

МНОГОЛЕТНИЕ ТЕНДЕНЦИИ В РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА В ПОПУЛЯЦИИ СИБИРИ

А.А. ХРЯНИН, О.В. РЕШЕТНИКОВ, М.П. КАНДРУШИНА

Long-term trends in the prevalence rate of the herpes simplex virus in the Siberian population

A.A. KHRYANIN, O.V. RESHETNIKOV, M.P. KANDRUSHINA

Об авторах:

А.А. Хрянин — проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета Росздрава; вице-президент Региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», г. Новосибирск, д.м.н.

О.В. Решетников — ведущий научный сотрудник НИИ терапии СО РАМН, д.м.н.

М.П. Кандрушина — ведущий научный сотрудник лаборатории герпесвирусных инфекций ЗАО «Вектор-Бест»

Приведены результаты исследования, проведенного в 1994—2005 гг. У 1014 лиц в возрасте 14—64 лет, случайно выбранных из населения Новосибирска и сельских регионов Тывы и Горного Алтая, по определению методом ИФА антител класса IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2. Распространенность антител к ВПГ-1 не различалась между обследованными популяциями и составила 99,4%. Общая распространенность антител к ВПГ-2 была выше у женщин по сравнению с мужчинами и не различалась между регионами. Частота выявления ВПГ-2 увеличивалась пропорционально возрасту с 1,0% у подростков 14—17 лет до 19,4—37,5% у лиц 55—64 лет. Распространенность ВПГ-2 в Сибири оказалась сходной с таковой в США и Скандинавских странах. Половозрастные особенности лиц, инфицированных ВПГ-2, в России не отличались от данных других популяционных исследований, проведенных в мире.

Ключевые слова: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, распространенность, популяция, Сибирь, серология, иммуноферментный анализ, аналоги нуклеозидов.

The article describes the results of a study conducted in 1994—2005 by the immune-enzyme assay method. The study involved 1,014 subjects aged 14—64 and randomly selected from the population of Novosibirsk and rural regions of Tyva and Mountain Altai based on determination of G-class antibodies to HSV-1 and HSV-2 by the IEA method. The prevalence rate for anti-HSV-1 antibodies did not differ in the study populations and was 99.4%. The general prevalence rate of anti-HSV-2 antibodies was higher in women vs. men and did not differ in different regions. The frequency of cases when HSV-2 was diagnosed was growing in proportion to the age from 1.0% in teenagers aged 14—17 up to 19.4—37.5% in subjects aged 55—64. The prevalence of HSV-2 in Siberia was found to be similar to that in the United States and Scandinavian countries. The sexual profile of subjects infected with HSV-2 in Russia did not differ from that in other population-based studies conducted in the world.

Key words: herpes simplex viruses type 1 and type 2, prevalence rate, population, Siberia, serology, immune-enzyme assay, nucleoside analogues.

Вирусы семейства *Herpesviridae* относятся к ДНК-содержащим вирусам, пожизненно персистирующим в организме хозяина. Эти патогенные микроорганизмы широко распространены в популяции и вызывают разнообразные заболевания кожи, слизистых, глаз, центральной нервной системы и внутренних органов [1—3]. В настоящее время известно 8 типов герпесвирусов, из которых особый интерес представляют вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), поскольку они являются причиной возникновения орофациальных и генитальных герпетических поражений [4].

ВПГ-1 обычно вызывает лабиальный герпес, а ВПГ-2 — генитальный; передача ВПГ-2, как прави-

ло, происходит половым путем. ВПГ может передаваться от матери ребенку во время родов, при этом неонатальная инфекция является крайне серьезным осложнением: так, без лечения 80% новорожденных с диссеминированным герпесом погибают, а выжившие страдают выраженными мозговыми нарушениями [5].

Инфекционным агентом при генитальном герпесе в 70—80% случаев является ВПГ-2, в 20—30% случаев — ВПГ-1. Однако в последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты случаев обнаружения ВПГ-1 в мочеполовом тракте [6]. Это связывают не только с распространением оргенитальных контактов, но и с появлением более достоверных методов определения герпетической инфекции.

