

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 612.017.1:616:523

Д. К. Ермоленко, К. Д. Ермоленко

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

Хотя с момента первого описания клинических проявлений герпетической инфекции (ГИ) прошло уже более двух тысячелетий, время нисколько не умалило ее значимость в патологии человека. Это обусловлено, прежде всего, ubicвитарностью распространения вирусов простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ 1/2) в человеческой популяции, способностью возбудителей поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую рецидивирующую формы инфекции [1, 2]. Не менее актуальной остается дальнейшая разработка терапевтической тактики ведения больных с различными формами заболевания, прежде всего генитального герпеса (ГГ) — одной из наиболее распространенных и социально значимых манифестаций инфекции. На сегодняшний день, как подчеркивают в своем руководстве, посвященном проблемам эпидемиологии, патогенеза и лечения простого герпеса, М. А. Самгин и А. А. Халдин, выделяют два приоритетных направления для купирования острых проявлений данной патологии: «иммунное и этиотропное». Сутью первого является восстановление контроля системы иммунитета над латентным состоянием ВПГ в сенсорных паравертебральных ганглиях. Второе основано на блокировании репликации и активации возбудителя в случае выхода провируса герпеса из-под иммунного контроля [3]. Базовыми препаратами в реализации первого направления являются иммуностропные средства различных групп, чаще всего это индукторы интерферона или же препараты интерферонового ряда [4, 5]. Во втором случае широко используются противовирусные химиотерапевтические препараты, как правило, из класса ациклических нуклеозидов по различным лечебным программам [6–10]. Различные его трактовки вызывают жаркие споры исследователей как в нашей стране, так и за рубежом.

Ермоленко Дмитрий Константинович — старший научный сотрудник лаборатории, ФГУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург; e-mail: Lermolenko1@yandex.ru

Ермоленко Константин Дмитриевич — ординатор кафедры инфекционных болезней с курсом дерматологии и венерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; младший научный сотрудник лаборатории, ФГУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург; e-mail: Lermolenko1@yandex.ru

© Д. К. Ермоленко, К. Д. Ермоленко, 2013

Целью данной работы явилось рассмотрение современных данных, касающихся развития наиболее популярного в странах Западной Европы, США, Канаде, Японии, имеющего немало сторонников и в нашей стране, так называемого «этиотропного» направления в лечении ГГ, а также основные проблемы, возникающие при его реализации.

Появление и развитие этиотропного направления в лечении ГИ тесно связаны с открытием с помощью методов молекулярной биологии механизмов репликации ВПГ, а также изучением особенностей взаимодействия этих вирусов с чувствительными клетками. Благодаря полученным знаниям за последние 55 лет удалось создать целый ряд эффективных химиотерапевтических средств, обладающих выраженной противогерпетической активностью. В зависимости от механизма антивирусного действия их можно подразделить на следующие группы [11, 12]: аномальные нуклеотиды, которые превращаются в активные нуклеотиды при помощи вирусоспецифической тимидинкиназы; селективные ингибиторы активности вирусспецифической ДНК-полимеразы, а также специфические ингибиторы с иным механизмом действия, вирулицидные препараты (табл. 1).

Таблица 1. Различные группы химиотерапевтических противогерпетических средств

Группы препаратов	Основные представители
Аномальные нуклеотиды	Йодоксиуридин, аденин арабинозид, ацикловир, валацикловир, бривудин и соривудин, фамцикловир
Селективные ингибиторы активности вирусоспецифической ДНК-полимеразы	Фосфоноформат (фоскарнет, фоскавир)
Специфические ингибиторы с иным механизмом действия	Алпизарин, флакозид

С препаратами первой из указанных групп связан наибольший успех в борьбе с герпетической инфекцией. Их общий механизм действия заключается в том, что они ингибируют синтез нуклеиновых кислот по принципу антиметаболизма вследствие способности вступить в биохимические реакции имитируемых ими продуктов [13–15]. Для проявления антивирусного действия необходимо метаболизирование подобных веществ до нуклеотидов. Антиметаболическое действие большинства этих препаратов в клетке начинается на стадии фосфорилирования вирусоспецифической тимидинкиназой, которая обладает большим сродством к ним, чем к тимидину. Фосфорилирование других представителей этого класса может осуществляться клеточными ферментами, что, в конечном счете, также приводит к селективному ингибирующему действию на вирусы. Уже первые синтезированные из этой группы препараты, а это введенный в клиническую практику в середине 50-х годов XX в. для лечения кожнослизистых форм герпетической инфекции и офтальмогерпеса йодоксиуридин (офтан-IDU, керецид) и созданный в 1968 г. аденинарабинозид (цитарабин, цитозар, алексон), продемонстрировали активное действие в отношении ВПГ [11].

Проведенные клинические испытания цитарабина при лечении тяжелых форм генерализованной герпетической инфекции, а также различных форм цитомегаловирусной и герпетической инфекции у детей продемонстрировали его клиническую

эффективность. Существенными недостатками препарата оказались его выраженные иммуносупрессивные свойства и достаточно высокая цитотоксичность. В настоящее время цитарабин вследствие своего антиметаболического действия наиболее широко применяется в гематологической практике при лечении миело- и лимфобластных лейкозов. Хотя по силе своего ингибирующего действия по отношению к ВПГ цитарабин относится к наиболее мощным препаратам, из-за своей высокой токсичности и иммуносупрессивных свойств в инфекционной практике он используется крайне редко, только при лечении тяжелых поражений ЦНС (энцефалиты), генерализованной герпетической инфекции [16]. Системное применение йодоксиуридина на фоне его активного противовирусного действия выявило тератогенный, мутагенный, иммунодепрессивный и токсический эффекты. Поэтому применение препарата было ограничено местным использованием при кератитах, вызываемых ВПГ. Недостатками йодоксиуридина являются быстрое развитие устойчивости вирусов, цитопатическое и алергизирующее действие на конъюнктиву и роговицу [11, 17]. В середине 70-х годов были синтезированы два пуриновых аналога нуклеозидов, обладающих широким спектром противовирусной активности, в том числе и по отношению к ВПГ1–2. Это аденин арабинозид (видарабин), лицензированный в 1978 г. для системного применения при лечении энцефалитов ВПГ этиологии, и рибовирин (виразол, рибамидил, виремид) [11, 16]. В отличие от своих предшественников, указанные препараты обладали значительно меньшей токсичностью. До настоящего времени аденин арабинозид остается препаратом выбора при лечении герпетических поражений ЦНС и внутренних органов, одним из основных препаратов при лечении генерализованной герпетической инфекции новорожденных. Недостатком препарата можно считать низкую проницаемость через интактную кожу и слизистые оболочки [8, 18]. Несмотря на внедрение в клиническую практику биохимическая основа селективного противовирусного действия рибавирина до конца не ясна. Механизм противовирусного действия препарата включает в себя подавление синтеза вирусных нуклеиновых кислот (ДНК или РНК). Существенное его преимущество — хорошая переносимость.

