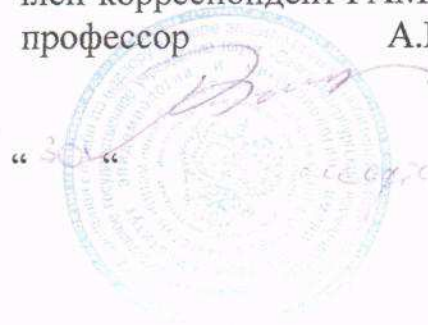


УТВЕРЖДАЮ

директор государственного
федерального учреждения науки
Санкт-Петербургского НИИЭМ
имени Пастера
член-корреспондент РАМН,
профессор А.Б.Жебрун



« 30 » 2009г.

ОТЧЕТ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ по теме «ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ПРОТЕФЛАЗИД В ТЕРАПИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА»

Регистрационный номер: ЛСР-001432/07-090707).

Санкт-Петербург-2009

Введение и обоснование исследования

В своей практической деятельности врачи многих специальностей встречаются с заболеваниями, вызванными вирусами семейства Herpesviridae. Герпесвирусы (ГВ) широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции (Баринский И.Ф., 2004).

Основными этапами развития герпетической инфекции (ГИ) являются: первичная инфекция кожи и слизистых, “колонизация” и острая инфекция ганглиев с последующим установлением латентности, когда только вирусная ДНК, находящаяся в ядрах нейронов, свидетельствует о наличии инфекции. По окончании острой фазы инфекции свободный вирус простого герпеса (ВПГ) более не обнаруживается в чувствительном ганглии. Спектр клинических проявлений ГИ отличается значительным разнообразием. Он зависит от локализации патологического процесса и его распространенности, состояния иммунной системы больного и антигенного типа вируса, первичной или рецидивирующей формы ГИ (Исаков В.А. и др., 2006; 2007; Самгин М.А., и др., 2002).

Открытые с помощью методов молекулярной биологии механизмы репликации ВПГ, а также изучение взаимодействия герпесвирусов с чувствительными клетками позволили за последние 30 лет создать целый ряд эффективных химиотерапевтических средств, обладающих противогерпетической активностью. Клинический опыт их применения показал, что, быстро и эффективно купируя острые проявления герпетической инфекцией (ГИ), противогерпетические средства не предотвращают повторного рецидивирования ГИ, а в ряде случаев даже не снижают частоту рецидивов (Ершов Ф.И. и др., 2008; Исаков В.А. и др., 2007).

В последние годы появились сообщения, указывающие на возможность формирования резистентных штаммов ВПГ при использовании ацикловира (АЦ). Причем устойчивые к АЦ штаммы вируса герпеса чаще выделяются у больных с герпетическими пневмониями, энцефалитами, кожно-слизистой формой ГИ на фоне выраженного иммунодефицита (онкологические и онкогематологические заболевания, ВИЧ-инфекция). Наличие резистентных штаммов ВПГ представляет серьезную проблему при лечении данных категорий больных и может негативно повлиять на течение и исход заболевания (Борисенко К.К. и др., 1997; Исаков В.А. и др., 2004; Самгин М.А., 2002). Учитывая, что при герпесе, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, 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 и улучшающие качество его жизни (Баринский И.Ф. и др., 1986; Глазков И.С., 2003; Малашенкова И.К. и др., 2004).

Цель исследования — оценить эффективность нового препарата Протефлазид в терапии генитального герпеса.

Длительность исследования:

Начало: март 2008 г., окончание — март 2009 г.

Вид исследования.

Открытое (послерегистрационное) исследование. Оценивается эффективность Протефлазида в терапии рецидивирующего генитального герпеса.

3. Задачи исследования:

- Оценить влияние перорального применения Протефлазида на клиническое течение генитального герпеса, продолжительность безрецидивного периода и сроки выделения ВПГ-1,2 методом ПЦР.

- Выявить возможные побочные эффекты и нежелательные реакции при использовании Протефлазида.

