

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ «АЛЛОКИНОМ-АЛЬФА» НА ТЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

Ф.И. Ершов¹, А.А. Кубанова², Б.В. Пинегин³, А.Е. Шульженко³,
Г.П. Беккер⁴, С.И. Черныш⁵, Л.В. Бугаев⁶

¹ НИИЭМ им Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва;

² ЦНИКВИ МЗ РФ, Москва;

³ Институт иммунологии МЗ РФ, Москва;

⁴ ОАО «Аллоферон», Москва;

⁵ Санкт-Петербургский университет;

⁶ НИИВС им. И.М. Мечникова РАМН, Москва

Аллокин-альфа – новый отечественный препарат, представляет собой синтетический линейный олигополипептид. Он относится к индукторам синтеза интерферона, активирует систему естественных киллеров и обладает выраженной противовирусной активностью.

Настоящее исследование посвящено изучению влияния лечения аллокином-альфа на течение рецидивов генитального герпеса и таких показателей иммунного статуса, как функциональная активность естественных клеток-киллеров (ЕКК), уровень циркулирующего и спонтанно вырабатываемого интерферона (ИФН), ИФН-ингибирующей активности сыворотки крови больных генитальным герпесом.

При лечении больных с рецидивирующим генитальным герпесом аллокин-альфа продемонстрировал высокую клиническую эффективность, сопоставимую с эффективностью терапии, включающей ежедневный прием ацикловира по оптимальной схеме. Аллокин-альфа был удобен в применении и хорошо переносился больными.

Материалы и методы

В открытое, рандомизированное, контролируемое исследование было включено 120 больных (мужчин и женщин) в возрасте от 18 до 65 лет с клинической картиной рекуррентного герпеса в периоде продромов или обострения, не более чем через 48 ч от момента появления высыпаний. Средняя продолжительность заболевания была 4–5 лет, количество рецидивов в год – 10.

Больные кроме обычной базовой терапии получили курс лечения аллокином-альфа в виде 3 подкожных инъекций с интервалом в 1 день: 20 больных – в дозе 10 мг, 20 больных – в дозе 1 мг, 20 больных – в дозе 0,1 мг. 20 больных получили 2 инъекции аллокина-альфа в дозе 10 мг с интервалом в 3 дня, 20 больных – 1 инъекцию аллокина-альфа в дозе 10 мг. В контрольную группу было включено 20 больных, часть из них (Контроль 1) получила базовую терапию (включающую ежедневный прием 1 г ацикловира) в течение недели, другая часть больных (Контроль 2), ранее не леченных ацикловиrom, получали 1 г ацикловира ежедневно в течение 30 дней.

Перед госпитализацией (0-й день) и после окончания лечения (8-й день), больные проходили клиническое обследование, включающее медицинское освидетельствование с описанием дерматологического статуса, клинический анализ мочи и крови, биохимию крови, определялись показатели иммунограммы [1], интерферонового статуса и цитокинового профиля [2]. После выписки из стационара больные находились под амбулаторным наблюдением в течение 3 мес.

Результаты лечения оценивали по изменению длительности и тяжести рецидива генитального герпеса, показателей иммунного и интерферонового статуса. Длительности рецидива (в днях) соответствовало время достижения полной реэпителизации. Для оценки тяжести рецидива использовали балльную шкалу, разработанную в ЦНИКВИ МЗРФ [3].

Отдаленные результаты лечения (3 мес амбулаторного наблюдения) оценивали по изменению количества и тяжести рецидивов, длительности ремиссий.

Оценку итоговой эффективности проводили по следующим критериям: «хороший эффект» – значительное улучшение клинических симптомов заболевания; «удовлетворительный эффект» – некоторое улучшение клинических симптомов заболевания; «отсутствие эффекта» – отсутствие динамики клинических симптомов заболевания; «негативный эффект» – отрицательная динамика клинических симптомов заболевания.

На 0-й день и 8-й день исследования у больных определяли показатели иммунного статуса, интерферонового статуса и цитокинового профиля

Результаты

Безопасность и переносимость аллокина-альфа

Подкожное введение всех доз (10,0; 1,0; 0,1 мг) аллокина-альфа хорошо переносилось, не вызывало аллергических реакций, не оказывало гепато-нефротоксического действия и токсического действия на кроветворные органы, не оказывало отрицательного влияния на показатели иммунного и интерферонового статуса. Из 100 пациентов, получивших аллокин-альфа, у 2 пациентов отмечена умеренная слабость (в течение нескольких часов) после 1 и 2-й инъекций, у 3 пациентов на 4–5-й день заболевания возникли новые высыпания.

