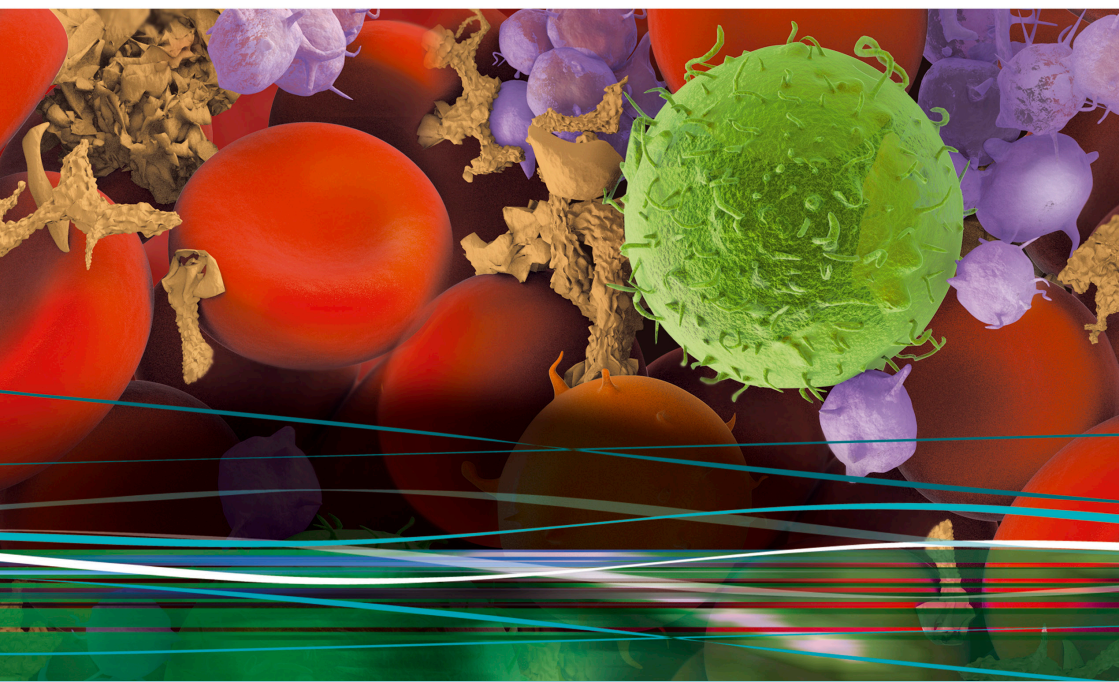




Гроприносин в лечении вирусных урогенитальных заболеваний

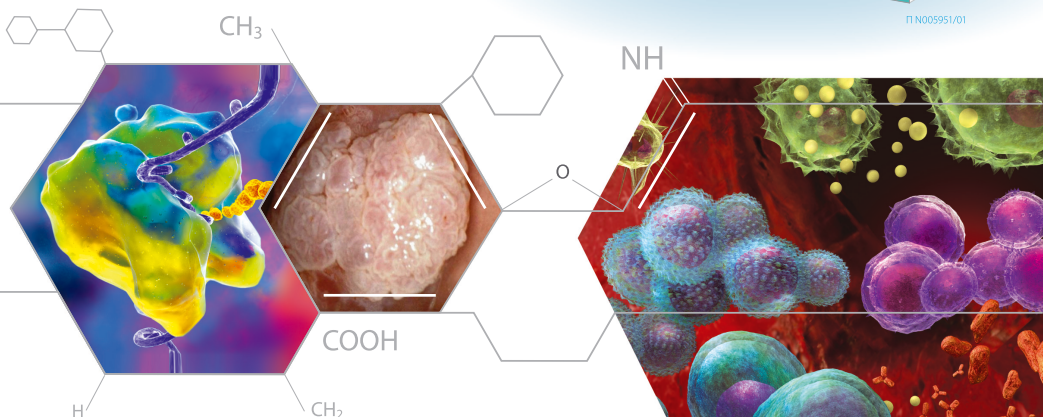


ГРОПРИНОСИН®

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 50



П N005951/01



Инозин пранобекс в комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний^{2,3}

- Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов¹
- Снижает вероятность персистенции вирусов и частоту рецидивов^{2,3}
- Спектр иммуномодулирующего действия соответствует специфике иммунных нарушений при ВПЧ^{2,3}

Остроконечные кондиломы

2 таблетки 3 раза в сутки 5–10 дней, 3 курса^{2,3}

Дисплазия шейки матки (CIN I)

2 таблетки 3 раза в сутки 10 дней, 3 курса^{2,3}

Субклиническая форма ВПЧ

2 таблетки 3 раза в сутки от 10 до 21 дня, 1 курс^{2,3}

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин®.

2. ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ №2, 2013. С.И. Роговская, кафедра акушерства и гинекологии РМАПО, Москва

3. ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний: информационный бюллетень / С.И. Роговская, А.В. Ледина, И.Д. Ипастова; под ред. В.Е. Радзинского – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. – 16 с.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Оглавление

Генитальные инфекции, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ)	4
Актуальность проблемы инфекций, вызванных ВПЧ	4
ВПЧ и онкопатология.....	4
Роль ВПЧ в развитии РШМ	5
Патогенез ВПЧ-инфекции	7
Иммунные нарушения, вызываемые ВПЧ.....	8
Проблемы лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний	8
Герпесвирусные инфекции репродуктивной системы	10
Актуальность герпесвирусной инфекции гениталий.....	10
Этиология генитального герпеса	11
Патогенез генитального герпеса	12
Иммунные нарушения, вызываемые ВПГ	12
Гроприносин – иммуномодулятор с противовирусной активностью	14
Фармакокинетика.....	14
Механизм действия и основные эффекты	14
Показания и противопоказания к применению Гроприносина	16
Нежелательные лекарственные явления	17
Гроприносин в лечении вирусных урогенитальных инфекций	18
Клинические исследования эффективности Гроприносина при лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний.....	18
Клинические исследования эффективности Гроприносина при лечении ГВИ.....	24
Безопасность применения Гроприносина	25
Заключение	26
Литература	26

Генитальные инфекции, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ)

Актуальность проблемы инфекций, вызванных ВПЧ

В последние десятилетия папилломовирусная инфекция входит в ряд приоритетных проблем здравоохранения, что связано с ее широкой распространенностью и высоким онкогенным потенциалом возбудителя. От генитальной инфекции, вызываемой вирусом папилломы человека (ВПЧ), в мире страдает около 440 млн человек [1]. Недавние исследования показали, что в США приблизительно 79 млн человек инфицированы ВПЧ, причем ежегодно регистрируется 14 млн новых случаев [2]. Считается, что 80% сексуально активных людей в течение жизни будут хотя бы раз инфицированы ВПЧ [3, 4]. Частота встречаемости (повторные и новые случаи) одного из проявлений ВПЧ-инфекции – аногенитальных кондилом – составляет 194,5 на 100 000 населения в год. Аногенитальные кондиломы – высококонтагиозное заболевание, причиняющее значительные психоэмоциональные страдания пациентам и требующее больших финансовых затрат на лечение в связи с высокой частотой рецидивирования. В США расходы на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний составляют \$ 1,7 миллиардов в год [5]. Однако главной проблемой, связанной с ВПЧ-инфекцией, является **способность вируса вызывать развитие неопластических процессов**. Данный факт был установлен немецким ученым Харальдом цурХаузенем, которому удалось обнаружить вирусную ДНК, интегрированную в геном раковых клеток, выделенных из биоптатов женщин с раком шейки матки (РШМ) и, тем самым, доказать **этиологическую роль ВПЧ в развитии злокачественных новообразований** [6]. За это сенсационное открытие, положившее начало профилактике РШМ с помощью вакцин против ВПЧ, в 2008 г. Харальд цурХаузен был удостоен Нобелевской премии в области медицины и физиологии.

