудителя на чувствительных клетках и облегчает его выведение на первой стадии инфицирования. При этом доказано, что уровень защиты от вирусной инфекции отчетливо коррелирует с содержанием в секретах IgA [11].

Однако решающая роль в процессе инактивации и лизиса инфицированных вирусом клеток, элиминированных макрофагами, принадлежит цитотоксическим Т-лимфоцитам, при условии полного или частичного совпадения антигенов этих клеток с продуктами главного комплекса гистосовместимости [7].

Таким образом, в процессе развития ГИ течение инфекционного процесса определяют клеточные и гуморальные факторы иммунитета, интерфероны, а также неспецифические факторы защиты.

### **Клиническая картина**

Клинические особенности ГИ в зависимости от локализации процесса и типа вируса могут иметь различные проявления и выраженность. В контексте исследования мы рассматриваем картину ГТ у женщин.

*Типичная картина* ГТ характеризуется появлением на слизистых оболочках половых органов и прилежащих участках кожи единичных или множественных везикулезных элементов, возникающих на

Таблица 2. Характеристика ГВ человека и основных клинических форм инфекции

ГВ человека	Обозначения	Основные заболевания, ассоциированные с данным типом ГВ
Вирус простого герпеса 1-го типа	ВПГ-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лабиальный герпес</li> <li>• Герпес кожи и слизистых</li> <li>• Офтальмогерпес</li> <li>• ГГ</li> <li>• Герпетические энцефалиты</li> <li>• Пневмониты</li> </ul>
Вирус простого герпеса 2-го типа	ВПГ-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ГГ</li> <li>• Неонатальный герпес</li> </ul>
Вирус <i>Varicella zoster</i> (вирус опоясывающего лишая)	ВВЗ (ВОГ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ветряная оспа</li> <li>• Опоясывающий герпес</li> </ul>
Вирус Эпштейна–Барр	ВЭБ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инфекционный мононуклеоз</li> <li>• Назофарингиальная карцинома</li> <li>• Лимфома Беркитта</li> <li>• Волосатая лейкоплакия</li> </ul>
Цитомегаловирус	ЦМВ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Врожденные поражения центральной нервной системы</li> <li>• Ретинопатии</li> <li>• Пневмониты</li> <li>• Гепатиты</li> </ul>
Вирус герпеса человека 6 и 7-го типов	ВГЧ-6 ВГЧ-7	Лимфотропные вирусы – предполагают этиологическую связь: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ВГЧ-6 с внезапной экзантемой;</li> <li>• ВГЧ-7 с синдромом хронической усталости</li> </ul>
Вирус герпеса человека 8-го типа	ВГЧ-8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей</li> <li>• Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом</li> </ul>

эритематозном фоне. Через 1–2 дня везикулы вскрываются, образуя мокнущие эрозии, реже язвочки, эпителизирующиеся под коркой или без ее образования [11]. При первичной инфекции поражения часто имеют множественную локализацию, сопровождаются увеличением и болезненностью паховых лимфоузлов [3].

Продромальная фаза, включающая зуд, жжение или кожную гиперчувствительность в местах последующих поражений, наблюдается приблизительно у половины больных с рецидивирующим герпесом половых органов. В том случае если продромальный период распознается, это может позволить своевременно начать лечение, которое с большей вероятностью будет эффективным. У 75% этих больных продромальная фаза продолжается более 24 ч [12].

Герпетические поражения женских половых органов могут находиться на половых губах, клиторе, промежности, во влагалище или перианальной области. Возможны поражения шейки матки в виде диффузного воспаления с эрозиями, изолированных язв [7].

При манифестных проявлениях пузырьки на фоне эритемы изъязвляются, покрываются корочками и заживают обычно без рубцов. Описаны четыре стадии развития герпетического пузырька [9]:

1. Появление гиперемированного участка на коже и слизистых оболочках, сопровождающееся болевыми ощущениями, жжением, зудом.

2. Образование пузырьков через несколько часов после появления гиперемии. Пузырьки имеют полшаровидную форму, наполнены прозрачной жидкостью, которая вскоре мутнеет.

