

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

---

УДК 616.523-002.6:612.017.1-085-037

### КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

*О. А. Романива*

Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

**Цель:** разработать подходы к прогнозированию эффективности иммунокоррекции глюкозаминилмурамилдипептидом у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией (РГИ) тяжелого течения.

**Материалы и методы.** Выполнено комплексное клинико-иммунологическое обследование 79 пациентов с часто рецидивирующим герпесом. В период ремиссии инфекции проведена иммунокоррекция глюкозаминилмурамилдипептидом (ГМДП), через 12 месяцев после которой оценен клинический эффект иммунопрофилактики.

**Результаты.** При сравнительном анализе клинико-иммунологических параметров среди пациентов с РГИ выявлены различия исходных клинических и лабораторных показателей у лиц с эффективной и неэф-

фективной иммунопрофилактикой глюкозаминилмурамилдипептидом. Отобраны предикторы и разработана шкала значимости выявленных параметров для прогноза эффективности иммунокоррекции ГМДП.

**Заключение.** Разработана шкала прогнозирования эффективности иммунопрофилактики ГМДП в межрецидивный период у больных с РГИ, которая позволяет учитывать совместное влияние клинико-лабораторных признаков. Так, анализ выраженности обострений, относительного количества CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-, CD 19<sup>-</sup> и CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-лимфоцитов у конкретного пациента с РГИ согласно разработанной шкале позволяет с вероятностью, равной 79,7 %, прогнозировать наличие или отсутствие позитивного эффекта иммунокоррекции.

**Ключевые слова:** рецидивирующий герпес, иммунокоррекция, глюкозаминилмурамилдипептид, эффективность, прогнозирование.

## THE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PREDICTORS OF EFFICACY OF GLUCOSEMINYLMURAMILDIPEPTIDUM TREATMENT IN PATIENTS WITH HERPES VIRUS INFECTION

*O. A. Romaniva*

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

**Objective:** to develop approaches for predicting the efficacy of glucoseminylmuramildipeptidum treatment in patients with severe recurrent herpes infection (RHI).

**Materials and methods.** The clinical and immunological examination of 79 patients with frequently recurrent herpes infection was done. The patients underwent the immune correction with glucoseminylmuramildipeptidum (GMDP) during the remission period and after 12 months the clinical effect of immunization was evaluated.

**Results.** The comparative analysis of the clinical and immunological parameters in the patients with RHI revealed differences of initial clinical and laboratory parameters in the patients with effective and ineffective immunoprophylaxis with glucoseminylmuramildipeptidum treatment. Predictors have been selected and the scale of significance identified parameters for prognosis of efficacy of immune correction with GMDP has been developed.

**Conclusion.** The scale predicting the efficacy of immunization during the GMDP interrecurrent period in patients with RHI has been developed. The analysis of the severity of the aggravation and the relative number of CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-, CD 19<sup>-</sup> and CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-lymphocytes in an individual patient with RHI according to the developed scale makes it possible to predict the presence or absence of a positive effect of immune correction with 79.9 % probability.

**Key words:** recurrent herpes infection, immunotherapy, efficacy of glucoseminylmuramildipeptidum treatment, prediction.

### **Введение**

Одной из клинических и социальных проблем рецидивирующей герпетической инфекции является низкая эффективностью существующих методов терапии [1]. Стандартная противовирусная терапия не решает проблемы рецидивирования, так как лекарственных средств, обеспечивающих полную элиминацию вируса герпеса из организма человека, пока не существует [2]. Учитывая важнейшую роль иммунной системы в контроле репликации и диссеминации вируса [1, 3], с целью предупреждения манифестирования герпетической инфекции широко используются иммуотропные препараты различного действия, в том числе средства микробного происхождения и их аналоги [1, 4]. Среди множества препаратов данной группы наибольший интерес вызывают иммунокорректоры на основе глюкозаминилмурамилдипептида — компонента клеточной стенки практически всех бактерий. Благодаря наличию высококонсервативных структур — патоген-распознающих молекулярных паттернов (образов), ГМДП через образ-распознающие рецепторы (в частности, NOD2) эффективно стимулирует защитные механизмы макроорганизма, в первую очередь, звенья врожденного