Из лекарственных средств, ингибирующих активность вирусспецифической ДНК-полимеразы и синтез вирусных ДНК, необходимо выделить впервые описанный в 1973 г. фосфоноформат (фоскарнет, фоскавир) — тринатриевую соль фосфономуравьиной кислоты. Он относится к группе аналогов пирофосфата. Представителям этого класса противогерпетических средств для проявления ингибирующей активности в отношении вирусной ДНК-полимеразы не требуется (в отличие от наиболее широко применяемых химиотерапевтических агентов) начального фосфорилирования вирусной тимидинкиназой. Они взаимодействуют с ДНК-полимеразой (и в меньшей степени — с РНК-полимеразой), связываются с пирофосфатом и частично ингибируют нуклеозидтрифосфат, являясь конкурентными ингибиторами пирофосфата. Клеточные ДНК-полимеразы типа α (но не β и γ) также чувствительны к таким химиопрепаратам, но меньше (почти в 30 раз), чем герпетическая вирусная полимеразы [11, 19]. Поэтому дефектные по тимидинкиназе ВПГ чувствительны к этим химиопрепаратам. Указанные особенности способствовали тому, что, несмотря на солидный стаж применения в клинической практике, препарат до сегодняшнего дня не утратил своего значения. Более того, в сентябре 1991 г. он был рекомендован Управлением по контролю за пищевыми продуктами

и лекарственными препаратами США (FDA) как одно из основных средств для лечения ВИЧ-ассоциированных оппортунистических герпесвирусных инфекций, особенно в случаях развития их устойчивости к аномальным нуклеотидам. Серьезным его недостатком является целый ряд побочных эффектов, таких как нефротоксичность, способность вызывать нарушения мозгового кровообращения, гемопозеза, минерального и электролитного баланса [20].

Конец 70-х годов прошлого столетия считается переломным в химиотерапии ГИ. Именно в этот период был синтезирован новый представитель группы аномальных нуклеотидов — ацикловир (ациклогуанозин, зовиракс, виролекс и др.). Его появление широкая медицинская общественность встретила с большим воодушевлением. Это было обусловлено уникальным механизмом действия ацикловира. В отличие от своих предшественников, он избирательно фосфорилируется вирусной тимидинкиназой с образованием монофосфата, а затем превращается в трифосфат при участии клеточных ферментов. Образовавшийся трифосфат блокирует синтез вирусной ДНК за счет подавления вирусной ДНК-полимеразы, которая примерно в 30 раз более чувствительна к нему, по сравнению с клеточной ДНК-полимеразой. Более того, трифосфат ациклогуанозина сам непосредственно способен выступать в роли терминатора цепи вирусной ДНК. Несомненным положительным качеством ацикловира является его низкая токсичность. Следует отметить, что из всех известных на сегодняшний день противовирусных химиопрепаратов он обладает наименьшей токсичностью [21, 22]. Препарат прочно занял место в терапии герпетической инфекции различной степени тяжести, причем на сегодняшний день он является наиболее часто применяемым в мире лекарственным средством для лечения этой патологии. Более того, высокая клиническая эффективность и низкая токсичность ациклогуанозина позволили назвать его «золотым стандартом» для вновь создаваемых противогерпетических средств. К недостаткам препарата можно отнести его низкую биологическую доступность и короткий период полувыведения. Так, при пероральном приеме всасывается лишь 15–30% ациклогуанозина, а период полувыведения составляет от 2 до 3 ч у взрослых больных с нормальной функцией почек [6, 12]. Поэтому в результате дальнейших разработок было синтезировано соединение L-валил-ацикловир, получившее название валацикловира гидрохлорид (валтрекс) — L-валиновой эфир ацикловира. За счет эфирной надстройки, в отличие от своего предшественника, препарат обладает значительно большей биодоступностью (54% при приеме 1 г препарата и не снижается после приема пищи) и до стадии трансформации в ацикловир фосфорилированию не подвергается. В кишечнике и печени, под действием валацикловиригидролазы, валацикловир быстро расщепляется на природную аминокислоту валин и ацикловир. Последний быстро включается в синтез дефектных вирусных ДНК. Фармакокинетика валацикловира и ациклогуанозина сходна при однократном и повторном применении. По своей токсичности препараты также сравнивали друг с другом. В настоящее время валацикловир активно используется в клинической практике в основном для лечения инфекций, вызванных ВПГ и вирусами герпеса варицелла-зостер. Однако противогерпетическая терапия валацикловиrom не может полностью заменить внутривенное введение ацикловира [23, 24].

Большой интерес вызывает и еще один из сравнительно недавно синтезированных противогерпетических препаратов: ациклический аналог гуанозина фам-

цикловир (пенцикловир). От своих предшественников он отличается по тропности к ферментам герпесвирусов. Фамцикловир образует потенциал их комбинирования при подавлении параллельной несинхронной репликации полиштаммовой герпесвирусной инфекции или выбора одного из этих препаратов при подборе наиболее эффективного средства у больных с гаплотипоспецифическими особенностями ферментов штамма герпесвируса. Препарат легко проникает как в вирусинфицированные, так и неповрежденные клетки. Однако противогерпетическая активность фамцикловира основывается на его быстром фосфорилировании с образованием активной формы — пенцикловира-трифосфата — только в инфицированных вирусом клетках. Фамцикловир в 75–100 раз активнее валацикловира фосфорилируется вирусной тимидинкиназой, что создает колоссальный перевес синтетического нуклеозида над естественным. Пенцикловир-трифосфат отличается крайне длительным периодом полувыведения в инфицированных клетках (7–20 ч против 0,7–1 ч для ацикловира трифосфата). Пенцикловир и ацикловир имеют одинаковый спектр противовирусной активности и в одинаковых концентрациях вызывают 50%-ное подавление вирусной репликации (EC50) лабораторного и дикого штаммов ВПГ вирусов герпеса варицелла-зостер [25]. В настоящее время ацикловир (зовиракс, виroleкс, герпесин, ловир, медовир, цикловир, цитивир и др.), валацикловир (валтрекс), фамцикловир (фамвир) признаны в мире базовыми препаратами для лечения заболеваний, обусловленных ВПГ-1 и ВПГ-2, а также вирусами герпеса варицелла-зостер [26].