3. Образование корочек из отслоившегося эпителия после разрыва пузырька и освобождения его от жидкости. Область пузырька остается по-прежнему гиперемированной и отеочной. На слизистых оболочках корочки не образуются, а остаются изъязвления, которые могут вторично инфицироваться.

4. Выздоровление определяется с момента исчезновения корочек и эпителизации эрозий. На месте, если

не было вторичной инфекции, остается проходящая гиперемия без образования рубца.

Проявления герпеса значительно короче во время рецидивов, чем при первичных атаках. Хотя различия в частоте или продолжительности рецидива герпеса у мужчин и женщин очень невелики, некоторые исследования показывают, что у женщин симптомы сохраняются более длительное время [6].

Механизм рецидивов ГИ до конца не ясен, но имеет место ряд факторов, обуславливающих обострение латентной вирусной инфекции:

- предменструальный период (как правило, этот фактор является провоцирующим в сочетании с двумя приведенными ниже);
- усталость, стресс;
- иммунодефицитные состояния генитального и экстрагенитального генеза;
- сексуальный контакт или другое раздражающее механическое или химическое воздействие в области наружных половых органов;
- интеркуррентная инфекция.

Известны две альтернативные теории (гипотезы), предложенные для объяснения механизмов персистенции простого герпеса, которые допускают развитие рецидивов на основе статического либо динамического состояния вируса.

Согласно статической гипотезе вирус герпеса находится в клетках паравертебрального сенсорного ганглия в интегрированном (непродуктивном) состоянии. Под влиянием «пускового фактора» вирус перемещается из ганглия по аксону периферического нерва в эпителиальные клетки, где реплицируется. Предполагается, что этому во многом способствуют восприимчивость клеток и ослабление иммунологического контроля.

Динамическая гипотеза предусматривает постоянную репликацию вируса и выброс его из ганглия. Достигая по нерву кожи, ВПГ вызывает микрофокусы инфекции, сдерживаемые механизмами защиты, что предупреждает рецидивы или ослабляет их проявления. На развитие рецидивов оказывает влияние состояние местного иммунитета, угнетение которого способствует репликации достигшего кожи вируса.

### Клинические подходы к лечению ВПГ

В настоящее время единого подхода к терапии ГИ нет. Однако к базисному виду терапии относится прежде всего комплекс противовирусного лечения – длительная блокада репродукции вируса современными химиопрепаратами. Вместе с химиопрепаратами в терапевтический комплекс включают средства, воздействующие на звенья неспецифической и специфической резистентности организма.

Наиболее безопасным вариантом химиотерапии оказалось создание синтетических аналогов какого-либо структурного компонента (нуклеозида) герпесвирусной ДНК, который избирательно фосфорилируется не клеткой, а вирусспецифическим ферментом – тимидинкиназой [13, 14].

К наиболее широко используемым в мировой клинической практике аномальным нуклеозидам относятся ацикловир и его аминокислотные эфиры: валацикловир, фамцикловир, ганцикловир и т.д. Чаще всего для лечения ГГ используют ацикловир, обладающий высокой степенью сродства и селективности в отношении ГВ. Ацикловир проникает преимущественно в зараженные ВПГ клетки, однако в неизменном виде инертен и малотоксичен, прежде чем стать активным, он должен фосфорилироваться.

Несмотря на популярность ацикловира следует отметить, что биодоступность его при пероральном введении составляет всего 15–21%. Именно с целью повышения данного показателя в течение последних лет и разрабатывались различные аминокислотные эфиры ацикловира.

Однако противовирусные средства не предотвращают ни перехода вируса в латентное состояние, ни возникновения рецидивов после их отмены, ни передачи инфекции, а также, к сожалению, не влияют на естественное течение этой инфекции в плане полного излечения. Поэтому наиболее перспективными рассматриваются методы, способные комплексно воздействовать не только на вирус, но и на звенья специфической и неспецифической резистентности организма.

### Цель исследования

В контексте динамики показателей качества жизни больных оценить влияние исследуемого препарата Девирс® в составе комплексной терапии на течение обострения генитальной формы ГИ. Оценить безопасность его применения.