иммунитета, в максимальной степени имитируя естественный ход иммунного ответа [5, 6]. Накапливающиеся в настоящее время данные о механизмах действия этих препаратов требуют рассматривать их как перспективные средства для лечения и профилактики вирусных инфекций [7]. Подтверждением тому служит факт, что французский аналог мурамилдипептида — мурабутид уже зарекомендовал себя как стимулятор противовирусного иммунитета [8]. Однако даже при использовании современных иммунных препаратов в 15-50 % случаев добиться выраженного и стойкого эффекта не удается [9]. Одной из причин этого является эмпирическое назначение иммуотропных препаратов, без учета клинических и иммунологических особенностей пациента. Поэтому дальнейшая разработка тактики иммунопрофилактики рецидивов герпесвирусной инфекции не теряет своей актуальности.

### **Цель исследования**

Разработать подходы к прогнозированию эффективности иммунокоррекции глюкозаминилмурамилдипептидом у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией тяжелого течения.

### Материалы и методы

Обследовано 79 пациентов, из них 14 (18 %) мужчин и 65 (82 %) женщин в возрасте от 19 до 50 лет (средний возраст наблюдаемых составил  $33,9 \pm 8,8$  года) с длительностью заболевания от 1 года до 30 лет. Критерием тяжелого течения была частота обострений в год не менее 6 раз [10]. Из 79 пациентов 56 (71 %) страдали герпетической инфекцией внегенитальной локализации (лабиальный, назальный герпес, герпес кожи щек, подбородка, век), 16 (20 %) человек — герпесвирусной инфекцией аногенитальной области, 7 (9 %) обследуемых — сочетанием первых двух форм. Пациенты госпитализировались в отделение иммунопатологии и аллергологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» с целью иммунокоррекции, для исключения первичного иммунодефицита, возможных причин вторичной иммунологической недостаточности (онкопатологии, аутоиммунных заболеваний, ВИЧ), при необходимости — коррекции сопутствующей соматической патологии. Иммунотропная терапия проводилась глукозамирилмурамилдипептидом по 2,5 мг (таблетки по 10 мг, по 14 таблетки) сублингвально 3 раза в неделю в течение 3 недель (3 таблетки на курс) [11]. До начала лечения в период ремиссии, а также во все периоды динамического наблюдения (через 3, 6, 12 и 24 месяца после завершения иммунокорректирующей терапии) пациентам проведено стандартное клинико-лабораторное обследование, оценка иммунограммы методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител линии «iOTest» (Beckman Coulter, США), меченных FITC (флюоресцеина изотиоцианат). Контролем служили результаты обследования 40 здоровых лиц, сходных по гендерно-возрастным признакам. Для мониторинга и анализа клинико-иммунологических данных пациентов использовались специально разработанные анкеты [12]. Клиническую эффективность иммунотерапии оценивали по четырем общепринятым клиническим показателям: снижение частоты рецидивов в 1,5 и более раза, уменьшение продолжительности и выраженности обострений, удлинение межрецидивного периода в 2 и более раза [13]. Иммунокоррекция расценивалась как эффективная, если хотя бы один из четырех клинических показателей, характеризующих течение РГИ, был с положительной динамикой при отсутствии отрицательных изменений остальных клинических признаков. Иммунокоррекция считалась неэффективной, если ни один из оцениваемых параметров не изменялся.

В зависимости от эффективности терапии через 12 месяцев после окончания курса терапии ГМДП пациентов разделили на 2 группы: I груп-

па — положительный клинический эффект ( $n=63$ ) и II группа — отсутствие такового ( $n=16$ ).