Иммунный статус

При изучении иммунной системы больных генитальным герпесом до и после лечения было установлено, что из всех определяемых показателей (субпопуляции лимфоцитов, классы иммуноглобулинов, пролиферативная активность Т-лимфоцитов, активность ЕКК) изменения происходили только в функциональной активности естественных киллеров. Трехкратное введение аллокина-альфа во всех дозах (0,1; 1 и 10 мг) вызывало статистически достоверное повышение функциональной активности ЕКК на 37, 24 и 58% соответственно (табл. 1). При суммировании показателей всех групп установлено, что под влиянием аллокина-альфа у больных происходило достоверное повышение функциональной активности естественных киллеров, примерно на 38%. При двукратном введении аллокина-альфа в дозе 10 мг функциональная активность ЕКК увеличивалась на 32%. Признаков негативного влияния аллокина-альфа на показатели иммунного статуса отмечено не было. У больных, получивших традиционное противовирусное и симптоматическое лечение без аллокина-альфа, функциональная активность естественных киллеров снижалась.

Таблица 1. Активность ЕКК больных с генитальным герпесом при лечении аллокином-альфа (активность ЕКК в цитотоксическом тесте, %)

Схема терапии	До лечения	После лечения
Аллокин-альфа (0,1 мг 3 раза)	38±7,7	52±9,6*
Аллокин-альфа (1,0 мг 3 раза)	37±5,9	46±8,5**
Аллокин-альфа (10 мг 3 раза)	36±4,2	57±7,1***
Все, получившие аллокин-альфа	37±3,8	51±4,7***
Контроль 1–2	38±9,3	36±8,4

* $p \leq 0,05$, * $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

Анализ полученных данных показывает, что аллокин-альфа является селективным специфическим стимулятором функциональной активности естественных киллеров, что, вероятно, связано с непосредственным усилением цитотоксической активности этих клеток, а не с увеличением их количества, так как уровень CD3⁺/CD16CD56⁺ клеток при применении аллокина-альфа практически не менялся.

Интерфероновый статус

На 8-й день после курса лечения аллокином-альфа, у больных генитальным герпесом происходила нормализация титров циркулирующего в сыворотке крови и спонтанно вырабатываемого ИФН, а также ИФН-ингибирующей активности сыворотки крови, повышалась чувствительность к препаратам ИФН- γ , ИФН- α и индукторам ИФН, способность к продукции ИФН- γ . При этом проведенное лечение практически не оказывало влияния на способность к продукции ИФН- α .

У больных с негативным клиническим эффектом или его отсутствием наблюдалось характерное изменение следующих параметров: повышение циркулирующего и спонтанно вырабатываемого ИФН, снижение способности к продукции ИФН- α , ИФН- γ и снижение чувствительности к препаратам ИФН- α , ИФН- γ и индукторам ИФН. Наоборот, нормализация большинства параметров ИФН-статуса соответствовала хорошему или удовлетворительному клиническому эффекту.

В целом, у большинства больных, терапия аллокином-альфа способствовала нормализации титров циркулирующего и спонтанно вырабатываемого ИФН, ИФН-ингибирующей активности сыворотки крови, повышению чувствительности к препаратам ИФН- γ , ИФН- α и индукторам ИФН, способность к продукции ИФН- γ .

Цитокиновый профиль

После курса лечения аллокином-альфа у больных генитальным герпесом наблюдалась нормализация или тенденция к снижению содержания ИФН- γ , ИЛ-1 β и ИЛ-4 в сыворотке крови и угнетение способности мононуклеаров периферической крови к выработке ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β и ИЛ-4. Эти изменения наблюдались у большинства больных генитальным герпесом с положительным клиническим эффектом после лечения аллокином-альфа. Напротив, отсутствие клинического эффекта в процессе лечения наблюдалось у пациентов при увеличении уровня ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β в сыворотке крови.

