

Возможна ли иммунотерапия урогенитальных инфекций с позиции доказательной медицины?

А.А. ХРЯНИН^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия, 630091; ²РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск, Россия, 630004

В статье с позиций доказательной медицины представлен анализ использования иммунотерапии при инфекциях, передаваемых половым путем. Клинические исследования позволяют считать глюкозаминилмурамилдипептид (*Ликопид*) наиболее безопасным и эффективным препаратом в комплексной терапии бактериальных и вирусных урогенитальных инфекций.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, доказательная медицина, иммуномодулирующая терапия, глюкозаминилмурамилдипептид, *Ликопид*.

Is the immunotherapy of urogenital infections possible from the viewpoint of evidence-based medicine?

A.A. KHRYANIN

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Novosibirsk, Russia, 630091; Association of obstetrician-gynecologists and dermatologists, Novosibirsk, Russia, 630004

This article presents the analysis of the use of immunotherapy in treatment of sexually transmitted infections from the viewpoint of evidence-based medicine. Clinical studies suggest that glucosaminyl-muramyl-dipeptide (*Likopid*) is the most safe and effective agent in the treatment of viral and bacterial urogenital infections.

Keywords: sexually transmitted infections, evidence-based medicine, immunomodulatory therapy, glucosaminyl-muramyl-dipeptide, *Likopid*.

Одной из актуальных проблем современной дерматовенерологии является совершенствование качества лечения пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), сопровождающимися осложнениями. Известными на сегодняшний день возбудителями ИППП являются более 30 различных бактерий, вирусов, грибов, простейших и других паразитов. Кроме негативного влияния на здоровье человека и снижение качества жизни, ИППП оказывают выраженное воздействие на репродуктивную функцию человека [1–3].

По данным официальной статистики, заболеваемость урогенитальным трихомониазом в Российской Федерации является лидирующей среди ИППП в последние десятилетия. При этом отмечаются региональные различия. Так, в Новосибирске за последние годы уровень заболеваемости трихомониазом превышал общероссийские показатели более чем в 3 раза (в 2015 г. в 3,8 раза), а генитальным герпесом, наоборот, значительно ниже (в 2015 г. в 2,6 раза) (табл. 1).

Отмечаются отчетливые половые различия среди зарегистрированных больных трихомониазом: женщины инфицированы значительно чаще, чем мужчины (в 1,8 раза). Наиболее высокий уровень заболеваемости ИППП закономерно отмечается в возрастной группе 18–29 лет [4].

Как видно из рис. 1, заболеваемость всеми не-вирусными ИППП за последние два десятилетия снижалась, однако урогенитальный трихомониаз остается наиболее частой инфекцией, сопоставимой по количеству выявленных случаев со всеми другими вместе взятыми (60%).

Таким образом, своевременное и рациональное лечение ИППП представляет собой важную проблему современной дерматовенерологии.

В настоящее время для лечения многих бактериальных ИППП установлены определенные классы антибиотиков. Внутри них уже определены оптимальные антибактериальные препараты, которые являются рекомендуемыми средствами в лечении ИППП, соответствующие принципам доказатель-

Таблица 1. Заболеваемость ИППП в Новосибирске и в целом по России в 2015 г. (на 100 тыс. населения)

Регион	Генитальный герпес	Гонококковая инфекция	Аногенитальные бородавки	Сифилис	Хламидийная инфекция	Трихомониаз
Россия	13,2	18,1	20,8	23,1	40,5	61,6
Новосибирск	5,1	18,1	27,8	27,5	74,1	230,1