### Материалы и методы исследования

Исследуемый препарат – Девирс® представляет собой 7,5% крем для наружного применения производства ЗАО «Вертекс», Россия. Активным веществом препарата является рибавирин, относящийся к противовирусным средствам прямого действия.

Данный препарат обладает широким спектром активности против различных ДНК- и РНК-вирусов. Наиболее чувствительными к рибавирину ДНК-вирусами являются: ВПГ, вирусы группы оспы.

Препараты рибавирина для системного применения используют в терапии заболеваний, вызванных чувствительными РНК-вирусами (вирусы гриппа А и В, парамиксовирусы), реовирусы, онкогенные РНК-вирусы. Препарат обладает активностью против вируса гепатита С.

Противовирусное действие обусловлено тремя различными механизмами действия. Рибавирин является конкурентным ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), снижает внутриклеточный

Рис. 1. Структура пациентов по клиническим типам ГГ.

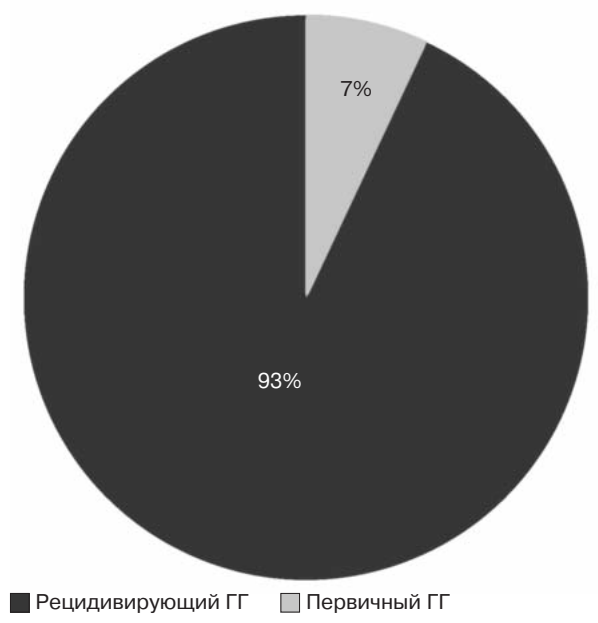
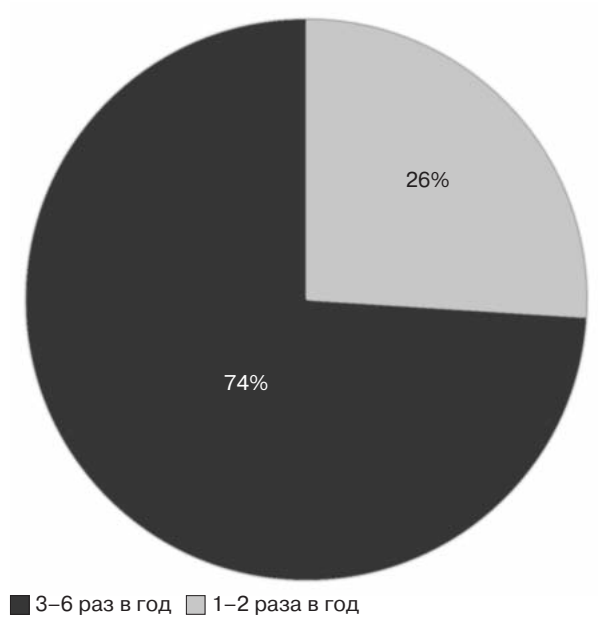


Рис. 2. Структура пациентов по частоте обострения ГГ.



пул гуанозин-трифосфата и тем самым опосредованно подавляет синтез РНК- и ДНК-вирусов. Препарат селективно ингибирует синтез вирусной РНК, не подавляя синтез РНК в нормально функционирующих клетках. Показано прямое угнетающее влияние на активность полимеразы вирусов.