ВПЧ и онкопатология

По данным статистики, ежегодно в мире выявляется 12,7 млн новых случаев рака, из них примерно каждый 6-ой вызван инфекционным возбудителем [7]. Около 30% новых случаев инфекционно-обусловленных неоплазий приходится

ся на рак, ассоциированный с ВПЧ [8]. Доказана причинно-следственная связь между ВПЧ и развитием 6 видов рака – шейки матки, вульвы, влагалища, пениса, ануса, а также рака ротовой полости и гортани. При этом 89,6% случаев рака, вызванного ВПЧ, приходится на долю РШМ [8]. Сегодня, несмотря на массовые скрининговые программы, РШМ остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. По частоте он занимает 4-е место среди неоплазий у женщин, и 2-е место – у женщин 15-44 лет [9]. В 2012 г. в мире выявлено 528000 новых случаев РШМ и зарегистрировано 266 000 смертей от данной патологии [10]. В структуре женской смертности от злокачественных новообразований на долю РШМ приходится 7,5% [11].

Роль ВПЧ в развитии РШМ

В мире распространенность ВПЧ-инфекции у женщин, не имеющих патологии шейки матки, составляет 10-12%. Несколько выше распространенность в отдельных регионах, например, в странах Восточной Европы – 21% [8]. При наличии патологии шейки матки частота выявления ВПЧ увеличивается пропорционально степени дисплазии, достигая $\geq 90\%$ при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) высокой степени CIN III и инвазивном РШМ [8]. От момента инициации вирусом опухолевого процесса до развития РШМ проходит, как правило, довольно продолжительный отрезок времени (5-15 лет), в течение которого выявляется ВПЧ-ассоциированное предраковое состояние – дисплазия шейки матки низкой степени CIN I. Вариантами развития CIN I могут быть: регрессия – 57%, персистенция ВПЧ-32%, переход в CIN II – 11%, а развитие инвазивного рака наблюдается только в 1% случаев. Чем выше степень дисплазии, тем меньше шансов на ее регрессию. На стадии CIN II регрессия наблюдается в 43% случаев, персистенция – в 35%, прогрессия до CIN III и неинвазивного РШМ – в 22% и развитие инвазивного рака – в 5% случаев. На стадии CIN III шансы на регрессию уменьшаются до 33%, малигнизация происходит в 12% случаев [12, 13]. Следует отметить, что присутствие ВПЧ в эпителиальных клетках является необходимым, но недостаточным условием для прогрессии предракового состояния в РШМ. В пользу такого заключения косвенно свидетельствует тот факт, что в период активной половой жизни 50-70% женщин инфицируются ВПЧ, причем в 75% – высокоонкогенными типами

вируса [14-16], однако лишь у немногих из них развивается РШМ. **При нормальном уровне иммунной защиты в большинстве случаев организму удается самостоятельно элиминировать ВПЧ.** В то же время, примерно у 10-15% женщин имеют место **нарушения клеточных механизмов иммунитета** и течение ВПЧ-инфекции приобретает персистирующий (хронический) характер [17, 18]. Показано, что длительная (более 2 лет) персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска в клетках эпителия является основным фактором риска развития и прогрессии CIN, а при персистенции ВПЧ 16 типа риск развития CIN наиболее высокий и составляет 40-50% [19]. Было также отмечено, что у молодых женщин с ВПЧ-инфекцией персистенция вируса через 1 год выявляется в 30%, через 2 года – 9% случаев, в то время как у женщин старшего возраста – 50% случаев [20]. Вероятно, это связано с возрастными изменениями в иммунной системе и недостаточностью иммунного ответа у женщин старшей возрастной группы. К тому же, благодаря ряду эволюционно приобретенных особенностей (ограничение репликационного цикла эпителием, отсутствие виремии и цитолиза, **локальная иммуносупрессия за счет вирусных белков**) ВПЧ способны «обманывать» иммунную систему хозяина, что позволяет вирусу персистировать в организме длительное время [21-23].

Патогенез ВПЧ-инфекции

Для лучшего понимания принципов профилактики и терапии заболеваний, вызванных ВПЧ, следует остановиться на патогенезе и стадиях развития ВПЧ-инфекции (рис. 1) [24].

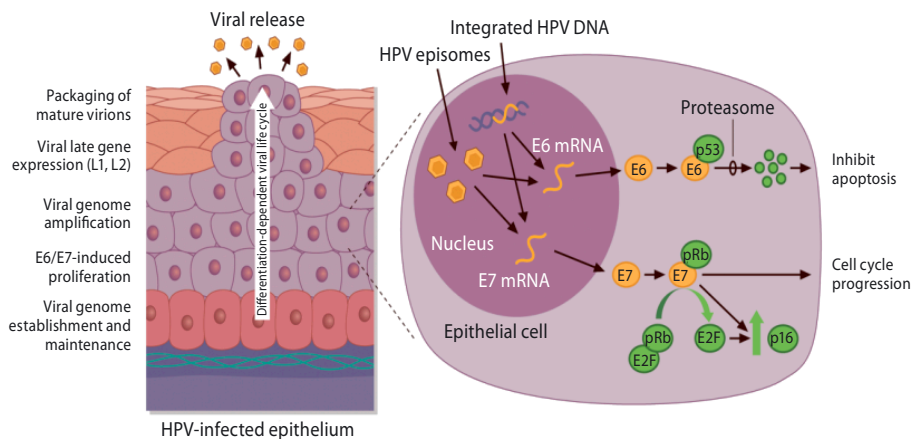


Рисунок 1. Схема жизненного цикла ВПЧ [24]

Первая стадия – репродуктивной инфекции, характеризуется тем, что вирусная ДНК находится в клетке эпителия в свободном состоянии, и клетка способна продуцировать вирусные частицы. В большинстве случаев течение инфекции бессимптомное и разрешение наступает в течение года без лечения. Клинически продуктивное действие ВПЧ на клетку может проявляться развитием аногенитальных кондилом и папиллом.

Вторая стадия – интегративной инфекции – это период, когда ДНК вируса встраивается в ДНК инфицированной клетки, что является первым шагом к ее опухолевой трансформации. Встраивание ДНК ВПЧ в геном клетки сопровождается утратой способности вируса к репликации при обязательном сохранении транскрипции генов E6 и E7. Вирусные белки, индуцируемые генами E6 и E7 взаимодействуют с клеточными генами – супрессорами опухолевого роста pRB и P53, что приводит к их инактивации с последующей бесконтрольной

пролиферацией, накоплением генетических повреждений и, наконец, малигнизацией инфицированных клеток [25, 26]. В большинстве случаев интегративная стадии ВПЧ-инфекции протекает латентно, субклинически, но может также проявляться в виде дисплазии и РШМ.

Иммунные нарушения, вызываемые ВПЧ

Важным звеном патогенеза ВПЧ-инфекции являются иммунные нарушения, которые, с одной стороны, вызваны активацией иммунной системы в ответ на присутствие в организме ВПЧ, а с другой стороны, являются результатом влияния самого вируса. **Вирусные онкобелки Е6 и Е7 оказывают выраженное иммуносупрессивное действие.** Белок Е6 связывается с интерлейкином (ИЛ)-18, являющимся основным индуктором ИНФ- γ , что приводит к **блокаде механизмов клеточного иммунитета** [27]. Показана также способность ВПЧ тормозить миграцию и активацию клеток Лангерганса, подавлять синтез ИНФ, препятствовать HLA-1 – опосредованной презентации антигена [24].

