

## ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З РЕЦИДИВУЮЧИМ ГЕРПЕТИЧНИМ СТОМАТИТОМ

*Т.О. Крючко, С.М. Бабаніна, О.О. Карпенко, М.Ю. Бабаніна, О.А. Пилипенко*

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

**Резюме.** Вивчалася ефективність застосування фітопрепарату «Імупрет» у комплексному лікуванні гострого герпетичного стоматиту у дітей. На фоні терапії Імупретом встановлено достовірне зниження тривалості та виразності симптомів захворювання, таких як гіперемія та набряк слизової оболонки порожнини рота, свербіж та біль у ротовій порожнині; швидке зменшення проявів периферичного лімфаденіту; скорочення терміну епітелізації елементів ураження та покращення загального самопочуття дітей; позитивні зміни стану мікробіоценозу ротової порожнини.

**Ключові слова:** герпетична інфекція, слизова оболонка порожнини рота, стоматит, Імупрет.

## ПУТИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ

*Т.О. Крючко, С.М. Бабаніна, О.О. Карпенко, М.Ю. Бабаніна, О.А. Пилипенко*

**Резюме.** Изучалась эффективность применения фитопрепарата «Имупрет» в комплексном лечении острого герпетического стоматита у детей. На фоне терапии Имупретом установлено достоверное снижение длительности и выраженности симптомов заболевания, таких как гиперемия и отек слизистой оболочки полости рта, зуд и боль в полости рта; быстрое уменьшение проявлений периферического лимфаденита; сокращение сроков эпителизации элементов повреждения и улучшение общего самочувствия детей; позитивные изменения состояния микробиоценоза полости рта.

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, слизистая оболочка полости рта, стоматит, Имупрет.

## THE WAYS OF EFFECTIVE TREATMENT OPTIMIZATION OF CHILDREN WITH RECURRENT HERPETIC STOMATITIS

*T.S. Kryuchko, S.M. Babanina, O.O. Karpenko, M.Yu. Babanina, O.A. Pilipenko*

**Summary.** The efficiency of phytopreparation «Imupret» in the complex treatment of acute hermetic stomatitis in children is studied. On the background of the Imupret therapy the significant reduction in the duration and severity of disease symptoms are found such as hyperemia and swelling of oral mucosa, itching and pain in oral cavity; a rapid decrease of peripheral lymphadenitis manifestations; reduction of the period of epithelialization of damaged elements and the general improvement of children's wellbeing; positive changes in the state of oral mucosa.

**Key words:** herpes infection, oral mucosa, stomatitis, Imupret.

## ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З РЕЦИДИВУЮЧИМ ГЕРПЕТИЧНИМ СТОМАТИТОМ

*Т.О. Крючко, С.М. Бабаніна, О.О. Карпенко, М.Ю. Бабаніна, О.А. Пилипенко,*

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Проблема захворювань слизової оболонки порожнини рота являється актуальною не лише в дитячій стоматології, але й в педіатрії. Знаходячись під постійним впливом зовнішніх та внутрішніх факторів, слизова оболонка порожнини рота являється місцем прояву різноманітних захворювань. На даний час вже ні в кого не викликає сумнівів наявність взаємозв'язку багатьох патологічних процесів на слизовій оболонці порожнини рота з захворюваннями різних органів та систем, змінами імунного статусу дитини [6;10].

На сьогоднішній день одним з найбільш частих захворювань слизової оболонки у дітей являється герпетична інфекція, що пояснюється не лише широкою розповсюдженістю вірусу простого герпеса (ВПГ), але й особливостями формування імунної відповіді в організмі дитини. Герпетична інфекція відноситься до числа найбільш розповсюджених та погано контролюємих. За даними ВОЗ, серед вірусних інфекцій захворювання, обумовлені ВПГ, займають друге місце після грипу. Вірусом герпесу інфіковано від 60 до 95% населення Земної кулі. Інфікування відбувається в дитячому віці контактним, повітряно-крапельним або вертикальним шляхом і до 6 років близько 80% дітей вже мають в своєму організмі вірус герпесу. Для групи герпес вірусів спільним є те, що, потрапивши до організму людини, вони персистують в латентному стані протягом всього життя. Проникнувши до клітини, вірус знаходиться в неактивному стані і не приносить ніякої шкоди організму. В той же час, при виникненні сприятливих умов, які супроводжуються зниженням імунітету (ГРВІ, будь-яке інше захворювання, стрес, фізичне перевтомлення, гіповітаміноз) відбувається активація вірусу і виникає захворювання. [2, 5].