Во второй половине XX в. были впервые синтезированы еще два тимидиновых нуклеозидных аналога: бривудин и соривудин. В условиях *in vitro* они продемонстрировали выраженную активность в клетках, инфицированных вирусами герпеса (варицелла-зостер и ВПГ-1), за счет способности образовавшихся метаболитов бривудина трифосфата и соривудина трифосфата конкурентно ингибировать синтез вирусной ДНК. Характерной особенностью этих противовирусных средств можно считать крайне низкую активность в отношении ВПГ-2, что объясняется их низкой аффинностью к его тимидинкиназе. В странах Западной Европы и Японии препараты заняли прочную позицию при лечении заболеваний, обусловленных вирусами герпеса варицелла-зостер. При нозологических формах, вызванных ВПГ, они используются гораздо реже, лишь в тех случаях, когда этиологическая роль ВПГ-1 в развитии патологического состояния лабораторно доказана [21, 27, 28].

Подытоживая достижения, достигнутые мировым здравоохранением в области противовирусной химиотерапии к первой декаде XXI в., бельгийский исследователь E. de Clerq [7] заметил, что из 37 препаратов, лицензированных в настоящее время для борьбы с различными вирусными инфекциями, в лечении заболеваний, обусловленных ВПГ, наиболее значимыми являются: ацикловир, валацикловир, фамцикловир (его форма для местного применения, пенцикловир), бривудин, идоксуридин и трифлюридин. Последний, как и йодезоксиуридин, относится к группе аномальных нуклеотидов и применяется только в виде местных форм в офтальмологической практике для лечения герпетических кератитов, кератоконъюнктивитов и кератоувеитов. Терапевтическая эффективность препарата связана с его способностью в инфицированных ВПГ клетках последовательно метаболизироваться до моно-, ди- и трифосфата, который, как наиболее активный метаболит, ингибирует вирусную ДНК-полимеразу [29].

Из препаратов отечественного производства обращает на себя внимание зарегистрированный в 90-е годы прошлого столетия алпизарин. Лекарственное средство получают из травы копеечника альпийского, копеечника желтеющего и листьев манго. Экспериментально установлено его противовирусное действие по отношению к ВПГ, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), а также противомикробная активность к ряду грамотрицательных и грамположительных бактерий, микобактерий туберкулеза и паразитических простейших. Ингибирующее действие алпизарина на ВПГ проявляется преимущественно на ранних этапах его развития и реализуется внеклеточно. Препарат препятствует проникновению патогенов внутрь клетки и тем самым нарушает их репродукцию. Более того, он оказывает стимулирующее действие на гуморальное и клеточное звенья иммунной системы и продукцию IFN γ [12, 30]. Широкое применение в последние 2 десятилетия для лечения различных нозологических форм герпесвирусной инфекции таких противовирусных препаратов, как ацикловир, пенцикловир и их «пролекарств» (валацикловир, фамцикловир), в очередной раз очертило проблему резистентности к этим аналогам нуклеотидов [31]. Несмотря на то, что общая масса использованных за этот период препаратов превысила $2,3 \times 10^6$ кг, среди штаммов ВПГ, выделенных у лиц без патологии иммунной системы, частота устойчивости к ацикловиру осталась на прежнем уровне и составила 0,3%. Иная картина наблюдается у лиц с иммунодефицитами, прежде всего у ВИЧ-инфицированных больных. Здесь риск развития резистентности значительно выше и составляет 4–7% [32, 33]. Любопытные данные получены группой голландских исследователей под руководством R. Stran-ska. Авторами в период с 1999 по 2002 гг. анализировалась частота выделения устойчивых к ацикловиру штаммов ВПГ от больных с иммунодефицитными состояниями различной этиологии. Полученные ими результаты свидетельствуют, что чаще всего устойчивые штаммы выделяются у реципиентов костного мозга. В этом случае риск развития резистентности составляет 14,3% [34]. Этот феномен объясняется тем, что у подобного контингента всегда отмечается большая вирусная «нагрузка» и применение противовирусных препаратов не приводит к полному подавлению вирусной репликации, способствуя тем самым генерации лекарственно устойчивых штаммов ВПГ. Нередко у таких больных в организме уже присутствует смешанная популяция вирусов, и в процессе терапии происходит селекция штаммов, имеющих лекарственную резистентность. Более того, как подчеркивают M. S. Lolis с соавторами [35], заболевания, обусловленные ВПГ-2, были и остаются одной из основных причин смертности у ВИЧ-инфицированных пациентов. Указанные положения наглядно демонстрируют необходимость разработки своих, более адекватных подходов к лечению ГИ у этого контингента. Но прежде чем обратиться к рассмотрению этих особенностей, хотелось бы вкратце остановиться на механизмах формирования устойчивости к ацикловиру. К настоящему времени выделяют 3 варианта развития резистентности. Наиболее известный механизм выработки устойчивости к ацикловиру заключается в отсутствии индукции вирусом специфической тимидинкиназы. Второй механизм: тимидинкиназа продуцируется, но этот фермент генетически изменен и не может фосфорилировать ацикловир. Третий механизм обусловлен мутацией в гене ДНК-полимеразы, в результате чего снижается чувствительность к тормозящему действию ацикловира трифосфата [32, 36]. Хотелось бы отметить, что практически всегда вирионы, устойчивые к ацикловиру, перекрестно резистент-

ны и к другим «зависимым от тимидинкиназы» препаратам: валацикловиру и фамцикловиру (пенцикловиру), бривудину и соривудину [35]. В максимальной степени обойти формирующуюся по этим путям резистентность позволяет применение ациклических аналогов пирофосфата и нуклеозидфосфоната. О первом представителе этой группы противовирусных химиопрепаратов фосфоноформате (фоскарнет, фоскавир), а также о механизме их противовирусного действия уже упоминалось ранее. Что касается второй из рассматриваемых групп препаратов, то их внедрение в клиническую практику началось в последней декаде прошлого столетия. В случае борьбы с герпесвирусными инфекциями, представителям ациклического нуклеозидфосфоната для проявления ингибирующей активности в отношении вирусной ДНК-полимеразы не требуется начальный этап фосфорилирования вирусной тимидинкиназой, поскольку они уже представляют собой монофосфаты ациклических нуклеозидов, и поэтому дефектные по тимидинкиназе вирионы ВПГ чувствительны к данным химиопрепаратам. Еще одной особенностью ациклических нуклеозидфосфонатов является их пролонгированное действие в течение нескольких дней или даже недель после разового введения *in vivo* и *in vitro* [37].