4. Материалы и методы

4.1. Характеристика препарата

Протефлазид (ООО «Геолик-Фарм») — новый препарат растительного происхождения с противовирусным и иммуномодулирующим действием (регистрационный номер: ЛСР-001432/07-090707). В состав Протефлазида входят флавоноидные гликозиды, которые содержатся в диких злаках *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L., которые способны блокировать ДНК-полимеразную активность в инфицированных вирусом простого герпеса клетках. Это приводит к снижению способности или полной блокаде репликации вирусной ДНК и, как следствие, препятствует размножению ВПГ-1 и ВПГ-2. Одновременно Протефлазид увеличивает продукцию эндогенных альфа- и гамма-интерферонов (ИФН), стимулирует неспецифическую активность макрофагальной системы, а также обладает апоптозомодулирующей и антиоксидантной активностью, и за счет этого значительно улучшает психическую и физическую работоспособность.

Препарат хорошо переносится больными. При пероральном применении препарат всасывается частично в желудке и, в основном, в тонком отделе кишечника.

4.2. Характеристика групп больных, порядок проведения исследования

Группа больных с рецидивирующим генитальным герпесом (ГГ) 25 человек, получавшие Протефлазид. В процессе работы было увеличено количество пациентов с ГГ, в связи с чем перенесли сроки окончания работы. Часть больных приобретала препарат в аптеках за наличный расчет. Возраст женщин от 20 до 35 лет среднетяжелым течением (частота рецидивов 4-5 раза в год: 12 больных имели по 4 рецидива/год, 13 – по 5 рецидивов/год). Длительность заболевания от 2 до 5 лет. Диагностику ГГ осуществляли на основании характерных анамнестических и клинических данных, подтверждали лабораторно. В исследование не включались пациентки с острыми и хроническими инфекциями, аллергическими и аутоиммунными заболеваниями, с тяжелой соматической патологией, беременные.

Клиническое обследование пациентов в динамике при визите к врачу. Информация вносится в карты по терапии Протефлазидом. Наиболее часто рецидивы заболевания отмечались при наличии «провоцирующих» факторов: перенесенные ОРЗ и грипп, нервно-психические нагрузки, переохлаждение.

Герпетические высыпания носили ограниченный характер, локализовались, как правило, в одной и той же области. Локализация герпетических высыпаний:

- большие половые губы – 11 (44%);
- малые половые губы – 18 (32%);
- промежность - 3 (12%);
- лобковая область - 3 (12%).

Лабораторная диагностика:

- вирусологическое подтверждение диагноза методом с помощью метода ПИФ (прямая иммунофлюоресценция) – обследование мазков из влагалища, уретры, до и после завершения лечения. В части случаев дополнительно использовали ПЦР;

- иммунологическое обследование: клинический анализ крови, определение CD3, CD4, CD8 CD4/CD8, CD16 - методом ELISA с моноклональными антителами производства «Ortodiagnostik»;

- ИФН-статус - до начала курса терапии и после завершения курса лечения. Определение уровня циркулирующего (сывороточного) интерферона (sИФН) и способность лейкоцитов периферической крови *in vitro* к синтезу ИФН α/β (в

присутствии вируса болезни Ньюкастла) и ИФН γ (в присутствии митогена ФГА) проводили в соответствии с методическими указаниями Фармакологического комитета (2002 г.). Изучение иммунитета осуществляли в соответствии с Методическим пособием для врачей-лаборантов “Комплекс методов оценки иммунного статуса человека”.

4.3. Схемы и дозы введения препарата

Курс лечения включает пероральный прием препарата Протефлазид в течение 4 недель по схеме:

- 1 неделя – по 5 капель (на кусочек сахара или хлеба) 3 раза в сутки после еды;
- 2-3 недели - по 10 капель 3 раза в сутки после еды;
- 4 неделя - по 8 капель 3 раза в сутки после еды.

4.4. Контроль эффективности лечения

- данные по частоте и тяжести рецидивирования генитального герпеса у пациентов, включенных в исследование, в период, предшествующий лечению Протефлазидом
- влияние терапии Протефлазидом на продолжительность рецидива генитального герпеса, частоту рецидивов.
- диспансерное наблюдение в течение 3-х месяцев после завершения курса терапии с необходимым обследованием.

4.5. Критерии эффективности

Оценка результатов лечения Протефлазидом проводится после окончания лечения и через 3 и 12 месяцев (клинически):

- «хороший» - снизилась частота и длительность рецидивов, уменьшилась их тяжесть и увеличился период ремиссии в 2,1-2,5 раза и более
- «удовлетворительный» - длительность и тяжесть рецидивов практически не изменилась, но увеличился период ремиссии в 1,5-2 раза
- «отсутствие эффекта» - частота, длительность и тяжесть рецидивов практически не изменились
- «плохой» - увеличилась частота рецидивов, на фоне уменьшения тяжести их течения.