Иммуномодулирующее воздействие осуществляется за счет индукции перехода иммунного ответа Th2- в Th1-тип. Рибавирин после абсорбции клетками быстро разлагается путем фосфорилирования с образованием соответствующих метаболитов – моно- (РМФ), ди- и трифосфата (РТФ). РМФ способен ингибировать фермент хозяина – ИМФДГ, сокращая пул гуанозинтрифосфата (ГТФ) – основы для синтеза РНК. Истощение внутриклеточного ГТФ может способствовать подавлению вирусной репликации. Такой же эффект достигается за счет ингибирования РНК-зависимой РНК-полимеразы основным метаболитом рибавирина – РТФ. Кроме того, РТФ может выступать в качестве РНК-мутагена, индуцируя продукцию дефектных частиц вируса и реализуя, таким

Рис. 3. Динамика выраженности клинических симптомов (субъективная оценка).

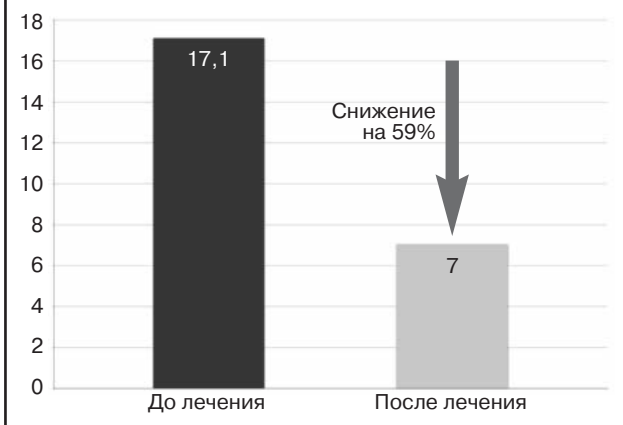
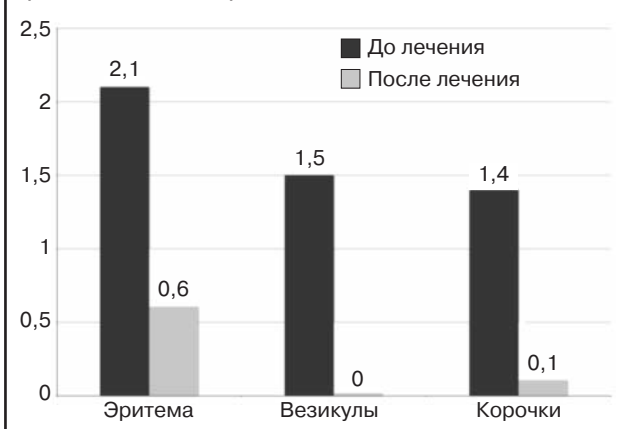


Рис. 4. Динамика выраженности клинических симптомов (объективная оценка).



образом, еще один механизм противовирусного действия.

В открытом несравнительном нерандомизированном исследовании были включены 30 небеременных пациенток с диагнозом ГТ в возрасте от 19 до 62 лет с наличием обострения в период первого визита. Все женщины были социально адаптированы. 17 (56,1%) обследованных имели хронические заболевания: дыхательной системы – 4 (13,2%) пациентки, сердечно-сосудистой – 3 (9,9%), мочеполовой – 10 (33%), нервной – 1 (3,3%). Заболеваниями желудочно-кишечного тракта страдали 12 (39,6%) женщин. Аллергии были зарегистрированы у 7 (23,1%) больных.

Характерно, что у 28 женщин ГТ носил рецидивирующий характер и только у двух заболевание было зарегистрировано впервые (рис. 1).

Длительность процесса была от 1 года до 32 лет ( $9,5 \pm 8,9$  года) с частотой обострения 1–2 раза в год – 8 (26,4%) пациенток; 3–6 обострений было зарегистрировано у 21 (74,6%) женщины (рис. 2). Ранее все пациентки с рецидивирующей формой заболевания использовали противовирусные терапевтические схемы. В основном они включали пероральное и местное использование ацикловира и его производных, вакцины и иммуномодуляторов, местных препаратов поливалентной антисептической направленности.