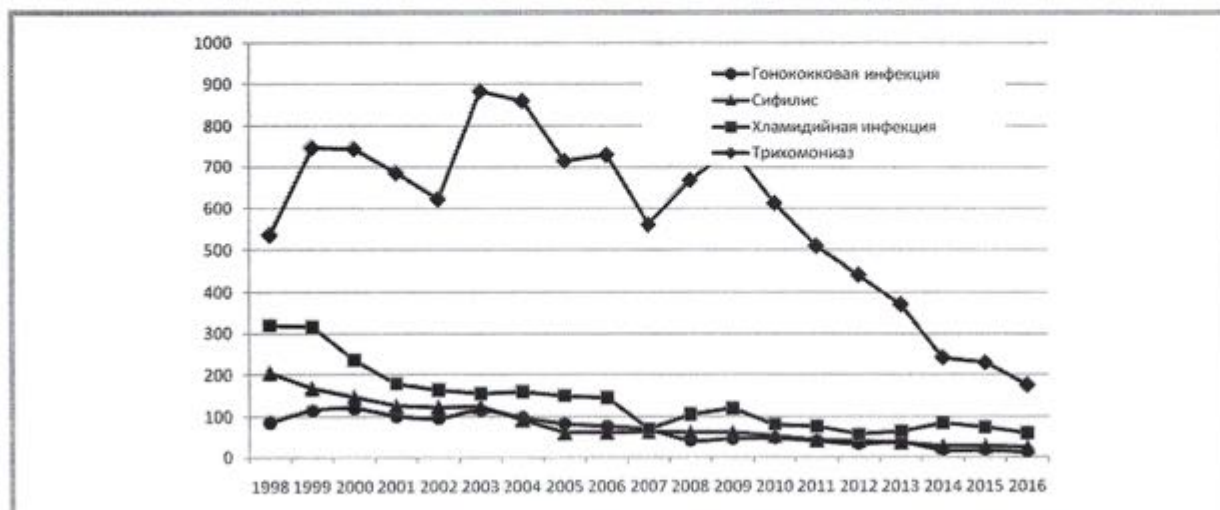


Рис. 1. Заболеваемость невирусными ИППП в Новосибирске за период 1998–2016 гг. (на 100 тыс. населения).

ной медицины. Как известно, в основе доказательной медицины (Evidence-based medicine, Медицина, основанная на доказательствах) лежит технология поиска, анализа, обобщения и применения медицинской информации, позволяющая принимать оптимальные клинические решения в реальной медицинской практике. Этим самым доказательная медицина регламентирует способы получения, критической оценки и практического использования самых надежных фактов, учитывая современный уровень развития медицинских технологий. Информация, которую врач получает из наиболее научно обоснованных публикаций (рандомизированные плацебо-контролируемые многоцентровые исследования, систематические обзоры, метаанализы и т.д.), является на сегодняшний день наиболее достоверной [5–8] (табл. 2).

Следует отметить, что если подходы к этиотропной терапии большинства ИППП достаточно хорошо разработаны и внедрены в практику на уровне стандартизованных протоколов, то иммуномодулирующая терапия до сих пор является поводом для многочисленных дискуссий [9–11]. Однако, несмотря на отсутствие согласованных принципов иммуномодулирующей терапии ИППП, многие специалисты связывают надежды по оптимизации результатов именно с данным видом лечения. В настоящее время в России эффективность и безопасность иммуномодулирующих препаратов — это terra incognita, так как, к сожалению, отсутствует объективная практи-

ка публиковать все результаты проводимых клинико-иммунологических исследований, включая отрицательные.

Согласно классификации, предложенной И.Г. Козловым, иммуотропные средства микробного происхождения подразделяются на три основные группы в зависимости от происхождения действия [9].

0 поколение — живые бактерии:

Таблица 2. Классификация типа исследования в зависимости от уровня доказательности (1 — убедительный, 5 — сомнительный) [5–8]

Уровень достоверности	Уровень убедительности доказательств	Вид исследования
A	1a	Систематический обзор и метаанализ РКИ
	1b	Отдельное РКИ
B	2a	Систематический обзор когортных исследований
	2b	Отдельное когортное исследование
	3a	Систематический обзор «случай-контроль» исследований
	3b	Отдельное исследование «случай-контроль»
C	4	Серия случаев
D	5	Мнение экспертов

Примечание. РКИ — рандомизированные клинические исследования.

— БЦЖ (рак мочевого пузыря).

I поколение — лизаты микроорганизмов:

— полипатогенные (бронхомунал, имудон,

ИРС-19, паспат);

— монопатогенные (рузам, пастеризан).

II поколение — частично очищенные компоненты:

— липополисахариды (продигиозан, пирогенал, лентинан);

— пептидогликаны (рибомунил, иммуномакс);

— рибосомы (рибомунил);

— нуклеиновые кислоты (нуклеинат натрия, ридостин).

III поколение — минимальные биологически активные фрагменты:

— глюкозаминилмурамилдипептид (*Ликопид*).