Проблемы лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний

Традиционное лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний включает деструкцию очагов поражения хирургическими методами, в том числе крио-, электро- и лазерную хирургию, или путем воздействия цитотоксическими (подофиллин, подофилотоксин) или кератолитическими (трихлоруксусная кислота, солкодерм) препаратами [28]. Хирургические методы, хоть и являются эффективными, могут осложняться развитием стеноза шейки матки, кровотечением, инфицированием органов малого таза [29]. К тому же, поскольку вирус сохраняется в эпителиальных клетках, ни один из деструктивных методов не гарантирует от развития рецидивов ВПЧ-инфекции. Традиционные методы лечения направлены на удаление клинически выраженных проявлений, в то время как латентная инфекция может оставаться, представляя угрозу для передачи вируса и канцерогенеза. **Главным недостатком деструктивных методов лечения ВПЧ-инфекции является отсутствие воздействия на патогенетические механизмы заболевания.** Поскольку нарушения иммунитета играют ключевую роль в развитии ВПЧ-инфекции, перспективным

представляется использование препаратов, направленных на восстановление клеточного звена иммунитета и повышение неспецифической защиты организма [30].

Сегодня на фармацевтическом рынке России присутствует достаточно большой арсенал разнообразных иммуотропных препаратов, однако немногие из них имеют убедительную **доказательную базу по клинической эффективности и безопасности**. Одним из таких препаратов является иммуномодулятор с противовирусной активностью инозин пранобекс (Гроприносин). Данный препарат рекомендован Европейским руководством по лечению дерматологических болезней (под ред. Кацамбаса А.Д.) для терапии бородавок и кондилом [31] и включен в Российский протокол ведения больных с заболеваниями, передающимися половым путем [32]. Инозин пранобекс является единственным зарегистрированным в России иммуномодулятором, в показаниях которого значатся ВПЧ-ассоциированные заболевания: остроконечные кондиломы, ВПЧ-инфекция вульвы, вагины и шейки матки (в составе комплексной терапии).

Герпесвирусные инфекции репродуктивной системы

Актуальность герпесвирусной инфекции гениталий

Помимо ВПЧ, важную роль в развитии урогенитальной патологии играет герпесвирусная инфекция (ГВИ). Актуальность ГВИ определяется, прежде всего, широкой распространенностью герпесвирусов в человеческой популяции. В мире от генитальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ) 2 типа, ВПГ-2, страдает более 400 млн человек [33]. В России распространенность генитального герпеса составляет 18,4 на 100 тыс. населения [34]. Среди взрослого населения США примерно каждый пятый (50 млн человек) инфицирован ВПГ-2, при этом ежегодно выявляется 1 млн новых случаев ГВИ [2, 35, 36]. Для герпесвирусов характерно пожизненное персистирование в организме человека с периодической реактивацией, что часто обуславливает **рецидивирующее течение ГВИ** [37]. Рецидивы ГВИ развиваются у 2-15% пациентов в общей популяции, при наличии онкопатологии и у лиц старше 50 лет – в 50% случаев, у пациентов со СПИДом – в 100% случаев [38, 39].

Важный аспект, определяющий актуальность ГВИ – потенциальное неблагоприятное воздействие ВПГ на беременность и развитие плода. По некоторым данным, инфицирование ВПГ является причиной 60% случаев вторичного бесплодия, 20% случаев невынашивания беременности и 80% случаев наступления преждевременных родов. ГВИ может также приводить к внутриутробному инфицированию плода – в 20% случаев, развитию атипичной пневмонии на первом году жизни ребенка – в 30%, дыхательной недостаточности – в 12%, смерти в неонатальном периоде – в 20% [40, 41].

В последние годы интерес к ГВИ возрос в связи с обнаружением эпидемиологического синергизма между ВПГ-2 и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). У лиц, инфицированных ВПГ-2, риск заражения ВИЧ увеличен в три раза [42]. Данный эффект связан с тем, что при разрешении ГВИ на слизистой гениталий образуются эрозии, что, наряду с присутствием лимфоцитов, облегчает инфицирование ВПЧ при половых контактах [43]. У ВИЧ-инфицированных пациентов ВПГ-2 увеличивает выделение вирионов ВИЧ через эрозии на сли-

зистых гениталий в 5 раз [44], способствуя тем самым передаче ВИЧ-инфекции половым партнерам [45]. Также показана возможность образования частицы смешанного фенотипа – вирионов ВИЧ, «одетых» в оболочку герпесвирусов, которые, в отличие от обычных ВИЧ, способны инфицировать различные клетки, включая эпителиальные, и вызывать продуктивную ВИЧ-инфекцию. Другими словами, появляется вероятность заражения ВИЧ через контакты с кожей и слизистой оболочкой [46-48].

Заболевание передается преимущественно при сексуальных контактах от больного генитальным герпесом. Риск заражения увеличивается в продромальном периоде и при высыпаниях во время рецидивов [49]. Однако нередко источником ГРИ являются лица, не имеющих симптомов заболевания на момент полового контакта или не знающих о том, что они инфицированы. У женщин бессимптомное течение первичного генитального герпеса наблюдается в 74% случаев при инфицировании ВПГ-1 и в 63% случаев – при инфицировании ВПГ-2 [50]. Данное обстоятельство повышает не только риск передачи инфекции при половых контактах, но и вероятность вертикального (трансплацентарного) инфицирования плода. По некоторым данным, 60-80% детей с неонатальным герпесом рождены от матерей с бессимптомным носительством ВПГ [51]. Считается, что лица с недиагностированной инфекцией ВПГ-2 являются главным источником новых случаев генитального герпеса [52].

Этиология генитального герпеса

Генитальный герпес вызывается двумя серотипами вируса простого герпеса – ВПГ-1 и ВПГ-2. Согласно данным эпидемиологических исследований, серотип ВПГ-1 выявляется у 20-40%, а ВПГ-2 – у 50-70% пациентов, страдающих генитальным герпесом [53, 54]. До недавнего времени ВПГ-2 играл роль главного этиологического фактора в развитии генитального герпеса [33]. Сегодня тенденция изменилась – ВПГ-1 вызывает не менее 50% случаев первичного генитального герпеса [50], а в некоторых популяциях (женщины 18-20 лет, мужчины-гомосексуалисты) преобладает над ВПГ-2 [55].

Патогенез генитального герпеса

При первичном эпизоде заболевания ВПГ инфицирует эпителиальные клетки кожи и слизистых оболочек гениталий, перемещается по аксонам в чувствительные спинальные ганглии и там персистирует в течении всей жизни хозяина [56]. Репликация вируса происходит в клетках эпителия и ганглиях только в период первичного инфицирования. Параллельно развивается иммунный ответ организма, что приводит к прекращению репликации ВПГ. Наступает латентная фаза инфекции – свободный ВПГ не обнаруживается в ганглиях, но ДНК вируса присутствует в ядрах нейронов. Под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов (психические или физические стрессы, травма, переохлаждение, чрезмерная инсоляция, циклические изменения гормонального статуса (менструации), резкая смена климатических поясов и др.) **иммунный контроль над репликацией вируса может снижаться, что будет приводить к реактивации вируса и развитию рецидива**. При рецидиве происходит обратное перемещение ВПГ по аксонам, их ветвям или коллатеральным аксонам в кожу или слизистые [57].

Иммунные нарушения, вызываемые ВПГ

Вследствие пожизненного персистирования в организме ВПГ оказывает многостороннее неблагоприятное воздействие на иммунную систему человека. Показано достоверное снижение уровня фактора некроза опухолей TNF- α ($p=0,04$) и специфического IgG ($p<0,05$) у пациентов с рецидивирующим течением ВПГ-инфекции [58], что может свидетельствовать о преобладании Th2-варианта (гуморального) иммунного ответа, в то время как для элиминации ВПГ требуется активация Th1- зависимых клеточных механизмов. У пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом в очагах высыпаний отмечено увеличение содержания T-regs, которые являются субпопуляцией CD4+ T-лимфоцитов и оказывают супрессивное воздействие на CD8+T-клетки – одни из главных участников противовирусного иммунитета [59]. Исследования, проведенные Исаковым В.А. и соавт. показали, что у больных с часто рецидивирующим генитальным герпесом отмечается **снижение продукции эндогенного ИФН, активности НК-клеток** и антителозависимой клеточной цитотоксичности, уменьшение абсолютного количества и **снижение актив-**

ности Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и нейтрофилов [60, 61]. По данным Дидковского Н.А. и соавт. у пациентов с ГВИ при частоте рецидивов 6-11 в год низкий уровень IgG выявлялся у 25% пациентов, при частоте рецидивов 12-20 – уже у 64,3% пациентов. Также отмечалось снижение содержания натуральных киллеров (менее 11%) и CD8+ (менее 27%) [62]. Иммунные нарушения, обусловленные ВПГ, в свою очередь, способствуют длительной персистенции вируса в организме и его реактивации, что, несомненно, должно учитываться практическими врачами при лечении больных с рецидивирующей ГВИ [63, 64]. Одним из наиболее эффективных препаратов, направленные на восстановление естественных механизмов защиты от ВПГ, является иммуномодулятор Гроприносин.

