

# АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

А.А. Халдин<sup>1\*</sup>, А.И. Скворцова<sup>1</sup>, Л.С. Анохина<sup>1</sup>, С.В. Стовбун<sup>2</sup>, В.А. Кучеров<sup>3</sup>, М.И. Багаева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия, 119071; <sup>2</sup>ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва, Россия, 119991; <sup>3</sup>ООО «Лихвинские воды», пос. Рождествено, Тульская область, Россия, 301411; <sup>4</sup>ООО «Панафарм», Москва, Россия, 115054

Освещены вопросы эпидемиологии, патогенеза, клинического полиморфизма цитомегаловирусной инфекции. Значительное внимание уделено современным методам клинико-лабораторной диагностики и их практической интерпретации. Предложен алгоритм ведения пациентов с цитомегаловирусной инфекцией. Представлены данные о клинической эффективности и безопасности отечественного иммуномодулятора *Solanum Tuberosum* (ПАНАВИР) при вторичной профилактике обострений в группах риска.

*Ключевые слова:* цитомегаловирус, диагностика, лечение, профилактика, ПАНАВИР.

## MANAGEMENT ALGORITHM FOR PATIENTS WITH CMV INFECTION

A.A. Haldin<sup>1\*</sup>, A.I. Skvorcova<sup>1</sup>, L.S. Anohina<sup>1</sup>, S.V. Stovbun<sup>2</sup>, V.A. Kuchеров<sup>3</sup>, M.I. Bagaeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia, 119071; <sup>2</sup>N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, 119991; <sup>3</sup>ООО «Likhvinskies Vody», Rozhdestveno Settlement, Tula Region, Russia, 301411; <sup>4</sup>ООО «Panapharm», Moscow, Russia, 115054

The article covers the issues of epidemiology, pathogenesis, and clinical polymorphism of CMV infection. Considerable attention is paid to modern methods of clinical and laboratory diagnostics and their practical interpretation. We proposed an algorithm to manage the patients with CMV infection. The data on the clinical efficacy and safety of the Russian immunomodulator *Solanum Tuberosum* (Panavir) in secondary prevention of relapses in high-risk groups were reported.

*Key words:* cytomegalovirus, diagnosis, treatment, prevention, Panavir.

В настоящее время врачи многих специальностей все более пристальное внимание уделяют проблеме цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ). Европейское бюро ВОЗ даже включило ЦМВ в группу «новых и таинственных» инфекций. Интерес к этому возбудителю вполне обоснован рядом причин. Во-первых, значительным ростом числа инфицированных ЦМВ, достигающим, по разным оценкам, 75–90% взрослого населения. Анализ клинико-эпидемиологических исследований, посвященных изучению данного вопроса, свидетельствует, что цитомегаловирусные клетки (ЦМК) обнаруживаются в слюнных железах у 5–30% новорожденных, умерших от различных причин. Также, по данным отечественных и зарубежных исследователей, у 35% практически здоровых женщин из канала шейки матки выделяется до 20% ЦМВ, а у 30% здоровых мужчин вирус обнаруживают в сперме. Около 90% гомосексуалистов имеют антитела *IgM*, что свидетельствует о «свежей» инфекции [1]. Наиболее часто клинические проявления ЦМВ наблюдают у лиц с иммунодефицитным состоянием при злокачественных опухолях, туберкулезе легких, СПИДе, а также при использовании иммуносупрессивных препаратов [2].

Во-вторых, специалисты связывают рост заболеваемости не только с совершенствованием методов лабораторной диагностики инфекций, но и с абсолютным увеличением числа больных в последние годы. Установлено также, что при ЦМВ-инфекции преобладают субклинические, инаппарантные формы и вирусносительство.

В-третьих, не изучено влияние ЦМВ на течение и тяжесть клинических проявлений других герпес-вирусных инфекций (в частности, простым герпесом), которые регулярно регистрируют у большинства больных.

Не менее важным аспектом является правильность интерпретации лабораторных исследований для формирования обоснованной стратегии и тактики ведения пациентов с положительным статусом по ЦМВ.

В-четвертых, вопросом, требующим детальной проработки, остается вопрос терапии и профилактики возможных обострений ЦМВ.