Статистический анализ данных проводился с помощью программы «Statistica», 6.0 и SPSS-13.0. При оценке полученных данных использовались описательные и непараметрические методы вариационной статистики (критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона), критерий  $X^2$  и Фишера в таблицах сопряженности  $2 \times 2$ , пошаговый дискриминантный анализ, ROC-анализ, регрессия с оптимальным масштабированием (Regression with Optimal Scaling (CATREG)) с оценкой качества с помощью бинарной логистической регрессии. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Числовые значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 %; 75 %).

### Результаты и обсуждение

Сравнение пациентов с эффективной и неэффективной иммунокоррекцией по клиническим признакам позволило установить, что у лиц с эффективной иммунокоррекцией сыпь чаще была более обильной (60 % vs 19 %,  $p = 0,003$  с поправкой Фишера), сопровождалась парестезиями (51 % vs 19 %,  $p = 0,019$  с поправкой Фишера) и носила постоянно рецидивирующий характер (46 % vs 19 %,  $p = 0,041$  с поправкой Фишера).

По исходным показателям иммунограммы пациенты сравниваемых групп различались по содержанию НКТ-лимфоцитов ( $CD3^+CD16/CD56^+$ ). Так, у лиц с неэффективной иммунокоррекцией относительное количество НКТ-клеток составило 5,9 (3,9; 7,4) %, абсолютное —  $0,12 (0,09; 0,23) \times 10^9/л$ , что превышало число  $CD3^+CO16/CO56^+$ -лимфоцитов как у здоровых лиц (3,5 (2,5; 5,8) %,  $p = 0,019$ ,  $0,07 (0,05; 0,11) \times 10^9/л$ ,  $p = 0,003$ ), так и у пациентами с эффективной иммунокорректирующей терапией ( $0,09 (0,04; 0,12) \times 10^9/л$ ,  $p = 0,038$ ). Известно участие этих клеток в противовирусной защите, хотя их функция точно не определена. В экспериментальных и клинических работах было показано, что при дефиците НКТ-киллеров повышается восприимчивость организма к вирусу простого герпеса. НКТ-лимфоциты являются клетками первой линии реагирования иммунной системы при инфекционном процессе, способными в течение нескольких часов после активации синтезировать ТЫ- и ТЬ2-цитокины, оказывая важную иммуномодулирующую функцию в развитии последующего адаптивного иммунного ответа [14]. Возможно, выявленное нами у пациентов с неэффективным ответом на иммунокоррекцию повышение количества НКТ-лимфоцитов является компенсаторным в ответ на их функциональную неполноценность.

Кроме этого только у лиц с положительным клиническим показателем имму-

нограммы до назначения иммунокоррекции в сравнении со здоровыми донорами характеризовались сниженным относительным содержанием  $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов (21,7 (17,1; 24,5) против 23,6 (20,8; 26,8),  $p = 0,020$ ), повышенными значениями ИРИ (2,1 (1,7; 2,8) против 1,8 (1,4; 2,1),  $p = 0,004$ ), более низкой концентрацией IgG (11,82 (10,50; 12,46) г/л против 12,53 (11,27; 14,43) г/л,  $p = 0,025$ ). Повышенное содержание лимфоцитов,  $CD3^+$ -,  $CD3^+CD4^+$ -,  $CD3^+4^+25^+$ -,  $CD3^+HLA-DR^+$ -, высокие значения НСТ спонтанного были характерны для всех пациентов вне зависимости от эффективности терапии.

Частотный анализ позволил установить, что положительный эффект иммунокоррекции ГМДП значимо чаще наблюдался у пациентов с исходно повышенным количеством В-лимфоцитов в периферической крови (96 % vs 73 %, точный критерий Фишера  $p = 0,015$ ), с невысокой степенью повышения  $CD3^+4^+25^+$ -лимфоцитов (в 88 % vs 61 %, точный критерий Фишера  $p = 0,012$ ), а также у лиц с максимально высокими значениями спонтанного НСТ (84 % vs 39 %,  $p = 0,040$ ).

Таким образом, предварительный анализ показал, что эффект иммуноотерапии ГМДП зависит от исходных клинико-иммунологических параметров, что послужило основанием для поиска предикторов эффективности иммунокоррекции.