ВПГ-1 и ВПГ-2 имеют чрезвычайно высокую степень гомологии геномов, а следовательно, и ко-

дируемых ими соответствующих белков-антигенов. Поэтому большая часть антител у инфицированных ВПГ лиц перекрестно реагирует как с 1-м, так и со 2-м типом ВПГ. Инфицирование ВПГ-1 не препятствует заражению человека ВПГ-2. Инфицирование ВПГ-2, как правило, приводит к более серьезным последствиям, чем инфицирование ВПГ-1 [7].

В многочисленных популяционных исследованиях показано, что уровень заболеваемости генитальным герпесом увеличивается с возрастом: единичные случаи выявляются в группе больных в возрасте 0—14 лет; самая высокая заболеваемость регистрируется в возрастной группе 20—29 лет; второй пик заболеваемости приходится на 35—40 лет. Основными факторами риска развития генитального герпеса являются большое количество половых партнеров на протяжении жизни, раннее начало половой жизни, гомосексуализм у мужчин, принадлежность к черной расе, женский пол и наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [2, 7, 8].

Эпидемиологические исследования указывают на значительное различие между распространенностью серопозитивности и собственно заболеваемостью генитальным герпесом, которая в странах Западной Европы превышает 80 случаев на 100 000 населения, а в США приближается к 200 случаям на 100 000 жителей. По данным американских исследователей, около 30 млн взрослых в США страдают рецидивирующим генитальным герпесом, и каждый год регистрируется еще примерно 500 тыс. новых случаев заболевания. Считается, что в развитых странах генитальным герпесом могут страдать 10—20% взрослого населения [7].

Обязательная регистрация генитального герпеса была введена в Российской Федерации в 1993 г.

Исходя из данных официальной статистики заболеваемость генитальным герпесом в Российской Федерации имеет стабильную тенденцию к увеличению. Так, за период 1994—2005 гг. число случаев возросло в 2,9 раза (с 7,4 до 21,7 на 100 000 на-

селения) [9, 10]. Женщины в возрасте от 18 до 39 лет являются группой риска, в которой заболеваемость генитальным герпесом составляет 135,7 случая на 100 000 населения данного пола и возраста. Кроме влияния на общее здоровье человека носительство ВПГ-2 значительно снижает качество жизни (включая возникающие психосексуальные расстройства, а в 10% случаев высокий уровень депрессии и суицидальные попытки) [11] и опосредованно негативно влияет на репродуктивную систему [12].

По данным первой глобальной оценки распространенности (общее количество случаев) и частоты (количество новых случаев), более чем 0,5 млрд людей в мире инфицированы ВПГ-2, который вызывает большинство случаев генитального герпеса и приблизительно 24 млн новых случаев за год [5] (табл. 1).

Оценить истинную распространенность генитального герпеса на основании клинических данных невозможно, учитывая его частое бессимптомное течение и большое число нераспознанных случаев заболевания. В связи с этим большее значение имеют результаты сероэпидемиологических исследований с использованием типоспецифических методов, позволяющих дифференцировать вирусы двух типов. К сожалению, крупномасштабные популяционные эпидемиологические исследования распространенности ВПГ в России в течение последних 10—15 лет не проводились.

Целью исследования явилось изучение распространенности ВПГ-1 и ВПГ-2 среди городского и сельского населения Сибири.

Материал и методы

Настоящая работа явилась факультативным фрагментом международных исследований: WHO MONICA (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и уровней их факторов риска) и НАРИЕЕ (Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: мультицентровое когортное исследование).

Таблица 1

Общее число носителей ВПГ-2 в мире в 2003 г., в миллионах (в скобках — их доля среди населения в %) [5]

Возраст	Женщины	Мужчины	Оба пола
15—19 лет	25,8 (9,0)	14,6 (4,8)	40,4 (6,9)
20—24 года	39,4 (15,1)	24,1 (8,8)	63,5 (11,9)
25—29 лет	46,5 (19,0)	30,5 (12,0)	77,1 (15,4)
30—34 года	51,5 (21,4)	36,1 (14,6)	87,6 (18,0)
35—39 лет	52,9 (23,8)	38,8 (17,1)	91,8 (20,3)
40—44 года	50,8 (25,9)	38,8 (19,4)	89,6 (22,6)
45—49 лет	47,9 (27,7)	37,8 (21,5)	85,6 (24,6)
Всего	314,8 (19,4)	220,7 (13,1)	535,5(16,2)

В работе представлены результаты многолетних эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах Сибири (Новосибирск, Республика Горный Алтай и Республика Тыва).