В настоящее время для лечения устойчивых к ацикловиру форм ВПГ инфекции и цитомегаловирусной инфекции, устойчивой к ганцикловиру и фоскарнету, а также при непереносимости этих препаратов у иммунокомпрометированных больных, в клиническую практику внедрен представитель этой группы препаратов цидофовир (вистид) [38]. Указанные ограничения терапевтического применения обусловлены токсичностью этого лекарственного средства. Описано его нефротоксическое действие, развитие быстро нарастающих по тяжести клинических проявлений кардиомиопатий, увеитов и иридоциклитов, выраженной нейтропении. В опытах на лабораторных животных отмечено его канцерогенное действие (способность вызывать у самок крыс аденокарциному молочных желез) [39, 40]. Поэтому при лечении ГГ у подобного контингента больных делается акцент на использование местных форм, как правило, в виде геля. Несомненным преимуществом цидофовира является его широкий спектр противовирусной активности. Помимо семейства герпесвирусов он эффективен при лечении папилломавирусных, поксвирусных, полиомавирусных и аденовирусных инфекций [41]. И опять же, применение в клинической практике у контингента с иммунодефицитарными состояниями различной этиологии фосфоноформата и цидофовира способствовало дальнейшим мутационным изменениям ВПГ, что привело к появлению штаммов возбудителя, устойчивым к этим химиотерапевтическим средствам [39]. В таком случае препаратом выбора становится уже описанный ранее видарабин. Но на сегодняшний день описаны вирионы, устойчивые не только к видарабину. Выделены ВПГ, демонстрирующие резистентность к видарабину, фосфоноформату и цидофовиру одновременно [33]. При развитии подобных ситуаций у больных с генитальным герпесом накоплен опыт местного применения крема «Имиквимод» [42]. Это лекарственное средство относится уже к иммуномодулирующим препаратам. Его терапевтический эффект реализуется за счет стимуляции TLR (toll-like receptors, толл-подобные рецепторы), локализующихся на поверхности антигенпрезентирующих клеток и продукции ряда провоспалительных цитокинов: IFN α , TNF- α , IL-6 и IL-12 [43]. В целом, лечение острых проявлений герпетической инфекции у иммунокомпрометированных больных можно

отнести к одной из сложнейших проблем инфектологии, находящихся в настоящее время в стадии дальнейшей интенсивной разработки.

Основные лечебно-профилактические программы использования противовирусных химиопрепаратов и их недостатки

В основе этиотропного направления в терапии ВПГ инфекции лежат особенности клинического течения этого заболевания. Как известно, выделяют первичные острые проявления инфекционного процесса, его ремиссию и рецидив, что и определяет особенности применения того или иного химиотерапевтического средства. В качестве примера, отображающего данные положения, хотелось бы привести основные рекомендации по лечению генитального герпеса (ГГ), приведенные в «Европейском руководстве по лечению ГГ» [Европейское руководство по лечению генитального герпеса, 2010]: противовирусную терапию необходимо назначать при первом эпизоде ГГ, чтобы сократить длительность симптомов и риск передачи вируса; при рецидивах ГГ на этапе продромы или в самом начале заболевания также целесообразно назначение противовирусной терапии; при частых рецидивах ГГ (6 и более обострений в год) необходимо назначение супрессивной терапии; если один из половых партнеров страдает заболеванием, обусловленным ВПГ 2 типа, то его второму партнеру рекомендуется проводить курс супрессивной противовирусной терапии для уменьшения риска заражения; местное противовирусное лечение в виде монотерапии является неэффективным и должно назначаться совместно с ацикловиром или его производными. Как уже подчеркивалось, базовыми лекарственными средствами для решения этих задач были и остаются ацикловир, валацикловир и фамвир. В случае первичных острых проявлений ГГ препараты используются в средних терапевтических дозах длительностью, как правило, в течение 5 суток с момента появления высыпаний. Так, ацикловир рекомендовано применять по 200 мг 5 раз в сутки или по 400 мг трижды за этот же временной промежуток, валацикловир по 500 мг два раза, а фамвир по 250 мг три раза в день.

Наиболее активно изучаются и дискутируются на страницах медицинских периодических изданий подходы к их применению в профилактических целях. Здесь можно выделить четко наметившуюся тенденцию. Она связана с расширением показаний для назначения супрессивной терапии. Целый ряд авторов считает, что ее выбор не должен быть ограничен лишь часто рецидивирующим течением герпесвирусной инфекции [44, 45]. В связи с тем, что у значительной части контингента с ГГ, инфицированного ВПГ-2, после первичных острых проявлений инфекции в течение 1 года наблюдается рецидивирование заболевания, большой интерес вызывает стратегия супрессивной терапии, начатой сразу же после установления диагноза [46]. Здесь показательно исследование, в котором приняли участие 384 пациента из США, Канады, Аргентины, Бразилии, Чили с впервые диагностированной ВПГ 2 типа инфекцией. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 на получение валацикловира 1 г в сутки или плацебо в течение 24 недель. Показано, что применение валацикловира значительно увеличивает промежуток времени до возникновения первого рецидива. Так, в изучаемый период у 71% пациентов, получавших

валацикловир, и у 43% из группы плацебо рецидивирования зарегистрировано не было ($p < 0,001$). Применение валацикловира также снизило среднее количество рецидивов ГГ за месяц на протяжении 24 недель исследования (0,11 в группе валацикловира и 0,48 в группе плацебо, $p < 0,001$). Полученные данные позволяют авторам сделать вывод об эффективности предлагаемой терапевтической программы.