4.6. Методы статистической обработки

При оценке эффективности препарата будет учтен объем выборки, статистическая достоверность полученных данных оценивается по параметрическому критерию Стьюдента.

5. Этические вопросы

Открытое (послерегистрационное) контролируемое исследование выполнено с учетом требований CPMP ICH E6 Guideline for GCP, т.е. клинические испытания проводились в соответствии с научными и моральными принципами, изложенными в Хельсинской декларации (1964) и последующих документах. Основным нормативным документом для проведения исследований стал протокол, который содержал программу клинического испытания, инструкции для пациента и информированное согласие пациента.

Участие в исследовании является абсолютно добровольным. Всем больным до начала исследования была представлена письменная информация о препарате. Врач, проводящий испытания, разъяснял больному сущность испытаний, его цель и связанный с испытанием риск для его здоровья. Если в ходе испытаний возникает потенциальная опасность для больного, исследователь обязан прервать данное испытание.

5. Полученные результаты и обсуждение

У всех больных, как правило, пузырьковым высыпаниям предшествовали субъективные ощущения в месте будущих высыпаний, такие как болезненность, зуд, жжение, т.н. симптомы – предвестники, которые появлялись за 20-36 часов до герпетической сыпи. В 20 случаях (80%) этиологическим фактором рецидива был ВПГ-2, у 5 больных (20%) – ВПГ-1 типа.

Применение Протефлазида оказывает прежде всего воздействие на выраженность и продолжительность таких субъективных проявлений ГГ как зуд, жжение и дискомфорт в местах высыпаний. Все пациентки отмечали значительное уменьшение этих симптомов уже в 1-2-е сутки лечения по сравнению со спонтанным течением рецидива (с 5,3 сут., до 3,0 сут. соответственно). Продолжительность ощущения боли до применения Протефлазида составила 3,4 сут., а на фоне терапии сократилась до 1,4 сут., интоксикация с 1,5 сут., до 1,0 сут. соответственно (табл.1).

Таблица 1

Динамика некоторых клинических симптомов на фоне лечения Протефлазидом

Симптомы	Динамика симптомов (дни) с учетом терапии	
	до назначения Протефлазида	на фоне лечения Протефлазидом
Боль	3,4	1,4*
Зуд, дискомфорт	5,3	3,0*
Интоксикация	1,5	1,0*
Везикулезная стадия	1,8	1,6
Эрозивная стадия	2,2	2,1
Стадия корочек	5,0	3,5*

Длительность обострения	8,7	6,4*
-------------------------	-----	------

Обозначение: * - достоверные различия, $p < 0,05$.

В отдельных случаях рецидив ГГ сопровождался развитием умеренного отека подлежащих тканей. Отмечено положительное влияние Протефлазида на течение основных стадий воспалительного процесса при ГГ. Необходимо отметить, что у 4 больных (16%) при раннем применении Протефлазида было образование корочек в результате ссыхания не вскрывшихся везикул, хотя при спонтанном течении рецидива у этих же пациенток такого феномена не наблюдалось. Сроки везикулезной и эрозивной стадий сохранялись без изменений. Протефлазид способствовал также сокращению периода образования и отпадения корочек на месте эпителизации (табл.1). Аллергических реакций на применение Протефлазида не было.

Клиническая эффективность Протефлазида. До начала применения Протефлазида (при спонтанном течении рецидива) у 25 обследованных женщин констатировано среднетяжелое течение ГГ, средняя частота рецидивов составила 4,5 рец./год, средний межрецидивный период – 81 день.

После одного курса Протефлазида у 8 больных (32%) не было рецидивов в течение года, у остальных обострения герпеса протекали клинически легче и по времени были короче (8,7 и 6,4 дня, соответственно). Сроки возникновения рецидивов ГГ после завершения терапии Протефлазидом показаны в табл.2.

