

Th1-цитокинов, которые ассоциированы с эффективным противовирусным ответом.

ИМД часто назначаются вместе с этиотропной терапией, например у лиц, относящихся к группе часто и длительно болеющих с целью предупреждения развития постинфекционных осложнений. Препараты с разнонаправленным механизмом действия обеспечивают *синергидный эффект*, снижают риск формирования резистентных штаммов вирусов (Исаков В. А. [и др.], 2015).

Гроприносин (*Inosinum pranobexum*, «Гедеон Рихтер», Венгрия) — иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов (Darlath W. [et al.], 1984; Ohnishi H. [et al.], 1991). Гроприносин, или Инозин пранобекс (ИП) сочетает в себе свойства универсального иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью в отношении ДНК- и РНК-вирусов (вирусов гриппа, парагриппа, рино- и аденовирусов, герпесвирусов).

Фармакологическая группа: иммуностимулирующее средство. Код АТХ: J05AX05.

Лекарственный препарат впервые получил регистрационное удостоверение в 1971 г. и в настоящее время зарегистрирован более чем в 70 странах мира для лечения вирусных инфекций, включая подострый склерозирующий панэнцефалит, инфекций, вызванных ВПГ и ветряной оспы, ВПЧ, ЦМВ и вирусом Эпштейна — Барр, острых респираторных вирусных инфекций и гриппа, кори, а также иммунодефицитных состояний (Елисеева М. Ю. [и др.], 2009; Осидак Л. В. [и др.], 2009; Beran J. [et al.], 2016; Gordon P. [et al.], 1972).

Механизм противовирусного действия Гроприносина. Комплекс Инозин пранобекс, связываясь с рибосомами зараженной вирусом клетки, вызывает изменения их конфигурации. Клеточная РНК получает преимущества перед вирусной РНК в конкуренции за места связывания на рибосомах. Вирусная РНК транслируется неправильно или образуется нетранслируемая вирусная РНК. В итоге подавляется репликация вируса, повышается скорость транскрипции РНК лимфоцитов. Следовательно, Гроприносин обладает *двойным механизмом* противовирусного действия: подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов и активирует противовирусный иммунитет.

Иммуномодулирующий эффект при использовании Гроприносина проявляется активацией системы комплемента, синтеза эндогенного ИФН и усилением гуморального иммунного ответа (повышает синтез антител). При наличии вторичного клеточного иммунодефицита проявляется тимозиноподобное действие препарата: усиление дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотно-

шения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза ИЛ-2, активация НК и фагоцитоза.

Инозин пранобекс имеет убедительную доказательную базу по клинической эффективности и безопасности — 600 научных публикаций в PubMed, из них 17 — в журнале Lancet (2369 случаев в монорежиме и 3369 случаев — в комбинированном) (Елисеева М. Ю. [и др.], 2009), четкие показания к применению, включая дозировку, кратность и длительность приема (Beran J. [et al.], 2016).

Антиастеническое действие Гроприносина:

— инозин — предшественник АТФ, стимулирует синтез нуклеотидов, обеспечивает нормальный клеточный метаболизм и тканевое дыхание;

— метаболическое действие: улучшает процессы внутриклеточного обмена веществ;

— антигипоксическое действие: повышает энергетический уровень клетки.

Доказана высокая безопасность Гроприносина (Булгакова В. А. [и др.], 2010; Елисеева М. Ю. [и др.], 2010). Он не обладает антигенностью, не вызывает передозировку и гиперстимуляцию иммунитета (обеспечивает физиологичный иммунный ответ). Препарат не токсичен, хорошо переносится даже при длительных курсах терапии. Совместим с антибиотиками, интерферонами, противовирусными средствами. Гроприносин можно назначать без специальных иммунологических исследований, основываясь на клинической симптоматике, и применять у пациентов всех возрастных групп (у детей с 3 лет).

Экспериментально показана высокая эффективность Гроприносина в отношении вирусов гриппа типа А, в том числе пандемического А(Н1N1) (он снижал репродукцию вирусов на 3–4 lg ТЦД 50/0,2 при обработке монослоя инфицированных клеток по профилактической схеме), и умеренная активность в отношении вирусов гриппа типа В (Сергиенко Е. Н. [и др.], 2009). Экспериментально на модели ВПГ-1-инфекции (на животных) показано, что комбинация ИП и ИФН- α проявляла большую эффективность, чем любой из препаратов в монотерапии с заметным увеличением числа выживших животных (Majewska A. [et al.], 2016).

Способ применения и дозы. Гроприносин таблетки (Инозин пранобекс, 500 мг в 1 таблетке), Гроприносин-Рихтер сироп (Инозин пранобекс, 50,00 мг/1 мл, 150 мл).

Препарат выпускается в таблетках № 20, № 30 и № 50 (можно ломать). Препарат назначают перорально после еды через равные промежутки времени (8 или 6 ч) 3–4 раза в сутки. Для лечения гриппа

и других ОРВИ взрослым назначают в сутки по 50 мг/кг массы тела (обычно по 2 таблетки 3 раза в день) в течение 5–7 дней.

Профилактика: по 1 таблетке 2 раза в сутки — 3 раза в неделю в течение 4 нед. Детям от 3 до 12 лет лечебная суточная доза 50 мг/кг массы тела, в среднем 1 таблетка на 10 кг массы тела 3 раза в день в течение 5–7 дней. Возможны другие схемы использования Гроприносина.

Для лечения тяжелых форм инфекций дозу можно индивидуально увеличивать до 100 мг/кг массы тела 4–6 раз в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 3–4 г/сут (60–80 мл/сут).

Показания к применению. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции.

Инфекции, вызванные вирусами простого герпеса 1, 2, 3 и 4-го типов: ГГ и ЛГ, герпетический кератит, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна — Барр.

Цитомегаловирусная инфекция. Корь тяжелого течения.

Папилломавирусная инфекция: папилломы гортани и голосовых связок (фиброзного типа), генитальные папилломавирусные инфекции у мужчин и женщин, бородавки.

Подострый склерозирующий панэнцефалит. Контагиозный моллюск.

Противопоказания: подагра (возможно повышение уровня мочевой кислоты, вызванное расщеплением инозина), мочекаменная болезнь; гиперчувствительность, аритмия, детский возраст до 3 лет; период беременности и кормления грудью (безопасность применения не установлена). В начальный период лечения возможны снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, незначительное повышение концентрации мочевой кислоты в крови и моче, аллергические реакции.

Гроприносин зарекомендовал себя как высокоэффективное средство для предупреждения рецидивов. Результаты европейских и российских исследований подтверждают высокую эффективность Гроприносина в комплексной терапии ГИ, ВПЧ-инфекции. При назначении Гроприносина происходит быстрое купирование клинических проявлений герпеса, достоверно уменьшается количество рецидивов и частота выделения ВПГ. Устраняются иммунные нарушения, вызванные вирусной инфекцией, и «скрытые» иммунодефицитные состояния (Salam A. P. [et al.], 2017).

В острый период ГИ взрослым Гроприносин назначали по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5–10 дней до исчезновения симптомов заболевания. В период ремиссии — по 1 таблетке 2 раза в день от 2 до 6 мес. (иммунореабилитация).

Для терапии ВПЧ-инфекции доза препарата назначается индивидуально, в зависимости от характера и тяжести заболевания.

Суточная доза взрослым 50 мг/кг массы тела в 3–4 приема; детям с 3 лет — 50–100 мг/кг массы тела в 3–4 приема. Курс лечения от 5–8 до 28 дней.

Противовирусный эффект: детям с 3 лет — 50–100 мг/кг массы тела. Взрослым — 1000 мг 3 раза в день. Курс 5–10 дней.

Иммуномодулирующий эффект: детям с 3 лет — 20–50 мг/кг массы тела. Взрослым по 500 мг 2 раза в день. Курс 10–14 дней. По показаниям до 6 мес.

Инозин пранобекс, в отличие от других иммуномодуляторов, имеет **наиболее высокий уровень доказательности** исследований (уровень А).

Показано, что при применении ИП во время первичных и рецидивирующих форм заболевания полное заживление происходит в течение 5–7 дней, если лечение начато в первые 48 ч с момента начала заболевания. Отмечалось достоверное укорочение сроков исчезновения симптомов и более быстрое облегчение выраженности симптомов зуда, воспаления и отечности. Следовательно, терапию необходимо начинать в первые 48 ч от начала появления высыпаний, при первой атаке ГГ/ЛГ или при первых симптомах (продромальная фаза), до появления высыпаний при рецидивах.

Схемы лечения и дозировки с наилучшим клиническим эффектом.

Эпизодическое легение. Для купирования рецидива необходимо в самом начале обострения с учетом тяжести заболевания назначать максимально высокую дозу препарата (6–8 таблеток по 500 мг/сут взрослым), а не ограничиваться малыми дозами. Дозу ИП делят на 3–4 приема, препарат принимают до исчезновения высыпаний на коже, далее еще 2 дня после исчезновения симптомов. Обычная длительность лечения рецидива герпеса составляет 7–9 дней, исчезновение высыпаний происходит между 5-м и 7-м днем.

Постоянное циклическое супрессивное легение. Применяют высокие суточные дозы в 3–4 г ИП, равно поделенные на 3–4 приема, в течение 5–7 дней, затем лечение продолжают на сниженной поддерживающей дозе — по 2 таблетки по 500 мг в день (принимать не по инструкции, там 2 раза в день) до появления первых признаков рецидива. Затем вернуться снова на высокую суточную дозировку и продолжать ее в течение 5 дней. При необходимости повторить лечение с проведением мониторинга для оценки состояния пациента и решения вопроса о продлении лечения.