В настоящее время на фармацевтическом рынке России представлен очень широкий спектр разнообразных иммуномодуляторов (зарегистрировано более 200 торговых наименований), эффективность большинства из которых не подтверждена результатами клинических испытаний, особенно с точки зрения доказательной медицины [8, 13] (рис. 2).

Следует особо подчеркнуть, что зачастую иммуномодулирующая терапия ИППП применяется бесконтрольно (без оценки иммунного статуса пациента и учета противопоказаний). Все это приводит, с одной стороны, к частичной дискредитации данного метода, а с другой провоцирует развитие серьезных побочных эффектов.

В качестве примера можно привести факт роста заболеваемости урогенными реактивными артритами, что в значительной мере связывают с бесконтрольным использованием индукторов интерферонов и интерферонов при лечении ИППП. В связи с этим иммуномодулирующая терапия ИППП не должна назначаться следующим пациентам: лицам группы риска по развитию аутоиммун-

ных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системные васкулиты, сахарный диабет 1-го типа) [8].

Кроме этого, иммуномодулирующая терапия ИППП с осторожностью назначается пациентам с atopическими расстройствами (хронические аллергические дерматозы, бронхиальная астма и т.д.) и особенно при беременности [8].

Имуномодулирующая терапия чаще всего используется преимущественно в терапии рецидивирующих ИППП и с уже имеющимися осложнениями. Назначение неспецифической терапии должно быть направлено на коррекцию иммунологических нарушений различной степени выраженности [8].

Поэтому тактика лечения больных ИППП определяется несколькими параметрами. Во-первых, клинической формой заболевания, которая может быть острой и хронической, а также развивающимися при этом осложнениями и системными проявлениями (реактивные артриты, конъюнктивиты, кожно-слизистые синдромы, поражения легких и т.д.). Во-вторых, наличием или отсутствием в анамнезе неэффективной/неадекватной антибактериальной (этиотропной) терапии. В-третьих, характером иммунологических изменений при осложненных формах ИППП [8].

Как правило, иммуномодуляторы не в состоянии вылечить болезнь непосредственно, но могут быть эффективными в сочетании с традиционными антибактериальными и противовирусными препаратами.

Активное внедрение в клиническую практику иммуномодулирующей терапии в первую очередь было связано с получением многочисленных данных об изменениях иммунологического статуса пациентов, страдающих ИППП и сделанных на этом основании предположениях о целесообразности их медикаментозной коррекции. Для ИППП выделен

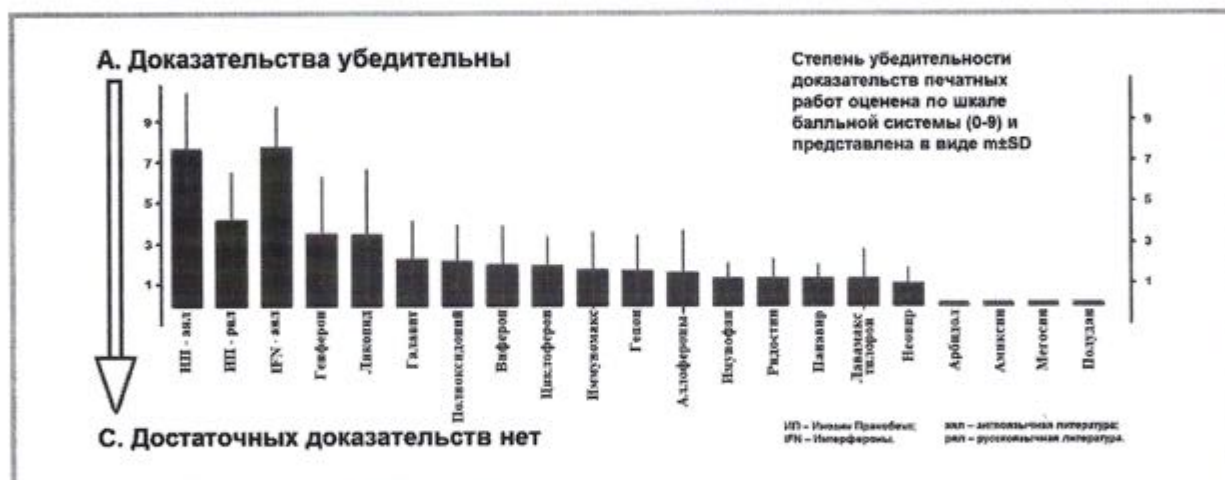


Рис. 2. Степень убедительности результатов исследования по изучению эффективности иммуномодуляторов с позиции доказательной медицины [8, 13].