Таблица 2

Сроки возникновения рецидивов ГГ после лечения Протефлазидом

Общее количество больных	Сроки возникновения рецидивов (мес)					
	1-3	4-6	7-9	10-12	Всего за год	В среднем на 1 чел.
25	6	5	3	1	15	0,6

Таким образом, оценивая клиническую эффективность Протефлазида показано, что после лечения на каждого больного в среднем приходилось 0,6 рец./год, что в 7,5 раз меньше по сравнению со спонтанным течением рецидива ($p < 0,001$) уменьшилась их тяжесть. При этом средние показатели продолжительности межрецидивного периода возросли с 81 дня до 228 дней, т.е. в 2,8 раза. Это соответствует «хорошей»

оценке результатов лечения Протефлазидом. После курса лечения Протефлазидом у 23 больных (92%) методом ПИФ вирусы герпеса не выявлялись в течение 6 месяцев (сроки наблюдения).

Таблица 3

**Результаты гематологического обследования больных РГГ
на фоне лечения Протефлазидом**

Показатели	Период болезни		Здоровые люди (средние показатели)
	До лечения (рецидив)	после лечения (ранняя реконвалесценция)	
Гемоглобин, г/л	122	128	130-160,0
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,2	4,5	4,0-5,0
Лейкоциты, $10^9/л$	$5,2 \pm 0,52$	$6,55 \pm 0,38^*$	4,0-9,0
Лимфоциты, %	$25,6 \pm 2,08$	$31,8 \pm 1,5$	19-37
Лимфоциты, $10^9/л$	$1,33 \pm 0,14$	$1,81 \pm 0,18^*$	1,6-2,4
Нейтрофилы (п/я), %	$6,0 \pm 0,14$	$3,0 \pm 0,14^*$	1-6
Нейтрофилы (п/я), $10^9/л$	$0,31 \pm 0,03$	$0,17 \pm 0,02^*$	0,04-0,3
Нейтрофилы (с/я), %	$59,9 \pm 2,02$	$58,1 \pm 1,55$	47-72
Нейтрофилы (с/я), $10^9/л$	$3,11 \pm 0,3$	$3,68 \pm 0,22$	2,0-5,5
Моноциты, %	$5,6 \pm 0,63$	$5,4 \pm 0,60$	5-8
Моноциты, $10^9/л$	$0,29 \pm 0,4$	$0,30 \pm 0,03$	0,15-0,5
Эозинофилы, %	$2,4 \pm 0,81$	$1,2 \pm 0,19^*$	0,5-5
Эозинофилы, $10^9/л$	$0,21 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,03$	0,20-0,3
Базофилы, %	$0,5 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,02$	0-1
Базофилы, $10^9/л$	$0,26 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,03$	0-0,065
СОЭ, мм в 1 час (жен)	16	13	2-15

Обозначение: * - достоверные различия, $p < 0,05$.

Известно, что в общем клиническом анализе крови (гемограмме), распределение лейкоцитов отражает состояние иммуно-биологической резистентности организма, наличие возможных воспалительных реакций. При анализе характера гемограммы видно, что рецидив ГГ протекал со снижением количества лимфоцитов, а после лечения Протефлазидом достоверно увеличилось абсолютное количество лейкоцитов и лимфоцитов, что можно связать с активацией иммунных процессов (табл.3). В то же время снизились абсолютное и относительное количество нейтрофилов, что указывает на уменьшение выраженности воспалительных реакций ($p < 0,05$). Показатели красной крови оставались без изменений.

В нашей работе показано, что у больных со спонтанным течением рецидива ГГ (РГГ) снижено общее число CD3 и CD4 клеток, снижен иммунорегуляторный индекс. Угнетена активность ЕК, а также способность лимфоцитов к синтезу эндогенного интерферона (табл.4). Следует отметить, что при РГГ естественные киллеры обеспечивают лизис клеток, инфицированных ВПГ, и являются в комплексе с интерфероном (ИФН) основным фактором антивирусной резистентности. В то же время рецидив ГГ может рассматриваться как пример диссоциации функционирования систем естественной цитотоксичности и ИФН, обуславливающей, по-видимому, известные трудности в поиске рациональных подходов к коррекции иммунодефицита у больных РГГ (Чекнев С.Б. и др.,1994). Выявленные изменения характерны для больных со среднетяжелым и тяжелым течением рецидивирующего герпеса. Они зарегистрированы в фазе рецидива; в фазе ремиссии обычно наблюдается положительная динамика этих показателей, однако они остаются ниже нормы (Исаков В.А. и др., 2006).