После купирования рецидива ИП назначается в виде *поддерживающей* дозы — 2 таблетки в сутки. При тяжелом течении инфекции поддерживающая иммуномодулирующая доза препарата назначается длительно на период до 6–12 мес. При среднетяжелой форме инфекции поддерживающая терапия проводится в течение 3 мес., при

легкой форме — в течение 1 мес. Если во время приема иммуномодулирующей дозы возник очередной рецидив ГИ, пациенту снова стоит назначить максимально высокую дозу препарата.

При лечении ВПГ-инфекции для достижения максимального эффекта от применения ИП следует придерживаться *двух основных правил*:

1) раннее назначение ИП, желательное в продромальной фазе заболевания. Назначать при появлении первых признаков герпетических высыпаний (лучше всего в течение 24 ч);

2) прием ИП должен быть регулярным, поделенным на 3–4 дозы. Из-за короткого периода полужизни препарат следует принимать 3–4 раза в день, что обеспечит поддержание оптимальной его концентрации в крови.

Папилломавирусные инфекции: в качестве монотерапии препарат назначается на протяжении 14–28 дней взрослым в дозе 1000 мг 3 раза в сутки (60 мл/сут), детям — 250 мг на 5 кг массы тела (1 мл/кг/сут) 3–4 раза в сутки.

Рецидивирующие остроконечные кондиломы: в качестве монотерапии или в комбинации с хирургическим лечением препарат назначается взрослым в дозе 1000 мг 3 раза в сутки (60 мл/сут), детям — в дозе 250 мг на 5 кг массы тела (1 мл/кг/сут) в 3–4 приема. Проводят 3 курса по 14–28 дней с интервалом 1 мес.

Дисплазия шейки матки, ассоциированная с папилломавирусом человека: 2–3 курса по 1000 мг 3 раза в сутки (60 мл/сут) в течение 10 дней с интервалом 10–14 дней.

Формы выпуска:

Таблетки, 500 мг. По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 2, 3 или 5 блистеров в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Сироп, 50 мг/мл. По 150 мл сиропа в светозащитный флакон из гидролитически устойчивого (III класс) стекла вместимостью 150 мл с навинчивающейся крышкой из полиэтилена с устройством защиты и уплотнительной пробкой. По 1 флакону, снабженному этикеткой, вместе с пластиковым шприцем, градуированным от 0,5 мл до 5 мл, и инструкцией по применению в картонную пачку.

Клиническая эффективность Гропринозина в терапии ОРВИ. Клинический опыт показывает, что чем раньше начато лечение, тем выше его эффективность. При гриппе, ОРВИ, остром бронхите или обострении хронического бронхита прием Гропринозина начинают при появлении первых признаков заболевания (недомогание, кашель, насморк). Раннее начало лечения гарантирует сокращение сроков и более легкое течение болезни. Даже при начале лечения на 2–3-й день заболевания снижается вероятность развития осложнений. Рекомендуемые схемы применения Гропринозина для лече-

ния часто болеющих ОРВИ взрослых и детей приведены в табл. 5.25 и 5.26.

Таблица 5.25

Схема терапии Гроприносином 500 мг часто и длительно болеющих ОРВИ и гриппом взрослых

Период течения	Режим приема	Суточная доза, г	Курс терапии	Рекомендуемая форма выпуска
Острый	По 2 табл. 3 раза в день	3	5–14 дней, до исчезновения симптомов	5 дней — № 30
Поддерживающий	По 1 табл. 2 раза в день	1	5–10 дней, перерыв 8 дней, 2–3 курса	5 дней — № 30

Таблица 5.26

Схема терапии Гроприносином 500 мг часто и длительно болеющих ОРВИ и гриппом детей

Период течения	Режим приема	Суточная доза	Курс терапии	Рекомендуемая форма выпуска
Острый	По 50 мг/кг/сут в 3 приема	50 мг/кг	5–14 дней, до исчезновения симптомов	5 дней — № 20; 6–10 дней — № 30
Поддерживающий	По 1 табл. 1 раз в день	500 мг	5–10 дней, перерыв 8 дней, 2–3 курса	5 дней — № 20; 6–10 дней — № 30

Важные результаты опубликованы на основании метаанализа, посвященного оценке эффективности вспомогательной иммунотерапии. ИП назначали 2534 детям и взрослым, имеющим нарушения в иммунной системе и рецидивирующие ОРВИ, а также здоровым добровольцам (Караулов А. В., 2012). Применяли аналоги ИП — Гроприносин или Изопринозин. Эффективность лечебно-профилактической иммунотерапии оценивали, сравнивая с показателями плацебо у 74 пациентов и традиционного лечения — у 275 больных. Отмечено снижение частоты новых эпизодов ОРВИ у пациентов после курса ИП, особенно у лиц с иммунодефицитом и часто болеющих детей (ЧБД), с отягощенным преморбидным фоном, а также наблюдалось сокращение длительности и тяжести ОРВИ у пациентов, леченных ИП. Оценка результатов постмаркетингового клинического исследования эффективности ИП в терапии ОРВИ у детей проводи-

лась путем обработки карт наблюдения за характером течения заболевания у 2503 пациентов, получавших или не получавших (192 человека) ИП (Осидак Л. В. [и др.], 2009; 2010; Караулов А. В., 2012). Изучение ИП проводил 121 врач в 13 городах РФ. Применение ИП у детей в возрасте от 1 года до 18 лет, включая контингент ЧБД, получавших ИП (в суточной дозе 50 мг/кг массы тела) с целью лечения и последующей профилактики повторных эпизодов ОРВИ, способствовало сокращению продолжительности всех симптомов заболевания, в том числе температурной реакции, интоксикации и катаральных явлений в носоглотке (Осидак Л. В. [и др.], 2010). При этом продолжительность эпизодов ОРВИ не превышала 6–8 дней у 64–70 % детей, принимавших ИП, что существенно превосходит аналогичный показатель у детей контрольной группы (4–25 %).

В аналогичной работе с меньшим количеством детей также показана профилактическая эффективность ИП в отношении снижения частоты и продолжительности эпизодов ОРВИ (Парамонова Н. С. [и др.], 2006). После применения ИП число детей, перенесших первичные и повторные эпизоды ОРВИ, уменьшилось в 3,5 раза по сравнению с контрольной группой. Подтверждением лечебно-профилактической эффективности ИП является более легкое течение ОРВИ, снижение в 3–4 раза частоты развития осложнений (острый бронхит, пневмония и отит). Использование Гроприносина способствует более благоприятному течению ОРВИ и, по-видимому, может профилактировать развитие ангин (Буцель А. Ч., 2007).

Метаанализ 35 плацебо-контролируемых исследований с участием 4060 человек по изучению роли иммуностимуляторов (в анализ данных не вошли работы с применением индукторов интерферонов, витаминов и пищевых добавок) в предупреждении ОРВИ у детей (возраст от 6 мес. до 18 лет) показал, что иммуностимуляторы снижали частоту ОРВИ на 39 % по сравнению с плацебо (Елисеева М. Ю. [и др.], 2010; Осидак Л. В. [и др.], 2008).

Отмечено, что иммуномодуляторы были эффективны по предупреждению повторных эпизодов ОРВИ (2-го или 3-го), а их применение должно быть ограничено контингентом детей с доказанной высокой чувствительностью к ОРВИ, которые подвергаются чрезмерным контактам в связи с посещением дневных стационаров, дошкольных и/или школьных учреждений. В этой связи следует упомянуть о недавно прошедшем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании EOLIA у детей 6–16 лет по изучению влияния иммуномодулятора на основе бактериального лизата на клиническое течение астмы, основной механизм действия которого сводится к индукции синтеза эндогенных интерферонов 1-го типа и провоспалительных цитокинов по

ограничению аллергических реакций (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02541331). Ожидается, что полученные результаты могут существенно изменить тактику ведения пациентов с астмой и подтвердить клиническую эффективность комбинированного применения основной противоастматической терапии вместе с иммуномодуляторами.

Клинико-иммунологические исследования у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, получивших лечение ИП (Golebiowska–Wawrzyniak M. [et al.], 2005), подтверждают выводы российских ученых и констатировали сокращение частоты эпизодов рецидивов респираторных инфекций на 81,2 % по сравнению с показателями до применения ИП. ОРВИ стали клинически легче на 60,3 %, продолжительность их эпизодов сократилась на 88,2 %, а так называемый общий индекс клинических симптомов снизился на 72,5 % по сравнению с аналогичными показателями до применения ИП. Авторы смогли сократить применение антибиотиков у детей на 93,5 %, а других неантибактериальных препаратов – на 78,3 % (Golebiowska–Wawrzyniak M. [et al.], 2005).

Важные результаты были опубликованы в 2016 г. по сравнительному изучению в РФ эффективности, переносимости и долгосрочного противорецидивного эффекта терапии препаратом Гроприносин и общепринятой терапии у взрослых пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными и герпесвирусными инфекциями в рамках программы «Горизонт» (Латышева Т. В. [и др.], 2016). В проспективном сравнительном рандомизированном многоцентровом открытом наблюдательном исследовании приняли участие 103 практикующих врача из 92 лечебных учреждений 19 городов России. В исследование были включены 1047 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями, с ОРВИ (≥ 5 в год) и/или рецидивирующей ГВИ (≥ 5 в год).