ряд типичных и патогенетически обоснованных изменений иммунологического статуса. Так, у пациентов с ИППП часто регистрируется достоверное, но не выходящее за рамки нормативных значений, снижение фагоцитарной активности моноцитов и гранулоцитов периферической крови. Способность макрофагов к поглощению чужеродных агентов при данной патологии, хотя и имеет тенденцию к снижению, но всегда остается удовлетворительной. Феномен перехода во внутриклеточную фазу рассматривается как один из важных защитных механизмов изучаемых микроорганизмов. Обладая рядом механизмов, позволяющих избежать завершеного фагоцитоза, патогены создают себе благоприятную среду для персистенции и размножения, а также активной диссеминации в органы и ткани макроорганизма, резко снижая свою иммуногенность [14, 15].

В настоящее время можно выделить несколько патогенетических механизмов «ускользания» патогена от адекватного бактерицидного взаимодействия с фагоцитами.

Во-первых, большинство внутриклеточных патогенов обладает способностью к избирательному поражению клеток «хозяина». Такими клетками-мишенями могут быть «непрофессиональные» фагоциты: эпителиальные, эндотелиальные и другие клетки, обладающие несовершенной противомикробной защитой, а также макрофаги, утратившие в процессе дифференцировки пероксидазную систему [14, 15].

Во-вторых, многие возбудители ИППП обладают способностью путем активной модификации исчезать из эндоцитов вскоре после поглощения макрофагом. Использование этого пути поддерживает патогенетический механизм, позволяющий патогенам не быть растворенными и переваренными в лизосомах [14, 15].

В-третьих, процесс активации макрофагов в условиях доминирующего Th_2 -ответа, сопровождающегося продукцией ряда цитокинов (трансформирующий фактор роста — ТФР β ; интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10), приводит к снижению продукции оксида азота, фактора некроза опухолей (ФНО- α), перекиси водорода, необходимых для эффективной бактерицидной активности клеток. Излишняя продукция ТФР β приводит к резкому снижению интерферона (ИНФ- γ) и интерферон-зависимого пути элиминации патогена [14, 15].

В настоящий момент получены данные, позволяющие говорить о том, что ИЛ-10 блокирует апоптоз инфицированных макрофагов. Этот иммунологический феномен необходимо рассматривать

как еще один защитный механизм, поскольку апоптотическая гибель макрофагов является для многих видов внутриклеточных агентов критической стадией в развитии инфекции. С одной стороны, гибель клеток-носителей лишает микроорганизмы благоприятной среды для размножения, с другой — утилизация погибших клеток окружающими фагоцитами затрудняет диссеминацию инфекционного начала [14, 15].

Перед назначением иммуномодулирующей терапии ИППП желательна проведение исследования иммунологического статуса пациента*.

При анализе гуморального звена пациентов с бактериальными ИППП часто регистрируется повышение суммарных титров IgM, IgA, IgG и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в периферической крови. Общее количество CD20+ лимфоцитов не отличается от нормативных значений [14, 15].

При анализе клеточного звена у пациентов с ИППП выявляется достоверное увеличение содержания в периферической крови субпопуляции CD8-позитивных лимфоцитов. Так же часто регистрируется снижение количества клеток натуральных киллеров, которые отвечают за продукцию интерферона (ИНФ- γ) в ранней фазе инфекционного процесса [14, 15].

Известно, что уменьшение числа клеток — натуральных киллеров приводит к обострению инфекции и переключению CD4- Th_1 -ответа на Th_2 и таким образом резко снижает возможности организма в эрадикации триггерного агента [14, 15].

Многочисленные исследования цитокинового статуса у пациентов с ИППП выявили нарушение соотношения Th_1/Th_2 профиля цитокиновой секреции в пользу последнего. Способность многих ИППП-ассоциированных микроорганизмов стимулировать секрецию Th_2 -зависимых цитокинов (особенно ИЛ-4), рассматривается как защитный механизм, препятствующий адекватной бактериальной и/или вирусной элиминации [14, 15].