Мы провели пошаговый дискриминантный метод с включением основных клинико-иммунологических показателей до иммуноотерапии (таблица 1). В качестве зависимой переменной был определен эффект иммунокорригирующей терапии.

Мы провели пошаговый дискриминантный метод с включением основных клинико-иммунологических показателей до иммуноотерапии (таблица 1). В качестве зависимой переменной был определен эффект иммунокорригирующей терапии.

Таблица 1 — Итоги дискриминантного анализа клинико-иммунологических показателей пациентов с РГИ в зависимости от эффективности иммунокоррекции

Показатель, единицы измерения	Уилкса лямбда	Частная лямбда	F-исключения
Выраженность обострений (баллы)	0,926755	0,899199	8,183335
$CD3^+CD4^+$ , %	0,856310	0,973172	2,012428
$CD19^+$ , %	0,861604	0,967193	2,476172
$CD3^+4^+25^+$ , %	0,859257	0,969835	2,270529
НСТст	0,845043	0,986148	1,025398

*Примечание.* Всего шагов — 5, переменных в модели — 5, лямбда Уилкса = 0,83, прилб. F = 2,92 при  $p < 0,019$ .

В число потенциальных предикторов вошли: один клинический показатель (выраженность обострений как интегральный показатель, суммирующий 8 клинических признаков, характеризующих рецидив герпеса и оцененный в баллах [15]) и четыре показателя иммунограммы (относительное количество Т-хелперов, В-лимфоцитов, лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+4^+25^+$  и значения стимулированного НСТ-теста).

Для анализа чувствительности и специфичности отобранных показателей в программе SPSS 13.0 были построены ROC-кривые с оценкой площади под кривой (AUC — Area Under Curve). Это позволило определить круг предварительно отобранных независимых переменных (в конечную модель включались признаки с предсказательной ценностью со-

гласно шкале значений площади под ROC-кривой не ниже среднего,  $AUC > 0,6$ ) и перевести непрерывные количественные данные в дихотомические для удобства дальнейшей интерпретации и применения в ежедневной врачебной практике. Таким образом, из предварительно отобранных 5 клинико-лабораторных показателей в конечную модель вошли 4 признака: 1 клинический (выраженность обострений в баллах) и 3 лабораторных (относительное количество  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD4^+CD25^+$ - и  $CD19^+$ -лимфоцитов). Исходя из точки оптимального баланса специфичности и чувствительности количественных признаков были определены пороговые значения прогностически значимых признаков, результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Пороговые значения прогностически значимых показателей

Показатель, значение	Пороговое значение
Выраженность обострений (баллы)	14
$CD3^+CD4^+$ , %	44,9
$CD19^+$ , %	10,0
$CD3^+4^+25^+$ , %	6,95

При этом в случае значений выраженности обострений и относительного количества и

$CD19^+$ -клеток, равно или выше пороговых, а относительного числа  $CD3^+CD4^+$  и  $CD3^+4^+25^+$ -

ниже пороговых прогнозируется эффективная иммунокоррекция ГМДП, в противном случае предполагается отсутствие эффекта.

После получения значимых независимых дихотомических переменных была предпринята попытка изучения их совместного влияния на оценку развития положительного эффекта иммунокоррекции ГМДП. Наиболее адекватной для этой цели можно считать регрессионную модель с оптимальным шкалированием (Regression with Optimal Scaling (CATREG)) [15].

Результаты статистического анализа CATREG представлены в таблице 3.

Полученные коэффициенты важности были выбраны в качестве весовых значений для создания шкалы. Для каждого из 4-х включенных в регрессионную модель предикторов был подсчитан балл путем умножения абсолютного значения соответствующего коэффициента важности на 100 и округления до целых чисел с последующей суммацией баллов. Таким образом, была создана шкала, которая представлена в таблице 4.