Еще одно изучаемое направление противорецидивной лекарственной терапии герпетической инфекции — «ситуационная противовирусная лекарственная профилактика рецидивов». Суть ее заключается в том, что при возникновении условий, при которых отмечается повышенный риск развития рецидивирования заболевания, на срок действия этих обстоятельств (например, на период сдачи экзаменов, отпуска и т.д.) больным назначается курс супрессивной терапии. Эффективность такого подхода, позволившего избежать обострения инфекционного процесса, об условленного ВПГ-1 при использовании ацикловира и его производных, продемонстрировали в своей работе С. Hull с соавторами [47].

К настоящему времени четко определены подходы к супрессивной химиотерапии у беременных. По мнению В. Ф. Нагорной и Ж. А. Красновой (2008) [48], базовым препаратом в этом случае является ацикловир, его применение можно начинать с 1-го триместра беременности у больных с часто рецидивирующим течением заболевания (частота рецидивирования не менее 6 раз в год). Что касается длительности проводимого лечения, то в каждом конкретном случае она определяется индивидуально, особенностями клинического течения инфекции. L. M. Hollier с соавторами (2008) уделяют особое внимание профилактике рецидивов ГГ именно в третьем триместре беременности [49]. Авторы считают, что обострения заболевания в этот период создают максимальный риск передачи ВПГ от матери к плоду во время родов. В связи с этим исследователями проанализированы 7 случаев рандомизированных клинических испытаний, участниками которых стали 1249 беременных женщин с часто рецидивирующим течением ГГ. В 5 исследованиях рассматривался ацикловир и плацебо, в 2 — валацикловир и плацебо. Ни в группах, получавших супрессивную терапию, ни в группах, получавших плацебо, не отмечено случаев клинически очерченного неонатального герпеса. В группах, получавших противорецидивную терапию, достоверно реже отмечено выделение ВПГ в период родов, рецидивы ГГ в этот период. Более того, при проведении супрессивной терапии достоверно реже возникала необходимость родоразрешения путем кесарева сечения.

Еще одно направление супрессивной терапии ГИ — борьба с бессимптомным выделением ВПГ. Эпидемиологические исследования отводят ему ведущую роль в распространении инфекции. Тем более что за последнее десятилетие частота инфицирования ВПГ-2 в США увеличилась на 22%, а в различных странах Европы — от 4 до 44%. Целый ряд проведенных клинических апробаций продемонстрировали, что продолжительное профилактическое применение противовирусных средств значительно уменьшает бессимптомное и субклиническое выделение возбудителей. Так, работа, проведенная А. Wald с соавторами [50], показала, что у 34 женщин с двухлетним анамнезом ГГ применение ацикловира в течение 70 дней подавляло субклиническое выделение патогенов (0,3% дней от продолжительности исследования по сравнению с 6,9% дней в группе плацебо). Аналогичные данные получены и при использовании фамцикловира. Например, при его применении в дозировке 125 мг 3 раза в сутки и 250 мг 3 раза в сутки, а также плацебо, продолжительность

бессимптомного выделения составила соответственно 0,52%, 0,41% и 3,1% дней исследования. При изучении сравнительной эффективности валацикловира, ацикловира и плацебо у мужчин и женщин для подавления субклинического выделения вируса с использованием культуральной методики вирусывыделения отмечено, соответственно, 0,7%, 0,9%, и 15,3% дней бессимптомного выделения ВПГ. Продолжительность субклинического выделения при использовании ПЦР для определения вируса составила 7,5%, 8,4% и 40,0% дней исследования соответственно.

Итак, проведенные исследования показали, что супрессивная противовирусная терапия способна снижать асимптомную персистенцию ВПГ в клетках слизистых оболочек. Однако вплоть до недавнего времени оставалось неясным, оказывает ли ее использование значимый эффект для профилактики заражения здоровых партнеров инфицированных лиц. В связи с этим в 2005 г. было проведено рандомизированное плацебо контролируемое исследование, в ходе которого проводилась оценка влияния профилактической терапии валацикловиrom на риск передачи ГГ. Было продемонстрировано, что прием препарата в дозе 500 мг 1 раз в сутки значительно снижает риск заражения здорового партнера в гетеросексуальных парах. В то же время полученные результаты не позволили трактовать их достаточно однозначно. Во-первых, оказалось, что большинство здоровых партнеров в данной работе составили мужчины, риск заражения которых в 4 раза ниже по сравнению с женщинами. Во-вторых, все принимавшие участие в клинической апробации пары были заинтересованы в предотвращении инфицирования и получили инструкции избегать сексуальных контактов в период рецидивирования заболевания или использовать презервативы при каждом контакте. А как известно, указанные мероприятия являются в настоящее время основной мерой поведенческого характера по профилактике инфицирования ГГ. Более того, полученные в этом исследовании результаты касаются иммунокомпетентных гетеросексуальных пар и их нельзя экстраполировать на другие группы пациентов [51].

Подытоживая вышеизложенные подходы к супрессивной терапии ГИ, хотелось бы отметить, что она по праву считается одним из сложнейших разделов лечения этого заболевания, таящим в себе еще много вопросов, а порой и противоречий, продолжающим свое развитие и в настоящее время. Что касается продолжительности супрессивной терапии, то применяемые препараты используются ежедневно в непрерывном режиме, в большинстве случаев на протяжении длительного времени. Например, при тяжелом течении ГГ сроки ее проведения могут составлять 2–5 и более лет [35].