Так, 495 (47 %) из них были рандомизированы в основную группу и получали лечение в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами и Гроприносин в таблетках по 500 мг по схеме 1 или 2, в зависимости от диагноза; 552 пациента контрольной группы получали лечение в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами без препарата Гроприносин. Показано, что достоверная положительная динамика отмечалась по всем основным жалобам в обеих группах. Статистически достоверные отличия между группами были выявлены только при анализе частоты рецидивов ОРВИ и герпеса: на 85-й день от начала исследования в группе пациентов, получавших Гроприносин, она была в 2,6 раз ниже, чем в контрольной группе. Гроприносин был безопасен при длительном применении: нежелательные явления были отмечены у 0,4 % и 0,7 % пациентов основной и контрольной групп соответственно.

Авторы оценили **долгосрочный** противорецидивный эффект терапии препаратом Гроприносин по сравнению с общепринятой терапией. С этой целью пациенты основной группы получали повторные курсы терапии препаратом Гроприносин на визите 1 (16-й или 17-й день от начала исследования) и визите 2 (24-й день от начала исследования в группе пациентов с ОРВИ и на 55-й день в группе пациентов с герпесом). Пациентам с ГВИ препарат назначали по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 30 дней (с перерывом в 8 дней), а пациентам с ОРВИ — по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 10 дней (с перерывом в 8 дней). Оценка эффективности и переносимости препарата Гроприносин проводилась на визите 2 и визите 3 (34-й день) в группе с ОРВИ и на 85-й день — в группе пациентов с ГВИ.

Прием Гроприносина характеризовался высокой безопасностью. Нежелательные явления выявлены у 0,4 % пациентов основной группы и у 0,7 % пациентов контрольной группы. Доказано, что назначение Гроприносина по лечебно-профилактической схеме позволяет снизить частоту рецидивов респираторных инфекций и ГВИ, сократить интенсивность и продолжительность ОРВИ, а также улучшить общее самочувствие пациентов (Латышева Т. В. [и др.], 2016).

Терапия рецидивирующего герпеса. Клинический опыт применения противогерпетических химиопрепаратов (Ацикловир, Валацикловир и Фамцикловир) показал, что, быстро купируя острые проявления РГГ, препараты не влияют на тяжесть течения и не снижают частоту рецидивов. Учитывая, что при герпесе развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы, для повышения эффективности проводимого лечения в схемы терапии необходимо включать иммунобиологические препараты, способствующие коррекции иммунологического статуса больного, а также патогенетические средства, облегчающие состояние пациента (Кубанова А. А., 2012; Рэдклиф К. [и др.], 2006). Критериями оценки эффективности лечения являются следующие:

- сокращение сроков везикуляции и эпителизации;
- уменьшение площади поражения;
- уменьшение/исчезновение интоксикационного синдрома;
- увеличение продолжительности ремиссии в 2 раза и более.

Доказано, что больные РГИ требуют лечения в остром периоде (рецидив) и в межрецидивном (ремиссия) периоде болезни. Изложенные общие принципы терапии предопределяют комплексный системный подход к лечению РГИ, причем необходимым условием является проведение терапии в 4 взаимосвязанных между собой этапа (Исаков В. А. [и др.], 2007; 2013). Длительность, интенсивность и объем терапевтических вмешательств определяются клинической

формой заболевания и тяжестью его течения, а также периодом болезни, возрастом, наличием осложнений и сопутствующей патологии. Лечение больных часто рецидивирующей ГИ проводят под тщательным клинико-иммунологическим контролем, подбирая индивидуально терапию больному (Исаков В. А. [и др.], 2013). В стратегическом плане предложенное нами в 1991 г. этапное лечение и диспансерное наблюдение больных РГИ поддержано практикующими врачами и учеными (Ершов Ф. И. [и др.], 2005; Елисеева М. Ю. [и др.], 2010).

При назначении Гроприносина происходит быстрое купирование клинических проявлений герпеса, достоверно уменьшается количество рецидивов и частота выделения ВПГ. Устраняются иммунные нарушения, вызванные вирусной инфекцией, и «скрытые» иммунодефицитные состояния (Елисеева М. Ю. [и др.], 2009; Исаков В. А. [и др.], 2007).

В острый период ГИ взрослым Гроприносин назначали по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5–10 дней до исчезновения симптомов заболевания. В период ремиссии — по 2 таблетки 1 раз в день от 2 до 6 мес. (иммунореабилитация).

В исследованиях Елисеевой М. Ю. с соавт. (2009) показано широкое распространение ГВ, рецидивирующее течение ГГ с психологическим дискомфортом и снижением качества жизни пациентов. Проводимая терапия РГГ не может обеспечить полную элиминацию вируса, противовирусные химиопрепараты не действуют на ГВ в латентной стадии болезни, а при длительном их применении возможно формирование устойчивости штаммов вирусов к препаратам и подавление неспецифической (врожденной) резистентности организма.

Применение ИП или Гроприносина инициирует секрецию ИФН- α и стимулирует естественные механизмы иммунной защиты организма с восстановлением количества и активности Т-лимфоцитов, Т-хелперов, НК-клеток и макрофагов, что патогенетически обосновывает использование ИП или Гроприносина для противорецидивной терапии ГИ.

Русакевич П. С. с соавт. (2010) обследовали (кольпоскопия, гистология, иммунограмма и др.) 232 женщины в возрасте $30,1 \pm 8,8$ года с различной патологией шейки матки: **ВПГ- и ВПЧ-инфекция**. Подтвержденные гистологически вирусные изменения цервикса (шейки матки) выявлены у 121 (52,2 %) пациентки — основная группа женщин (ОсГ), которым дополнительно проводили иммуномодулирующую терапию Гроприносином.

В контрольную группу (КГ) вошли 30 пациенток с идентичной патологией шейки матки, которым в комбинированном этапном лечении иммуномодулирующая терапия не проводилась. Дополнительную контрольную группу составили 20 здоровых женщин.

При РГГ с поражением шейки матки (моновариант, миксты) учитывали особенности клинического течения. В период ремиссии назначали супрессивную терапию — Гроприносин по 2 таблетки (1000 мг) внутрь в один прием в день на протяжении от 2 до 6–12 мес. с обязательным удалением очага на шейке матки в виде процедуры радиоволновой абляции или эксцизии. В отдельных случаях, при активности герпетического процесса, препарат назначали по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в день в течение 5–7 дней в виде монотерапии или в комбинации с противовирусными препаратами.

Терапия ВПЧ-инфекции была этапной. На *первом* этапе (до абляции или эксцизии шейки матки) проводили симптоматическую, противовоспалительную терапию в сочетании с Гроприносином. Препарат назначали из расчета 50 мг/кг массы тела пациентки в сутки в течение 5 дней, 2–3 курса с интервалом 2–4 нед. *Второй* этап — деструкции шейки матки, далее *третий* этап — иммунотерапия Гроприносином перорально по 2 таблетки (1000 мг/сут) однократно в течение 6 мес. Полученные результаты сопоставляли с показателями в КГ больных.

Показано, что коррекция иммунологических расстройств при вирусных поражениях шейки матки, сочетающихся с доброкачественной предраковой патологией органа, сопровождалась позитивной клинической динамикой. Так, комбинированное лечение с Гроприносином (без учета характера вирусного поражения) сопровождалось нормализацией иммунологических показателей в 90,4 ± 3,1 % случаев. Суммарная эффективность этапной терапии с использованием в качестве ИМД препарата Гроприносин составила 97,2 ± 1,6 % при ВПГ-инфекции, 83,8 ± 3,4 % — при ВПЧ-инфекции и 78,2 ± 1,6 % — при сочетанных вирусных поражениях цервикса ($p < 0,001$) (Русакевич П. С. [и др.], 2010).

В Китае проведено первое многоцентровое двойное слепое контролируемое с помощью двух плацебо рандомизированное параллельное групповое исследование у 144 пациентов с рецидивирующим лабиальным герпесом (РЛГ) и 144 РГГ в возрасте 18–65 лет. Авторы оценивали эффективность и безопасность перорального приема ИП по сравнению с АЦ при лечении РЛГ и РГГ (You Y. [et al.], 2015). Пациенты были разделены на две группы с учетом вида терапии:

1-я группа получала ИП (активный ИП, 1 г 4 раза в день и АЦ плацебо);

2-я группа — АЦ (активный АЦ, 200 мг 5 раз в день и плацебо ИП).

Общая оценка симптомов у пациентов с РЛГ не отличалась в группе ИП и АЦ на 3-й или 7-й день лечения. Не было различий в показателях эффективности между двумя группами, а также в общей оценке симптомов между пациентами с РГГ, принимающими ИП и АЦ на

3-й или 5-й дни лечения соответственно. Через 3 мес. наблюдения за пациентами с РГГ отмечена более низкая частота клинических рецидивов в группе ИП (26,56 %) по сравнению с группой АЦ (47,62 %) ($p = 0,015$). Гиперурикемия была чаще в группе ИП, чем в группе АЦ. Таким образом, ИП был так же эффективен, как и АЦ, при лечении РЛГ и РГГ при более значительном снижении частоты рецидивов ГГ через 3 мес. наблюдения (You Y. [et al.], 2015).