В Новосибирске исследование проведено в 1994 г. и в 2003—2005 гг. В случайных выборках взрослого населения в возрасте 25—64 лет. Репрезентативная выборка из изучаемой популяции формировалась по избирательным спискам с помощью персонального компьютера (статистическая программа SPSS 9.0) методом случайных чисел. Обследованы 211 человек в 1994 г. и 512 — в 2003—2005 гг. В 1999 г. получены образцы сыворотки крови у 104 школьников в возрасте 14—17 лет из двух случайно выбранных средних школ Новосибирска.

Кроме того, в рамках эпидемиологической программы «Изучение здоровья коренных народностей Сибири» в 1996—1998 гг. были обследованы коренные жители сельских регионов Восточной Сибири — Республики Тыва и Республики Горный Алтай (по два поселка в каждом регионе). Население этих поселков состоит из представителей монголоидной расы. Проводилось сплошное обследование жителей этих поселков в возрасте 25—64 лет — 100 человек в Тыве и 87 человек в Горном Алтае.

Всего в трех популяциях Сибири обследованы 1014 человек (47,4% мужчин и 52,6% женщин).

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ терапии СО РАМН. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для определения серологических маркеров брали образцы крови, путем центрифугирования получали сыворотку крови, транспортирование и хранение образцов сыворотки крови осуществляли при -20°C . Все образцы хранили в морозильной камере при температуре от -30 до -70°C до момента тестирования без промежуточного размораживания. В полученных образцах сыворотки крови определяли иммуноглобулины класса G к ВПГ-1 и ВПГ-2 при помощи иммуноферментного анализа (тест-системы «ВектоВПГ-IgG», «ВектоВПГ-2-IgG» производства «ЗАО Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Иммуноферментный анализ проводили согласно инструкциям, прилагаемым к наборам.

Статистическую обработку осуществляли с применением программы SPSS 9.0. Достоверность различий оценивали по критерию χ^2 и точному тесту Фишера. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общая распространенность антител к ВПГ-1 у взрослых не различалась между обследованными популяциями и в целом составила 99,4%. Таким образом, инфицированы этим вирусом были практически все взрослые жители обследованных регионов.

Частота выявления антител к ВПГ-1 в популяции подростков 14—17 лет в Новосибирске была существенно ниже (78,8%), чем у взрослых (99,2%; $p < 0,05$). В этой группе антитела к ВПГ-2 обнаружены только у 1,0%, что, вероятно, свидетельствует об отсутствии половой жизни либо об использовании средств барьерной контрацепции. Для сравнения, в США распространенность антител к ВПГ-1 составляет 53,1% у юношей-подростков и 49,4% у девушек-подростков, антитела к ВПГ-2 выявляются у 15% девушек и 12% юношей. В странах Западной Европы отмечены более низкие показатели: так, в Швеции распространенность антител к ВПГ-2 у старшеклассниц составляет 1%, а в Испании у 14—17-летних подростков — 5% [13]. Высокая частота инфицирования ВПГ-1 у подростков Новосибирска также может вносить свой вклад в снижение риска заражения ВПГ-2 в результате перекрестного иммунитета [5].

Распространенность антител к ВПГ-2 у взрослого населения Новосибирска в целом за 1994—2005 гг. составила 21,1%, причем у женщин она была выше в сравнении с мужчинами (26,3 и 17,0% соответственно; $p < 0,05$). Данные, касающиеся пола и возраста респондентов, а также периода проведения исследования и географического региона, представлены в таблице 2. Распространенность антител к ВПГ-2 в двух популяциях коренного населения Тывы и Горного Алтая не различалась по половозрастной структуре и в целом оказалась равной 20,2%, при этом достоверное различие между женщинами и мужчинами сохранялось (23,5 и 7,9% соответственно; $p = 0,03$).

При анализе возрастных характеристик обследованных оказалось, что общая частота выявления антител к ВПГ-2 увеличивалась пропорционально возрасту (рис. 1).

Десятилетний мониторинг частоты выявления антител к ВПГ-2 во взрослой популяции Новосибирска свидетельствует о некотором снижении инфицированности во всех половозрастных группах в период с 1994 по 2004 г.