Гроприносин – иммуномодулятор с противовирусной активностью

Гроприносин (инозин пранобекс) – комплекс, содержащий инозин и соль 4-ацетамидобензойной кислоты с N, N-диметиламино-2-пропанолом в молярном соотношении 1: 3. Эффективность комплекса обеспечивается инозином, второй компонент (пранобекс) повышает его доступность для лимфоцитов [65].

Фармакокинетика

Гроприносин быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ, его биодоступность превышает 90%. При приеме внутрь в дозе 1500 мг максимальная концентрация препарата в плазме крови C_{max} достигается через 1 ч и составляет 600 мкг/мл. Не определяется в крови спустя 2 ч после приема. Инозин метаболизируется по циклу, типичному для пуриновых нуклеотидов, с образованием мочевой кислоты, в результате чего возможно образование кристаллов мочевой кислоты в мочевых путях. Повышение концентрации мочевой кислоты носит нелинейный характер и может изменяться на $\pm 10\%$ в течение 1–3 ч после приема препарата внутрь. Полная элиминация инозин пранобекса и его метаболитов из организма наступает в течение 48 ч [66].

Механизм действия и основные эффекты

Гроприносин сочетает свойства **универсального иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью** в отношении широко спектра ДНК- и РНК- содержащих вирусов, включая ВПГ [67-69].

Иммуномодулирующий эффект. Гроприносин стимулирует неспецифический (не зависящий от вирусного антигена) иммунный ответ. Исследования показали, что инозин пранобекс избирательно увеличивает продукцию цитокинов ФНО- α , ИНФ- γ , направляя иммунный ответ по Th1-варианту (клеточные механизмы) [70, 71]. Препарат усиливает цитотоксическую активность натуральных киллеров (НК), стимулирует фагоциты, повышает функциональную

активность CD8+ и CD4+ Т-клеток, увеличивает количество иммуноглобулина G (IgG) [70,71].

В исследованиях *in vitro* инозин пранобекс потенцирует индуцированную митогенами и антигенами пролиферацию Т-лимфоцитов [70, 72, 73], активность NK клеток [74] и продукцию цитокинов – ИЛ-1 и ИЛ-2 [75, 76].

Противовирусный эффект Гроприносина основан на взаимодействии с рибосомами зараженной вирусом клетки, что вызывает изменения их конфигурации. При этом нарушается синтез вирусной РНК на стадии транскрипции, в результате чего подавляется репликация вируса.

В исследовании *in vitro* показано снижение титра вирусов парагриппа (HPIV-2, HPIV-4), энтеровирусов А (CA16, EV71) и аденовирусов С (HAdV-2, HAdV-5) под влиянием инозина пранобекса, что свидетельствовало о прямом антивирусном эффекте препарата [77]. Причем, в клетках (линия клеток A549), подвергнутых воздействию инозина пранобекса (50-800 мкг/мл в течение 48 ч) не было выявлено морфологических (микроскопия) и метаболических (МТТ калориметрический тест) изменений, что являлось свидетельством отсутствия у препарата цитотоксического эффекта. Выживаемость клеток составила 98, 36%. Более высокие концентрации сильнее подавляли репликацию вирусов, однако увеличение концентрации до 800 мкг/мл незначительно увеличивало антивирусную активность в сравнении с 400 мкг/мл [77].

В другом исследовании *in vitro* показано, что инозин пранобекс проявляет еще и непрямой антивирусный эффект – через активацию иммунных клеток: в комбинации с α -интерфероном (ИФН- α) инозин пранобекс оказывал более выраженное подавление репликации РНК-содержащих вирусов [Коксаки А16 (CA16), энтеровирус 71 (EV71) и вирус парагриппа человека 4 (HPIV-4)], чем каждый компонент по отдельности [78].

В исследовании Majewska A. и соавт. увеличение концентрации инозина пранобекса (50-400 мкг/мл) приводило к прогрессивному усилению ингибирования репликации ВПГ-1. Совместное использование ИФН- α и инозина пра-

нобекса также вызывало увеличение антивирусной активности в отношении ВПГ-1 [79].

Показания и противопоказания к применению Гроприносина

Показания к применению инозина пранобекса [66] включают вирусные инфекции у пациентов с нормальным иммунным статусом и при иммунодефицитных состояниях, в том числе:

- заболевания, вызванные ВПГ-1 и ВПГ-2, *Varicellazoster*, вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусами
- заболевания, вызванные ВПЧ
- подострый склерозирующий панэнцефалит
- хронические инфекционные заболевания мочевыводящих и дыхательных путей

Противопоказания [66]:

- повышенная чувствительность к препарату
- подагра
- мочекаменная болезнь
- аритмии
- детский возраст до 3-х лет (масса тела до 15-20 кг)
- период беременности и кормления грудью

Нежелательные лекарственные явления

К нежелательным лекарственным явлениям (НЛЯ), связанными с приемом Гропринозина, относят [66]:

НЛЯ	Часто: $>1/100$ и $<1/10$	Нечасто: $>1/1000$ и $<1/100$
Со стороны нервной системы	головная боль, головокружение, утомляемость, плохое самочувствие	нервозность, сонливость, бессонница
Со стороны ЖКТ	снижение аппетита, тошнота, рвота, боль в эпигастрии	диарея, запор
Аллергические реакции		крапивница, ангионевротический отек
Общие нарушения	боль в суставах, обострение подагры	
Изменения лабораторных показателей	Повышение в плазме крови концентрации мочевой кислоты крови, повышение активности печеночных ферментов (щелочной фосфатазы)	

Дозировки: взрослые – 1000 мг (2 таб) x 3-4 р/сут; дети (3 -12 лет) – 50 мг/кг/сут, в 3-4 приема.

Продолжительность лечения:

при острых заболеваниях – 5-14 дней. После исчезновения симптомов лечение следует продолжить в течение 1–2 дней или более, в зависимости от показаний.

при хронических рецидивирующих заболеваниях – курсами по 5-10 дней с интервалами 8 дней. Длительность поддерживающего лечения может составлять до 30 дней, при этом доза может быть снижена до 500–1000 мг/сут.

Гроприносин в лечении вирусных уrogenитальных инфекций

В настоящее время накоплен огромный опыт применения Гроприносина, поскольку данный препарат используется с 70-х годов XX века. В 1972 г. инозин пранобекс был запатентован в США, и на сегодня он зарегистрирован более чем в 70 странах мира [67, 80]. Эффективность и безопасность Гроприносина при лечении иммунодефицитных состояний, связанных с различными вирусными инфекциями, подтверждена большим числом зарубежных и российских клинических исследований [1]. По данным «Newport Pharmaceuticals», уже к 1996 г. были опубликованы результаты более 1 750 клинических исследований по данному препарату [81]. В международной научной базе PubMed содержится свыше 550 научных работ по инозин пранобексу, среди них 17 статей, которые были опубликованы в журнале «Lancet».