Мы также имеем положительный опыт использования Гроприносина в сочетании с АЦ для купирования рецидивов ГГ (Исаков В. А. [и др.], 2007; 2011; 2013). Под наблюдением находилось 55 больных женщин 18–50 лет с частотой рецидивов ГГ 4–5 в год. Основная группа (35 человек) получала комплексное лечение: АЦ по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5–7 дней в сочетании с Гроприносином по 500 мг 3 раза в сутки, 7–10 дней. Контрольная группа (20 человек): АЦ по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5–7 дней. Продолжительность основных симптомов (в днях) на фоне сочетанной терапии (период вирусовыделения, продолжительность рецидива) были достоверно короче, а сроки ремиссии (5,2 мес. и 1,7 мес. соответственно) более продолжительными ($p < 0,05$).

Одновременно с клиническим улучшением достоверно повышались показатели CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитов, НК-клеток, синтез ИФН-α и ИФН-γ. Для уменьшения числа рецидивов в бессимптомный период (иммунореабилитация) Гроприносин назначали по 500 мг 2 раза в сутки (20 мл/сут) в течение 30 дней. В наших исследованиях показана высокая эффективность Гроприносина в терапии РГГ, ВЭБ-инфекции, иммунореабилитации этих больных (Исаков В. А. [и др.], 2007; 2013).

Н. Ф. Акулич с соавт. (2009) наблюдали 96 пациентов с наиболее значимыми вирусными инфекциями. Из них 37 больным в возрасте от 15 до 42 лет был выставлен диагноз аденовирусной инфекции. Гроприносин назначался в дозировке 500 мг 4 раза в сутки в течение 5–7 дней, начиная со дня поступления (обращения). В группу сравнения вошли 42 больных аденовирусной инфекцией, получавших симптоматическую терапию.

Следующая группа больных — 18 пациентов с клиническими проявлениями первичной ГИ в возрасте от 15 до 24 лет. Группу сравнения составил 21 больной первичным герпесом. При первичном эпизоде ГИ Гроприносин применяли совместно с АЦ в дозе 500 мг 4 раза в сутки, 7–14 дней. На 1–2-й день заболевания лечение назначалось 12 больным, на 3–5-й день — 3, на 6-й день и позже — 3 пациентам. Установлено, что у пациентов, получавших лечение с 3–6-го дня болезни, средняя длительность заболевания составила 10,2 дня, в группе сравнения — 9,8 дня ($p > 0,05$). У больных, которые получали лече-

ние с 1–2-го дня, средняя длительность заболевания была короче — 7,3 дня ($p < 0,05$).

Среди больных рецидивирующим герпесом Гроприносин получали 25 человек в возрасте от 16 до 73 лет. Большинство пациентов (84 %) имели частые рецидивы заболевания (от 6 раз в год до непрерывно рецидивирующего течения). Среди причин рецидивов 12 больных отмечали частые ОРИ, у остальных 13 были другие провоцирующие факторы (переутомление, стрессы либо причина не установлена).

При развитии рецидива кожно-слизистого герпеса больные получали лечение с 1–2-го дня заболевания. В качестве монотерапии назначался Гроприносин по 500 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней. Анализ результатов терапии показал, что у 56 % пациентов значительно снизилась частота ОРИ. Если обычно лихорадка, интоксикация и симптомы поражения верхних дыхательных путей наблюдались в среднем 1 раз в 3 нед., то после лечения Гроприносином за весь осенне-зимний период отмечено 1–3 эпизода вирусной инфекции, причем у 10 пациентов из этой группы рецидивы герпеса провоцировались ОРИ. Соответственно количество рецидивов герпеса в год (срок наблюдения 1,5–2 года) снизилось в 2–8 раз (Акулич Н. Ф. [и др.], 2009).

Недавно опубликован метаанализ нескольких терапевтических исследований, в которых показана эффективность применения ИП при различных инфекциях и заболеваниях, таких как герпетические инфекции, подострый склерозирующий панэнцефалит, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В и С, ВПЧ-инфекция и аутоиммунные заболевания. Авторы провели анализ научной литературы почти за 50 лет с момента первичной регистрации препарата (Sliva J. [et al.], 2019).

В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях ИП при ГВИ — лабиальном, генитальном и опоясывающем герпесе — показана высокая эффективность препарата. Так, при первичном (143 пациента) и рецидивирующем (261 пациент) лабиальном герпесе ИП назначали по 1 г 4 раза в сутки, 7 дней. Более выраженный общий ответ был у пациентов, получавших ИП, по сравнению с плацебо, независимо от стадии герпеса при поступлении. Среднее снижение *общей оценки симптомов* (на основании боли, зуда и воспаления) достоверно больше в группе ИП. В группе ИП появилось меньше новых очагов (Talbot D. J. [et al.], 1985).

Так, 64 больных молодого возраста с РГГ получали ИП по 3–4 г/сутки, 5 дней. Непрерывное применение ИП в относительно низких и в более высоких дозах во время рецидивов приводит к значимому снижению частоты рецидивов генитальной инфекции, вызванной ВПГ (Вугпе М. [et al.], 1988).

Ветряная оспа — опоясывающий герпес. Известно, что вирус варицелла зостер (ВВЗ, *Varicella zoster virus*) дермато- и нейротропен, это проявляется в его способности вызывать поражения межпозвоноковых спинальных ганглиев, ганглиев лицевого и тройничного нервов, где он и сохраняется в латентном состоянии. У лиц с иммунодефицитными заболеваниями или другими состояниями различного генеза (онкогематологические заболевания; получающие гормональную, лучевую или химиотерапию) возможно развитие *генерализованной (висцеральной)* формы с вовлечением различных органов и систем, что сопровождается тяжелым токсикозом, РДС-синдромом. При инфицировании беременной женщины в первом триместре возможна трансплацентарная передача вируса, что приводит к развитию у новорожденного синдрома ветряной оспы, который проявляется внутриутробной дистрофией, гипопластическими конечностями, слепотой, отставанием в психомоторном развитии. Таким образом, ВВЗ-инфекция в виде ветряной оспы и (или) опоясывающего герпеса (ОГ) остается актуальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью и риском развития осложнений.

Одним из препаратов, доказавшим свою эффективность при лечении **ветряной оспы**, в профилактике и предупреждении развития тяжелых форм инфекции у детей групп риска, является Гроприносин (ОАО «Гедеон Рихтер»), который имеет иммуностимулирующую активность (за счет активации клеточного звена иммунитета и мощной индукции интерферонообразования) и оказывает прямое противовирусное действие в отношении вируса *Varicella zoster*. Наиболее эффективен препарат при раннем назначении, когда существует риск попадания вируса в организм, или в первые двое суток заболевания. При **ветряной оспе** Гроприносин назначается детям в суточной дозе 50 мг/кг (1 таблетка на каждые 10 кг массы тела, или 1 мл сиропа на 1 кг массы тела) за 3–4 приема, 10–14 дней (до исчезновения симптомов). Взрослым — по 2 таблетки 3 раза в день, 5–7 дней.

Под наблюдением находилось 12 больных ОГ в возрасте от 15 до 71 года (Акулич Н. Ф. [и др.], 2009). У большинства пациентов заболевание протекало на фоне нормальной температуры тела, без выраженного синдрома интоксикации. У 2 больных наблюдалась субфебрильная температура тела, у одного лихорадка была выше 38 °С; 6 пациентов отмечали появление высыпаний в первый день заболевания, 4 — через 1–2 дня, а у 1 больного — на 5-й день от начала заболевания. Сроки поступления в стационар варьировали: 2–4-й день болезни — 6 чел., 5–7-й день — 5 чел.; 2 больных поступили на 11–14-й дни. У 7 пациентов наблюдалось одностороннее поражение кожных покровов грудной клетки по ходу межреберных нервов, у 2 больных поражение было двусторонним, у 3 высыпания локали-

зовались в области иннервации тройничного нерва. Только у одного пациента высыпания были необильные, у остальных зона поражения была обширной.

Больным назначалась стандартная терапия в виде АЦ 0,8 г 5 раз в сутки, 5–7 дней, НПВП (диклофенак, индометацин) и Гроприносин 0,5 г 4 раза в сутки в течение 5–7 дней. Контрольную группу составили 16 больных с ОГ в возрасте от 13 до 69 лет, получавших АЦ и НПВП. Применение Гроприносина в остром периоде ОГ показало, что назначение препарата позднее 5-го дня болезни не влияло на продолжительность высыпаний и болевого синдрома. Назначение препарата до 3–4-го дня позволило снизить среднюю длительность госпитализации с 8,8 до 7,1 дня. В контрольной группе средние сроки госпитализации составляли 8,9 дня.

Длительная постгерпетическая невралгия (ПГН) имела место у 41,6 % больных, из них 33 % отмечали умеренно выраженные боли по ходу пораженного нерва, а 25 % – незначительные. Среди пациентов контрольной группы длительная ПГН наблюдалась достоверно чаще ($p < 0,05$) и регистрировалась в 56,3 % случаев, причем у 12,5 % больных носила выраженный характер. Применение Гроприносина не сопровождалось побочными проявлениями или аллергическими реакциями. Таким образом, при своевременно начатой терапии (1–3-й день заболевания) применение Гроприносина позволяет сократить среднюю длительность лечения больных ОГ. Для получения эффекта в лечении больных ГВИ следует соблюдать рекомендуемые сроки начала терапии и применять препарат как можно ранее. Начало лечения на 5-й день заболевания и позднее мало влияет на его течение, так как цитопатическое действие герпесвируса уже реализовалось (Акулич Н. Ф. [и др.], 2009).

При ОГ в группе активного лечения было 18 больных в возрасте от 37 до 77 лет, которым назначали ИП по 1 г 4 раза в день, 6 дней (Lesourd B. [et al.], 1982). Отмечено достоверно более выраженное улучшение кожных очагов: заживление очагов быстрее у пациентов, начавших получать ИП до 5-го дня болезни, а также ускорение высыхания пузырьков и ослабление боли.