Таким образом, в представленной работе в условиях многолетнего эпидемиологического исследования с 1994 по 2005 г. при помощи иммуноферментного анализа оценена распространенность антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 в неорганизованной популяции.

Эпидемиологические исследования позволяют получить ценную информацию о распространенности ВПГ и заболеваемости герпетической инфекцией в общей популяции и среди выборочных групп населения. Благодаря этим наблюдениям можно выявить факторы риска развития инфекции, а также оценить возможность проведения профилактических мероприятий. Кроме того, сопоставление данных, полученных в разных регионах мира, позволяет провести анализ социальных, экономических, этнических и других различий.

Таблица 2

Частота (%) выявления антител к ВПГ-2 среди населения Новосибирска и сельских регионов Республик Тыва и Горный Алтай

Регион	Год (число обследованных)	Пол	Возраст					Всего по полу	В целом
			14—17 лет	25—34 года	35—44 года	45—54 года	55—64 года		
Новосибирск	1994 г. (n = 211)	Мужской		9,7	16,7	18,7	24,1	16,0	21,8
		Женский		17,8	20,0	29,2	37,5	25,0	
Новосибирск	1999 г. (n = 104)	Мужской	0						1,0
		Женский	1,8						
Новосибирск	2003—2005 гг. (n = 512)	Мужской			12,9	15,2	19,4	18,3	21,1
		Женский			18,5	23,0	29,6	27,2	
Алтай и Тыва	1996—1998 гг. (n = 187)	Мужской		3,8	6,7	16,7	25,0	7,9	20,2
		Женский		23,3	25,7	33,3	28,2	23,5	

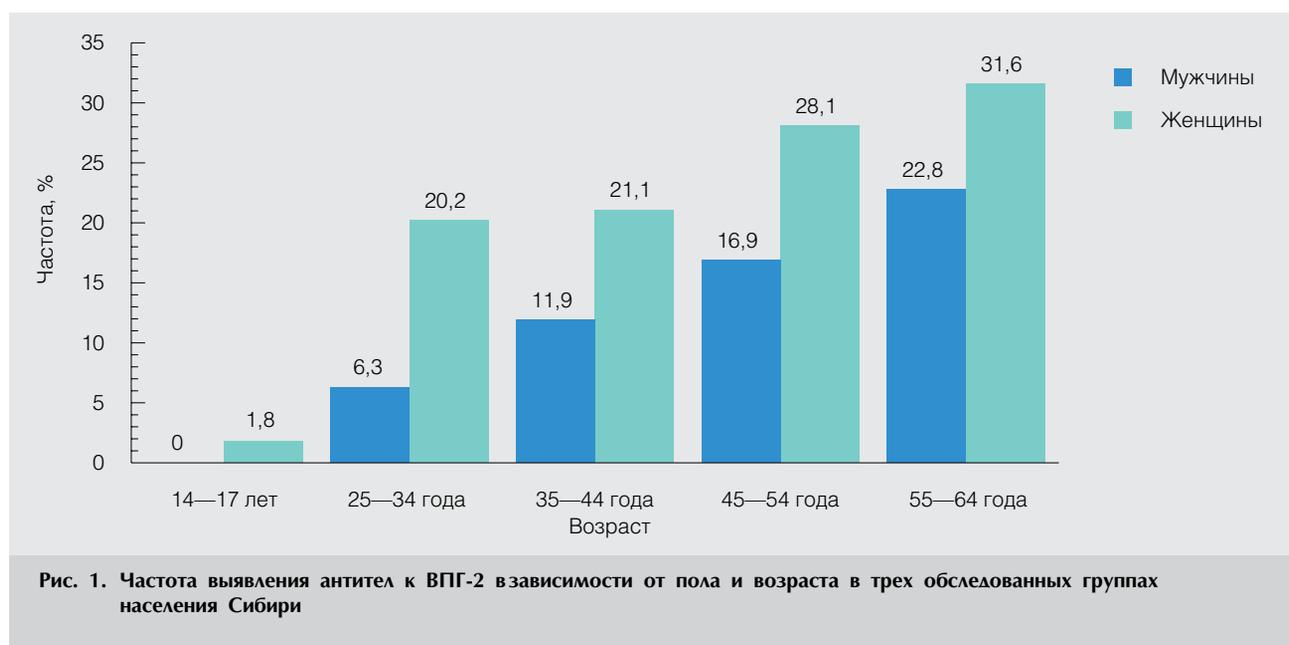


Рис. 1. Частота выявления антител к ВПГ-2 в зависимости от пола и возраста в трех обследованных группах населения Сибири

Среди населения развитых стран распространенность ВПГ-2 наиболее высока в США и Скандинавских странах, ниже в Центральной Европе и минимальна в Италии и Испании (рис. 2).