Особливе місце в структурі герпесвірусних захворювань займає гострий герпетичний стоматит, на долю якого приходиться більше 80% патології слизової порожнини оболонки рота у дітей. Сукупне використання серологічних, вірусологічних та імунофлюоресцентних методів дослідження підтверджує, що гострий герпетичний стоматит являється однією з клінічних форм первинної герпетичної інфекції у дітей. Розповсюдженість захворювання серед дітей у віці від 1 до 3-х років пояснюється тим, що в даний період у них зникають антитіла, отримані від матері інтраплацентарно, а також відсутністю зрілих систем специфічного імунітету. Тільки у 3-4% інфікованих ВПГ дітей діагностуються важкі форми герпетичної інфекції у перші місяці життя, в 21% випадків вірусна інфекція протікає по типу латентної персистуючої форми з подальшими проявами на тлі зниження імунобіологічної реактивності (ІБР) у вигляді уражень шкіри та слизових, респіраторних захворювань, гепатиту, тиреоїдиту, ураження очей та статевих органів (Nahmias & all, 1990). У розвитку герпетичної інфекції, що виявляється переважно в порожнині рота, велике значення мають структура слизової оболонки рота у дітей різного віку та активність місцевого тканинного імунітету. Найбільша поширеність ОГС у дітей

до 3 років може бути обумовлена віково-морфологічними особливостями, що проявляються високою проникністю в цей період гістогематологічних бар'єрів і низьким рівнем реакцій клітинного імунітету внаслідок тонкощі епітеліального покриву з невисоким рівнем глікогену та нуклеїнових кислот, рихлості і слабого диференціювання базальної мембрани та волокнистих структур сполучної тканини (рясна васкуляризація, високий вміст тучних клітин з їх низькою функціональною активністю та ін.). Питання патогенезу ОГС на даний час вивчені недостатньо. В усіх випадках вірусна інфекція починається з адсорбції вірусних частинок і проникнення вірусу в клітину. Подальші шляхи розповсюдження вірусу в організмі складні і мало досліджені. Існує ряд доказів розповсюдження вірусу гематогенними та неврогенними шляхами [6]. Велике значення в патогенезі захворювання мають лімфатичні вузли та елементи ретикулоендотеліальної системи, що цілком узгоджується з послідовністю розвитку клінічних ознак стоматиту. Появі елементів поразки на слизовій оболонці порожнини рота передують лімфаденіт різного ступеня вираженості (Л. Н. Дроботько М.2002). В численних наукових роботах за допомогою вірусологічних та імунологічних досліджень встановлено, що клітинами-мішенями для ВПГ є не тільки епітелій слизових оболонок і шкіри, сполучна тканина і ендотелій судин, а й клітини імунної системи організму дитини. Патогени ВПГ, вражаючи тимус плода на 7-17 тижні гестації, формують синдром імунотолерантності з довічною неможливістю синтезувати до них антитіла і постійною персистенцією з виділенням вірусів і мікроорганізмів в зовнішнє середовище. При інфікуванні плода в більш пізні терміни гестації та дітей раннього віку ВПГ вражає макрофаги, моноцити, фагоцитуючі лейкоцити та лімфоцити-хелпери, викликаючи зниження їх функцій і поступове руйнування. У міру пошкодження моноцитарно-макрофагальної ланки імунітету, в залежності від величини антигенного впливу на організм (віремія, бактеріємія, локальні або системні ураження сполучної тканини різних органів), відбувається напруга і виснаження функцій вилочкової залози. Тоді до первинних порушень I фази імунної відповіді, яка обумовлена зниженням функцій макрофагів і моноцитів, приєднуються морфологічні і функціональні зміни тимусу з розвитком недостатності II фази імунної відповіді у вигляді T-і B-клітинного дефіциту зі зниженням продукції антитіл, запуском аутоімунних реакцій на уражені тканини різних органів. Від моменту інфікування до розвитку виражених клінічних проявів недостатності I або II фази імунної відповіді, минає час від декількох місяців до 2-3 років. У цей відрізок часу патологічний процес можна розпізнати і виправити на певному етапі за допомогою медикаментозних і немедикаментозних етіотропних та патогенетичних засобів лікування. Стійкість організму до захворювання визначається його імунологічним захистом. У імунологічній