Экспрессия цитокиновых генов

После лечения аллокином-альфа практически у всех обследованных пациентов сохранилась активность мРНК ИФН- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-18, сохранилось небольшое число пациентов (12%) с активной мРНК ИФН- γ , ИЛ-8, увеличилось число больных с активностью мРНК ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, уменьшилось число пациентов с выявленной мРНК ИЛ-4.

Полученные данные свидетельствуют о том, что терапия аллокином-альфа способствует восстановлению функций Th1-клеток иммунной системы при изначально сниженной их активности у больных генитальным герпесом.

Клиническая эффективность аллокина-альфа

Ближайшие результаты лечения оценивали по изменению длительности рецидивов у больных с хроническим генитальным герпесом (табл. 2).

При лечении аллокином-альфа во всех исследуемых группах больных (получивших трехкратно дозы 10,0 г; 1,0 и 0,1 мг) отмечено статистически достоверное сокращение продолжительности и текущего рецидива, и следующего рецидивов. Необходимо отметить, что во всех исследуемых группах продолжительность первого рецидива после лечения аллокином-альфа сокращалась значительно, чем продолжительность леченного рецидива.

Таблица 2. Влияние терапии аллокином-альфа на продолжительность рецидивов генитального герпеса (в днях)

Схема терапии	Предшествующий рецидив	Рецидив при лечении	Первый рецидив после лечения
Аллокин-альфа (0,1 мг 3 раза)	7,2 \pm 1,66	4,9 \pm 0,58***	3,6 \pm 0,58**
Аллокин-альфа (1,0 мг 3 раза)	7,5 \pm 1,08	4,9 \pm 0,70***	3,3 \pm 0,85***
Аллокин-альфа (10 мг 3 раза)	8,2 \pm 1,52	4,5 \pm 0,59***	3,4 \pm 0,97***
Все, получившие аллокин-альфа	7,6 \pm 0,82	4,7 \pm 0,36***	3,4 \pm 0,46***
Контроль 1	6,0 \pm 0,59	6,3 \pm 0,81	6,0 \pm 0,94
Контроль 2	7,4 \pm 0,84	5,3 \pm 0,82**	3,4 \pm 2,60

** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

У пациентов контрольной группы базовая терапия в течение 30 дней вызывала снижение продолжительности и леченного рецидива, и следующего рецидива, в то время как базовая терапия в течение недели не влияла на длительность рецидивов.

Сокращение продолжительности рецидива генитального герпеса у пациентов, получивших аллокин-альфа, сопровождалось также снижением тяжести симптомов интоксикации и уменьшением выраженности местных проявлений. Тяжесть следующего рецидива снижалась статистически значимо (табл. 3). Ослабление тяжести симптомов заболевания отмечено во всех группах больных, получивших аллокин-альфа, однако эффективность минимальной дозы оказалась несколько ниже.

У пациентов контрольной группы базовая терапия в течение 30 дней также вызывала недостоверное снижение тяжести следующего рецидива, а базовая терапия в течение недели оказывала слабое влияние на этот показатель.

Таблица 3. Тяжесть течения генитального герпеса (в баллах) у пациентов до и после лечения

Схема терапии	Предшествующий рецидив	Первый рецидив после лечения	Снижение тяжести рецидива на
Аллокин-альфа (0,1 мг 3 раза)	10,1±1,51	7,1±1,88***	29,7%
Аллокин-альфа (1,0 мг 3 раза)	10,1±1,40	5,4±1,51***	46,5%
Аллокин-альфа (10 мг 3 раза)	9,7±1,45	5,5±1,86***	43,3%
Все, получившие аллокин-альфа	9,9±0,83	6,0±1,02***	39,4%
Контроль 1	10,4±1,12	9,9±1,39	4,8%
Контроль 2	6,7±1,46	3,7±2,73	44,8%

*** $p \leq 0,001$.

Амбулаторное наблюдение в течение 3 мес за больными с рецидивом генитального герпеса, получившими аллокин-альфа трехкратно, выявило статистически значимое увеличение продолжительности последующей ремиссии и, соответственно, уменьшение частоты следующих рецидивов генитального герпеса (табл. 4). При этом максимальный эффект наблюдался у пациентов, получивших аллокин-альфа в дозе 10 мг.