На основании вышеизложенных данных были предложены разнообразные подходы к патогенетической терапии ИППП, которые основываются на применении иммуномодуляторов, воздействующих на одно из звеньев патогенеза ИППП. Однако пока преждевременно говорить, что иммуномодулирующая терапия ИППП оправдала все возложенные на нее ожидания. В настоящее время нет убедительных доказательств эффективности и безопасности применения препаратов, используемых в качестве иммуномодулирующей терапии ИППП, поэтому рекомендации по их широкому использованию следует считать в большинстве случаев необоснованными. Что касается применения индукторов интерферона при некоторых ИППП, то эти данные получены *in vitro* и до завершения клинических исследований

*Примечание. Рекомендуемый объем обследования: CD4+ (%); CD8+ (%); ПЭФ (показатель эффекторной функции лимфоцитов); CD16+ (%); EA-фагоцитоз нейтрофилов; EA-фагоцитоз макрофагов; ПАН (показатель активности нейтрофилов); ПАМ (показатель активности моноцитов).

все рекомендации по их применению преждевременны [8, 14, 15].

К настоящему времени опубликованы результаты многочисленных клинических исследований, часть из которых соответствуют принципам доказательной медицины [12, 13, 16, 17]. Среди таких иммунокорректоров особое место с позиции доказательной медицины занимает *Ликопид* (ЗАО «Пептек» Россия) — высокотехнологичный синтетический препарат нового поколения мурамилпептидов, разработанный учеными Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Россия) 20 лет назад.

Препарат нового поколения *Ликопид* является иммуномодулятором, т.е. обладает способностью стимулировать ослабленный иммунитет и подавлять избыточную активность иммунной системы. Действующим началом *Ликопида* является глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) — это природный регулятор иммунитета, он является универсальным минимальным фрагментом бактериальной стенки, отвечающим за иммуномодулирующее действие целых бактерий. При хорошем иммунитете происходит переваривание макрофагами бактерий нормальной микрофлоры, при этом освобождается ГМДП, что приводит к активации фагоцитов, продукции медиаторов иммунитета — цитокинов и запуску звеньев клеточного и гуморального иммунитета. Этот механизм обеспечивает естественную стимуляцию иммунной системы человека в течение всей жизни.

Иммуномодулятор *Ликопид* выпускается в таблетках по 10 штук в блистере в двух дозировках: 1 и 10 мг. Клинические испытания таблетированной формы *Ликопида* проведены более чем на 1000 больных в 8 лечебно-профилактических учреждениях Москвы под руководством ГНЦ Института иммунологии Минздрава России в соответствии с Международными стандартами клинических испытаний GCP (Good Clinical Practice) с использованием рандомизированного двойного слепого контроля. Важно отметить, что доклинические и клинические исследования *Ликопида* по стандартам GCP проводились в Великобритании, Австралии и в России.

Ликопид не содержит бактериальных примесей, вызывающих побочные эффекты, и поэтому хорошо переносится больными. *Ликопид* воздействует главным образом на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, повышая в них активность лизосомальных ферментов; образование активных форм кислорода; поглощение и киллинг микробов; цитотоксические свойства по отношению к вирусинфицированным и опухолевым клеткам; экспрессию HLA-DR-антигенов за счет чего улучшается распознавание антигенов; продукцию цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли (ФНО- α), колониестимулирующего фактора (КСФ), ИФН- γ . Таким образом, стимулируя актив-

ность моноцитов/макрофагов, *Ликопид* быстро и эффективно запускает все звенья антибактериальной и противовирусной иммунной защиты организма: фагоцитоз, цитотоксическую активность макрофагов, естественных киллеров и Т-лимфоцитов, гуморальный иммунитет [14—17].

Ликопид обладает иммунокорректирующими и, как следствие, противоинфекционными и противовоспалительными свойствами, а также усиливает процессы регенерации. Оказывая воздействие на все популяции иммунокомпетентных клеток, *Ликопид* обеспечивает повышение антиинфекционной и общей резистентности организма. При включении *Ликопида* в комплексную терапию инфекций клетки моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы приобретают способность более эффективно распознавать и уничтожать бактерии и клетки, инфицированные вирусами, что значительно повышает эффективность антибактериальной и противовирусной терапии [18]. Показание к применению *Ликопида*, согласно инструкции к применению, является комплексная терапия ИППП, сопровождающаяся вторичными иммунодефицитными состояниями [18].