И, наконец, еще одно направление в химиотерапии ГИ — лечение рецидива этой патологии или так называемая эпизодическая терапия. К началу XXI в. в странах Европы и США сформировались четкие и в общем схожие подходы к ее проведению. У иммунокомпетентных пациентов в качестве базовых препаратов рассматривались и рассматриваются на сегодняшний день все те же ацикловир, валацикловир и фамцикловир. Лечебные средства, как правило, использовались в средних терапевтических дозах на протяжении до 5 дней [52]. Проведенные в последние годы серии клинических исследований позволили пересмотреть сроки проведения терапии и дозировку используемых лекарств. Для оценки эффективности более короткого курса ацикловира (800 мг внутрь 3 раза в сутки в течение двух дней) с целью купирования рецидива ГГ группой авторов во главе с A. Wald [50] проведено рандомизированное

двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором принял участие 131 человек (81 женщина и 50 мужчин) с частотой рецидивирования не менее 3-х за 12 месяцев, предшествующих данной работе. За время ее проведения у 84 пациентов (51 женщина и 33 мужчины) возник один или более рецидив заболевания, у 47 — два рецидива. Во всех случаях каждому больному назначался один и тот же препарат (либо ацикловир, либо плацебо). Было отмечено, что применение ацикловира значительно снижало среднюю длительность исчезновения острых проявлений инфекции по сравнению с плацебо и саму продолжительность рецидива. Полученные результаты позволили авторам заключить, что двухдневный курс ацикловира в дозировке 800 мг 3 раза в сутки является приемлемой альтернативой для лечения обострений рецидивирующего ГГ. Такая же терапевтическая тактика в борьбе с рецидивами ГИ отмечена и в отношении валацикловира. Этот препарат был зарегистрирован в США в 1995 г. для лечения как первичных эпизодов ГГ, так и купирования рецидивов заболевания. До 2001 г. подходы к его использованию в том и другом случае были в общем схожи и отличались в основном длительностью применения лекарственного средства (7–10 дней в случае первичного эпизода инфекции и 5 дней в случае ее рецидива). В июле 2001 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) после проведения ряда клинических исследований одобрило дополнение к инструкции по его применению в медицинской практике. Согласно этому дополнению, при рецидивах ГГ стало возможно использование более короткого курса лечения. Пациенты, которые ранее должны были принимать 500 мг валацикловира 2 раза в сутки в течение 5 дней, стали получать 500 мг 2 раза в день в течение 3 дней. В 2008 г., с целью дальнейшего совершенствования противорецидивной химиотерапии ГГ, группой исследователей под руководством J. V. Bavao из Университета штата Вашингтон (Сиэтл, США) были проведены открытые пилотные клинические исследования терапевтической эффективности однодневного курса валацикловира (2000 мг перорально 2 раза в день) для купирования рецидива заболевания. В работе приняло участие 115 пациентов с рецидивирующим течением ГГ, во всех случаях обусловленным ВПГ-2. Все больные были настоятельно проинструктированы о необходимости приема препарата при появлении первых клинических признаков рецидива инфекции или же при развитии ее продромы. После применения лекарственного средства средняя длительность болевых проявлений у рассматриваемого контингента составила 3 дня, герпетических высыпаний — 5 дней, продолжительность рецидива — 5 дней. У 4 участников испытания в течение двух недель отмечено повторное рецидивирование патологического процесса. Вирусовыделение после приема валацикловира у 60 больных отслеживалось методом ПЦР, у 31 — выделением возбудителя на культуре клеток. В первом случае патоген выделялся в течение, в среднем, 3 суток, во втором — 2 дней. Как считают авторы проведенной работы, полученные данные позволяют говорить о возможности использования однодневного курса валацикловира для борьбы с рецидивами ГГ и дают повод для дальнейших сравнительных исследований в этом направлении [53]. С середины 90-х годов прошлого столетия как средство эпизодической терапии ГГ стал использоваться фамцикловир. В двух многоцентровых исследованиях, проведенных под руководством S. L. Saks [54], было показано, что фамцикловир гораздо эффективнее плацебо при рецидивах ГГ. Установлено, что введение фамцикловира в дозах 125, 250 или 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней, начатое не позднее, чем спу-

стя 6 ч после появления первой клинической симптоматики острой фазы заболевания, значительно снижало сроки заживления высыпных элементов, вирусовыделение по сравнению с плацебо. 28 июля 2006 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами (FDA, США) вместо ранее предложенного режима приема препарата в дозировке 125 мг 2 раза в день 5 дней одобрило новую тактику его применения, заключающуюся в использовании 1000 мг лекарственного средства 2 раза в сутки в течение 1 дня при рецидивах ГГ и 1500 мг однократно при рецидивировании лабиального герпеса у пациентов с нормальным состоянием иммунной системы. Основанием для подобного шага при ГГ стали результаты многонационального рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования, проведенного F. Y. Aoki с соавторами [33] с целью оценки эффективности и безопасности однодневной терапии указанным лекарственным средством по 1000 мг 2 раза в день у взрослых иммунокомпетентных больных по сравнению с плацебо. В работе было задействовано 329 человек, страдающих рецидивирующим течением ГГ. Важнейшим условием клинических испытаний было начало лечения в первые 6 ч с момента появления продромальных явлений или клинических проявлений острой фазы инфекции. Полученные результаты позволили заключить, что прием фамцикловира в указанном режиме по сравнению с плацебо приводил к укорочению сроков разрешения как неабортных, так и абортных высыпных элементов (средние сроки 4,3 и 6,1 дней и 3,5 и 5 дней соответственно, $p < 0,001$). Количество пациентов с абортными высыпаниями доминировало в группе, получавшей фамцикловир, по сравнению с контролем (23,3% и 12,7% соответственно). Частота развития нежелательных явлений на фоне его применения не отличалась достоверно от группы плацебо и была невысокой. Результаты исследования продемонстрировали также значительное снижение длительности субъективной симптоматики рецидива (жжение, парестезии, зуд, болезненность) на фоне применения фамцикловира по сравнению с плацебо (3,3 дня и 5,4 дня в среднем соответственно).

Анализируя различные подходы в фармакотерапии обострений ГИ, S. Modi с соавторами [55] так формулируют преимущества однодневных курсов лечения: упрощается схема лечения и повышается его комплаентность; прием препарата осуществляется в период максимальной репликации возбудителя и лечение дает максимальный эффект; снижается стоимость лечения. Однако, как показывает клиническая практика, применение даже самых современных противогерпетических химиопрепаратов, эффективно и быстро купирующих острые проявления заболевания, не позволяет решить проблемы рецидивирования герпетической инфекции, а порой и не оказывает влияния на межрецидивный период. Наглядным тому подтверждением является исследование, проведенное S. Bodsworth с соавторами [56]. Авторы отслеживали сроки повторного рецидивирования ГГ у пациентов, получивших эпизодический курс фамцикловира по однодневной программе и трехдневный курс валацикловира. Для этого было проведено многоцентровое двойное слепое исследование в параллельных группах, для которого было рандомизировано 1179 взрослых иммунокомпетентных пациентов с рецидивирующим течением ГГ. Больные получали или однодневный курс фамцикловира (1 г 2 раза в день) или трехдневный курс валацикловира (0,5 г 2 раза в день). Лечение начиналось в первые 6 ч от момента возникновения рецидива. Полученные результаты показали, что повторные обострения возникали в группе, получавшей фамцикловир, спустя, в среднем, 33,5 дня,