Таблица 4

**Показатели клеточного иммунитета у больных РГГ,
леченных Протефлазидом**

Показатели	Период болезни	
	до лечения	после лечения
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$5,2 \pm 0,52$	$6,55 \pm 0,38^*$
Лимфоциты, %	$25,6 \pm 2,08$	$31,8 \pm 1,5$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$1,33 \pm 0,14$	$1,81 \pm 0,18^*$
CD3+ (%)	59	66
CD3+ , $\times 10^9/\text{кл/л}$	$0,78 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,05^*$
CD4+ (Т-хелперы, %)	26	33
CD4+ , $\times 10^9/\text{кл/л}$	$0,34 \pm 0,02$	$0,60 \pm 0,04^*$
CD8+ (ЦТЛ**, %)	30	32
CD8+ , $\times 10^9/\text{кл/л}$	$0,40 \pm 0,07$	$0,59 \pm 0,05^*$
CD4/CD8	0,86	1,01*
CD20+ (зрелые В-лимфоциты, %)	20	17
CD20+ , $\times 10^9/\text{кл/л}$	$0,27 \pm 0,07$	$0,31 \pm 0,08$
CD16+ (NK-клетки, %)	13,5	17,6
CD16+ , $\times 10^9/\text{кл/л}$	$0,18 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,03^*$

Обозначение: * - достоверные различия, $p < 0,05$. ** - ЦТЛ, цитотоксические лимфоциты. NK- натуральные киллеры.

У здоровых людей отмечалась выраженная способность к продукции ИФН α и ИФН γ , наличие чувствительности клеток крови к препаратам ИФН и индукторам ИФН, низкие титры циркулирующего ИФН и отсутствие спонтанно вырабатываемого ИФН

(Ершов Ф.И. и др., 2007; Исаков В.А. и др., 2007). При вирусных инфекциях придается важное значение синтезу эндогенных ИФН в связи с их полифункциональными свойствами как лимфокинов: противовирусной и иммуномодулирующей активностью. ИФН усиливают фагоцитоз макрофагов, цитотоксичность сенсibilизированных лимфоцитов, активность естественных киллерных клеток, продукцию антител, лизис инфицированных клеток макрофагами и лейкоцитами, опосредованный антителами. Тесная взаимосвязь этих звеньев иммунитета обеспечивает многократное усиление иммунного ответа под влиянием интерферонов (Ершов Ф.И. и др., 2008).

После курса лечения Протефлазидом у больных РГГ происходила нормализация титров циркулирующего в сыворотке крови и спонтанно вырабатываемого ИФН ($p < 0,05$). Достоверно повышалась способность к продукции ИФН α (на 46%) и ИФН γ (на 51%) (табл.5). В целом после приема Протефлазида нормализовалась недостаточная продукция ИФН α у 20 больных (80%) и ИФН γ у 21 пациентки (86%).

Таблица 5

Показатели интерферонового статуса до и после лечения Протефлазидом

ИФН	Показатели ИФН (МЕ/мл)		
	норма	до лечения	после лечения
В сыворотке крови	0-10	13,2 $\pm$ 0,2	4,5 $\pm$ 0,3*
Продукция ИФН лейкоцитами:	<20	<20	<20
- спонтанная			
- вирус-индуцированная (ИФН α/β)	250-520	174,3 $\pm$ 14,8	255,0 $\pm$ 12,3* ↑ на 46%
- митоген-индуцированная (ИФН γ)	110-250	82,8 $\pm$ 5,1	124,5 $\pm$ 8,1* ↑ на 51%

Результаты настоящего исследования показывают, что терапия Протефлазидом обеспечивает восстановление и поддержание на стабильно высоком уровне функциональной активности основных систем антивирусной защиты - системы интерферона, цитотоксических лимфоцитов и НК-клеток у больных генитальным герпесом. Этим обстоятельством можно объяснить длительное терапевтическое действие Протефлазида после курса лечения.

Обсуждая результаты исследований, следует напомнить, что в процессе развития иммунного ответа Тх0 получают активирующие стимулы в виде ИЛ-1, ИФН α , ФНО α , ИЛ-6, иммуногена и дополнительных контактов, в частности, пар костимулирующих молекул. В результате Тх0 дифференцируются в Тх1 или Тх2, т.е. синтезируется

определенный спектр цитокинов, который зависит также от природы антигенов. Так, вирусы, внутриклеточные паразиты и опухолевые клетки индуцируют синтез макрофагами ИЛ-12, который благоприятствует переходу Тх0 в Тх1 (ИЛ-12 ингибирует также переход Тх0 в Тх2). Одновременно, ИЛ-12 увеличивает продукцию ИФН γ , который активирует НК-клетки.