реактивності відіграють роль як специфічні, так і неспецифічні фактори імунітету. Порушення неспецифічної імунологічної реактивності визначає ступінь важкості перебігу стоматиту та періоди його розвитку. Середньотяжка та тяжка форми стоматиту призводять до різкого пригнічення природного імунітету, який відновлюється лише через 7-14 днів після клінічного видужання дитини. Тяжкість гострого герпетичного стоматиту оцінюється по вираженості та характеру токсикозу та місцевого ураження слизової оболонки ротової порожнини. Спираючись на все вищевикладене та відмічаючи те, що гострий герпетичний стоматит являється однією з клінічних форм первинної герпетичної інфекції у дітей, перед нами постає завдання пошуку ефективних та безпечних засобів етіотропної противірусної та імуномодулюючої комплексної терапії ГГС у дітей.

Лікування хронічних рецидивуючих форм герпесу має певні труднощі, так як за останні 10 років сформувалися штами вірусів, резистентних до більшості препаратів групи ациклічних нуклеозидів [12]. У цій ситуації постає питання вибору ефективних та досить безпечних схем терапії рецидивуючої герпетичної інфекції, особливо в дитячому віці. Пріоритетними є комбіновані препарати противірусної та імуномодулюючої дії [ 11].

В останні роки усе більше зростає інтерес до рослинних і комплексних гомеопатичних засобів. Це пов'язано з тим, що рослинні лікарські препарати поєднують високу ефективність та мінімальну вірогідність виникнення побічних реакцій. Сучасні фітокомплексні лікарські препарати фізіологічно впливають на процеси природними і біологічно необхідними організму речовинами. При цьому натуральні лікарські засоби в багатьох випадках по ефективності не поступаються синтетичним.

Метою нашого дослідження був аналіз досвіду застосування препарату Імупрет в комплексному лікуванні гострого герпетичного стоматиту у дітей. Імупрет являє собою комбінований рослинний препарат, що випускається в двох лікарських формах – краплі та драже. Його активними складовими являються екстракти кореня алтея (*Althaeae radix*), квітів ромашки (*Chamomillae flos*), трави тисячелистника (*Millefolii herba*), кори дуба (*Quercus cortex*), листя грецького горіха (*Juglandis folium*), трави хвоща (*Equiseti herba*) та кульбаби лікарської (*Taraxaci herba*). Перечислені компоненти володіють імуностимулюючими, протизапальними та антибактеріальними властивостями.

## Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилось 50 дітей у віці від 0 до 6 років з діагнозом стоматит, які перебували на лікуванні в Полтавській обласній дитячій клінічній лікарні та дитячій міській стоматологічній поліклініці. З метою вивчення ефективності лікування ці діти були розподілені на дві групи – основну (n=30) та контрольну (n=20). Контрольна група дітей отримувала базисну терапію у вигляді місцевої обробки ротової порожнини розчинами антисептиків та противірусними засобами, основна група отримувала базисну терапію плюс Імупрет per os.

Хворих було обстежено за допомогою комплексу клініко-лабораторних методів в динаміці. В якості об'єктивних критеріїв ефективності лікування до уваги бралися клінічні симптоми: підвищення температури тіла, зміни слизової оболонки порожнини рота (гіперемія, набряк, наявність та вираженість елементів висипу та нальотів на слизовій), явища лімфаденіту (збільшення та болючість регіонарних лімфатичних вузлів), свербіж та болісність СОПР, біль при прийомі їжі, порушення загального самопочуття дітей, зниження апетиту, погіршення сну. Всім дітям призначався загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули в динаміці. Досліджувався стан мікробіоценозу слизової оболонки порожнини рота. Діагностику герпетичної інфекції та активність перебігу захворювання в динаміці визначали за допомогою імунологічного дослідження, що включало в себе визначення специфічних імуноглобулінів класу G (Ig G) до вірусів простого герпесу I и II типів (HSV-1, HSV-2) та вірусу Епштейна-Барр (EBV) за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Про хронічний перебіг захворювання свідчило збільшення в 4 і більше разів через 14 днів від початку захворювання рівня специфічних Ig G [8].