И. Г. Германенко, Е. А. Булдык (2006; 2009) Гроприносин назначали детям старше 1 года в дозе 50 мг/кг/сут или 500 мг на каждые 10 кг веса в 3–4 приема. Длительность приема определяется индивидуально, однако курс лечения или профилактики должен составлять не менее 5–7 дней. Практическое применение препарата у контактных по ветряной оспе показало его высокую эффективность и позволило избежать осложнений у детей групп риска. Использование Гроприносина в комплексной терапии ОГ способствует быстрому купированию местных и системных реакций и сокращению сроков го-

спитализации (Елисеева М. Ю. [и др.], 2009; Русакевич П. С. [и др.], 2010).

Одной из серьезных групп осложнений ветряной оспы и ОГ являются гнойно-септические. Для предупреждения их развития следует помнить о строгом соблюдении правил гигиены в отношении кожных покровов. В ряде стран применяют современные официальные препараты, содержащие цинка гиалуронат, который обладает антисептическим, противовоспалительным и репаративным действием. Достойное место в топической терапии элементов ветряночной сыпи занимает **Куриозин гель** (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия), в состав которого входит цинка гиалуронат. Известно, что цинк оказывает антимикробное и подсушивающее действие. Гиалуроновая кислота, являясь естественным полимером мукополисахаридного типа и элементом межклеточного вещества большинства тканей человека, обладает высокой гидрофильностью и тем самым поддерживает нормальный тонус и эластичность кожи, а также оказывает противовоспалительное и регенерирующее действие. Применение Куриозина геля снимает местное воспаление, предотвращает присоединение вторичной бактериальной инфекции, ускоряет заживление элементов ветряночной сыпи без образования косметических дефектов. Кроме того, эстетическое восприятие пациентами прозрачного геля, не оставляющего следов на одежде, несомненно, значительно лучше. Куриозин гель наносится на элементы ветряночной сыпи после гигиенических процедур тонким слоем несколько раз в день. Препарат можно использовать в педиатрической практике с первых дней жизни ребенка (Германенко И. Г., 2009).

Инфицирование вирусом папилломы человека. В ранних исследованиях при сравнении эффективности ИП и стандартной терапии (Подofilлин, криотерапия, электрокоагуляция, CO₂-лазер и хирургическое лечение) было обнаружено, что комбинированное применение ИП (перорально) и стандартного нехирургического лечения генитальных бородавок более эффективно, чем стандартная монотерапия (Mohanty S. K. [et al.], 1986; Sadoul G. [et al.], 1984). Так, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало значительную фармакологическую активность перорального ИП при субклинической ВПЧ-инфекции вульвы (Tau S. K., 1996).

В другой работе ИП назначали по 1 г 3 раза в сутки 10 дней в рамках комбинированной терапии 45 женщинам, инфицированным ВПЧ 16-го и 18-го типа, с эпителиальной дисплазией и преинвазивным раком шейки матки (Kedrova A. G. [et al.], 2006). После курса терапии ИП ВПЧ 16-го и 18-го типа перестали обнаруживаться у 77,8 % и 50 % пациентов, получавших лечение. Второй или третий курс лечения был необходим только небольшому числу пациентов.

Таким образом, лечение больных РГИ, ОРВИ, ВПЧ-инфекцией представляет сложную задачу для практического врача, требует от него профессиональных навыков ведения таких больных, дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания и состояния иммунной системы пациента. Важным этапом комплексного лечения больных является санация от сопутствующих бактериальных инфекций. Использование комбинаций противовирусных химиопрепаратов, имеющих разную химическую структуру и различный механизм действия, приводит к усилению антивирусного эффекта синергического характера. Кроме того, сочетанное применение противовирусных средств с ИФН, иммуномодуляторами, антиоксидантами снижает вероятность появления резистентных штаммов вирусов.

Гроприносин (инозин прабонекс, или ИП) является эффективным иммуномодулятором с противовирусной активностью, его применение оправдано при инфекционных и аллергических заболеваниях, при которых целью иммунотерапии является не только ликвидация инфекционного очага, но и снижение выраженности воспалительной реакции и улучшение клинической картины основного заболевания у взрослых и детей. Гроприносин обеспечивает быструю локализацию очагов инфекции, вследствие чего уменьшается инфекционная нагрузка на организм, облегчаются симптомы заболевания, снижается риск развития осложнений, реинфекций и суперинфекций, а также уменьшается потребность в антибактериальных и противовоспалительных препаратах.

Наряду с клинической эффективностью отмечается нормализация ИФН-статуса и показателей иммунограммы у пациентов с рецидивирующей ГВИ и ОРВИ, свидетельствующих об активации Th1-типа иммунного ответа: повышение содержания в периферической крови CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, CD16⁺ клеток, уменьшение в 2,5–3 раза и более частоты рецидивов ГВИ и ОРВИ у пролеченных пациентов.

Гроприносин хорошо сочетается с основными лекарственными формами, нетоксичен, безопасен, хорошо переносится пациентами. Многочисленными исследованиями убедительно доказана высокая терапевтическая эффективность ИП и Гроприносина для терапии и иммунореабилитации больных с рецидивирующим герпесом, респираторными заболеваниями различной этиологии, а также папилломавирусной инфекцией (Елисеева М. Ю. [и др.], 2009; Исаков В. А. [и др.], 2013; Осидак Л. В. [и др.], 2010; Парамонова Н. С. [и др.], 2006; Golebiowska—Wawrzyniak M. [et al.], 2005).

Литература

1. Акулиг Н. Ф., Кривенко Н. А., Хныков А. М. [и др.]. Опыт применения Гроприносина при лечении социально значимых вирусных инфекций // Медицинские новости, 2009. — № 6. — С. 51–53.
2. Алешкин В. А., Лютов А. Г., Новикова Л. И. [и др.]. Иммуноглобулиновые препараты в терапии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии: пат. № 2007147321/15, 2007.12.21.
3. Алимбарова Л. М. [и др.]. Простой герпес (ПГ) у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. Международная ассоциация специалистов в области инфекций (МАСОИ). — М., 2016. — 40 с.
4. Андропова Т. М., Пинегин Б. В. Ликопид — новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор // *Тетра Медика нова*, 1999. — № 2. — С. 28–29.
5. Баженова Е. Д. Циклоферон: механизм действия, функции и применение в клинике // *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2012. — Т. 75. — № 7. — С. 40–44.
6. Баринский И. Ф., Махмудов Ф. Р. Герпес : монография. — Баку, 2013.
7. Баткаев Э. А. Генитальный герпес // *Вестник последипломного медицинского образования. Научно-практический и информационный журнал*, 2013. — № 3. — С. 20–24.
8. Бойко Е. Л., Мальшикина А. И., Васильева Т. П. [и др.]. Вагиферон в терапии бактериального вагиноза и бактериально-вирусной микст-инфекции у небеременных женщин. Эффективная фармакотерапия // *Акушерство и гинекология*, 2012. — № 5. — С. 3–6.
9. Брызжикова Т. С., Исаков В. А., Юрлова Т. И. [и др.]. Варьирующая чувствительность клинических изолятов вируса простого герпеса разных лет выделения к ацикловиру // *Вестник РАМН*, 1995. — № 9. — С. 12–15.
10. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Седова М. С. [и др.]. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с атопической бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология*, 2010. — № 7(3). — С. 58–65.
11. Буцель А. Ч. Клиническое обоснование применения лекарственного средства «Гроприносин» в лечении больных ангиной на фоне острой респираторной вирусной инфекции // *Медицина*, 2007. — № 2. — С. 40–41.
12. Васильева Т. П., Чаша Т. В., Шилова Н. А. [и др.]. Об опыте клинического применения препарата Гриппферон, капли назальные,