Таблица 4. Влияние терапии аллокином-альфа на частоту рецидивов генитального герпеса

Схема терапии	Количество рецидивов до лечения (в течение 3 мес)	Количество рецидивов в течение 3 мес после лечения
Аллокин-альфа (0,1 мг 3 раза)	3,0±0,48	1,9±0,62*
Аллокин-альфа (1,0 мг 3 раза)	3,0±0,70	1,7±0,70**
Аллокин-альфа (10 мг 3 раза)	2,9±0,26	1,3±0,40***
Все, получившие аллокин-альфа	2,9±0,29	1,6±0,34***
Контроль 1	2,4±0,28	2,2±0,36
Контроль 2	3,0±0,43	0,7±0,56**

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

У пациентов контрольной группы базовая терапия в течение 30 дней также увеличивала продолжительность последующей ремиссии и статистически значимо уменьшала частоту рецидивов генитального герпеса, а базовая терапия в течение недели не влияла на продолжительность последующих ремиссий.

Итоговые результаты лечения аллокином-альфа пациентов с рецидивом генитального герпеса представлены в таблице 5.

Эффективность курса из трех инъекций аллокина-альфа была сопоставима с эффективностью терапии, включающей ежедневный прием ацикловира по оптимальной схеме в течение 30 дней.

У 44 больных (73,3%), получивших аллокин-альфа, результат оценен как «хороший» (снизилась частота и длительность рецидивов, уменьшилась их тяжесть и увеличил-

Таблица 5. Результативность лечения в основных и контрольных группах

Схема терапии	Количество пациентов с эффектом лечения			
	хороший	удовлетворительный	отсутствие	негативный
Аллокин-альфа (0,1 мг 3 раза)	13	4	2	1
Аллокин-альфа (1,0 мг 3 раза)	14	3	1	2
Аллокин-альфа (10 мг 3 раза)	17	1	1	1
Все, получившие аллокин-альфа	44	8	4	4
Контроль 1	0	0	13	0
Контроль 2	4	3	0	0

ся период ремиссии), у 8 больных (13,3%) – как «удовлетворительный» (длительность и тяжесть рецидивов практически не изменилась, но увеличился период ремиссии), у 4 больных (6,7%) – «отсутствие результата» и у 4 пациентов (6,7%) результат оценен как «негативный». В последнюю категорию отнесены больные, у которых отмечено увеличение частоты рецидивов и одновременно снижение тяжести их течения.

При базовой терапии (30–45 дней) у 4 больных (57,1%) наблюдался хороший эффект, у 3 больных (42,9%) – удовлетворительный.

При базовой терапии (7 дней) у 13 больных (100%) отмечено «отсутствие эффекта».

При разработке рациональной схемы применения аллокина-альфа у больных с хроническим генитальным герпесом была также изучена эффективность терапии аллокином-альфа при введении его 20 пациентам двукратно и 20 пациентам – однократно (табл. 6). Использована оптимальная доза – 10 мг. Для сравнения были взяты показатели группы из 20 больных, получивших 10,0 мг аллокина-альфа трехкратно и группы из 13 пациентов (Контроль), получивших базовую терапию (включающую ежедневный прием ацикловира) в течение недели.

При введении аллокина-альфа во всех исследуемых группах больных отмечено сокращение продолжительности и леченного, и следующего рецидива. Причем, любое количество введений 10,0 мг аллокина-альфа (трехкратное, двукратное и однократное) приводило к заметному уменьшению продолжительности рецидивов, в особенности первого эпизода после лечения. Наиболее эффективно было двух- и трехкратное введение препарата.

Таблица 6. Влияние схемы лечения аллокином-альфа на продолжительность рецидива генитального герпеса (в днях).

Схема терапии	Предшествующий рецидив	Рецидив при лечении	Первый рецидив после лечения
Аллокина-альфа (10 мг 3 раза)	8,2±1,52	4,5±0,59**	3,4±0,97**
Аллокина-альфа (10 мг 2 раза)	7,6±1,31	4,7±0,49**	3,4±0,82**
Аллокина-альфа (10 мг 1 раз)	7,2±1,12	5,0±0,40*	3,9±0,63**
Контроль	6,0±0,59	6,3±0,81	6,0±0,94

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ – по сравнению с контролем.