В частности, А.В. Апчел и А.М. Иванов представили результаты иммунотерапии пептидным иммуномодулятором *Ликопидом* хронического трихомониаза у мужчин. Авторы установили, что включение *Ликопида* в комплексную терапию хронического трихомониаза у мужчин проявлялось более выраженной положительной динамикой по сравнению с группой без применения *Ликопида* (стандартное лечение метронидазолом). Так, на момент окончания лечения в группе, принимавшей *Ликопид*, жалобы предъявляли 50% пациентов, в группе без применения *Ликопида* — 91,7%, а через 1 мес после лечения: 15,4 и 75% соответственно. Частота выделения *Trichomonas vaginalis* микробиологическими методами на момент окончания лечения в группе с использованием *Ликопида* составила 11,5% случаев, тогда как в группе без применения *Ликопида* — 33,3%. Через 1 мес после лечения эти величины были равны 7,7 и 12,5% соответственно. Выявлено, что при иммунотерапии *Ликопидом* достоверно повышается уровень иммуноглобулинов G и ИЛ-4. Лимфоцитарное звено иммунной системы в группе больных, получавших *Ликопид*, характеризовалось достоверным повышением относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов, а также активированных Т-клеток [19].

В заключение, иммуномодулятор *Ликопид* прошел доклинические и клинические испытания в России и Великобритании и показал высокую эффективность в лечении и профилактике многих заболеваний, обусловленных снижением иммунитета, в том числе бактериальных и вирусных ИППП. Препарат *Ликопид* не только эффективен, но и безопасен, так как при использовании его по медицинским показа-

ниям в рекомендуемых дозах не отмечено побочных реакций. *Ликопид* является высокоэффективным препаратом, хорошо переносится больными и способствует нормализации факторов неспецифического иммунитета (системы интерферона и фагоцитоза). Применение его в виде моно- или комплексной терапии приводит к повышению излеченности и препятствует возникновению рецидивов ИППП.

Выводы

Лекарственный препарат, назначенный в качестве этиотропной или иммуномодулирующей терапии ИППП должен соответствовать следующим требованиям. Клиническая эффективность и безопасность препарата должна быть доказана контро-