- у недоношенных детей. Информационно-методическое письмо. — Москва ; Иваново, 2011. — 24 с.
13. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями : руководство для врачей / под ред. А. А. Кубановой. — М. : ДЭКС-Пресс, 2012. — 428 с.
 14. Ветряная оспа в современных условиях : медицинское пособие / под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб., 2012. — 48 с.
 15. Ветряная оспа у детей в современных условиях : учебное пособие / под ред. Ю. В. Лобзина. — СПб., 2011. — 80 с.
 16. Волгек И. В., Сологуб Т. В. Возможности использования неовира в программе индивидуальной терапии хронических вирусных гепатитов С и В // Terra Medica nova, 2000. — № 1. — С. 7—9.
 17. Германенко И. Г. Ветряная оспа: новые подходы в лечении «старых» детских инфекций // Медицинские новости, 2009. — № 2. — С. 15—17.
 18. Германенко И. Г., Булдык Е. А. Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины // Матер. рос. научно-практ. конференции, посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней ВМедА им. С. М. Кирова. — СПб., 2006. — С. 74—75.
 19. Герпес опоясывающий. Клинические рекомендации // Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — М., 2016.
 20. Гребенюк В. Н. Рецидивирующий генитальный герпес. Клиника, особенности иммунореактивности, лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1983.
 21. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике / под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина, проф. Т. В. Сологуб. — СПб. : НП-Принт, 2014. — 192 с.
 22. Дубенский В. В., Дубенский В. В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных опоясывающим герпесом. — М., 2015. — 15 с.
 23. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем / гл. редактор К. Рэдклиф, проф. В. П. Адаскевич. — М. : Медицинская литература, 2006. — 264 с.
 24. Елисеева М. Ю., Мынбаев О. А., Масихи К. Н. [и др.]. Современные взгляды на герпетическую инфекцию // Проблемы репродукции, 2009. — № 1. — С. 25—35.
 25. Ермоленко Д. К., Исаков В. А. Иммунопатогенетические особенности тяжелых форм генитального герпеса с монотонным типом рецидивирования // Вестн. С.-Петерб. ун-та. — Серия 11, 2013. № 4. — С. 69—75.
 26. Ермоленко Д. К., Исаков В. А., Куляшова Л. Б. [и др.]. Использование неовира при лечении генитального герпеса // Альманах «Инфекционные болезни», — СПб., 2005. — С. 38—41.
 27. Ермоленко Е. И., Фураева В. А., Исаков В. А. [и др.]. Угнетение репродукции вируса простого герпеса 1-го типа пробиотическими бактериями в системе *in vitro* // Вопросы вирусологии, 2010. — № 4. — С. 25—28.
 28. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты : справочник. — М. : ГЭОТАР-Медиа. — 2-е изд., 2006. — 311 с.
 29. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 356 с.
 30. Ершов Ф. И., Исаков В. А., Беккер Г. П. [и др.]. Применение Аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций : руководство для врачей. — Москва ; Санкт-Петербург, 2008. — 115 с.
 31. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях // Вопросы вирусологии, 2015. — № 2(60). — С. 5—10.
 32. Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях : руководство для врачей. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 363 с.
 33. Ершов Ф. И., Халдин А. А., Наровлянский А. Н. [и др.]. Интерферон-гамма: новые возможности современной профилактики обострений простого герпеса // Герпес, 2009. — № 2. — С. 11—13.
 34. Запольский М. Э., Фролова А. И., Квитко Л. П. [и др.]. Рецидивирующий генитальный герпес. Роль герпетической инфекции в развитии простатита // Здоровье мужчины, 2013. — № 4. — С. 125—128.
 35. Зарубаев В. В., Сухинин В. П., Слита А. В. [и др.]. Влияние циклоферона на морфогенез и репродукцию вируса простого герпеса 1-го типа в культуре клеток *Vero* // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова, 2003. — № 4(4). — С. 152—156.
 36. Иванова В. В., Шилова И. В., Симованьян Э. Н. [и др.]. Новые данные об инфекционном мононуклеозе // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии, 2006 — № 6. — С. 44—51.
 37. Игнатъев Д. В. Роль препарата Виферон в терапии простого герпеса. Эффективная фармакотерапия // Дерматовенерология и дерматокоsmетология, 2012. — № 2. — С. 24—26.
 38. Исаков В. А., Исаков Д. В. Перспективы терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов // Пульмонология, 2014. — № 4. — С. 118—124.
 39. Исаков В. А., Архипова Е. И., Азовцева О. В. [и др.]. Применение Аллокина-альфа в терапии рецидивирующего герпеса //

- Социально-значимые инфекции. — СПб., 2007. — С. 52—53.
40. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / под ред. проф. В. А. Исакова. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб. : СпецЛит, 2013. — 670 с.
41. Исаков В. А., Беляева Т. В., Исаков Д. В. [и др.]. Эффективность Кагоцела в терапии вирусных инфекций // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2014, № 4(70). — С. 65—67.
42. Исаков В. А., Исаков Д. В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций // Клиническая медицина, 2015. — № 4 (93). — С. 16—24.
43. Исаков В. А., Исаков Д. В. Патогенез и терапия социально значимых вирусных инфекций (герпес и папилломавирусная инфекция) // Клиническая фармакология и терапия, 2014. — № 23 (1). — С. 7—13.
44. Исаков В. А., Исаков Д. В. Перспективы применения индукторов интерферона в терапии герпесвирусных инфекций // Вестник гематологии, 2018. — Т. XIV, № 4. — С. 14—19.
45. Исаков В. А., Исаков Д. В., Айзсилниекс О. В. Перспективы местной терапии больных рецидивирующим герпесом // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2017. — № 1. — С. 42—47.
46. Исаков В. А., Исаков Д. В., Архипова Е. И. [и др.]. Диагностика и лечение герпетических инфекций // Вестник Новгородского государственного университета, 2019. — № 6 (115). — С. 61—65.
47. Исаков В. А., Исаков Д. В., Ермоленко Д. К. Эффективность вакцины «Витагерпавак» для профилактики рецидивов генитального герпеса // Современная медицина, 2017. — № 3(7). — С. 2—7.
48. Исаков В. А., Исаков Д. В., Пайкагева Ю. М. Перспективы терапии урогенитальных вирусных инфекций (папилломавирусная инфекция и герпес) // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 118—128.
49. Исаков В. А., Коваленко А. Л., Мартынова О. В. [и др.]. Эффективность цитофлавина в терапии энцефалопатий у больных нейроинфекциями // Антибиотики и химиотерапия, 2010. — Т. 55. — № 1—2. — С. 36—41.
50. Исаков В. А., Корягин В. Н., Беккер Г. П. [и др.]. Использование аллокина-альфа в терапии простого и опоясывающего герпеса // 75 лет Кафедры инфекционных болезней РМАПО. — М., 2008. — С. 95—97.
51. Исаков В. А., Романцов М. Г., Каболова И. В. [и др.]. Эффективность циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ // РМЖ. Болезни дыхательных путей, 2011. — № 23. — С. 1420—1425.
52. Исаков В. А., Рыбалкин С. Б. Герпесвирусная инфекция // Глава в кн. : Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях : руководство для врачей. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 164—214.
53. Исаков В. А., Сельков С. А., Моштова Л. К. [и др.]. Современная терапия герпесвирусных инфекций : руководство для врачей. — СПб. ; М., 2004. — 168 с.
54. Исаков Д. В., Исаков В. А. Циклоферон: механизмы действия и новые перспективы применения в клинической практике // Клиническая медицина, 2015. — № 9 (93). — С. 46—51.
55. Камиллов Х. М., Касьмова М. С., Йулдошева М. Н. Анализ эффективности применения полиоксидония при рецидивирующих увеитах : сб. тезисов X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения — 2012». — Москва, 20—22 июня 2012 г. — С. 208—209.
56. Караулов А. В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей // Фарматека, 2012. — С. 10—13.
57. Киселев О. И., Ершов Ф. И., Деева Э. Г. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике «Ингарон» : [монография]. — Российская акад. мед. наук, Ин-т гриппа РАМН, Ин-т эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи РАМН, ООО НПП «Фармаклон». — Москва ; Санкт-Петербург : Димитрейд График Групп, 2007. — 343 с.
58. Коваленко А. Л., Казаков В. И., Слита А. В. [и др.]. Исследование внутриклеточной локализации циклоферона, связывания его с ДНК и стимуляции экспрессии цитокинов в клетках при воздействии циклоферона // Цитология, 2000. — Т. 42. — № 7. — С. 659—664.
59. Коваленко А. Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксид-1(N-метиламино)-D-глюцитол : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — С.-Петербург, 2005.
60. Копаенко А. И., Жабоедов Г. Д., Иванова Н. В. Особенности клиники и лечения больных передними эндогенными увеитами вирусной этиологии // Офтальмология. Восточная Европа, 2013. — № 1 (16). — С. 41—47.
61. Корягин В. Н., Исаков В. А., Беккер Г. П. [и др.]. Алокин-альфа в терапии опоясывающего герпеса // Акт. вопросы инфекционной патологии в урологии и гинекологии : Матер. научно-практ. конф. 30 ноября 2007 г. — СПб., 2007. — С. 41—43.
62. Кузин В. Б., Карсакова Н. В., Ловцова Л. В. [и др.]. Изучение клинической эффективности мази для местного применения Герпферон // в кн. : Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы. Выпуск 2 / под общ. ред. Ю. В. Редькина, О. А. Мирошника. — Омск : Изд-во «Полиграфический центр», 2005. — С. 142—147.