У пациентов контрольной группы базовая терапия ацикловиром в течение недели не влияла на длительность рецидивов.

Введение аллокина-альфа во всех вариантах приводило к ослаблению тяжести следующего рецидива генитального герпеса (табл. 7). У пациентов, получивших аллокин-альфа трехкратно и двукратно, тяжесть рецидива уменьшилась практически одинаково, эффект однократного введения был не столь значителен.

У пациентов контрольной группы базовая терапия оказывала слабое влияние на этот показатель.

При амбулаторном наблюдении в течение 3 мес за больными рецидивирующим генитальным герпесом, получившими 10,0 мг аллокина-альфа трехкратно, двукратно и однократно, выявлено уменьшение частоты последующих рецидивов (табл. 8). Максимальный эффект наблюдался у пациентов, получивших аллокин-альфа трехкратно и двукратно.

У пациентов контрольной группы базовая терапия в течение недели не увеличивала продолжительность последующей ремиссии и не уменьшала частоту рецидивов генитального герпеса.

Итоговые результаты лечения аллокином-альфа пациентов с рецидивом генитального герпеса представлены в таблице 9.

Как видно из таблицы 9, клиническая эффективность курса из одной, двух или трех инъекций аллокина-альфа была хорошо выражена при всех испытанных схемах введения и прямо пропорциональна количеству инъекций. Ежедневный прием ацикловира в течение 7 дней в условиях данного исследования не оказывал существенного терапевтического действия.

Таблица 7. Влияние схемы введения Аллокина-альфа на тяжесть течения заболевания (в баллах)

Схема терапии	Предшествующий рецидив	Первый рецидив после лечения	Снижение тяжести рецидива
10 мг Аллокина-альфа 3 раза	9,7±1,45	5,5±1,86**	43,3%
10 мг Аллокина-альфа 2 раза	8,9±1,53	4,9±1,67***	44,9%
10 мг Аллокина-альфа 1 раз	8,3±0,91	6,0±1,24***	27,7%
Все, получившие Аллокин-альфа	9,0±0,41	5.5±0,32***	38,9%
Контроль	10,4±1,12	9,9±1,39	4,8%

** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

Таблица 8. Влияние схемы введения Аллокина-альфа на частоту рецидивов генитального герпеса

Схема терапии	Количество рецидивов до лечения (в течение 3 месяцев)	Количество рецидивов в течение 3 месяце после лечения
10 мг Аллокина-альфа 3 раза	2,9±0,26	1,3±0,40***
10 мг Аллокина-альфа 2 раза	3,1±0,48	1,3±0,40**
10 мг Аллокина-альфа 1 раз	2,8±0,34	1,5±0,27**
Контроль	2,4±0,28	2,2±0,36

** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

Таблица 9. Влияние схемы введения Аллокина-альфа на эффективность лечения больных рецидивирующим генитальным герпесом

Схема терапии	Количество пациентов с эффектом лечения			
	хороший	удовлетворительный	отсутствие	негативный
10 мг Аллокина-альфа 3 раза	17	1	1	1
10 мг Аллокина-альфа 2 раза	14	5	1	0
10 мг Аллокина-альфа 1 раз	10	8	2	0
Контроль	0	0	13	0

Мишенью аллокина-альфа в организме служат две основные системы антивирусной защиты, играющие основную роль в сдерживании вирусной агрессии - система интерферона и цитотоксические лимфоциты. Результаты настоящего исследования показывают, что терапия аллокином-альфа обеспечивает восстановление и поддержание на стабильно высоком уровне функциональной активности этих систем у больных генитальным герпесом. Этим обстоятельством можно объяснить длительное терапевтическое действие аллокина-альфа - более месяца после краткосрочного курса лечения, включая однократную инъекцию препарата.

Терапевтическое действие аллокина-альфа при лечении рецидивирующего генитального герпеса реализуется в широком диапазоне дозировок - от 0,1 до 10 мг на инъекцию. В максимальной дозировке он может применяться курсами от 1 до 3 инъекций. В более низких дозах для получения устойчивого эффекта, по-видимому, требуется не менее трех инъекций. Широта диапазона терапевтически эффективных доз аллокина-альфа позволяет корректировать индивидуальный план лечения пациента с учетом тяжести заболевания, особенностей иммунного статуса, оптимизации затрат. При этом следует иметь в виду, что увеличение лекарственной нагрузки в 10 или даже 100 раз может в среднем обеспечить повышение суммарного индекса терапевтической эффективности на 20–50%. В настоящее время в качестве стандартной схемы лечения может быть рекомендована доза 1 мг при трехкратном введении с интервалом в 1 сутки. С учетом индивидуальных особенностей пациента доза может быть скорректирована как в сторону понижения до 0,1 мг, так и повышения до 10 мг.