Весь этот комплекс вопросов обусловлен тем, что этот возбудитель не привлекал внимание клиницистов и относился к сфере интересов клинических вирусологов. Это привело к тому, что врачи оказались не готовы к увеличению случаев инфицированности и заболеваемости ЦМВ.

Заболевание впервые описано в 1881 г. немецким патологоанатомом М. Ribbert. Термин «цитомегалия» был предложен в 1921 г. Е. Goodpasture и F. Talbot. В 1956 г. J. Smith и W. Rowe выделили ЦМВ на чувствительных клеточных культурах. Возбудитель цитомегалии у человека *Cytomegalovirus hominis* – условно-патогенный возбудитель, относящийся к семейству герпесвирусов, подсемейству бета-герпес-вирусов 5-го типа. Для него характерен узкий диапазон хозяев и длительный цикл репликации. Как и большинству герпес-вирусов, ему присущи различные пути передачи инфекции. Наиболее частыми являются воздушно-капельный и контактно-бытовой с преимущественно половым характером заражения. ЦМВ человека способен преодолевать плацентарный барьер и поражать плод в любые сроки беременности, вызывая нарушения, характерные для внутриутробной инфекции. Наибольшая опасность для плода возникает при первичном заражении женщины, не защищенной антителами к ЦМВ, в первые 20 нед беременности. Анализ заболеваемости в США показал, что ежегодно рождается около 0,1% (3–4 тыс.) новорожденных с ЦМВ-инфекцией; 1% (30–40 тыс.) – бессимптомные, но у 15% из них в дальнейшем развиваются осложнения со стороны органов слуха и зрения, центральной нервной системы (ЦНС). Реактивация хронической цитомегалии в первой половине беременности является причиной рождения детей с выраженными симптомами болезни. Инфицирование во второй половине беременности приводит к хронической врожденной инфекции, поражениям ЦНС, печени. Беременные, у которых вирус находится в латентном состоянии, могут родить детей с инаппарантной или умеренно выраженной ЦМВ-инфекцией, которую обнаруживают в более поздние сроки (до 2 лет). У таких детей часто выявляются пороки развития [3].

ЦМВ-инфекция – широко распространенная инфекционная болезнь человека с различным механизмом передачи возбудителя. В большинстве случаев у иммунокомпетентных лиц инфекция протекает без клинических симптомов, в латентной форме. При иммуносупрессии, вызванной различными причинами, ЦМВ вызывает генерализованные формы заболевания. Многообразие клинических проявлений заболевания обусловлено способностью вируса инфицировать практически все клетки организма. Спектр поражений при цитомегалии достаточно обширен и постоянно расширяется. Из доказанного пе-

речня заболеваний, в которых ЦМВ играет этиологическую роль, следует выделить проблемы внутриутробного инфицирования, пневмонии, серонегативный мононуклеоз, гепатит, болезни желудочно-кишечного тракта, урогенитальные заболевания и существенный риск онкогенеза.

В отличие от простого и опоясывающего герпеса, патогенез различных форм ЦМВ еще недостаточно изучен. В большинстве случаев заболевание развивается в результате активации латентной инфекции на фоне выраженной иммуносупрессии. Как и другие герпесвирусные поражения, ЦМВ является классическим иммунозависимым заболеванием. Однако, в отличие от простого герпеса, при котором рецидивы могут возникать даже при незначительных сбоях в системе иммунитета, для реактивации ЦМВ требуется более глубокий сбой иммунных механизмов. К группам риска реактивации латентного возбудителя относятся беременные, недоношенные дети, реципиенты крови и органов, онкологические и гематологические больные, больные СПИД и ВИЧ-инфицированные, пациенты с иммунодефицитами различной этиологии.

Также существенной особенностью ЦМВ, в отличие от альфа-герпес-вирусов, является его персистенция в органах, богатых лимфоидными клетками, а не в паравертебральных ганглиях ЦНС. Несмотря на то что лимфоциты являются иммунными клетками, они не инактивируют вирус, а наоборот, делают его недоступным для специфических циркулирующих антител и интерферона, что имеет существенное значение в патогенезе ЦМВ-процесса.