Значительно более высокие показатели выявлены в группах высокого риска — как правило, более 50%, достигая максимума (80—86%) у пациентов клиник, занимающихся лечением и профилактикой ИППП [8].

Распространенность ВПГ-2 среди взрослого населения в африканских странах колеблется от 30 до 80% у женщин и от 10 до 50% у мужчин. В Центральной и Южной Америке при обследовании женщин антитела к ВПГ-2 выявлены у 20—40%. Частота выявления ВПГ-2 в развивающихся странах Азии несколько ниже — 10—30%. Наиболее высокие показатели инфицированности ВПГ-2

отмечены у ВИЧ-положительных лиц, что отражает общий путь передачи и взаимовлияние обеих инфекций [7].

Полученные в представленном исследовании данные о распространенности антител к ВПГ-2 у населения Сибири соответствуют таковым в США и Скандинавских странах. Эти показатели выше, чем в других европейских странах, и значительно ниже, чем в развивающихся странах. Не обнаружено существенных различий в частоте выявления антител к ВПГ-2 в разных географических регионах (Западная и Восточная Сибирь), этнических группах (европеоиды и монголоиды), а также в зависимости от уровня урбанизации (промышленный мегаполис или отдаленный поселок). Это свидетельствует об универсальности распространения инфекции в Сибири. В качестве сравнения следует отметить

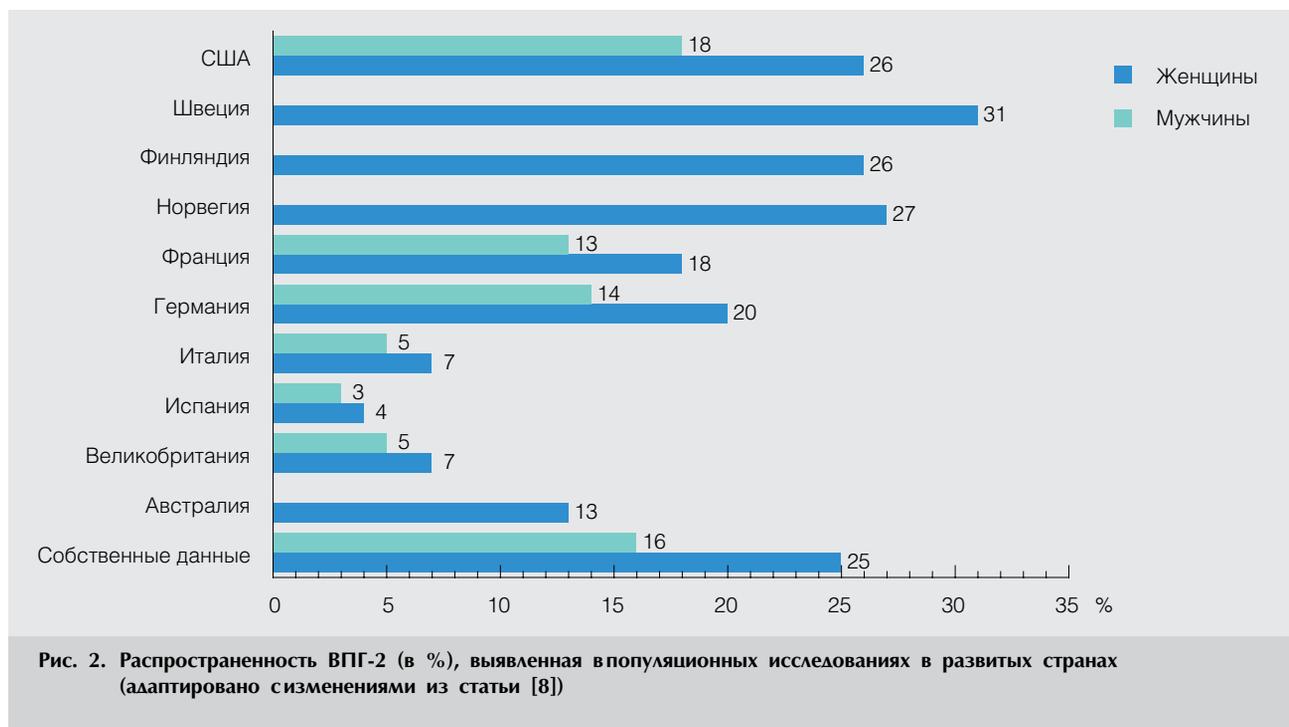


Рис. 2. Распространенность ВПГ-2 (в %), выявленная в популяционных исследованиях в развитых странах (адаптировано с изменениями из статьи [8])