Таблица 3 — Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов эффективной иммунокоррекции ГМДП

Предикторы	Стандартизованные коэффициенты		Коэффициент важности	Баллы
	бета	стандартная ошибка		
Выраженность обострений (баллы)	0,304	0,108	0,412	41
CD3 <sup>T</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	-0,183	0,115	0,228	23
CD19 <sup>+</sup> , %	0,239	0,114	0,180	18
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> 25 <sup>+</sup> , %	-0,212	0,123	0,180	18

Таблица 4 — Шкала значимости предикторов эффективности иммунокоррекции ГМДП

Показатель	Баллы	
Выраженность обострений (баллы)	> 14	41
	< 14	0
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	>44,9	0
	<44,9	23
CD19 <sup>+</sup> , %	>10,0	18
	< 10,0	0
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> 25 <sup>+</sup> , %	>6,95	0
	<6,95	18
Сумма баллов	0-100	

Исходя из точки оптимального баланса специфичности и чувствительности было определено пороговое значение суммарного балла, позволяющее разделить пациентов на две группы. Так, для суммарного балла оптимальная точка отсечения — 50 (чувствительность — 75 %, специфичность — 81 %, AUC = 0,808 при ДИ (0,695-0,921)).

Таким образом, при суммарном балле, равном или выше 50, прогнозируется эффективность иммунокоррекции ГМДП, при сумме баллов меньше 50 — отсутствие эффекта.

Для оценки степени влияния суммарного балла (независимая переменная) на развитие

клинического эффекта (зависимая переменная) иммунокоррекции пациентов с РГИ глюкозаминилмурамилдипептидом был проведен анализ с помощью бинарной логистической регрессии с построением уравнения, которое применительно к нашей модели имело следующий вид:

$$P = 1 / (1 + \exp^{(-0,857+0,063 * \text{сумму баллов})})$$

Путем сравнения прогнозируемых значений зависимой переменной (эффекта иммунокоррекции), рассчитанных по уравнению регрессии, с фактическими наблюдениями проведен анализ адекватности полученной регрессионной модели (таблица 5).

Таблица 5 — Результаты адекватности классификации с помощью регрессионной модели

Наблюдаемые результаты	Предсказанные результаты		% верных предсказаний	Общий % верных предсказаний
	эффекта ИКТ нет	эффект ИКТ есть		
Эффекта ИКТ нет	0	16	0,0	79,7
Эффект ИКТ есть	0	63	100,0	

Полученная величина верных классификаций (79,7 %) является высоким показателем, что говорит о хорошей прогностической способности данной регрессионной модели.

При проведении кросс-проверки адекватности модели на обследуемой выборке была подсчитана фактическая частота случаев наличия эффективной иммунокоррекции у пациентов с РГИ в группе высокого расчетного прогноза по вышепредставленной шкале (суммарный балл > 50). Так, в наблюдаемой нами группе из 79 пациентов среди 40 человек с прогнозируемым положительным эффектом иммунокоррекции ГМДП (суммарный балл > 50) фактически эффективность терапии наблюдался у 38 (95 %), а среди 39 пациентов с прогнозируемым отсутствием эффекта (суммарный балл < 50) фактическая эффективность иммунокоррекции наблюдался только в 64 % случаев (25 человек) ( $p = 0,001$  с поправкой Фишера). Таким образом, фактическое наличие положительного эффекта иммунокоррекции ГМДП у пациентов с суммой баллов > 50 определялось в 95 % случаев, что свидетельствует о хорошей прогностической способности разработанной шкалы в прогнозировании позитивного эффекта иммунокорректирующей терапии ГМДП.

#### Выводы

1. Определены наиболее значимые для прогнозирования эффективности иммунокоррекции глюкозаминилмурамилдипептидом клинико-иммунологические показатели (выраженность обострений в баллах, относительное количество  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD4^+CD25^+$ - и  $CD19^+$ -лимфоцитов), на основании которых разработана шкала значимости предикторов эффективности иммунокоррекции.