Сегодня можно говорить о том, что наиболее важную роль в патогенезе ЦМВ играет система клеточного иммунитета. Наиболее значительные изменения выявляются в субпопуляции хелперов/индукторов, уровень которых падает, в то же время уровень супрессоров/киллеров увеличивается. Снижаются соотношения CD4/CD8, активность естественных киллеров. Одновременно нарушается регуляция иммунного ответа вследствие повреждения системы интерлейкинов [4].

На фоне депрессии иммунного ответа ЦМВ током крови разносится в различные органы и системы. Вирус обладает эпителиотропностью, вследствие чего адсорбируется на клеточных мембранах эпителия слюнных желез (преимущественно околоушных), а вирионы проникают в цитоплазму, индуцируя цитомегалический метаморфоз клеток, известный под названием «совиный глаз».

Несмотря на то что данную проблему изучают не одно десятилетие, до сих пор не существует единой классификации ЦМВ. Ряд исследователей используют упрощенную классификацию, проводя деление ЦМВ на локализованную форму (поражены только слюнные железы) и генерализованную форму (вовлечены в процесс внутренние органы). Вместе с тем для практических врачей (за исключением акушеров-гинекологов и педиатров) классификация, предложенная специалистами Санкт-Петербургской военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, предусматривает выделение следующих форм ЦМВ:

- врожденная цитомегалия (острая и хроническая формы);
- приобретенная цитомегалия (латентная, острая мононуклеозная и генерализованная формы).

В акушерско-гинекологической и педиатрической практике лучше использовать классификацию Н.А. Фарбера, предусматривающую градицию внутриутробных и врожденных проявлений ЦМВ [5].

Клиническая диагностика ЦМВ-инфекции представляется проблемной в связи с полиморфизмом данного заболевания и отсутствием его характерных признаков. В связи с этим приоритет при установлении диагноза имеет лабораторная диагностика (при условии правильной интерпретации полученных результатов) [6].

Современная лабораторная диагностика ЦМВ базируется на различных методах выявления самого возбудителя, идентификации вирусной ДНК, антигенов и специфических антител (рис. 1). В ряде случаев проводят патоморфологические исследования для выявления типичных цитомегаловирусных клеток. Методы молекулярной гибридизации, полимеразной цепной реакции позволяют обнаружить вирусную ДНК непосредственно в исследуемых материалах. Наряду с серологическими исследованиями, используемыми в диагностике других схожих заболеваний, для их разграничения необходимо использовать иммунологические тесты. Для выявления антител к ЦМВ используют иммунофлюоресцентный, твердофазный радиоиммунный и иммуноферментный анализы, а также иммуноблот, дающие возможность отдельного определения *IgM* и *G*. Обнаружение антител класса *IgM* свидетельствует о первичной форме ЦМВ, либо реактивации инфекции. Антитела класса *IgG* свидетельствуют исключительно об инфицированности [7, 8].

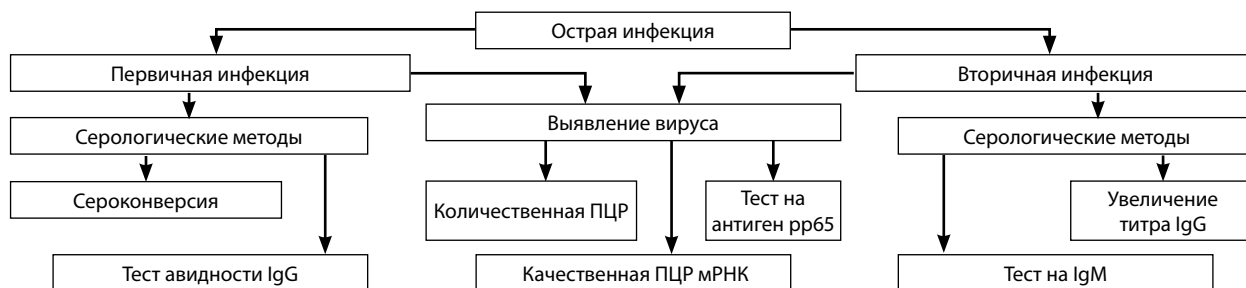


Рис. 1. Лабораторная диагностика ЦМВ.