Клинические исследования эффективности Гроприносина при лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний

История успешного применения Гроприносина при лечении аногенитальных кондилом насчитывает нескольких десятилетий. Еще в 1986 г. Moharty и соавт, сравнив эффективность традиционного лечения уrogenитальных и периаанальных остроконечных кондилом у 165 пациентов на фоне использования инозина пранобекса и без него, получили впечатляющие результаты. Было показано, что при сочетании традиционных методов (обработка очагов поражения подофиллином) с инозином пранобексом **эффективность лечения возрас тала с 41 до 94%** [82]. При этом у 21% пациентов отмечалось увеличение количества В-лимфоцитов в периферической крови.

Вдругом исследовании была показана эффективность (оценивали по количеству кондилом и площади поражения) комбинированной терапии с инозин пранобексом при длительно (>1 года) персистирующих аногенитальных кондиломах [83]. Полное излечение отмечали у 36% (5/14), общее улучшение – у 82% пациентов, получавших инозин пранобекс [83].

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 38 женщин в возрасте 20-43 лет, исследовали эффективность и безопасность инозина пранобекса (50 мг/кг × 1р/сут в течение 12 недель) при лечении цервикальных кондилом, устойчивых к традиционным методам лечения. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата в плане как достижения полного и частичного терапевтического эффекта ($p < 0,01$), так и снижения размеров пораженного участка шейки матки ($p = 0,0069$) через 12 недель от начала лечения. При этом размеры пораженных участков шейки матки сократилась на 52,9% в группе женщин, принимавших инозин пранобекс, и только на 13,9% в группе, принимавшей плацебо [84].

Локальная деструкция очагов поражения не позволяет добиться полного излечения от ВПЧ-инфекции, поскольку направлена на удаление только видимых повреждений. Удаляется только поверхностный слой эпидермиса без санации базального слоя, где **вирусы могут оставаться в неактивном состоянии и при снижении иммунитета способны активироваться и вызвать рецидив инфекции**. Независимо от метода лечения рецидивы случаются в **25-30%** пациентов в течение 3 месяцев после завершения терапии [85, 86]. В связи с тем, что этиотропная терапия сегодня отсутствует и достичь полного излечения от ВПЧ-инфекции невозможно, целью лечения должна быть не элиминация возбудителя, а перевод заболевания в стадию устойчивой ремиссии (клинического выздоровления) [87]. Добиться такого результата возможно путем восстановления контроля иммунной системы над течением ВПЧ-инфекции. Добавление в комплексную терапию Гропринозина, который не только оказывает противовирусное действие, но и восстанавливает иммунную защиту, позволяет существенно **снизить частоту рецидивов ВПЧ-инфекции**. В исследовании Исакова В.А. и соавт. показано, что у пациентов, которым после химической деструкции кондилом и папиллом аногенитальной области (Солкодерм, 2 сеанса с интервалом 4-5 дней) было проведено лечение Гроприносином (1 г × 3-4 р/сут, 2 курса по 10 дней с 10-дневным перерывом) с добавлением рекомбинантного интерферона α -2 (Виферон в виде ректальных свечей), частота рецидивов ВПЧ-инфекции в течение полугода снижалась до 14%, в то время как после аналогичного лечения, но без Гропринозина, рецидивы отмечали у 48% пациентов. Важным показателем эффективности является **«очищение» организма от вируса**. В данном исследовании

довании у пациентов после лечения с использованием Гроприносина геном ВПЧ выявлялся (методом ПЦР) значительно реже, чем при проведении только деструкции – 14 vs 55% соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов, получавших Гроприносин, отмечалось достоверное **увеличение показателей неспецифической защиты (количества НК-клеток, уровня трансферрина и эндогенного интерферона) и клеточного иммунитета (количества CD4+ Т-клеток)** [88]. Аналогичные результаты влияния инозина пранобекса на частоту рецидивов аногенитальных кондилом получены в работе Баграмовой Г.Э. и соавт.: 43,4% – при деструкции, 17,4% – при сочетании деструкции и инозина пранобекса [89].

В литературе имеются данные об успешном применении Гроприносина при лечении клинических и субклинических форм ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки [90-97].

Показано преимущество комбинированного лечения дисплазии низкой степени CIN I на фоне хронического цервицита сочетанной этиологии в сравнении с традиционным лечением. В группе пациенток, получавших комбинированную терапию с инозином-пранобексом (1000 мг × 3 р/сут в течение 5 дней за 7–10 дней до деструкции очагов) клиническая эффективность была выше и составила 87,5%, в то время как у пациенток, которым была проведена монодеструкция – 65,5%, «очищение» от ВПЧ шейки матки через 6 мес отмечали в 65,5% и 46,9% случаев соответственно. При этом частота рецидивирования ВПЧ-инфекции в течение 6 месяцев после лечения была в 3 раза ниже у пациенток, получавших комбинированную терапию в сравнении с теми, кому была проведена монодеструкция очагов поражения – 9,4 и 28,1% соответственно [90]. В работе Кедровой А.Г. и соавт. приводятся доказательства эффективности применения инозина пранобекса (3 г/сут в течение 10 дней) в комплексной терапии CIN I – II – III (PШМ *in situ* в том числе) и их рецидивов. Согласно результатам исследования, после одного курса такой терапии в образцах материалов, взятых из пораженных участков шейки матки, ВПЧ не обнаруживался у 77,8% пациенток, а **повторные курсы лечения инозином пранобексом повышали частоту элиминации вируса до 98%** [91]. Похожие результаты были получены в исследовании, проведенном Клинышковой Т.В. и соавт. у 115 пациенток, страдающих CIN I–III. Установлено, что дифференцированное

лечение с использованием инозина пранобекса приводило к **регрессу CIN I в 70%** и элиминацией ВПЧ в 83,3% случаев в сравнении с 36,6 и 40% соответственно при традиционном лечении [92].

Исследование эффективности применения инозина пранобекса при латентных и субклинических формах ВПЧ-инфекции шейки матки показало, что **монотерапия инозином пранобексом** приводила к улучшению показателей местного иммунитета и **ускорению регенерации эпителия после резекции части шейки матки** с активной зоны трансформации [93]. По данным Тау S., улучшение морфологической картины эпителия вульвы у женщин с субклиническими формами ВПЧ-инфекции спустя 2 месяца после монотерапии инозином пранобексом (1гх3 р/сут в течение 6 недель) отмечалось в 63,5% (14/22) случаев, в то время как в плацебо-контроле – только в 16,7% (4/24) наблюдений ($p=0,005$) [94]. В работе Забелева А. В. и соавт. показано исчезновение атипичного эпителия после проведения монотерапии инозином пранобексом (1 г х 3 р/сут, 3 курса по 5 дней с интервалом 1 месяц) женщинам с дисплазией низкой степени [95].

По данным Долгушиной В.Ф. и соавт. у пациенток с **хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ-инфекцией** в сочетании с эктопией шейки матки, при добавлении инозина пранобекса к базисному лечению (антибактериальные препараты, криодеструкция) **процессы эпителизации шейки проходили быстрее** в сравнении с пациентками, получавшими только базисную терапию – 36 vs 8,7% случаев завершённой эпителизации на 4 неделе после криовоздействия соответственно ($p<0,05$) [96]. Данная тенденция сохранялась и на 12 неделе наблюдения – полная эпителизация шейки матки наблюдалась у 95% пациенток, получавших инозин пранобекс и базисную терапию и у 82,6% пациенток из группы базисной терапии. Полная элиминация ВПЧ под влиянием инозина пранобекса отмечалась в 82% случаев.

