

**Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Федеральное Агентство по здравоохранению
и социальному развитию
ФГУ «Московский научно-исследовательский институт
глазных болезней им. Гельмгольца»**

**Комплексная терапия тяжелых
воспалительных заболеваний глаз
с применением иммуномодуляторов
и средств специфического лечения**

Медицинская технология №ФС-2007/020-у

Москва, 2010 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ
К РЕГИСТРАЦИОННОМУ УДОСТОВЕРЕНИЮ

№ ФС-2007/ 030 -у

от 28 февраля 2007 г.

Название медицинской технологии:

**Комплексная терапия тяжелых воспалительных заболеваний глаз
с применением иммуномодуляторов и средств специфического лечения**

Показания:

- Инфекционно-аллергические заболевания глаз, бактериальной, грибковой, вирусной этиологии (офтальмогерпес и др.);
- весенний кератоконъюнктивит;
- атопический кератоконъюнктивит, -
при затяжном течении, частых рецидивах, низкой эффективности этиотропной терапии, наличии хронических сопутствующих заболеваний, лабораторных признаков иммунологической недостаточности.

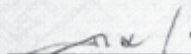
Противопоказания:

- Беременность;
- индивидуальная непереносимость;
- острый период заболевания, особенно при отсутствии клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о дефиците клеточного иммунитета.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии:

- Афинолейкин, для п/кожных инъекций, 1 амп - 1 ЕД., рег.№98/366/1 (Россия);
- Ликопид таблетки 1мг, 10мг, рег. №95/211/4 (Россия);
- Офтальмоферон – капли глазные 5, 10мл рег. №002902/01–2003 (Россия);
- Колбиоцин мазь глазная 5г рег. № 014748/01–2003 (Италия), ципробид (ципрофлоксацин) – таблетки 250 мг рег. П-8-242 №008909 (Индия);
- Полинадим (дифенгидрамин + нафазолин) – капли глазные, 5, 10мл. рег. №003906/01–2005 (Россия), сперсаллерг капли глазные рег.№015847/01 (Франция);
- Лекролин капли глазные 20мг/мл рег.№015317/01 (Финляндия), опатанол капли глазные 1мг/мл, 10мл рег.№000661 (Бельгия)
- Дексона (дексаметазон 0,1% + неомицин 0,5%) – капли глазные/ушные 5мл рег.№013-981/01–2002 (Индия), дексапос (дексаметазон) – капли глазные 0,1% 5мл рег.№015079/01-2003 (Германия), Офтан Дексамтазон (дексаметазон) – капли глазные 1мг/мл 5мл рег.№015347/01 (Финляндия), пренацид (дезонид) – капли глазные 0,25% 10мл рег. №015185/02–2003 (Италия), пренацид (дезонид) - мазь глазная 0,25% рег.№ 015185/01–2003 (Италия);
- Наклоф (диклофенак) – капли глазные 0,1%, рег. №013506/01 (Франция), Гипромелоза-П (гипромеллоза) – капли глазные 10 мл рег.№015955/01–2004 (Словакия), дефислез (гидромеллоза 3мг/мл) - капли глазные 10мл рег.№000198–2005 (Россия);
- Офтагель [карбомер] – гель глазной 2,5мг/г (флакон, 10 инъекций) 10г рег. №012493/01 (Финляндия).

Руководитель


(подпись, печать)



АННОТАЦИЯ

Способ лечения герпетических кератитов и других заболеваний глаз иммунного генеза (дисбаланс иммунореактивности, недостаточность клеточного иммунитета) заключается в применении препаратов иммуномодулирующего действия (Ликопида и др.) в комплексе с противовирусными, антибактериальными и другими лекарственными средствами, что способствует восстановлению противоинфекционного клеточного иммунитета, сокращению сроков эпителизации роговицы (на 4 - 8 дней) и резорбции инфильтратов. Применение технологии позволяет повысить эффективность и сократить длительность медикаментозного лечения данной категории больных на 4 – 7 дней, а при тяжелых кератоувеитах на 6 – 12 дней.

Медицинская технология предназначена для врачей-офтальмологов глазных стационаров и кабинетов поликлиник.

Заявитель: ФГУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Росздрава

Авторы: проф. Майчук Ю.Ф., к.м.н. Поздняков В.И, к.м.н.

Позднякова В.В.

Рецензенты:

Гусева М.Р. – профессор кафедры глазных болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, доктор медицинских наук.

Рябцева А.А. – руководитель офтальмологического отделения Московского Областного НИИ им. М.Ф. Владимирского, профессор, доктор медицинских наук.

ВВЕДЕНИЕ

Ликолипид, действующее начало которого – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), представляет собой универсальный компонент пептидогликана бактериальной стенки и является естественным модулятором иммунной системы человека [1]. Препарат был синтезирован в Институте Биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук. Ликолипид обладает широким оптимизирующим действием на иммунную систему, являясь активатором врожденной и адаптивной систем иммунитета [2]. Механизм лекарственного воздействия осуществляется через NOD2 рецептор, локализованный, в основном, в цитоплазме фагоцитирующих клеток [3-4].