Всі діти під час спостереження отримували базисну терапію у вигляді місцевого застосування розчинів антисептиків (0,05% р-н хлоргексидина біглюконата, стоматидин, ангінал) та противірусних засобів (зовіракс, герпевір). Основна група дітей також отримувала базисну терапію плюс Імупрет per os. Тривалість лікування визначалась характером та ступенем тяжкості захворювання. В гострому періоді захворювання пацієнти приймали препарат по 10 крапель 5-6 разів на день. Тривалість курсу лікування становила в середньому 7-14 днів. Після нормалізації клінічної картини з метою профілактики рецидиву захворювання пацієнти продовжували вживання препарату до 6 тижнів, зменшуючи кратність прийому.

## Результати та обговорення

Клінічна картина більшості хворих дітей визначалася характером захворювання. Оцінюючи ефективність терапії, ми насамперед орієнтувалися на динаміку об'єктивних (лихоманка, зміни стану СОПР, лімфаденіт) та суб'єктивних клінічних ознак (слабкість, свербіж і біль слизової оболонки порожнини рота, порушення апетиту та сну), даних додаткових методів обстеження (ЗАК, змін мікробіоценозу СОПР, даних імунологічного обстеження).

Проводячи аналіз тяжкості перебігу стоматиту у дітей обстежуваних груп, ми отримали наступні дані: тяжкий перебіг спостерігався в середньому у кожній третій дитині (32%), у більшості дітей (64%) був перебіг середньої тяжкості і лише 2 дитини мали легкий перебіг захворювання.

Динаміка симптомів захворювання у пацієнтів обох досліджуваних груп оцінювалася на 1-й, 7-й та 14-й день лікування. При першому зверненні у дітей превалювали скарги на загальне нездужання, підвищення температури тіла, слабкість, порушення апетиту та сну, біль при прийомі їжі. Об'єктивно при огляді слизової оболонки порожнини рота практично у всіх пацієнтів відмічалися зміни, характерні для клінічної картини гострого герпетичного стоматиту: гіперемія та набряк СОПР різного ступеню вираженості та наявність множинних елементів висипу.

Підвищення температури тіла в першу добу спостерігалось майже у всіх хворих на стоматит (96%), у переважній більшості дітей вона була в межах 37°- 38° С, та практично в кожній третій дитині перебіг захворювання супроводжувався підйомом температури до фебрильної. На 3-й день спостереження підвищення температури до субфебрильних цифр трималося у 43 (86%) пацієнтів обох груп. Тоді, як на 7 день лікування явища субфебрилітету залишилися лише у 2 дітей основної групи (n=30), відповідно – у 3 дітей контрольної (n=20). Майже у всіх пацієнтів обох груп (96%) ми спостерігали явища регіонарного лімфаденіту (збільшення та болючість підщелепних та передньошийних лімфовузлів) на початку лікування. На 7 день спостереження лімфаденіт зберігався практично у всіх дітей. Слід відмітити, що на 14 день лікування збільшення лімфовузлів відмічалось лише у 7 (23,3%) хворих основної групи, на відміну від групи контролю, в якій у 12 (60%) дітей залишилися явища регіонарного лімфаденіту (таб. 1).

Загальноприйнятим критерієм клінічного видужання дітей слід вважати епітелізацію елементів ураження на СОПР без повного виліковування дитини від симптомів гострого герпетичного стоматиту (ГГС), тривалість якого визначається не лише

кінцем епітелізації елементів висипу, але й збереженням гінгівіту та лімфаденіту, а також відхиленням в загальному самопочутті дитини. Слід відмітити, що серед пацієнтів основної групи спостерігалися коротші терміни епітелізації елементів ураження - у 23 (76,6%) дітей на 7-му добу, та у 7 (23,3%) хворих – на 14-ту. Відповідно, в контрольній групі 12 (60%) дітей мали клінічне видужання на 7 день лікування, та 8 (40%) пацієнтів – на 14 добу (таб. 1).