2. При суммарном балле отобранных клинико-лабораторных показателей, равном или выше 50, прогнозируется эффективность иммунокоррекции ГМДП, при сумме баллов меньше 50 — отсутствие эффекта. Разработанная шкала позволяет с вероятностью, равной 79,7 %, прогнозировать наличие или отсутствие позитивного эффекта иммунокоррекции, что дает возможность обоснованного использования неспецифической иммунокоррекции ГМДП у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией тяжелого течения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Халдин, А. А. Простой герпес: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. А. Халдин, Д. В. Игнатьев, А. Н. Васильев // *Consilium Medicum. Приложение «Дерматология»*. — 2009. — №1. — С. 35-39.
2. Абрамова, Т. В. Новые возможности терапии генитального герпеса / Т. В. Абрамова, И. Б. Мерцалова // *TERRA MEDICA*. — 2012. — № 1. — С. 27-33.
3. Aurelian, L. Herpes Simplex Virus Type 2 Vaccines: New Ground for Optimism? / L. Aurelian // *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. — 2004. — Vol. 11. — P. 437-445.
4. Патогенетические аспекты лечения и профилактики хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекции / А. А. Коростелев [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. — 2007. — № 4. — С. 36-40.
5. Козлов, И. Г. Иммуноterapia: вчера, сегодня, завтра / И. Г. Козлов, М. А. Тимаков // *Педиатрия*. — 2009. — Т. 87, № 4. — С. 140-149.
6. Gill, N. The role of tolllike receptor ligands/agonists in protection against genital HSV-2 infection / N. Gill, E. J. Davies, A. A. Ashkar // *Am J Reprod Immunol*. — 2008. — № 59. — P. 35-43.
7. Половинкина, В. С. Иммуноадаптивные свойства мурамиддипептида / В. С. Половинкина, Е. Ю. Марков // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2012. — № 1. — С. 149-153.
8. Prophylactic and therapeutic effects of Murabutide in OF1 mice, infected with influenza A/H3N2 (A/Texas/1/77) virus / J. J. Chomel [et al.] // *J Biol Response Mod*. — 1988. — № 7. — P. 581-586.
9. Шабалин, А. Р. Влияние комплексной терапии на показатели иммунного статуса и клинику урогенитального герпеса / А. Р. Шабалин, Е. А. Шатохина, А. И. Конопя // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2004. — № 2. — С. 48-50.
10. Дидковский, Н. А. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых / Н. А. Дидковский, И. К. Малащенко, Ж. Ш. Сарсания // *Лечащий врач*. — 2006. — № 9. — С. 5-14.
11. Романива, О. А. Клинико-иммунологическая эффективность применения ликопада по пролонгированной схеме у пациентов с герпес-вирусной инфекцией / О. А. Романива, И. А. Новикова // *Рецепт*. — 2013. — № 5(19). — С. 54-62.
12. Романива, О. А. Мониторинг клинической эффективности иммунокорректирующей терапии у больных рецидивирующей герпетической инфекцией / О. А. Романива, И. А. Новикова // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2011 — № 3(29). — С. 82-86.
13. Вдовиченко, Ю. 77. Противовирусный препарат нового поколения Аллокин-альфа в терапии герпетической инфекции / Ю. П. Вдовиченко, Е. Н. Гончук, Е. С. Кошлакова // *Здоровье женщины*. — 2010. — № 5 (51). — С. 200-208.
14. NKT cell-plasmacytoid dendritic cell cooperation via OX40 controls viral infection in a tissue-specific manner / J. Diana [et al.] // *Immunity*. — 2009. — Vol. 30, № 2. — P. 289-299.
15. Шперлинг, Н. В. Клинико-иммунологические особенности и рациональная терапия рецидивирующего генитального герпеса / Н. В. Шперлинг // *Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес»*. — 2008. — №2. — С. 23-26.
16. Herrington, R. Research and Statistical Support (RSS) [Electronic resource] / R. Herrington, J. Starkweather. — University of North Texas, 2015. — Mode of access: <http://www.unt.edu/rss/FAQ.htm>. — Date of access: 18.10.2015.

Поступила 03.11.2015