При формировании полноценного иммунного ответа важна регуляция синтеза ИФН γ . Продукция ИФН γ Тх1 осуществляется благодаря стимуляции т.н. ИФН γ -индуцирующими цитокинами (ИЛ-12, ИЛ-2, ФНО α). Кроме того, ИЛ-18, являясь потенциальным индуктором синтеза ИФН γ , выступает в роли синергиста ИЛ-12, и оба эти цитокина лидируют в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции выработки ИФН γ (Ершов Ф.И., 2003).

Полученные данные о влиянии Протефлазида на интерфероновый статус больных рецидивирующим генитальным герпесом свидетельствуют о том, что применение препарата приводит к нормализации показателей циркулирующего сывороточного и спонтанно вырабатываемого ИФН, достоверно повышается способность иммунокомпетентных клеток к продукции ИФН α (обладает выраженной противовирусной активностью) и ИФН γ , что способствует формированию преимущественно Тх1-иммунного ответа, который имеет решающее значение в санации организма от герпесвирусов.

Выводы

1. В настоящем исследовании показана высокая клиническая эффективность Протефлазида при лечении рецидивов ГГ. Частота рецидивов ГГ уменьшилась в 7,5 раза и рецидивы клинически протекали легче, в 32% случаев не было рецидивов в течение года. Средние показатели продолжительности межрецидивного периода возросли в 2,8 раза.

2. Наряду с клинической эффективностью Протефлазида отмечена положительная динамика иммунологических показателей: восстанавливались способность к синтезу эндогенных интерферонов, активность цитотоксических лимфоцитов и НК-клеток, что способствовало пролонгированию сроков терапевтического действия Протефлазида.

3. Побочных и аллергических реакций при приеме Протефлазида не выявлено. Умеренная стоимость, хорошая переносимость препарата наряду с его клинико-иммунологической эффективностью дают основание рекомендовать Протефлазид для лечения и профилактики рецидивов генитального герпеса.

Литература

Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века. // Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. М., 2004. – С.5-7.

Глазков И.С. Клинико-патогенетические аспекты прогнозирования, профилактики и лечения акушерских и перинатальных осложнений при герпетической инфекции. //Репродуктивное здоровье женщины. Киев. 2003.-№4 (16).-С. 1-3.

Ершов Ф.И., Кубанова А.А., Пинегин Б.В. и др. Влияние терапии "аллокином-альфа" на течение рецидивов хронического генитального герпеса. //Materia Medica. 2003.-№4.-С.103-111.

Ершов Ф.И., Исаков В.А., Шульженко А.Е. и др. Эффективность аллокина-альфа в терапии генитального герпеса. //Герпес. Приложение к "Росс.журн.кожных и венерических болезней." М.: Медицина.. 2007.-№2.-С.25-29.

Ершов Ф.И., Исаков В.А., Беккер Г.П. и др. Применение аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций. Руководство для врачей. СПб.: ООО «Ай-Пи». 2008.- 138с.

Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. –СПб.: СпецЛит. 2006. – 303 с.

Исаков В.А., Исаков Д.В. Современные перспективы терапии герпесвирусных инфекций. // МЕДЛАЙН-Экспресс. 2007. - №6 (194). С.27-30.

В.А.Исаков, С.Б.Рыбалкин. 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.

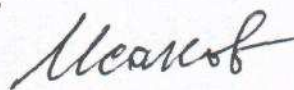
Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. //Глава в кн: "Инфекции, передаваемые половым путем". /под ред. В.А.Аковбяна, В.И.Прохоренкова, Е.В.Соколовского. Учебное пособие для системы послевузовского профобразования врачей. М.: Медиа Сфера. 2007.-С.448-513.

Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты). М.: МЕДпресс-информ. 2002. – 160с.

Главные исследователи
(отв. исполнители):

От клинической группы лаборатории
иммунологии НИИ имени Пастера,

вед. научный сотр., д.м.н., профессор,
академик Российской академии
естественных наук,



В.А.Исаков

Врач-дерматовенеролог
1 категории



Д.К.Ермоленко