В исследовании Русакевич П.С. и соавт. была показана высокая эффективность инозина пранобекса при проведении этапной терапии у **пациенток с доброкачественными и предраковыми поражениями шейки матки, ассоциированными с ВПЧ-инфекцией**. Морфологическими аналогами ВПЧ-поражений эпителия цервикса служили: койлоцитоз ($74,3\pm 0,3\%$), гипер-

кератоз (64,3±0,6%), хронический цервицит (48,7±0,5%), акантоз (35,7±0,4%), папилломатоз (25,7±0,3%) и паракератоз (23,5±0,2%). На первом этапе (до абляции или эксцизии шейки матки) проводили противовоспалительную терапию с добавлением Гропринозина (50 мг/кг/сут в течение 5 дней, 2–3 курса с интервалом 2–4 недели). На втором этапе выполняли деструкцию ВПЧ-очагов шейки матки. На третьем этапе продолжали иммунотерапию Гропринозином (2 табл (1000 мг) × 1 р/сут в течение 6 месяцев). Полное выздоровление отмечалось в 83,8±3,4% случаев у пациенток с ВПЧ-инфекцией, принимавших Гропринозин. В данном исследовании было также показано, что для вирусных поражений шейки матки (вызванных ВПЧ, ВПГ или комбинацией этих двух вирусов), проявляющихся доброкачественной и предраковой патологией, свойственно наличие иммунологической недостаточности и вторичного иммунодефицита. Комбинированное лечение с применением Гропринозина при этапном системном подходе (без учета характера вирусного поражения) сопровождалось полной нормализацией измененных иммунологических показателей в 90,4±3,1% случаев. Это нашло выражение в увеличении числа Т-лимфоцитов (CD3+), устранении дисбаланса в Т-клеточном и В-клеточном звене иммунитета, усилении бактерицидных свойств слизистой гениталий (IgA), повышении фагоцитарной активности нейтрофилов и др. [97].

Покуль Л.В. и соавт. изучили влияние Гропринозина (в комплексе с широкополосной малоинвазивной радиохирургией) на показатели местного влагалищного иммунитета и уровень экспрессии ВПЧ высокого онкогенного риска у женщин репродуктивного возраста с вульварной интраэпителиальной неоплазией (VIN) тяжелой степени [98]. В исследовании приняли участие 58 пациенток с ВПЧ-ассоциированной VIN II-III, из которых 37 пациенток (основная группа) получали комбинированное лечение (Гропринозин + широкополосная малоинвазивная радиохирургия) и 21 пациентка (группа сравнения) – только радиохирургическое лечение. Лечение Гропринозином проводили в течение 1 недели до и 3 недель после малоинвазивного радиохирургического вмешательства в дозе 500мг × 3 р/сут *per os*. О состоянии местного иммунитета судили по уровню и соотношению провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-2) и противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов в вагинальном содержимом. Результаты исследования показали повышение уровня исходных (до лечения) показателей ИЛ-1β и ИЛ-2 и снижения ИЛ-4 в вагинальном со-

держимом в обеих группах наблюдения, без достоверных различий между группами, что, по мнению авторов, свидетельствовало о развитии локального иммунного ответа влагалищного биотопа на внедрение ВПЧ с преобладанием Th1-обусловленных механизмов иммунитета. Кроме того, была выявлена положительная корреляционная связь высокой силы между степенью исходных показателей вирусной нагрузки и уровнем ИЛ-1 β в обеих группах наблюдения ($p < 0,01$), что указывало на снижение местного иммунного статуса влагалища женщин с ВПЧ-обусловленной VIN II-III. После проведенного лечения уровень ИЛ-1 β во вагинальном содержимом снижился в обеих группах наблюдения, при этом у пациенток, получавших комбинированное лечение с Гроприносином медиана (Ме) ИЛ-1 β была в 4,2 раза ниже, чем в группе сравнения ($U=6,3$ $p < 0,001$). Наряду со снижением под влиянием Гропринозина синтеза провоспалительных цитокинов, отмечалось повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 – в 1,9 раза по сравнению с исходными показателями ($U=6,9$, $p < 0,001$), в то время как в группе сравнения наблюдалась лишь тенденция к повышению продукции ИЛ-4 ($U=1,5$). **Вирусная нагрузка снижалась в 6,4 раза у женщин, получавших комбинированное лечение с Гроприносином**, тогда как в группе сравнения вирусная нагрузка тоже снижалась, но не до клинически значимых показателей. Таким образом, в данной работе было показано, что добавление Гропринозина в терапию VIN II-III у женщин репродуктивного возраста при проведении у них малоинвазивного радиохирургического вмешательства позволяет существенно снизить вирусную нагрузку и улучшить показатели местного иммунитета, что проявляется восстановлением Th2-среды влагалищного биотопа и, в конечном итоге, способствует благоприятному исходу заболевания.

Клиническая эффективность и безопасность инозина пранобекса в лечении ВПЧ-ассоциированных урогенитальных заболеваний подтверждена данными мета-анализа [1]. Проанализировав 15 источников, содержащих информацию о 2369 случаях применения препарата в моно-, 3369 – в комбинированном режиме, которые сравнивались с данными 71 наблюдения плацебо-контроля и 575 – традиционного лечения, авторы однозначно высказываются в пользу вспомогательной иммунотерапии инозина пранобексом при терапии генитальной патологии, ассоциированной с ВПЧ.

Клинические исследования эффективности Гропринозина при лечении ГВИ

Лечение вирусной генитальной инфекции у женщин – трудная задача. Основным средством терапии генитального герпеса на сегодня являются химиопрепараты с антигерпетической активностью (ацикловир, валацикловир, фамцикловир). Однако, как показал клинический опыт их применения, ациклические нуклеозиды эффективно купируют острые проявления заболевания, но не предотвращают перехода вируса в латентное состояние и не гарантируют полного излечения. **Отмечается рост резистентности ВПГ** к данной группе препаратов, и **высокая частота развития рецидивов ГВИ** [99, 100]. В этой связи наиболее эффективным подходом к лечению пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом является добавление в схемы лечения иммунотропных препаратов с целью восстановления сниженного в результате длительного персистирования вируса иммунитета, что будет **способствовать блокаде репродукции вируса и предотвращению рецидивов ГВИ** [64].

Однако даже комплексная терапия с использованием иммуномодуляторов не всегда позволяет избежать обострения заболевания и добиться нормализации иммунологических показателей у пациентов с генитальным герпесом. В связи с этим **необходимо продолжать лечение в межрецидивный период** с целью закрепления полученного терапевтического эффекта и коррекции остаточных иммунологических нарушений.

Русакевич П. С. и соавт. исследовали эффективность этапной терапии при лечении рецидивирующего генитального герпеса. Пациенткам с генитальной ГРИ и поражением шейки матки в период ремиссии назначали супрессивную терапию Гропринозином по 1 г/сут в течение от 2 до 6-12 месяцев после удаления очага на шейке матки путем радиоволновой аблации/эксцизии. В отдельных случаях при активности герпетического процесса препарат применяли по 1 г три раза в день в течение 5–7 дней в виде монотерапии или в комбинации с противовирусными препаратами. **Применение Гропринозина сопровождалось нормализацией иммунологических показателей в 90,4±3,1% случаев.** Полное излечение наблюдалось в 97,2±1,6% случаев [97].

Безопасность применения Гропринозина

Гропринозин хорошо переносится пациентами. В недавнем клиническом исследовании 4 фазы изучали безопасность применения инозина пранобекса у пациентов с ОРВИ ($n=231$) в сравнении с плацебо ($n=232$) [101]. Безопасность оценивали по частоте возникновения нежелательных лекарственных явлений (НЛЯ). Число пациентов с НЛЯ и количество НЛЯ были ниже в группе пациентов, получавших инозин пранобекс (39 человек [17,0%], 55 НЛЯ), чем в группе плацебо (48 человек [20,4%], 72 НЛЯ). Наиболее распространенными НЛЯ (более 3-х человек в обеих группах лечения) были бактериальная суперинфекция (инозин пранобекс: $n = 10$ [4,4%], плацебо: $n = 2$ [0,9%]) и диарея (инозин пранобекс: $n = 2$ [0,9%], плацебо: $n = 7$ [3,0%]). Ни одно другое НЛЯ не было зарегистрировано более чем у трех пациентов в обеих группах лечения. Большинство НЛЯ были легкими или умеренными по степени тяжести и, по мнению исследователей, не были связаны с исследуемым препаратом. Во время исследования не сообщалось о смерти. В целом, 6 пациентов (2,6%) в группе ИП и 7 пациентов (3,0%) в группе плацебо имели НЛЯ, которые привели к отмене препарата.