Наибольшую сложность для врачей представляет правильная интерпретация полученных результатов лабораторных исследований. Следует подчеркнуть, что наличие или существенное увеличение в крови больного специфических титров класса *IgG* к ЦМВ недостаточно ни для установления факта активной репликации возбудителя, ни для подтверждения диагноза манифестной формы заболевания. В настоящее время существует четкое понимание, что говорить о наличии активной формы ЦМВ можно в случае сочетания положительных результатов как по *IgM*, так и *IgG*. Также достоверным критерием высокой активности ЦМВ, доказывающим его этиологическую роль в развитии тех или иных клинических синдромов, служит высокий титр ДНК ЦМВ в лейкоцитах периферической крови, обнаруживаемый почти у 100% лиц с клинически выраженной инфекцией (рис. 2).

Переходя к блоку ведения пациентов с ЦМВ, следует вначале отметить, что в контексте хронически персистирующих инфекций, к которым относятся в том числе и все герпес-вирусы, надо четко различать понятия лечения острых проявлений и профилактики обострений. В связи с этим представляется целесообразным предложить алгоритм ведения пациентов с ЦМВ, который предусматривает различные клинические ситуации и подходы к ним (рис. 3).

В настоящее время все рекомендации как по лечению, так и по профилактике не имеют единого стандарта и предусматривают преимущественно стратегические терапевтические подходы. В контексте лечения острых состояний как первичного генеза, так и связанных с реактивацией ЦМВ, подходы базируются на назначении противовирусных средств и интерферонов. Среди противовирусных средств предпочтение отдается ациклическим синтетическим нуклеозидам, что закономерно. Именно эта группа лекарственных средств обладает избирательным действием в отношении герпес-вирусов, позволяя за

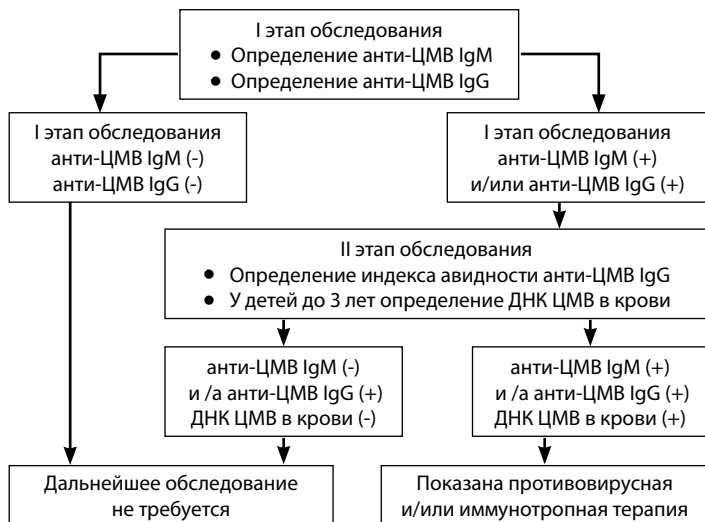


Рис. 2. Интерпретация лабораторных тестов.

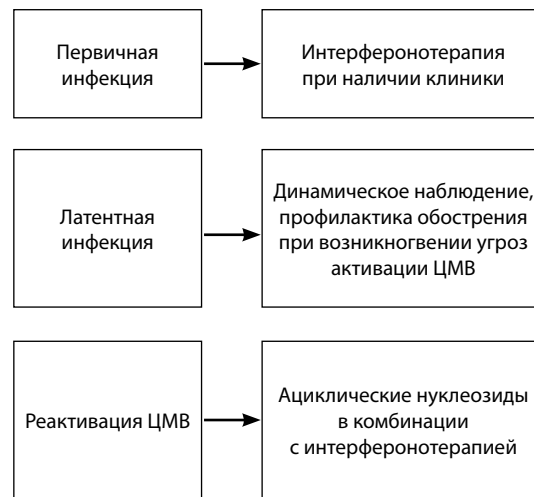


Рис. 3. Алгоритм подхода к ведению пациентов с ЦМВ.

счет блокирования вирусной тимидинкиназы предотвращать репликацию возбудителей и их дальнейшее распространение в организме. Выбор конкретного препарата зависит от тяжести клинических проявлений.

Наиболее часто назначают ацикловир. Препарат применяют как перорально, так и внутривенно. Внутрь взрослым и детям старше 12 лет по 0,2 г 5 раз в день, курс лечения 5 дней. При кратите назначают глазную мазь 5 раз в день в течение 7–10 дней. Дозы препарата для внутривенного введения определяют из расчета 5 мг на 1 кг массы тела 3 раза в сутки с интервалом 8 ч. Раствор вводят в виде внутривенных инъекций медленно (в течение 1 ч) или капельно. На курс – от 3 до 10 введений в зависимости от выраженности клинических проявлений.