Рабочий диагноз устанавливался на основании характерных анамнеза и клинической картины заболевания, а также определения специфических IgM и IgG в плазме крови и вирусной ДНК в полимеразной цепной реакции (ПЦР) при исследовании материала из очагов герпетического поражения.

Все пациентки были проинформированы о целях исследования и подписали информированное согласие.

На первом визите производилось выяснение анамнеза заболевания, оценивались клинические субъективные и объективные признаки ГТ. Выраженность дерматологических признаков оценивалась врачом до и после лечения по 4-балльной шкале (0–3 балла).

Субъективными, оцениваемыми пациентом, показателями, подтверждающими клиническую эффективность препарата, были:

- суммарная оценка динамики дерматологического индекса качества жизни – ДИКЖ (Dermatological Life Quality Index) до и после лечения;
- оценка общего клинического впечатления пациента после лечения на 8–10-й день исследования.

Дизайн терапевтических мероприятий подразумевал пероральный прием ацикловира (200 мг 5 раз в сутки в течение 7 дней) и нанесение Девирс® 7,5% крема для наружного применения (ЗАО «Вертекс», Россия) в течение 7 дней. Крем наносили 5 раз в день на кожу над местом поражения и слегка втирали.

Назначение ацикловира внутрь по схеме 200 мг 5 раз в день в течение 5–7 дней является стандартом лечения острого и обострения рецидивирующего ГТ (Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов по ведению больных с ГТ, Москва, 2010).

Одновременное с системным назначением противовирусного препарата использование местных противовирусных средств подразумевает достижение клинического эффекта, заключающегося в сокращении сроков регресса герпетических высыпаний и восстановлении кожного покрова.

## Результаты исследования

В результате проведенных исследований установлено, что при обострении ГТ наряду с характерными типичными признаками инфекционного заболевания (слабость, недомогание, субфебрильная температура) у всех пациенток в области кожных покровов аногенитальной области выявлялись характерные везикулезно-пустулезные высыпания и корочки.

Местная симптоматика заболевания проявлялась зудом (100%), жжением (100%), болезненностью (96,6%). Интенсивность проявления признаков заболевания оценивалась пациентками на уровне  $2,3 \pm 0,7$  балла. Дизурические расстройства регистрировались у 23,1% больных. Субъективно свое состояние оценивали как неудовлетворительное 12 (39,6%) пациенток.

При объективном обследовании выраженность кожных проявлений оценивалась следующим образом: эритема –  $2,1 \pm 0,8$  балла; везикулы –  $1,5 \pm 1,0$  балла и интенсивность выраженности корочек –  $1,4 \pm 0,8$  балла.

Для лабораторной верификации диагноза обострения ГТ проводили учет ПЦР в материале из очага поражения и присутствия IgM и IgG в плазме крови. Оказалось, что у 18 (70,1%) пациенток ПЦР дала положительные результаты. IgM был положительным у 12 (39,6%) женщин, при этом IgG обнаруживали у 28 (93,4%) обследованных.

Клинические анализы крови и мочи соответствовали варианту нормы. Результаты биохимического анализа крови показали незначительное повышение уровня билирубина у 3 (9,9%) пациенток.

Субъективная оценка пациентом ДИКЖ соответствовала уровню  $17,1 \pm 5,1$  балла.

Проведенный курс терапии показал, что субъективное восприятие пациентами его результатов оценивается положительно. Только 1 (3,3%) пациентка не отметила положительной динамики. Нежелательных явлений и возврата препаратов не было. Субъективно положительные результаты лечения нашли объектив-

ное подтверждение в достоверной динамике ДИКЖ. Этот показатель составил  $7,0 \pm 3,3$  балла (рис. 3).

Результаты лабораторного обследования пациентов показали, что только у 3 (9,9%) сохранялся положительный уровень IgM в плазме крови. Показатели содержания IgG были положительными у всех 30 больных. Подобная динамика Ig свидетельствует о формировании состояния ремиссии соответствующего инфекционного процесса.