Безопасность инозина пранобекса при лечении урогенитальной патологии также подтверждена множеством российских и зарубежных клинических исследований [83, 84, 91, 94, 102, 103]. Чаще всего встречались НЛЯ со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, боль в животе), кожные проявления (сыпь, сухость) и изменения лабораторных показателей (повышение печеночных трансаминаз и мочевой кислоты), однако в большинстве случаев эти проявления были незначительными, проходили самостоятельно и не требовали отмены лечения.

Заключение

Данные более 40-летнего использования инозина пранобекса (Гроприносина) в медицинской практике во всем мире, **убедительная доказательная база его эффективности и безопасности**, наличие четких показаний к применению, включая дозировку, кратность и длительность приема, с учетом побочных эффекты и взаимодействия с другими препаратами, обеспечивают Гроприносину репутацию «идеального иммуномодулятора», а применение его в комплексной терапии вирусных урогенитальных заболеваний позволяет существенно повысить эффективность лечения.

Литература

1. Елисеева М. Ю., Мынбаев О. А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации (систематический обзор литературы и метаанализ применения Инозина Пранобекса). Гинекология. 2009; 5 (11): 22-33.
2. Satterwhite C.L., Torrone E., Meites E. et al. Sexually transmitted infections among U.S. women and men: prevalence and incidence estimates. 2008. Sex Transm Dis. 2013; 40: 187–93.
3. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D. et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine. 2013; 31(5):1–31.
4. Park I.U., Introcaso C., Dunne E.F. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Clin Infect Dis. 2015; 61(8):849-55.
5. Owusu-Edusei K.Jr., Chesson H.W., Gift T.L. et al. The estimated direct medical cost of selected sexually transmitted infections in the United States, 2008. SexTransmDis. 2013; 40(3):197-201.
6. ZurHausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J. Natl. Cancer Inst. 2000; 9 (92): 690–698.
7. de Martel C., Ferlay J., Franceschi S. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. LancetOncol. 2012; 13: 607–15.
8. Forman D., de Martel C., Lacey C. et al. Global burden of human papillomavirus and related-diseases. Vaccine. 2012; 30 (5): 12–23.
9. Bruni L. et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in theWorld. Summary Report 2014, 2014:12-18.
10. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base International Agency for Research on Cancer, 2014.
11. Globocan. Cervical cancer estimated incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>.

12. Ostor A.G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *IntJGynecol-Pathol.* 1993; 12(2): 186-192.
13. Сухих Г. Т., Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 192с.
14. Burchell A. N., Winer R. L., de Sanjose S. et al. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine.* 2006; 3 (21): 52–561.
15. Dunne E.F., Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection. *ClinInfect.Dis.* 2006; 5 (1): 624–629.
16. Munoz N., Castellsaque X., de Gonzalez A.B. et al. HPV in etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 21–24: 3 -10.
17. Schiffman M. Integration of human papillomavirus vaccination, cytology, and human papillomavirus testing. *Cancer cytopathology.*2007; 111:145–153.
18. De Sanjosé S., Diaz M., Castellsagué X. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.*2007; 7: 453-9.
19. Wheeler C. M., Hunt W. C., Schiffman M., Castle P. E. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-years risk of cervical precancer. *J. Infect. Dis.* 2006: 194: 1291–1299.
20. Saslow D. et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CACancerJClin.* 2002; 52: 342–362.
21. Стерн П. Л., Китченер Г. С. пер санг. под общ. ред. акад. РАМН Г. Т. Сухих, проф. В. Н. Прилепской. Вакцина для профилактики РШМ. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 192 с.
22. Ho G. Y. F., Bierman R., Beardsley L. et al. Natural history of cervicovaginal HPV infections in young women. *NEJM.* 1998, 338: 423–428.
23. Disaia P.J., Creasman W.T. Клиническая онкогинекология. Пер. с англ. под ред. Е. Г. Новиковой. М.: ООО «РидЭлсивер», 2011. Т. 1. 316 с.
24. Andersen A.S., KoldjaerSølling A.S., Ovesen T. et al. The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2014; 134(12): 2755-63.
25. Fiedler M., Muller-Holzner E., Viertler H.P. et al. High level HPV-16 E7 oncoprotein expression correlates with reduced pRb-levels in cervical biopsies. *FASEB J* 2004;18 (10):1120–2.
26. Werness B.A., Levine A.J., Howley P.M. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science.* 1990; 248: 76-79.
27. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Киселев О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. *Гинекология.* 2004; 4(6):174–180.
28. Long, H.J. 3rd, Laack, N.N., and Gostout, B.S. Prevention, diagnosis, and treatment of cervical cancer. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82: 1566–1574.
29. Bharti, A.C., Shukla, S., Mahata, S., Hedau, S., and Das, B.C. Anti-human papillomavirus therapeutics: facts and future. *Indian J Med Res.* 2009; 130: 296–310.
30. Cornelia L., Trimble M.D. HPV Infection-associated cancers: Next-generation Technology for Diagnosis and Treatment *Cancer Immunol Res.* 2014 Oct; 2 (10): 937–942.
31. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти ; пер. с англ. – 3е изд. – М. : МЕДпрессинформ, 2014. – 736 с.

32. Кисина В.И., Воробьев П.А. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Ньюдиамед, 2011.
33. Looker K.J., Magaret A.S., Turner K.M.E. et al. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLoSOne*. 2015;10(1):e114989.
34. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации. Под ред. А.А.Кубановой. М., Деловой Экспресс, 2012, 112 с.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14–49 years—United States, 2005–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59(15): 456–459.
36. Bradley H. et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2—United States, 1999–2010. *J Infect Dis*. 2014; 209(3): 325–333.
37. Groves M.J. Genital Herpes: A Review. *AmFamPhysician*. 2016; 93 (11): 928–34.
38. Баринский И.Ф., Махмудов Ф.Р. Герпес. Баку. 2013. – 352 с.
39. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Патогенез и лабораторная диагностика герпеса. СПб., Лань, 1999, 205 с.
40. Кохреидзе Н.А. Оптимизация методов диагностики и терапии женщин с рецидивирующей генитальной герпетической инфекцией. Автореф. канд. дисс. СПб., 23 с.
41. Сафронникова Н.Р., Мерабишвили В.М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции: пособие для врачей. СПб., 2006, 34 с.
42. Freeman E.E. et al. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS*. 2006; 20 (1):73–83.
43. Corey L. Synergistic copathogens—HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med*. 2007;356(8): 854–856.
44. Gray R.H., Wawer M.J., Brookmeyer R. et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet*. 2001; 357:1149–1153.
45. Todd J., Riedner G., Maboko L. et al. Effect of genital herpes on cervicovaginal HIV shedding in women co-infected with HIV AND HSV-2 in Tanzania. *PLoSOne*. 2013; 8:e59037.
46. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Козина В.И. и др. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии*. 2009; 1: 79–80.
47. Рахманова А.Г., Исаков В.А., Чайка Н.А. Цитомегаловирусная инфекция и СПИД. Рекомендации для врачей. Л.; 1990.
48. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. Часть 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2009; 1(2): 16–30.
49. Patel R., Alderson S., Geretti A. et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *International Journal of STD & AIDS* 2011; 22: 1–10.
50. Bernstein D.I., Bellamy A.R., Hook E.W.III et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis*. 2013; 56 (3):344–351.
51. Семенова Т.Б. Клинико-эпидемиологические особенности генитального герпеса. *ЗППП*. 1995; 3: 8–11.