63. Кузин В. Б., Ребров А. П., Гапонюк П. Я. [и др.]. Результаты использования мази Герпферон при лечении простого герпеса // Клиническая дерматология и венерология, 2009. — № 6. — С. 96—101.
64. Латышева Т. В., Павлова К. С. Сравнительная оценка эффективности Гроприносина и общепринятой терапии у пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями // Клиническая фармакология и терапия, 2016. — № 25 (4). — С. 1—5.
65. Левин А. Э., Самутин Ф. Л. Неовир в монотерапии хронического рецидивирующего генитального герпеса // Заболевания, передаваемые половым путем, 1998. — № 1. — С. 18—21.
66. Липоид в лечении гинекологических заболеваний : юбилейный сборник научных статей. — М., 2006. — 51 с.
67. Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Громыко Ю. Н. Менингиты и энцефалиты. — СПб. : Фолиант, 2001. — 123 с.
68. Ломоносов К. М., Иванов О. Л., Кладова А. Ю. Неовир в практике дерматовенеролога // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2003. — № 2. — С. 30—32.
69. Лушкова И. П. Генитальный герпес и носительство антигенов главного комплекса гистосовместимости класса 1 : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 23 с.
70. Львов Д. К., Баринский И. Ф., Лазаренко А. А. [и др.]. Иммунизация вакциной (герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов. — Методические рекомендации МР 3.3.3.0002-10. — М., 2010. — 12 с.
71. Малиновская В. В., Деленя Н. В., Ариненко Р. Ю. [и др.]. Виферон : руководство для врачей. — М., 2006. — 56 с.
72. Мальшикина А. И., Панова И. А., Песикин О. Н. [и др.]. Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у беременных : информационно-методическое письмо. — Иваново, 2017. — 31 с.
73. Мартынова О. В., Исаков В. А., Брыжахин Г. Г. [и др.]. Использование современных цитопротекторов в лечении и реабилитации больных, перенесших нейроинфекции // Клиническая медицина. Вопросы клиники, диагностики, профилактики и лечения. — Т. 13. — В. Новгород ; Алматы, 2006. — С. 102—106.
74. Мезенцева М. В., Рахматулина М. Р., Гиндис А. А. [и др.]. Интерферон-гамма в лечении генитального герпеса. — Фарматека, 2007. — № 14.
75. Мельник О. В., Бабагенов И. В., Левина А. С. Роль вируса Эпштейна — Барр и цитомегаловируса в поражении респираторного тракта часто болеющих детей // Вопросы практической педиатрии, 2011. — № 6 (3). — С. 23—29.
76. Молозков В. А., Семенова Т. Б., Киселев В. И. [и др.]. Генитальные вирусные инфекции. — М. : Бином, 2009. — 208 с.
77. Осидак Л. В., Дринецкий В. П., Цыбалова Л. М. [и др.]. Острые респираторные инфекции у детей и подростков : практическое руководство для врачей / под ред. Л. В. Осидак. — 2-е изд. — СПб. : ИнформМед, 2010. — 180 с.
78. Осидак Л. В., Дринецкий В. П., Цыбалова Л. М. [и др.]. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей / под ред. Л. В. Осидак. — 3-е изд., доп. — СПб. : ИнформМед, 2014. — 256 с.
79. Осидак Л. В., Еропкин М. Ю., Ерофеева М. К. [и др.]. Грипп А(Н1N1) 2009 в России // Terra Medica nova, 2009. — № 4—5. — С. 6—9.
80. Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В. [и др.]. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции, 2008. — № 3; — С. 35—41.
81. Осидак Л. В., Образцова Е. В. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекс в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей // Лечащий врач, 2012. — № 10 (12). — 116 с.
82. Охлопков В. А., Зубарева Е. Ю., Новиков Ю. А. [и др.]. Оценка клинической эффективности комбинированной терапии герпетической инфекции ациклическими синтетическими нуклеозидами, рекомбинантным интерфероном альфа-2b и лидокаина гидрохлоридом // Клиническая дерматология и венерология, 2014. — Т. 12. — № 3. — С. 28—32.
83. Парамонова Н. С., Волкова О. А. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии // Медицина, 2006. — № 4. — С. 66—67.
84. Пинегин Б. В., Минкина Г. Н., Азикова Л. А. [и др.]. Использование нового иммуномодулятора ГМДП при лечении больных папилломавирусной инфекцией шейки матки // Иммунология, 1997. — № 1. — С. 49—51.
85. Поваляева Д. А., Егоров В. В., Смолякова Г. П. [и др.]. Комплексная терапия острого идиопатического оптического неврита // Современные технологии в офтальмологии, 2015. — № 2. — С. 161—163.
86. Посисеева Л. В., Васильева Т. П., Чумаков А. С. [и др.]. Оценка лечебной эффективности препарата интерферон альфа-2b + метронидазол + флюконазол в терапии инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища у небеременных женщин // VI Всероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России». — Сочи, 2013. — С. 65.

87. Применение меглюмина акридонацетата в комплексной терапии больных бронхиальной астмой при острых респираторных инфекциях : методические рекомендации № 5 / под ред. А. Г. Чучалина, Ф. И. Ершова. — М., 2012.
88. *Ракитянская И. А., Рябова Т. С., Калашникова А. А.* Влияние ингалятора на динамику продукции интерферона- α и - γ и на проявление клинических симптомов у больных хронической вирусной Эпштейна — Барр инфекцией // Вопросы вирусологии, 2019. — № 64(1). — С. 23—29.
89. *Рахматулина М. Р.* Современные возможности терапии вирусных инфекций, передаваемых половым путем // Акушерство и гинекология, 2015. — № 7. — С. 14—19.
90. *Русакевич П. С., Шмак К. И., Гришанович Р. В.* Вирусные изменения шейки матки, ассоциированные с доброкачественными и предраковыми поражениями: новые возможности лечения и профилактики // Медицинские новости, 2010. — № 3. — С. 1—7.
91. *Рэдклиф К.* Европейские стандарты диагностики и лечения ЗППП, 2006.
92. *Самгин М. А., Халдин А. А.* Простой герпес (дерматологические аспекты). — М. : МЕДпресс-информ, 2002. — 160 с.
93. *Сергиенко Д. А., Бельская Г. Н., Макарова Л. Д.* [и др.]. Постгерпетическая невралгия // Акт. вопросы герпесвирусных инфекций. — Челябинск, 2008. — С. 43—46.
94. *Сергиенко Е. Н., Шмелева Н. П., Германенко И. Г.* [и др.]. Грипп у детей: клинико-иммунологические особенности и новые возможности терапии // Медицинские новости, 2009. — № 114. — С. 1—4.
95. *Скрипкин Ю. К., Матушевская Е. В., Негматов Б. И.* Профилактика развития постгерпетической невралгии у больных опоясывающим герпесом // Вестник последипломного медицинского образования, 2009. — № 1. — С. 71.
96. *Сологуб Т. В., Романцов М. Г., Рыбалкина Т. С.* [и др.]. Модифицированная терапия герпетической инфекции // Клиническая медицина, 2011. — Т. 89. — № 3. — С. 54—57.
97. *Степанов А. В., Цикаришвили Г. В., Левшина Е. В.* [и др.]. Экспериментальное обоснование возможности применения Неовира при опасных вирусных инфекциях // Terra Medica nova, 2006. — № 1. — С. 5—8.
98. *Степанова Е. В.* Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция : учебно-методическое пособие для врачей. — СПб., 2009. — 59 с.
99. *Тимченко В. Н., Лушнова И. В.* Ликопид в педиатрической практике // Terra Medica nova, 2007. — № 2. — С. 27—28.
100. *Тищенко М. С., Серебряков М. Ю., Воронов А. В.* [и др.]. Лечение больных герпетической инфекцией // Terra Medica nova, 2006. — № 4. — С. 40—44.
101. *Туркин В. В.* Металлосвязывающие белки в системе факторов неспецифической резистентности у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1994. — 45 с.
102. *Ушакова С., Талаев А., Чумиков О.* [и др.]. Оценка эффективности и безопасности препарата Гриппферон с лоратадином в профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Врач, 2015. — № 11. — С. 1—4.
103. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных генитальным герпесом. — М., 2015. — 15 с.
104. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных опоясывающим герпесом — М., 2015. — 15 с.
105. *Хаертынова И. М., Галеева Р. К., Лазаренко О. Г.* [и др.]. Герпесвирусные заболевания и терапия тяжелых форм : руководство для врачей. — Казань : Изд. дом МедДок, 2011. — 156 с.
106. *Хаитов Р. М.* Стандарты диагностики и лечения нарушений иммунной системы. — М., 2000. — С. 107—110.
107. *Хаитов Р. М., Пинегин Б. В.* Иммуномодуляторы: определение, классификация, механизмы действия и области клинического применения. Иммунотерапия : руководство для врачей / под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова. — М, 2011. — 672 с.
108. *Халдин А. А., Колратова О. Н., Гетия Т. Б.* Иммунная профилактика простого герпеса: от стандарта к индивидуальному подходу // Рос. журн. кож. и вен. бол. Прил.: Герпес, 2008. — № 2. — С. 20—22.
109. *Халдин А. А., Самгин М. А., Львов А. Н.* Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом: от науки к практике // Рос. журн. кож. и вен. бол. Прил.: Герпес, 2008. — № 1. — С. 21—25.
110. *Хрянин А. А., Решетников О. В.* Индукторы интерферона в терапии генитального герпеса у женщин // Акушерство и гинекология, 2015. — № 7. — С. 88—93.
111. *Цилинский Я. Я.* Популяционная структура и эволюция вирусов. — М. : Медицина, 1988. — 239 с.
112. *Чаша Т. В., Васильева Т. П., Сотникова Н. Ю.* [и др.]. Об опыте клинического применения препарата Гриппферон, капли назальные у недоношенных детей : информационно-методическое письмо. — Иваново, 2017. — 37 с.
113. *Шперлинг Н. В., Венгеровский А. И., Шперлинг И. А.* Применение циклоферона при генитальном герпесе. — СПб. : Тактик-Студио, 2010. — 68 с.