В очень тяжелых случаях препаратом выбора является ганцикловир. Ганцикловир обладает наибольшей селективностью. По данным контролируемых испытаний, ганцикловир эффективен при цитомегаловирусной пневмонии, эзофагите, колите и гепатите у больных СПИДом. Имеются немногочисленные данные о том, что препарат оказывает лечебное действие при ЦМВ-инфекции после трансплантации костного мозга и внутренних органов. В некоторых случаях на фоне лечения ганцикловиром заболевание прогрессирует, возможно развитие устойчивости к препарату, а для достижения клинического эффекта дозу препарата приходится увеличивать.

Препараты интерферона, пожалуй, даже более обоснованы при лечении острых проявлений ЦМВ, чем нуклеозиды. Это связано с тем, что для эффективного действия нуклеозидов необходимо деление вируса. Если же репликация уже произошла, они «работать» не будут. Интерфероны же действуют как универсальные противовирусные «киллеры» на активные формы инфекции, инактивируя их. В настоящее время наиболее эффективными и безопасными являются отечественные рекомбинантные альфа-2b интерфероны в комбинации с антиоксидантами. Роль рекомбинантных альфа-2b интерферонов в комбинации с антиоксидантами особенно важна при лечении острой цитомегалии у беременных, новорожденных и детей раннего возраста при реактивации хронических ЦМВ. По нашему мнению [9], наиболее оптимальным подходом к лечению острых проявлений ЦМВ является сочетание ациклических синтетических нуклеозидов и рекомбинантных интерферонов.

Эффективность терапии манифестных форм ЦМВ подтверждена не только улучшением состояния больного, отчетливой положительной динамикой (по данным инструментальных методов исследования), но и снижением уровня вирусной нагрузки в клетках крови не менее чем в 1000 раз.

Гораздо сложнее обстоит вопрос с профилактикой ЦМВ. Анализ подходов позволяет говорить о трех основных тактических направлениях для предотвращения повторной активации ЦМВ (рис. 4).

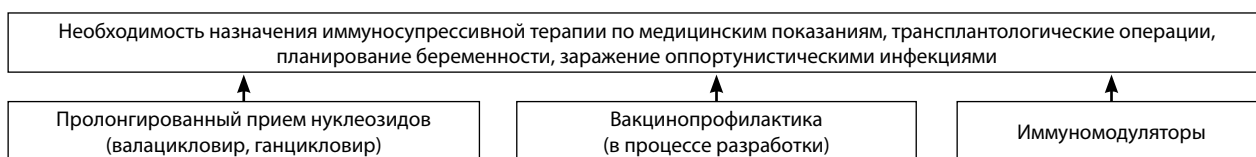


Рис. 4. Тактика ведения пациентов с латентной ЦМВ при факторах риска реактивации.

Долгое время большие надежды возлагались на вакцинацию, но несколько разработанных с этой целью вакцин оказались малоэффективными и не нашли широкого применения в практике.

В связи с этим зарубежный подход базируется на пролонгированном назначении валацикловира. Для профилактики ЦМВ взрослые и дети старше 12 лет принимают 2000 мг валацикловира 4 раза в день. Длительность курса составляет минимум 90 дней, но может быть увеличена по предписанию врача. Существенным недостатком данного подхода являются значительные ограничения по возрасту, а также у беременных, т.е. именно тогда, когда риск реактивации крайне высок и где достаточно часто требуется проведение профилактики обострения ЦМВ.

В связи с этим нам представляется более рациональным профилактическое направление, основанное на длительном применении интерферонов или курсового назначения иммуномодуляторов.

Иммуномодуляторы представляют собой большой класс препаратов. По своему механизму действия (при использовании в терапевтических дозах) они восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту). Следовательно, иммунологический эффект иммуномодуляторов зависит от исходного состояния иммунитета больного. Иммуномодуляторы различаются по механизму и силе действия в зависимости от их природы (микробные, тимические, цитокины, химические и растительные). Растительные иммуномодуляторы следует рассматривать как наиболее «мягкие» и физиологичные. Следует подчеркнуть, что иммуномодуляторы применяют не только у нас в стране, но и за рубежом, где они именуются адаптогенами.