52. Tronstein E., Johnston C., Huang M.L. et al. Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection. *JAMA* 2011; 305: 1441-1449.
53. Борисенко К.К. Генитальный герпес / В кн. – Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск, 1997. – С. 32- 57.
54. Шульженко А.Е. Иммуномодуляторы в лечении хронической рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса. *Лечащий врач*. 2002; 11:10–12.
55. Ryder N., Jin F., McNulty A.M. et al. Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. *Sex Transm Infect* 2009; 85:416-419.
56. Corey L., Wald A. Genital herpes. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al. *Sexually Transmitted Diseases*. 4th ed. New York, NY: McGraw Hill Medical; 2008:399–438.
57. Tata S., Johnston C., Huang M.L. et al. Overlapping reactivations of herpes simplex virus type 2 in the genital and perianal mucosa. *J Infect Dis*. 2010;201(4):499–504.
58. Motamedifar M., Sarvari J., Ebrahimpour A. et al. Symptomatic Reactivation of HSV Infection Correlates with Decreased Serum Levels of TNF- α . *Iran J Immunol*. 2015; 12(1): 27-34.
59. Milman N., Zhu J., Johnston C. et al. In Situ Detection of Regulatory T Cells in Human Genital Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV-2) Reactivation and Their Influence on Spontaneous HSV-2 Reactivation. *J Infect Dis*. 2016; 214(1): 23–31.
60. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. 2-е изд. / Под ред. В.А.Исакова. СПб.; 2013, 670 с.
61. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Исаков Д.В. Перспективы терапии и профилактики простого герпеса с монотонным типом рецидивирования. *Терапевтический архив*. 2011; 11: 44–7.
62. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Сарсания Ж.Ш. и др. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых. *Лечащий врач*. 2006; 9: 8-12.
63. Исаков В. А. и др. Использование иммуномодуляторов в терапии рецидивирующего герпеса. *TERRA MEDICA*. 2015; 1: 45-53.
64. 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. *The Journal of Dermatology*. 2015; 42(6): 596–601.
65. Елисеева М. Ю., Мынбаев О. А., Масихи К. Н. и др. Современные взгляды на герпетическую инфекцию. *Проблемы репродукции* 2009; 1:25-35.
66. Регистр лекарственных средств России. Гроприносин. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1096.htm
67. Осидак Л.В., Образцова Е.В. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекса в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Лечащий врач*. 2012; 10 (12): 116.
68. Galli M., Lazzarin A., Moroni M. et al. Inosiplex in recurrent herpes simplex infections. *Lancet* 1982; 2: 331-2.
69. Salo OP, Lassus A. Treatment of recurrent genital herpes with isoprinosine. *European Journal of Sexually Transmitted Diseases* 1983;1:101-5.
70. Lasek W., Janyst M., Wolny R. et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm*. 2015;65(2):171–80.

71. Yakupova R.S., Skachkova M.A., Choloyan S.B. et al. Efficacy of immunomodulators in children with respiratory diseases in environmentally poor areas. *Gig Sanit.* 2012; 3: 33–4.
72. Nakamura T., Miyasaka N., Pope R. M. et al. Immunomodulation by isoprinosine: effects on in vitro immune functions of lymphocytes from humans with autoimmune diseases, *Clin. Exp. Immunol.* 1983; 52: 67–74.
73. Hadden J. W., Hadden E. M., Coffey R.G. Isoprinosine augmentation of phytohemagglutinin-induced lymphocyte proliferation, *Infect. Immun.* 13 (1976) 382–387.
74. Hersey P., Edwards A. Effect of isoprinosine on natural killer cell activity of blood mononuclear cells in vitro and in vivo, *Int. J. Immunopharmacol.* 1984; 6: 315–320.
75. Milano S., Dieli M., Millo S. et al. Effect of isoprinosine on IL-2, IFN- γ and IL-4 production in vivo and in vitro, *Int. J. Immunopharmacol.* 13 (1991) 1013–1018.
76. Petrova M., JeleV D., Ivanova A. et al. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. *J Interferon Cytokine Res.* 2010; 30(4): 223–8.
77. Majewska A., Lasek W., Młynarczyk G. Inosine pranobex-cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV-2, HPIV-4) enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV-2, HAdV-5) in vitro. *MedDoswMikrobiol.* 2015; 67(2):107-13.
78. Majewska A., Lasek W., Przybylski M. et al. Interferon- α and inosine pranobex-mediated inhibition of replication of human RNA viruses in vitro. *MedDoswMikrobiol.* 2016; 68 (1):64-71
79. Majewska A., Lasek W., Janyst M. et al. IN VITRO INHIBITION OF HHV-1 REPLICATION BY INOSINE PRANOBEX AND INTERFERON- α . *ActaPolPharm.* 2016; 73 (3):637-44.
80. Gordon P., Brown E. R. The antiviral activity of Isoprinosine. *Can. J. Microbiol.* 1972; 18: 1463-1470.
81. Мынбаев О. А., Елисева М. Ю., Масихи К. Н. и соавт. Гроприносин – высокоэффективный иммуностимулятор для «трудных» пациентов с нарушениями в иммунной системе. *Трудн. пациент.* 2009; 7 (8): 27-34.
82. Mohanty K.C., Scott C.S. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study *Genitourin Med* 1986; 62 (5): 352-5.
83. Davidson-Parker J., Dinsmore W., Khan M.H. et al. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study. *Genitourin Med* 1988; 64 (6): 383-6.
84. Georgala S., Katoulis A.C., Befon A. et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial. *BJOG* 2006; 113 (9): 1088-91.
85. Макмиллан А. Лечение сложных случаев аногенитальных бородавок // ИППП. 2000. № 3. С. 28–31.
86. Соловьев А. М., Гомберг М. А. Лечение поражений аногенитальной области, вызванных папилломавирусной инфекцией. Сообщение 1. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1998; 2: 22–27.
87. Исаков В. А., Исаков Д. В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. *Клиническая медицина.* 2015; 4 (93): 16-24.
88. Исаков В. А., Исаков Д. В. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции). *Клин. Фармакол. Тер.* 2014; 23 (1): 7-13.

89. Баграмова Г. Э., Гуреева М. А., Хлебникова А. Н. и соавт. Иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции. Клиническая дерматология и венерология. 2011; 6: 47-50.
90. Прилепская В. Н., Роговская С. И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. Рус. мед. журн. 2008; 16 (1): 5-9.
91. Кедрова А. Г., Подистов Ю. И., Кузнецов В. В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. Гинекология. 2005; 3(7):170-3.
92. Клинышкова Т. В. Дифференцированный подход к ведению больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с позиции прогнозирования. Гинекология. 2013; 4 (13): 40–44.
93. Кедрова А. Г., Леваков С. А., Челнокова Н. Н. и др. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. Гинекология. 2011; 14 (1), 56–62.
94. Tay S.K. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. Int J STDAIDS 1996; 7 (4): 276-80.
95. Забелев А. В., Долматова О. К., Сивоконева Е. Н. и др. Результаты кольпоскопического скрининга и опыт применения Изопринозина в лечении папилломавирусных поражений шейки матки. Фарматека. 2005; 3: 72-5.
96. Долгушина В. Ф., Ахматова А. Н., Беренда М. А. Эффективность изопринозина в лечении хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией. Фарматека. 2009; 14: 73-76.
97. 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: 1-7.
98. Покуль Л. В., Оразов М. Р., Лебедева М. Г. и соавт. Оптимизация диагностики и терапии вульварной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени у больных репродуктивного возраста.
99. Петрунин Д. Д. Использование препаратов интерферона альфа для лечения урогенитальных инфекций // АГ-инфо. – 2009. – № 2. – С. 6-12.
100. Levin M.J., Bacon T.H., Leary J.J. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. Clin. Infect. Dis. 2004;39 (5): 248-257.
101. Beran J., Šalapová E., Špajdel 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; 16: 648.
102. Костава М. Н., Прилепская В. Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. Рус.мед. журн. 2009; 17 (1): 16-9.
103. Линаск Л. И., Григорьева Е. Е. Опыт применения Изопринозина при заболеваниях шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции у подростков и молодых женщин. Рус.мед. журн. 2008; 16 (19): 1221-1225.