114. Шульженко А. Е., Зуйкова И. Н. Подходы к иммунотерапии рецидивирующего простого герпеса // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии, 2010. — № 3. — С. 10–15.
115. Шульженко А. Е. Клиническая эффективность и безопасность применения полиоксидония в лечении хронической рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса // Иммунология, 2002. — № 6. — С. 349–353.
116. Юшук Н. Д., Степанченко А. В., Деконенко Е. П. Поражения нервной системы при герпетических инфекциях. — М.: Профиль, 2005. — 95 с.
117. Al-Anazi K. A., Al-Anazi W. K., Al-Jasser A. M. The beneficial effects of varicella zoster virus // Journal of Hematology and Clinical Research. <https://www.heighpubs.org/jhcr/jhcr-aid1010.php> Submitted: 27 June 2019. Approved: 12 July 2019. Published: 15 July 2019.
118. Attal N., Cruccu G., Haanpa M. [et al.]. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // Europ. J. Neurol., 2006. — Vol. 13. — P. 1153–1169.
119. Beran J., alapov E., pajdel M. [et al.]. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study // BMC Infect Dis., 2016. — Vol. 16 : 648. published online 2016 nov 7.
120. Biswas S., Sukla S., Goldner T. [et al.]. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of the helicase-primase inhibitor pritelivir following treatment of wild-type or pritelivir-resistant virus infection in a murine herpes simplex virus 1 infection model // Antimicrob Agents Chemother, 2014. — Vol. 58(7) : 3843–3852.
121. Bonnac L. F., Mansky L. M., Patterson S. E. Structure-activity relationships and design of viral mutagens and application to lethal mutagenesis // J. Med. Chem., 2013. — Vol. 56(23) : 9403–9414.
122. Brănișteanu D. E., Stoleriu G., Oan A. [et al.]. Clinical-epidemiological trends of herpes zoster: a 5-year study : Rev. Med. Chir. Soc. // Med. Nat. Iasi., 2014. (Jul–Sep). — Vol. 118(3) : 817–822.
123. Burrell S., Rouard C., Boutolleau D. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection // N. Engl. J. Med., 2014. (Apr 24). — Vol. 370 (17) : 1663–1664. doi: 10.1056/NEJMc1402071.
124. Byrne M., Lawrence A., Walker G. [et al.]. Suppression of recurrent genital herpes by inosine pranobex: effects of episodic and continuous treatment // BMC Infect. Dis., 1988. — Vol. 43(4) : 681–688.
125. Darlath W., Wybran J. Therapeutic experience with the immunostimulator inosine pranobex // Fortschr. Med., 1984. — Vol. 102 (37) : 932–934.
126. Fashner J., Bell A. L. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management // Am. Fam. Physician., 2011. — Vol. 83 (12) : 1432–1437.
127. Galdiero S., Falanga A., Tarallo R. [et al.]. Peptide inhibitors against herpes simplex virus infections // J. Pept. Sci., 2013. — Vol. 19(3) : 148–158.
128. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. [et al.]. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // Pol. Merkur. Lekarski, 2005. — Vol. 19(111) : 379–382.
129. Gordon P., Brown E. R. The antiviral activity of Isoprinosine // Can. J. Microbiol., 1972. — Vol. 18 : 1463–1470.
130. Guarda G., Braun M., Staehli F. [et al.]. Type I interferon inhibits interleukin-1 production and inflammasome activation // Immunity, 2011. (Feb 25) . — Vol. 34(2) : 213–223. doi: 10.1016/j.immuni.2011.02.006.
131. Harada K., Heaton H., Chen J. [et al.]. Zoster vaccine-associated primary varicella infection in an immunocompetent host // BMJ Case Rep., 2017 ; PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28830902>.
132. Herpes. Global Strategies to Prevent Herpes Zoster and its Associated Complications // The Journal of IHMF. — Vol. 14, Supp. 2, September 2007.
133. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02541331> Influence of Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate ISMIGEN® on Clinical Course of Asthma and Related Immunological Parameters in Asthmatic Children (EOLIA Study): Randomised Double-blind Placebo-controlled Multicentre Parallel-group Study (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02541331).
134. James S. H., Prichard M. N. Current and future therapies for herpes simplex virus infections: mechanism of action and drug resistance // Curr. Opin. Virol., 2014. (Oct). — Vol. 8 : 54–61. doi: 10.1016/j.coviro.2014.06.003. Epub 2014 Jul 16.
135. Jiang X., Chentoufi A. A., Hsiang C. [et al.]. The herpes simplex virus type 1 latency associated transcript (LAT) can protect neuronal derived CD130 and Neuro2A cells from Granzyme B induced apoptosis and CD8 T-cell killing // J. Virol., 2010. (Dec 22) [Epub ahead of print]. doi:10.1128/JVI.01791-10.
136. Kedrova A. G., Podisov Y. I., Kuznetsov V. V. [et al.]. Role of antiviral therapy in the complex treatment of patients with epithelial dysplasias and preinvasive cancer of the cervix uteri // Akush. Ginekol., 2006. — Vol. 6 : 27–30.
137. Kleymann G., Fischer R., Betz U. A. [et al.]. New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease // Nat. Med., 2002. — Vol. 8(4) : 392–398.

138. *Lesourd B., Laude J., Meunier P.* [et al.]. Isoprinosine treatment of herpes zoster. Results of a control study in 36 subjects // *Nouv. Presse Med.*, 1982. — Vol. 11(3) : 191–193.
139. *Leung J., Broder K. R., Marin M.* Severe varicella in persons vaccinated with varicella vaccine (breakthrough varicella): a systematic literature review // *Expert Rev. Vaccines*, 2017. — Vol. 16 : 391–400. PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28276305>.
140. *Majewska A., Lasek W., Janyst M.* [et al.]. In vitro inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon- α // *Acta Pol. Pharm.*, 2016. — Vol. 73(3) : 637–644.
141. *Mohanty C. K., Scott S. C.* Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study // *Genitourin Med.*, 1986. — Vol. 62 : 352–355. <https://doi.org/10.1136/sti.62.5.352>.
142. *Negróni A., Pierdomenico V., Cucchiara S.* [et al.]. NOD2 and inflammation: current insights // *Journal of Inflammation Research*, 2018. — Vol. 11. : 49–60.
143. *Ohnishi H., Kosuzume H., Inaba H.* [et al.]. Protective effects of inosine pranobex in viral infections // Comparison with other immunostimulants, 1991. — Vol. 55 (8) : 551–557.
144. *Patel R., Alderson S., Geretti A.* [et al.]. IUSTI/WHO Europe. European guideline for the management of genital herpes, 2010 // *Int. J. STD AIDS*, 2011. — Vol. 22 (1) : 1–10.
145. *Richardson R., Bhela S.* Gut bacteria modulate angiogenesis and corneal immunopathology after herpes simplex virus infection (P6136) // *Journal of Immunology*, 2013. — Vol. 190 : 128–129.
146. *Sadoul G., Beuret T.* Treatment of cervical and vulvar condylomata by CO₂ laser also with an immunostimulant // *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.*, 1984. — Vol. 79(11) : 681–684.
147. *Salam A. P., Horby P. W.* The Breadth of Viruses in Human Semen // *Emerg. Infect. Dis.*, 2017. (Nov). — Vol. 23(11) : 1922–1924.
148. *Sliva J., Pantzartzi C. N., Votava V.* Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases // *Adv. Ther.*, 2019. — Vol. 36 : 1878–1905 <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00995-6>.
149. *Surjo K. De, Jennifer C. L. Hart Breuer, Judith Breuer.* Herpes simplex virus and Varicella zoster virus: recent advances in therapy. 0951–7375 Copyright 2015 // Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. www.co-infectiousdiseases.com.
150. *Talbot D. J., Menday A. P., Saurat J. H.* Inosine pranobex in mucocutaneous herpes // *Lancet*, 1985. — Vol. 325 (8433) : 877. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92239-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92239-1).
151. *Tay S. K.* Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study // *Int. J. STD AIDS*, 1996. — Vol. 7(4) : 276–280. <https://doi.org/10.1258/0956462961917960>.
152. *Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Immunomodulation* National Academy of Sciences, USA ISBN: 0-309-65490-4, 103 pages (2006). (Лечение инфекционных заболеваний в микробном мире: Иммуномодуляция. Национальная академия наук, США ISBN: 0-309-65490-4, 103 с. (2006).
153. *Wang L., Verschuuren E. A. M., van Leer-Buter C. C.* [et al.]. Herpes zoster and immunogenicity and safety of zoster vaccines in transplant patients: a narrative review of the literature // *Front. Immunol.*, 2018. — Vol. 9 : 1632. PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30079064>.
154. *Whitley R. J., Volpi A., McKendrick M.* [et al.]. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future // *J. Clin. Virol.*, 2010. — Vol. 48 (Suppl. 1) : S. 20–28.
155. *Willis E. D., Woodward M., Brown E.* [et al.]. Herpes zoster vaccine live: a 10 year review of post-marketing safety experience // *Vaccine*, 2017. — Vol. 35 : 7231–7239. PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29174682>.
156. World Health Organization. Adolescent friendly health services: An agenda for change. Protecting young people from HIV and AIDS: The role of health services. [Электронный ресурс]. // Geneva: WHO, 2004. Доступ: <http://www.who.int/whosis/whostat/2004/en/>
157. *You Y., Wang L., Li Y.* [et al.]. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients // *J. Dermatol.*, 2015. (Jun) . — Vol. 42(6) : 596–601.
158. *Yu-Chen Jiang, Hui Feng, Yu-Chun Linl* [et al.]. New strategies against drug resistance to herpes simplex virus // *International Journal of Oral Science*, 2016. — Vol. 8 : 1–6; doi:10.1038/ijos.2016.3; published 25 March 2016 (Новые стратегии против лекарственной устойчивости к вирусу простого герпеса, 2016).
159. *Zarubaev V. V., Slita A. V., Krivitskaya V. Z.* [et al.]. Direct antiviral effect of cycloferon (10-carboxymethyl-9-acridanone) against adenovirus type 6 in vitro // *Antiviral. Res.*, 2003. (Apr) . — Vol. 58(2) : 131–137.
160. *Zhao H., Huang W., Wu X.* [et al.]. Synthesis of a complete Janus-type guanosinecytosine base and its 2'-deoxyribonucleoside // *Chem. Lett.*, 2011. — Vol. 40(7) : 684–686.