Таблиця 1. Тривалість симптомів стоматиту під час загострення, діб (M ± m)

Симптоми	Основна група ( n=30)	Контрольна група (n= 20)
Епітелізація елементів ураження СОПР	8.6±0.54 *	11.2±0.78
Лихоманка	3.43±0.27	4.25±0.47
Лімфаденопатія	9.4±0.52 *	11.6±0.8
Гіперемія та набряк СОПР	3.8±0.2 *	4.5±0.27
Свербіж та біль в ротовій порожнині під час прийому їжі	3.8±0.2 *	4.7±0.29

Примітка: \* - достовірність різниці порівняно з показниками 1-ї групи (p<0,01)

Наступним етапом нашого дослідження був аналіз гемограми у хворих дітей в динаміці. Значних відхилень в загальному аналізі крові ми не виявили. На початку лікування помірний лейкоцитоз з підвищенням ШОЕ спостерігався у 10 (33,3%) дітей основної групи та відповідно у 7 (35%) пацієнтів контрольної. Вже на 7-му добу спостереження та лікування показники гемограми практично прийшли до норми у хворих обох груп. І лише у 2-х дітей контрольної групи залишився незначний лейкоцитоз (таб. 2).

Таблиця 2. Динаміка показників лейкоцитів та ШОЕ (M ± m)

Досліджувані	Основна група (n=30)	Контрольна група ( n=20)
--------------	----------------------	--------------------------

показники	До лікування	На 7 добу	До лікування	На 7 добу
Лейкоцити	10.2±1.07	6,02 ± 0,2	10.8±1.18	6,3 ± 0,3
ШОЕ	11,2 ± 0,8 *	6,0 ± 0,4	10,5 ± 2,5	6,7 ± 0,8

Примітка: \* - достовірність різниці між показниками в середині групи ( $p < 0,05$ )

Діагностику герпетичної інфекції та активність перебігу захворювання в динаміці визначали за допомогою імунологічного дослідження, що включало в себе визначення специфічних імуноглобулінів класу G (Ig G) до вірусів простого герпесу I и II типів (HSV-1, HSV-2) та вірусу Епштейна-Барр (EBV) за допомогою імуоферментного аналізу (ІФА). Нами було обстежено 16 дітей основної та 8 дітей контрольної групи. В результаті дослідження виявлено, що у 22 (91,6%) обстежуваних дітей обох груп відмічається збільшення титру специфічного Ig G ( до вірусів простого герпесу I и II типів у 19 дітей, та до вірусу Епштейна-Барр у 2 дітей відповідно) , що свідчить про загострення хронічного перебігу захворювання.

Проведення бактеріологічного дослідження стану СОПР до лікування показало дизбіотичні зміни, що спостерігалися практично у всіх дітей. Було виявлено значний рівень обсіменіння *S.haemolyticus* у дітей обох досліджуваних груп (у 40% пацієнтів основної групи та відповідно – 45% дітей контрольної). В основній групі дітей спостерігалась висока частота висівання *S.albicans* ( 53,3%), у дітей контрольної групи ми відмітили високий рівень обсіменіння *S. aureus* ( 40%). Після проведеного лікування було відмічено зниження частоти висівання умовно патогенної мікрофлори СОПР у дітей обох груп. Слід відмітити, що у 80% дітей основної групи рівень обсіменіння *S.albicans* та *S.haemolyticus* знизився до нормальних показників (таб. 3).

Таблиця 3. Бактеріологічне дослідження стану слизової оболонки порожнини рота

--	--	--



Мікроорганізми, виділені в обстежених хворих	Рівень обсіменін ня в КОЕ/мл	Частота виділення			
		Основна група		Контрольна група	
		До лікування (%)	Після лікування (%)	До лікування (%)	Після лікування (%)
Str.salivarius	$10^5-10^8$	70%	80%	65%	60%
S.haemolyticus	$> 10^4$	40%	16,3%	45%	20%
S.epidermitis	$> 10^4$	23,3%	10%	25%	15%
S.aureus	$> 10^4$	26,6%	6,6%	40%	15%
Neisseria sp.	$10^3-10^7$	60%	62%	60%	45%
C.albicans	$> 10^2$	53,3%	16,6%	35%	20%

Аналізуючи питання безпеки застосування схем лікування, необхідно зазначити, що жодних побічних ефектів від проведеної терапії та алергічних реакцій в групах дітей не відмічалось.