В связи с этим в аспекте вопросов профилактики ЦМВ представляется интересным рассмотреть с этой позиции препарат ПАНАВИР. Наиболее важным преимуществом ПАНАВИРа является именно то, что он имеет природное происхождение. Препарат ПАНАВИР (*Solanum tuberosum*) относится к классу высокомолекулярных гексозных гликозидов сложного строения. В его состав входят глюкоза, галактоза, рамноза, манноза, ксилоза, арабиноза и уроновые кислоты. Результаты исследований механизмов действия препарата показали, что он оказывает противовоспалительное, иммуномодулирующее, противовирусное и регенерирующее действия, а также формирует длительные защитные механизмы каскада иммунных взаимодействий.

Очень важным фактором, позволяющим применять ПАНАВИР в терапии ЦМВ, является наличие в показаниях к его назначению данного вида инфекции. Более того, ряд показаний напрямую касается уязвимых лиц по возможности реактивации возбудителя. В частности, ЦМВ-инфекция, в том числе у пациенток с привычным невынашиванием беременности и у женщин с хронической вирусной инфекцией и интерферондефицитным состоянием на этапе подготовки к беременности.

Препарат ПАНАВИР при ЦМВ-инфекции назначается внутривенно. Терапия проводится по схеме: 5 мл раствора ПАНАВИР внутривенно – три инъекции через 48 ч, и две последующие инъекции с интервалом в 72 ч.

Ранее, изучая препарат ПАНАВИР при простом герпесе, мы отмечали его высокую потенцию к индукции интерферонов и нормализации показателей клеточного звена иммунитета [10]. Однако сложные механизмы иммунного реагирования на реактивацию вируса простого герпеса с высокой вероятностью формирования парадоксальных и недифференцированных типов иммуногенеза в настоящее время крайне ограничивают использование любых средств иммунной коррекции в профилактике именно простого герпеса [11].

Принципиально иная ситуация складывается при ЦМВ, где, в силу редких обострений инфекции, формирование иммунного ответа идет по классическому для вирусов Т-клеточному типу. Это дает возможность профилактики обострений с использованием средств, повышающих выработку интерферонов и стабилизирующих ключевые параметры клеточного иммунитета, в частности иммуномодуляторов.

В настоящее время накоплен определенный положительный опыт профилактического применения препарата ПАНАВИР у инфицированных пациентов, входящих в группу риска по возможной реактивации ЦМВ, свидетельствующий как о его эффективности, так и безопасности. В одном из них у 88 женщин с латентным течением ЦМВ проведена терапия *Solanum tuberosum* по 5 мл раствора ПАНАВИР внутривенно – три инъекции через 48 ч, и две последующие инъекции с интервалом в 72 ч. В результате при контрольных обследованиях наряду со стабилизацией показателей противовирусного иммунного реагирования было выявлено снижение выделения ЦМВ из биологических жидкостей в 4 раза, а в процессе динамического наблюдения отмечалось сохранение латенции ЦМВ у 84% пациенток [4].

По результатам другого открытого рандомизированного сравнительного многоцентрового контролируемого клинического исследования, направленного на изучение возможности применения препарата ПАНАВИР у беременных с угрозой реактивации латентной ЦМВ, были также получены положительные результаты. Согласно отчету, препарат ПАНАВИР является эффективным в профилактике при начавшейся угрозе обострений вирусных инфекций во II и III триместрах беременности, а его применение является безопасным как для матери, так и для плода и не сопровождается побочными эффектами и нежелательными явлениями [12].