почти трехкратное превышение распространенности антител к ВПГ-2 у чернокожего населения США (45,9%) по сравнению с представителями белой расы (17,6%) [14].

В разных популяциях Сибири инфицированность ВПГ-2 женщин оказалась в 1,5—3 раза чаще, чем мужчин. Практически во всех исследованиях, проведенных в мире, выявлена большая распространенность ВПГ-2 у женщин по сравнению с мужчинами. Одной из основных причин такого различия считается большая поверхность слизистой половых органов у женщин, что значительно увеличивает вероятность инокуляции вируса [7]. Кроме того, у мужчин чаще возникают рецидивы, клинические проявления которых менее выражены, чем у женщин; последнее не мешает им вступать в половые контакты, что способствует заражению женщин в наиболее контагиозный период [7]. Возможно, что молодые женщины чаще имеют половые контакты с более взрослыми мужчинами, частота инфицирования которых выше, чем молодых мужчин. И, наконец, вероятность передачи вируса от мужчины женщине шестикратно превышает риск заражения мужчины от женщины [7].

Длительные проспективные исследования указывают на увеличение заболеваемости инфекцией, вызванной ВПГ-2, в последние десятилетия. Частота обращения к врачам по поводу генитальной герпесвирусной инфекции увеличилась в США с 20 тыс. в год в 60-е годы прошлого века до 150 тыс. в год в 90-е годы XX века. Серологические данные подтверждают эти показатели: распространен-

ность инфекции среди населения США возросла на треть — с 16,4% в 1976 г. до 21,8% в 1994 г. Еще более выраженное увеличение распространенности отмечено в Швеции, где зараженность беременных увеличилась с 19% в 1969 г. до 33% в 1989 г. В качестве возможных причин этого могут быть изменения сексуального поведения или высокий уровень миграции из регионов с высокой распространенностью ВПГ-2 [15]. В нашем исследовании отмечалось некоторое снижение распространенности ВПГ-2 в течение 10-летнего периода в разных возрастных группах, однако в целом существенной динамики не выявлено.

Важным выводом популяционных исследований является то, что лишь 10—20% серопозитивных лиц сообщают о «перенесенном когда-то» генитальном герпесе. У остальных инфицирование ВПГ-2 протекает бессимптомно: они являются только носителями. Часть этих лиц могут ощущать различные симптомы заболевания, например зуд, жжение или выделения из половых органов, но не считать это заболеванием, не обращаться к врачу, не лечиться, не заботиться о предохранении партнера и служить резервуаром инфекции в популяции.

Безусловно, главным фактором, определяющим инфицирование ВПГ-2, является половое поведение, однако далеко не во всех исследованиях получены доказательства, что рискованное поведение (ИППП в анамнезе, большое число половых партнеров в течение жизни, раннее начало половой жизни, недостаточное использование презервативов) связано с ВПГ-2.

Высокая распространенность инфицирования населения ВПГ-2 требует широкого внедрения программ профилактики и лечения этой инфекции.

Лечение больных генитальным герпесом, вызванным ВПГ-2, особенно хронических рецидивирующих форм, представляет значительные методические и практические трудности. Это объясняется пожизненной персистенцией ВПГ в организме, развитием иммунодефицитного состояния, обусловленного недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма.

Несомненно, препаратами первого выбора для лечения острых и рецидивирующих форм простого герпеса являются ациклические нуклеозиды. Это группа лекарственных средств, блокирующих размножение ВПГ 1-го и 2-го типов. Нуклеозиды целенаправленно воздействуют на процесс размножения вируса, проникая только в пораженную клетку и не затрагивая здоровую. Благодаря высокому сродству по химической структуре с естественными компонентами клетки, которые вирус использует для воспроизведения, ациклические нуклеозиды встраиваются в ДНК вируса, нарушая тем самым процесс его репликации.