а в группе, получавшей валацикловир, через 38 дней. Ни в одном случае повторного рецидивирования не было выделено штаммов ВПГ, устойчивых к фамцикловиру или его активным метаболитам. Резистентность к валацикловиру не отслеживалась. Не исключает повторного рецидивирования инфекционного процесса и проведение курсов супрессивной терапии. Более того, развитие рецидива возможно даже на фоне проведения самого курса. Наиболее ярко эта тенденция проявляется у пациентов с иммуносупрессивными состояниями различной этиологии. По наблюдению Y. F. Aoki с соавторами [33], отмена использования фоскарнета у 18 ВИЧ инфицированных с устойчивым к ацикловиру рецидивирующим ГГ привела к обострению заболевания у 17 человек в течение двух недель.

Итак, как следует из представленного материала, несмотря на непрерывное и интенсивное развитие, свои преимущества и достижения, «этиотропное» направление в терапии герпетической инфекции так и не сумело решить окончательно проблему рецидивирования этого заболевания. По всей видимости, это обусловлено тем, что при подобном подходе к лечению данной нозологической формы в значительной степени игнорируется целый комплекс факторов, обусловленных ее иммунопатогенезом. Длительное применение противовирусных препаратов делает все более значимой и очерченной проблему устойчивости патогенов к этим лекарственным средствам. И, наконец, нельзя забывать о довольно высокой стоимости супрессивной терапии герпетической инфекции, что для нашей страны в настоящее время особенно актуально.

Литература

1. Ермоленко Д. К. Патогенетическое обоснование применения иммунотропных препаратов в терапии герпетической инфекции // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. 2010. Вып. 4. С. 23–29.
2. Sudenga S., Kempf M.-C., McGwin G. et al. Incidence, prevalence and epidemiology of herpes simplex virus-2 in HIV-1-positive and HIV-1-negative adolescents // Sex. Trans. Dis. 2012. Vol. 39, N4. P. 300–305.
3. Самгин М. А., Халдин А. А. Простой герпес (Дерматологические аспекты). М.: МЕДпрессинформ, 2002. 160 с.
4. Еришов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы. М., 2005. 368 с.
5. Суров А. В., Лебедев О. И., Молчанов Е. В. Новые иммуномодуляторы в терапии увеитов, ассоциированных с герпесвирусами // Русский мед. журн. 2009. № 1. С. 6–9.
6. Исаков В. А., Архитова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб.: Спец. лит., 2006. 303 с.
7. De Clercq E. Antiviral drugs in current clinical use // J. Clin. Virol. 2004. Vol. 30, N 2. P. 115–133.
8. Superti F., Ammendolia M. G., Marchetti M. New advances in anti-HSV chemotherapy // Curr. Med. Chem. 2008. Vol. 15, N 9. P. 900–911.
9. Jovanovic M. Genital herpes // Serb. J. Dermat. and Vener. 2011. Vol. 3, N 1. P. 7–22.
10. Su C. W., McKay B. Treatment of HSV infection in late pregnancy // Am. Fam. Physician. 2012. Vol. 85, N 4. P. 390–393.
11. Чижов Н. И., Еришов Ф. И., Индулен М. К. Основы экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций. Рига: Зинатне, 1988. 171 с.
12. Еришов Ф. И. Антивирусные препараты. М., 2006. 312 с.
13. Еришов Ф. И., Оспельникова Т. П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств. 2001. Т. 3, № 4. С. 1–9.
14. Марченко Л. А., Лушкова И. П., Шуришалина А. В. Клиническая эффективность препарата гепон при лечении больных рецидивирующим генитальным герпесом // Фарматека. 2005. № 2. С. 72–76.
15. Nandakumar S., Kumaraguru U. Heterologous CD8 T cell immune response to HSV induced by toll like receptor ligands // Cell. Immunol. 2010. Vol. 261, N 2. P. 114–21.
16. Рахманова А. Г., Исаков В. А., Пригожина В. К. и др. Клиника и лечение герпетической инфекции. СПб.: «СЗ», 1996. 56 с.