Таким образом, учитывая высокую инфицированность населения ЦМВ, наличие в группе риска по реактивации возбудителя беременных и пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, нормальный тип иммунного реагирования на инфекцию по Т-клеточному типу, а также отсутствие вакцин и значительную ограниченность спектра применения для профилактики ациклических синтетических нуклеозидов, представляется перспективным и патогенетически обоснованным применение отечественного противовирусного и иммуномодулирующего препарата растительного происхождения *Solanum tuberosum* (ПАНАВИР) для вторичной профилактики ЦМВ-инфекции.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.С. и др. *Современные аспекты герпесвирусной инфекции (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика)*. Методические рекомендации №23 Департамента здравоохранения Правительства Москвы. М. 2012. [Karazhas NV, Malyshev NA, Rybalkina TS, et al. *Sovremennye aspekty herpesvirusnoi infektsii (epidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika)* Metodicheskie rekomendatsii №23 Departamenta zdravookhraneniya Pravitel'stva Moskvy. M.2012. (In Russ.).]
2. Лысенко А.Я., Турьянов М.Х., Лавдовская М.В., Подольский В.М. *ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания*. М. 1996. [Lysenko AY, Tur'yanov MKh, Lavdovskaya MV, Podol'skiy VM. *VICH-infektsiya i SPID-assotsiiiruemye zabolevaniya*. M. 1996. (In Russ.).]
3. Баранова И.П., Керимова Ж.Н., Коннова О.А. и др. Клинические проявления цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни. *Детские инфекции*. 2008;2:29-32. [Baranova IP, Kerimova ZhN, Konnova OA, et al. Clinical manifestations of CMV infection in infants. *Detskie infektsii*. 2008;2:29-32. (In Russ.).]
4. Чернова Н.И. *Цитомегаловирусная инфекция у женщин с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта (клиника, диагностика, лечение)*: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2015. [Chernova NI. *Tsitomegalovirusnaya infektsiya u zhenshchin s infektsionnymi zabolevaniyami urogenital'nogo trakta (klinika, diagnostika, lechenie)*. Dis. ... d-ra med. nauk. M. 2015. (In Russ.).]
5. Гусева Л.М., Рогова Л.А., Егорова Н.Ю., Балашова Т.Б. Цитомегаловирусная инфекция: классификация и варианты течения. *Детские инфекции*. 2003;1:57-60. [Guseva LM, Rogova LA, Egorova NYu, Balashova TB. Cytomegalovirus infection: classification and development options. *Detskie infektsii*. 2003;1:57-60. (In Russ.).]
6. Morishima T. Progress in diagnosing herpesvirus infection. *Nagoya J Med Sci*. 1999;62:83-97.
7. Jethon C, Doerr HW, Weber B. Serodiagnosis of human cytomegalovirus infection: evaluation of three enzyme immunoassays for the detection of HCMV-specific IgM antibodies in immunocompetent and immunodeficient patients. *J Lab Med*. 1996;20(9):480-484.
8. Landini MP, et al. Humoral immune response to proteins of human cytomegalovirus latency – associated transcripts. *Biol of Blood and Marrow Transplantation*. 2000;6: 00-108.
9. Потекаев Н.Н., Халдин А.А., Жукова О.В., Дмитриев Г.А. Простой герпес. *Цитомегаловирусная инфекция. Методические рекомендации* №9 ДЗ Москвы. М. 2016;15. [Potekaev NN, Khalidin AA, Zhukova OV, Dmitriev GA. Prostoy gerpes. *Tsitomegalovirusnaya infektsiya Guidelines* №9 of the Moscow Healthcare Department. M. 2016;15. (In Russ.).]
10. Самгин М.А., Халдин А.А. *Интерферон и его индукторы в терапии рецидивирующего герпеса*, VII Российский съезд дерматологов и венерологов. Казань. 1996; тезисы докладов, ч.2:51. [Samgin MA, Khalidin AA. *Interferon i ego induktory v terapii retsdiviruyushchego gerpesa*. VII Russian Congress of Dermatologists and Venerologists, Kazan', 1996; Abstracts, part 2:51. (In Russ.).]
11. Самгин М.А., Халдин А.А. *Простой герпес: дерматологические аспекты*. М.: МЕД-прессинформ, 2002. [Samgin MA, Khalidin AA. *Prostoy gerpes: dermatologicheskie aspekty*. Moscow. MED-pressinform, 2002. (In Russ.).]
12. Прилепская В.Н., Ледина А.В., Короткова Н.А. Цитомегаловирусная инфекция: возможности терапии во время беременности. *Гинекология*. 2016;16:3:94-96. [Prilepskaya VN, Ledina AV, Korotkova NA. Cytomegalovirus infection: the possibility of treatment during pregnancy. *Ginekologiya* 2016;16:3:94-96. (In Russ.).]