Наиболее изученным с точки зрения доказательной медицины и широко применяемым препаратом этой группы является Валтрекс (валацикловир) — ациклический нуклеозид второго поколения, который представляет собой L-валиновый эфир ацикловира. Препарат гарантирует высокий уровень всасывания ацикловира из желудочно-кишечного тракта при пероральном применении, повышает его биодоступность в 4—5 раз, благодаря чему Валтрекс обеспечивает высокую приверженность пациентов терапии, и при доказанной высокой эффективности обладает хорошим профилем безопасности и переносимости.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что ВПГ-1 инфицировано практически 100% обследованного взрослого населения Сибири, причем среди старшеклассников этот показатель составляет примерно 80%. Распространенность антител к ВПГ-2 среди обследованных подростков 14—17 лет невысокая (1%), однако во взрослой популяции составляет уже 20%.

Основными особенностями инфицирования ВПГ-2 являются большая частота поражения женщин по сравнению с мужчинами, увеличение частоты выявления антител с возрастом и отсутствие различий между разными географическими регионами (Западная и Восточная Сибирь), этническими группами (европеоиды и монголоиды) и уровнем урбанизации (промышленный мегаполис или небольшой

поселок). В целом показатели распространенности антител к ВПГ-2 в Сибири существенно не отличаются от таковых в странах Северной и Центральной Европы и США.

Авторы выражают глубокую признательность сотрудникам НИИ терапии СО РАМН акад. РАМН Ю.П. Никитину, чл.-корр. РАМН М.И. Воеводе, проф. С.К. Малютиной, д.м.н. Д.В. Денисовой за организацию популяционных исследований, а также за помощь и содействие в проведении данного исследования ректору Новосибирского государственного медицинского университета И.О. Маринкину, проф. А.В. Фидиркину (Новосибирск) и проф. R. Patel (Великобритания). Исследование НАРИЕЕ было поддержано грантами фонда Wellcome Trust (064947/Z/01/Z и 081081/Z/06/Z), MacArthur Foundation и Национального института возраста США (1R01 AG23522-01).

Литература

1. Griffiths P.D., Volpi A. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 5th Annual Meeting. International Herpes Management Forum, 1997.
2. Beauman J.G. Genital herpes: a review. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1527—1534.
3. Whitley R.J., Meheus A. The public health significance of genital herpes. *IHMF* 1998.
4. Patrick D. Managing genital herpes: a primary care toolkit. *PAR-EXEL MMS Europe Ltd* 2004.
5. Looker K.J., Garnett G.P., Schmid G.P. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 805—812.
6. Исакова В.А., Аспеля Ю.В. (редакторы). Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза. Новгород, СПб.: НовГУ — НИИ гриппа РАМН, 1999; 150.
7. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes* 2004; 11 (Suppl. 1): 24A—35A.
8. Malkin J.E., Morand P., Malvy D. et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 201—203.
9. Семенова Т.Б., Губанова Е.И., Яцуха М.В., Рыбакова Е.Ю. Эпидемиологические аспекты генитального герпеса. Анализ заболеваемости генитальным герпесом в Российской Федерации и в Москве за период с 1994 по 1998 г. *ИППП* 2000; 6: 26—30.
10. Иванова М.А. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации: 2002—2004 гг. *Клин. дерматол. венерол.* 2005; 4: 9—12.
11. Patel A.R., Romanelli P., Roberts B., Kirsner R.S. Herpes simplex virus: a histopathologic study of the depth of herpetic wounds. *Int J Dermatol* 2009; 48:36—4840.
12. Марченко Л.А., Лушкова И.П. Генитальный герпес: новые грани проблемы. *Пробл. репрод.* 2006; 11 (3): 15—19.
13. Auslander B.A., Biro F.M., Rosenthal S.L. Genital herpes in adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 24—30.
14. Fleming D.T., McQuillan G.M., Johnson R.E. et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997; 337: 1105—1111.
15. Malkin J.E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes* 2004; 11 (Suppl. 1): 2A—23A.

Статья публикуется при поддержке компании «ЗАО ГласкоСмитКляйн Трейдинг». Мнение автора может не совпадать с мнением компании.