лируемыми клиническими исследованиями, желательно многоцентровыми (включая как проведенные на территории отдельной страны, так и межпопуляционные), результаты которых должны быть опубликованы в рецензируемых источниках, доступных в интернете. Иметь четкие показания к применению, дозировку, кратность и длительность приема, а также учитывать побочные эффекты и взаимодействие различных групп медикаментов. Протоколы лечения должны быть одобрены профессиональными сообществами (консенсусы, заключения рабочих групп экспертов, протоколы) и на основе этих документов далее официальными органами здравоохранения, исходя из объективной и научно-обоснованной оценки их эффективности.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. *Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates*. Geneva: WHO. 2010.
- Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR, Recommendations and Reports*. 2015 June 5;64:3:78-82.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR*. 2010;59.
- Хрянин А.А., Решетников О.В., Кандрюшина М.П. Многолетние тенденции в распространенности вируса простого герпеса в популяции Сибири. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;5:96-101. [Khryanin AA, Reshetnikov OV, Kandrushina MP. Mnogoletnie tendentsii v rasprostranennosti virusa prostogo gerpessa v populyatsii Sibiri. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;5:96-101. (In Russ.)].
- Покровский В.И., Брико Н.И. *Общая эпидемиология с основами доказательной медицины*. М. 2010. [Pokrovskii VI, Briko NI. *Obshchaya epidemiologiya s osnovami dokazatel'noi meditsiny*. M. 2010. (In Russ.)].
- Доказательная медицина*. М. 2004. [Dokazatel'naya meditsina. M. 2004. (In Russ.)].
- Хрянин А.А., Решетников О.В. Использование макролидов в акушерстве в соответствии с принципами доказательной медицины (рациональной фармакотерапии). *Гинекология*. 2010;12:5:4-9. [Khryanin AA, Reshetnikov OV. Ispol'zovanie makrolidov v akusherstve v sootvetstvii s printsipami dokazatel'noi meditsiny (ratsional'noi farmakoterapii). *Ginekologiya*. 2010;12:5:4-9. (In Russ.)].
- Хрянин А.А., Решетников О.В. Иммуномодулирующая терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний с позиций медицины, основанной на доказательствах. *Сибирский онкологический журнал*. 2011;3(45):5-10. [Khryanin AA, Reshetnikov OV. Immunomoduliruyushchaya terapiya VPCh-assotsirovannykh zabolevaniy s pozitsii meditsiny, osnovannoi na dokazatel'stvakh. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2011;3(45):5-10. (In Russ.)].
- Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем*. М. 2011. [Protokoly vedeniya bol'nykh. Infektsii, peredavaemye polovym putem. M. 2011. (In Russ.)].
- Клинические рекомендации по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями*. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М. 2012. [Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s infektsiyami, peredavaemyimi polovym putem, i urogenital'nymi infektsiyami. Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. M. 2012. (In Russ.)].
- Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология*. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. Серова В.Н., Сухих Г.Т. М. 2014. [Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya. 4-e izd., pererab. i dop. Ed. by Serov V.N., Sukhikh G.T. M. 2014. (In Russ.)].
- Козлов И.Г., Колесникова Н.В., и др. Глюкозаминилмурамилдипептид и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в патогенетической терапии аллергических заболеваний. *Аллергология и иммунопатология*. 2013;4:14:3-11. [Kozlov IG, Kolesnikova NV, et al. Glyukozaminilmuramidipeptid i drugie agonisty retseptorov vrozhdennogo immuniteta v patogeneticheskoi terapii allergicheskikh zabolevaniy. *Allergologiya i immunologiya*. 2013;4:14:3-11. (In Russ.)].
- Елизеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистой оболочки и кожи урогенитальной и перинальной локализации (систематический обзор литературы и метаанализ применения Инозин пранобекса). *Гинекология*. 2009;11:5:22-33. [Eliseeva MYu, Mynbaev OA. Vspomogatel'naya immunoterapiya VPCh-assotsirovannykh porazhenii slizistykh obolochek i kozhi urogenital'noi i perianal'noi lokalizatsii (sistematicheskii obzor literatury i metaanaliz primeneniya Inozin pranobeksa). *Ginekologiya*. 2009;11:5:22-33. (In Russ.)].
- Хрянин А.А., Королев М.А., Гришина Н.А. Рациональная антибактериальная и неспецифическая терапия инфекций, передаваемых половым путем: фармакологические и иммунологические обоснования. *Клиническая дерматология и венерология*. 2006;3:108-111. [Khryanin AA, Korolev MA, Grishina NA. Ratsional'naya antibakterial'naya i nespetsificheskaya terapiya infektsii, peredavaemykh polovym putem: farmakologicheskie i immunologicheskie osnovaniya. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2006;3:108-111. (In Russ.)].
- Хрянин А.А., Сафронов И.Д., Ефремов А.В. Иммунологические нарушения при хроническом течении урогенитальной хламидийной инфекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2009;2:71-76. [Khryanin AA, Safronov ID, Efremov AV. Immunologicheskie narusheniya pri khronicheskom techenii urogenital'noi khlamidiinoi infektsii. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2009;2:71-76. (In Russ.)].
- Апчел А.В., Иванов А.М. Иммуноterapia хронического трихомониаза у мужчин. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2010;4(32):82-86. [Apchel AV, Ivanov AM. Immunoterapiya khronicheskogo trikhomoniazа u muzhchin. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2010;4(32):82-86. (In Russ.)].
- Рахматулина М.Р., Нечева И.А. Иммунотропная терапия детей с папилломавирусной инфекцией препаратом ликопид. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009;6:109-112. [Rakhmatulina MR, Necheva IA. Immunotropnaya terapiya detei s papillomavirusnoi infektsiei preparatom likopid. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2009;6:109-112. (In Russ.)].
- Энциклопедия лекарств. Реестр лекарственных средств России*. М. 2015. [Ensiklopediya lekarstv. Reestr lekarstvennykh sredstv Rossii. M. 2015. (In Russ.)].
- Апчел А.В., Иванов А.М. Иммуноterapia хронического трихомониаза у мужчин. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2010;4(32):82-86. [Apchel AV, Ivanov AM. Immunoterapiya khronicheskogo trikhomoniazа u muzhchin. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2010;4(32):82-86. (In Russ.)].