По закінченні катамнестичного спостереження за дітьми впродовж 6 тижнів, було відмічено, що в основній групі дітей (n=30) не було рецидиву загострення хвороби, тоді як у 3 (15%) пацієнтів контрольної групи спостерігалася поява нових елементів ураження СОПР, що свідчить про рецидивуючий характер перебігу ГС.

## ВИСНОВКИ

Проведене дослідження щодо оцінки ефективності та безпеки застосування препарату Імупрет в комплексному лікуванні РГС у дітей показало, що він є високоєфективним і безпечним для лікування герпетичного стоматиту у дітей різного віку. На фоні терапії Імупретом відбувається достовірне зниження тривалості та

вираженості симптомів захворювання, таких як гіперемія та набряк СОПР, свербіж та біль в ротовій порожнині ( $p < 0,01$ ), швидше зменшуються прояви периферичного лімфаденіту ( $p < 0,01$ ), відмічається скорочення терміну епітелізації елементів ураження та покращення загального самопочуття дітей. Під час застосування препарату помітно позитивні зміни стану мікробіоценозу СОПР, зниження частоти висівання *S.haemolyticus*, *S.epidermitis*, *C.albicans* в кількості, яка перевищує допустимі показники.

Під час динамічного спостереження за дітьми протягом 6 тижнів, нами не відмічено рецидивів захворювання, що свідчить про високу профілактичну ефективність Імупрету щодо зниження активності герпетичної інфекції в організмі дитини. З вищенаведеного можна зробити висновок про принципову необхідність комплексного підходу до лікування рецидивуючого герпетичного стоматиту у дітей з включенням рослинних препаратів з доказовим імуномодулюючим, протизапальним, антибактеріальним та репаративним ефектами.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Крамарев С.О. / Сучасні підходи до Лікування герпесвірусних захворювань у дітей. // Матеріали 11-го з'їзду педіатрів України. - Київ. - 2004. - С.230.
2. Юліш Є.І. / Патогенетичні механізми розвитку захворювань, викликаних персистуючою внутрішньоклітинною інфекцією у дітей: принципи діагностики та лікування. // Новини медицини і фармації. -2005 .- № 16. С.15-17.
3. Юліш Є.І., Волосовець О.П. Вроджені та набуті TORCH-інфекції у дітей. - Д.: «Регіон», 2005 .- с.216.
4. Хаїтов Р.М., Пінегін Б.В. Сучасні імуномодулятори: основні принципи їх застосування / Імунологія. - 2000. - № 5. - С. 4-7.
5. Крамарев С.А. / Герпесвірусні інфекції у дітей. // Medicus Amicus 2003, № 4.С. 8-9.
6. Сімейство герпесвірусів на сучасному етапі, Т. К. Кускова, Є. Г. Белова, МГМСУ, Москва, Лікуючий Лікар, № 05, 2004.
7. Герпетична інфекція. А.В. Мурзіч, М.А. Голубев. Державний науково-дослідний центр профілактичної медицини МОЗ РФ. Південно-Російський медичний журнал, № 3, 1998
8. Медична мікробіологія, під редакцією В.І. Покровського, Москва, 1998.

9. Каражас Н. ВМалишев Н.А., Рибалкіна Т.Н. та ін. Герпесвірусна інфекція: методичні рекомендації // М., 2007, 120с.
10. Ожогов А.М. Клініко-імунологічна характеристика активної ЦМВІ та поєднаної з нею інфекції у дітей першого року життя, Педіатрія, № 2, с 26-31.
11. Хаїтов Р.М., Пінєгін Б.В. Сучасні імуномодулятори: основні принципи їх застосування // Імунологія. - 2000. - № 5. - С. 4-7.
12. Черешнєв В.А., Гусєв О.Ю. Імунологія запалення: роль цитокінів // Медична імунологія. - 2001. - Т. 3. - С. 361-369.
13. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. / "Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy".// Clin Microbiol Rev – 2005. –18 (1). – P. 217-45.
14. Wagstaff A., Faulds D., Goa K. Aciclovir: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy / Drugs. – 1994. – V. 47. – № 1. – P. 153-205.