Сравнительные исследования эффективности лечения аллокином-альфа и базовой терапии ацикловиром курсами в течение 7 и 30 дней однозначно свидетельствуют в пользу аллокина-альфа. Для контингента больных, участвовавших в испытании, 7-дневный курс ацикловира оказался малоэффективным, вероятно, в связи с развитием устойчивости вируса в ходе предшествующих курсов лечения этим препаратом. В тех же условиях аллокин-альфа обеспечивал выраженный терапевтический эффект у 85–90 % больных в зависимости от использованной дозы. Эффективность 30-дневного курса ацикловира оказалась сравнимой с таковой аллокина-альфа. Однако длительное применение ацикловира, сравнимое со средней продолжительностью ремиссии, наряду с побочными эффектами и экономическими потерями, неизбежно связано с риском развития устойчивости инфекционного агента к лекарству. В то же время аллокин-альфа и ацикловир не следует рассматривать в качестве альтернативных средств лечения генитального герпеса. Поскольку механизм их действия совершенно различен, можно рассчитывать на аддитивное или

даже синергическое действие этих препаратов у большинства пациентов. По этой причине комбинированное лечение аллокином-альфа и препаратами типа ацикловира представляется оптимальным методом контроля генитального герпеса.

Аллокин-альфа относится к практически нетоксичным соединениям как в плане общей токсичности, так и влияния на отдельные системы органов. Результаты клинических исследований показали, что подкожные инъекции аллокина-альфа во всех исследованных дозах хорошо переносятся больными, не вызывают аллергических реакций, не оказывают гепато-нефротоксического действия и токсического действия на кроветворные органы, не оказывают отрицательного влияния на показатели иммунного и интерферонового статуса. У 3 из 100 больных, получавших аллокин-альфа, наблюдались дополнительные высыпания на 4–5 день заболевания, в дальнейшем их состояние нормализовалось. Для этой категории пациентов с нестандартной реактивностью сочетание аллокина-альфа и ацикловира может быть особенно целесообразно.

Выводы

1. Подкожное введение всех доз (10,0; 1,0 и 0,1 мг) аллокина-альфа хорошо переносится, не вызывает аллергических реакций, не оказывает гепато-нефротоксического действия и токсического действия на кроветворные органы, не оказывает отрицательного влияния на показатели иммунного и интерферонового статуса.

2. Терапия аллокином-альфа вызывает статистически достоверное повышение функциональной активности естественных киллеров и улучшает показатели интерферонового статуса.

3. При лечении больных с рецидивирующим генитальным герпесом эффективны все исследованные дозы аллокина-альфа – 10,0 мг, 1,0 и 0,1 мг.

4. Трехкратное введение аллокина-альфа приводит к статистически значимому снижению продолжительности и тяжести рецидивов генитального герпеса и уменьшению частоты последующих рецидивов. Клиническая эффективность аллокина-альфа сопоставима с эффективностью терапии, включающей ежедневный прием ацикловира по оптимальной схеме в течение 30 дней. Аллокин-альфа в дозе 10 мг демонстрирует также клиническую эффективность при двукратном и однократном введении.

5. Препарат аллокин-альфа может быть рекомендован для широко практического применения как препарат выбора в комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М., Гущин И.С., Пинегин Б.В., Зебрев А.И. Методические указания по изучению иммуностимулирующей активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (отв. ред. Фесенко В.П.), М., 2000, с. 257-263.

2. Ершов Ф.И., Парфенов В.В. Методические указания по изучению специфической активности

интерферонов и индукторов интерферона, Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (отв. ред. Фесенко В.П.), М., 2000, с. 281-286.

3. Борисенко Л.К. Сравнительная и терапевтическая и профилактическая эффективность алпизарина и ацикловира у больных рецидивирующим генитальным герпесом. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М., 1998.