При объективном обследовании кожных покровов вульвовагинальной области установлено, что на момент осмотра у всех пациенток отсутствовали герпетические везикулы и эрозии. У 3 (9,9%) пациенток имелись единичные корочки. Степень выраженности корочек была расценена в  $0,1 \pm 0,3$  балла. Умеренно выраженная эритема была у 19 женщин, при этом у 11 (36,3%) реконвалесцирующих пациенток поверхность кожи в ранее пораженной области не отличалась от незатронутых герпесом участков. Степень выраженности эритемы была расценена в  $0,6 \pm 0,5$  балла (рис. 4).

Хорошо известно, что патогенез ГИ во многом определяется не только вирусом, но и состоянием резистентности организма человека. Практически каждый взрослый житель планеты поражен тем или иным ГВ. Исходя из биологии вируса полная эрадикация организма больного бесперспективна, а с позиций общечеловеческой популяции может рассматриваться

как потенциально опасное мероприятие, способное нарушить устоявшуюся напряженность иммунитета человечества.

Вероятно, именно по этой причине предлагаемые схемы, подразумевающие использование системных иммунотропных препаратов, до настоящего времени не решили данную проблему. Кроме того, назначение иммуномодуляторов в периоде обострения заболевания недопустимо. Очевидно, что наиболее надежным и доступным с фармакоэкономических позиций является использование препаратов, подавляющих репликацию вируса. Кроме того, подобная схема является логическим предшественником к назначению иммунотропных препаратов.

## Выводы

1. Таким образом, объективные результаты проведенного исследования, основанного на назначении больным рецидивирующим герпесом именно препаратов противовирусной направленности с системным (ацикловир) и местным (Девирс®) путями использования, свидетельствуют об эффективности схемы с позиций достижения ремиссии (купирование кожных симптомов).

2. Динамика показателей ДИКЖ и субъективной сравнительной оценки эффективности лекарственной схемы указывает на положительную оценку больными рецидивирующим ГТ результатов комплексной терапии препаратами ацикловир и Девирс®.

## Литература

- Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. В кн.: *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. В.А.Акопяна, В.И.Прохоренкова, Е.В.Соколовского. М.: Медиа Сфера, 2007; с. 448–513.
- Савичева А.М., Баишмакова М.А. Диагностика перинатальных инфекций. Клинико-лабораторный консилиум. 2003; 1: 26–9.
- Сафронова М.М., Баишмакова М.А. Диагностические аспекты герпесассоциированной инфекции нижнего отдела гениталий. Материалы V Российского форума «Мать и дитя»: Тез. докл. М., 2003.
- Балдин А.В. Особенности течения и исходов беременности у ВИЧ-инфицированных женщин на фоне ассоциированной герпетической инфекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007.
- Saygun I et al. Detection of human viruses in patients with chronic periodontitis and the relationship between viruses and clinical parameters. *J Periodontol* 2002; 73 (12): 1437–43.
- Савичева А.М., Баишмакова М.А. Диагностика перинатальных инфекций. Клинико-лабораторный консилиум. 2003; 1: 26–9.
- Пухнер А.Ф., Козлова В.И. Вирусные хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий, передаваемые половым путем. М.: Предтеча, 2010.
- Соколовский Е.В. и др. Клиническая интерпретация результатов микроскопического метода диагностики урогенитальных инфекций: рекомендации для врачей. СПб.: Изд-во Н-Л, 2010; с. 86–7.
- Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М., 1984.
- Круглова А.И. Молекулярно-генетическая идентификация и дифференциация герпесвирусов человека. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. 2004; с. 29–30.
- Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Ревазова Ф.С. Генитальный герпес. В кн.: *Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Руководство для практикующих врачей. 2-е изд., испр. и доп.* Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих. М.: Литера, 2010; 326–30.
- Краснопольский В.И. и др. Система иммунокоррекции при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях у беременных. *Рос. вестник акушера-гинеколога*. 2004; 4 (1): 55–60.
- Ciardi M et al. Acute cerebellitis caused by herpes simplex virus type 1. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (3): 50–4.
- Esquenazi D et al. Antimicrobial and antiviral activities of polyphenolics from *Cocos nucifera* Linn. (*Palmae*) husk fiber extract. *Res Microbiol* 2002; 153 (10): 647–52.