17. Бочаров А. Ф., Кицак В. Я., Бочаров Е. Ф., Трухачев А. А. Вирус простого герпеса. Новосибирск: Наука, 1982. 222 с.
18. Whitley R. J. Herpes simplex virus infections of the central nervous system. Encephalitis and neonatal herpes // *Drugs*. 1991. Vol. 42, N 3. P. 406–427.
19. Schulte E. C., Sauerbrei A., Hoffmann D. et al. Acyclovir resistance in herpes simplex encephalitis // *Ann Neurol*. 2010. Vol. 67, N 6. P. 830–833.
20. Wong R., Pavesio C. E., Laidlaw D. A. et al. Acute retinal necrosis: the effects of intravitreal foscarnet and virus type on outcome // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117, N 3. P. 556–560.
21. Vajpayee M., Malhotra N. Antiviral drugs against herpes infections // *Indian Journal Pharmacology*. 2000. Vol. 32. P. 330–338.
22. Vanpouille C., Lisco A., Margolis L. Acyclovir: a new use for old drug // *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2009. Vol. 22, N 6. P. 583–587.
23. Марченко Л. А., Лушкова И. П. Генитальный герпес: новые грани проблемы // *Проблемы репродукции*. 2006. № 3. С. 1–4.
24. Vigil K. J., Chemaly R. F. Valacyclovir: approved and off-label uses for the treatment of herpes virus infections in immunocompetent and immunocompromised adults // *Expert Opin Pharmacother*. 2010. Vol. 11, N 11. P. 1901–1913.
25. Mubareka S., Leung V., Aoki F. Y., Vinh D. C. Famciclovir: a focus on efficacy and safety // *Expert Opin Drug Saf*. 2010. Vol. 9, N 4. P. 643–58.
26. Pasternak B., Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects // *JAMA*. 2010. Vol. 25; 304, N 8. P. 859–66.
27. Abdel-Haq N., Chearskul P., Al-Tatari H., Asmar B. New antiviral agents // *Indian. J. Pediatr*. 2006. Vol. 73, N 4. P. 313–321.
28. Bayés M., Rabasseda X., Prous J. R. Gateways to clinical trials // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol*. 2007. Vol. 29, N 4. P. 303–311.
29. Lee S. Y. Herpes simplex virus ocular infections // *Drugs Today (Barc)*. 1998. Vol. 34, N 3. P. 241–249.
30. Еришов Ф. И., Касьянова Н. В. Современные средства терапии наиболее распространенных вирусных инфекций // *Consilium Medicum*. 2004. Т. 6, N 1. С. 1–57.
31. Bacon T. H., Levin M. J., Leary J. J. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and Penciclovir after two decades of antiviral therapy // *Clin. Microbiol. Rev*. 2003. Vol. 16. P. 114–128.
32. Reusser P. Herpesvirus resistance to antiviral drugs: a review of the mechanisms, clinical importance and therapeutic options // *J. Hosp. Infect*. 1996. Vol. 33, N 4. P. 235–248.
33. Aoki F. Y. Management of genital herpes in HIV-infected patients // *Herpes*. 2001. Vol. 8, N 2. P. 41–45.
34. Stránská R., van Loon A. M., Polman M. et al. Genotypic and phenotypic characterization of acyclovir-resistant herpes simplex viruses isolated from haematopoietic stem cell transplant recipients // *Antivir. Ther*. 2004. Vol. 9, N 4. P. 565–575.
35. De Clercq E. The discovery of antiviral agents: ten different compounds, ten different stories // *Med. Res. Rev*. 2008. Vol. 28, N 6. P. 929–53.
36. Lolis M. S., González L., Cohen P. J., Schwartz R. A. Drug-resistant herpes simplex virus in HIV infected patients // *Acta Dermatovenerol Croat*. 2008. Vol. 16, N 4. P. 204–208.
37. Piret J., Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanism, prevalence and management // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2011. Vol. 55, N 2. P. 459–472.
38. Cieśluk B., Dziekowska T., Maewska A., Luszczak M. In vitro acyclovir and cidofovir susceptibilities of human herpesvirus type 1 clinical isolates // *Med. Dosw. Microbiol*. 2008. Vol. 60, N 2. P. 163–168.
39. Sims C. R., Thompson K., Chemaly R. F. et al. Oral topical cidofovir: novel route of drug delivery in a severely immunosuppressed patient with refractory multidrug-resistant herpes simplex virus infection // *Transpl. Infect Dis*. 2007. Vol. 9, N 3. P. 256–259.
40. Martinez C. M., Luks-Golger D. B. Cidofovir use in acyclovir-resistant herpes infection // *Ann. Pharmacother*. 1997. Vol. 31, N 12. P. 1519–1521.
41. Soma M. A., Albert D. M. Cidofovir: to use or not to use // *Curr. Opin Otolaryngology Head Surg*. 2008. Vol. 16, N 1. P. 86–90.
42. Brummitt C. F., Lascaux A. S., Caumes E. et al. Successful treatment of acyclovir and foscarnet resistant herpes simplex virus lesion with topical imiquimod in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 // *J. Med. Virol*. 2012. Vol. 84, N 2. P. 194–197.
43. Valins W., Amini S., Berman B. The Expression of Toll-like Receptors in Dermatological Diseases and the Therapeutic Effect of Current and Newer Topical Toll-like Receptor Modulators // *J. Clin. Aesthet. Dermatol*. 2010. Vol. 3, N 9. P. 20–29.

44. Марченко Л. А., Лушкова И. П. Генитальный герпес: новые грани проблемы // Проблемы репродукции. 2006. № 3. С. 1–4.
45. Nath A. K., Thappa D. M. Newer trends in the management of genital herpes // Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2009. Vol. 75, N 6. P. 566–574.
46. Zuckerman R. A., Lucchetti A., Whittington W. L. et al. Herpes simplex virus (HSV) suppression with valacyclovir reduces rectal and blood plasma HIV-1 levels in HIV-1/HSV-2-seropositive men: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial // J. Infect. Dis. 2007. Vol. 196, N 10. P. 1500–1508.
47. Hull C., Spruance S. Situational antiviral drug prophylaxis for HSV type 1 recurrences // Herpes. 2007. Vol. 14, N 2. P. 37–40.
48. Назорная В. Ф., Краснова Ж. А. Диагностика и лечение инфекций половых органов у беременных: метод рек. // Протеофлазид. Опыт клинического применения в гинекологии. М.: НПК «Экофарм», 2008. С. 22–57.
49. Hollier L. M., Wendel G. D. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection // Cochrane Database Syst Rev. 2008. Vol. 23, N 1. CD004946.
50. Wald A., Zeh J., Selke S. et al. Genital shedding of herpes simplex virus among men // J. Infect. Dis. 2002. Vol. 15, N 186, Suppl. 1. P. 34–39.
51. Gardella C., Brown Z., Weld A. et al. Risk factors for herpes simplex virus transmission to pregnant women: a couples study // Am. J. Obstet Gynecol. 2005. Vol. 193, N 6. P. 1891–1899.
52. Cernik C., Gallina K., Brodell R. T. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review // Arch. Intern. Med. 2008. Vol. 168, N 11. P. 1137–44.
53. Bavaro J. B., Drolette L., Koelle D. M. et al. One-day regimen of valacyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus 2 infection // Sex Transm Dis. 2008. Vol. 35, N 4. P. 383–386.
54. Sacks S. L., Aoki F. Y., Diaz-Mitoma F. et al. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A randomized, double-blind multicenter trial. Canadian Famciclovir Study Group // JAMA. 1996. Vol. 276, N 1. P. 44–49.
55. Modi S., Van L., Gewirtzman A. et al. Single-day treatment for orolabial and genital herpes: a brief review of pathogenesis and pharmacology // Ther. Clin. Risk. Manag. 2008. Vol. 4, N 2. P. 409–417.
56. Bodsworth N., Fife K., Koltun W. et al. Single-day famciclovir for treatment of genital herpes: follow-up results of time to next recurrence and assessment of antiviral resistant // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25, N 2. P. 483–487.

Статья поступила в редакцию 21 мая 2013 г.