Ликолипид нашёл применение в лечении и профилактике хронических торпидных инфекционно-воспалительных и иммунно-воспалительных заболеваний вне зависимости от возбудителя при наличии клинических признаков вторичного иммунодефицитного состояния. Главным преимуществом применения Ликолипида является сочетание широты терапевтического эффекта с хорошим профилем безопасности (разрешен к применению с периода новорожденности); одновременное назначение с антимикробными, противовирусными, противогрибковыми препаратами ведёт к значительному повышению эффективности последних [5-7].

Аффинолейкин представляет собой стандартизованный по физико-химическим и иммунобиологическим свойствам, апирогенный, изоантигенный и вирусологически безопасный лиофилизированный комплекс низкомолекулярных компонентов лейкоцитарного экстракта человека. Разработчики технологии получения препарата: НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова АМН РФ, Пермский НПО «Биомед», МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца. Препарат предназначен для лечения герпесвирусных, стафилококковых и других инфекционно-аллергических заболеваний глаз, сопровождающихся дисбалансом иммунореактивности и недостаточностью клеточного иммунитета. В отличие от зарубежных аналогов, Аффинолейкин освобожден от примесей с выраженной фармакологической актив-

ностью, что представляется особенно важным, поскольку известна способность хемокинов и цитокинов (TNF, IL-1, IL-6 и IL-10) провоцировать репликацию персистентных вирусов [8-9].

В Отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз ФГУ Московского НИИ глазных болезней им Гельмгольца были проведены исследования по комплексной оценке эффективности отечественных препаратов Ликопид и Аффинолейкин в лечении герпетического кератита с затяжным течением. По клиническим, вирусологическим, иммунологическим показателям было установлено, что Ликопид и Аффинолейкин повышают эффективность противовирусной терапии: быстрее купировался воспалительный процесс, сокращались сроки эпителизации роговицы, резорбции роговичной инфильтрации, сокращалась длительность лечения, уменьшалась частота обнаружения антигена вируса герпеса в конъюнктиве и частота рецидивов, удлинялись сроки ремиссии [10-12].

Многолетний опыт исследования показал целесообразность применения иммунотерапевтических препаратов в комплексном лечении инфекционно-воспалительных и иммунных заболеваний глаз [12-14].

ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИН- СКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Ликопид и Аффинолейкин показаны в комплексном лечении заболеваний глаз различной этиологии: герпетических, бактериальных, грибковых, инфекционно-аллергических, весеннем кератоконъюнктивите, атипических кератоконъюнктивитах, характеризующихся затяжным течением заболевания, частыми рецидивами, низкой эффективностью этиотропной терапии, наличием хронических сопутствующих заболеваний, лабораторными признаками иммунологической недостаточностью.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Ликопид противопоказан при беременности и лактации, аутоиммунном тиреоидите в фазе обострения.

Противопоказаний к применению Аффинолейкина не установлено. Данных по использованию Аффинолейкина при беременности и во время лактации нет. Не рекомендуется применение Аффинолейкина в остром периоде заболевания, особенно при отсутствии клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о дефиците клеточного иммунитета.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

- Ликопид – таблетки 1мг, 10мг, рег. № ЛС-001438.
- Офтальмоферон – капли глазные 5, 10мг, рег. №002902/01 (Россия).
- Ципромед – капли глазные 0,3%; фл. 5мл, рег. №012981/01 (Индия).
- Лофокс (ломефлоксацин) – капли глазные, 5мл, рег. №002269 (Россия).
- Полинадим (дифенгидрамин + нафазолин) – капли глазные, 5, 10мл, рег. №003906/01 – 2005 (Россия).
- Опатанол (олопатадин) капли глазные 1мг/мл, 10мл, рег. №00061 (Бельгия).
- Дексапос (дексаметазон) – капли глазные 0,1%, 5мл, рег. №015079/01 – 2003 (Германия).
- Пренацид (дезонид) – капли глазные 0,25% 10мл, рег. №015079/01 – 2003 (Италия).
- Дикло-Ф (диклофенак) – капли глазные 0,1% 5мл с капельн., рег. №014523/01 (Индия).
- Гипромелоза-П (гипромеллоза) – капли глазные 10мл, рег. №05185/02 – 2008 (Словакия).
- Дефислэз (гидромеллоза 3мг/мл) – капли глазные 10мл, рег. №000198 – 2005 (Россия).
- Офтолик – капли глазные 10мл, рег. №001359/08 (Индия).

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Комбинированная схема лечения представляет использование препаратов Ликопид или Аффинолейкин в комплексе с местным применением противовирусных, антибактериальных, противоаллергических лекарственных средств.

Ликопид, выпускается в таблетках, содержащих 1 мг и 10мг действующего вещества, в упаковке по 10 штук.

Проведенные клинические испытания позволяют рекомендовать включение Ликопида в комплексную терапию инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаз различной этиологии в зависимости от тяжести и глубины поражения по следующим схемам:

Схема I: при тяжелом течении заболевания - по 1 таблетке Ликопид 10мг внутрь 2 раза в день в течение 5 дней.

Схема II: при более легком течении - по 1 таблетке Ликопид 1мг 2 раза в день в течение 10 дней.

Схема III: противорецидивное лечение, повторяется через 3 - 6 месяцев - по 1 таблетке Ликопид 1мг 1 - 2 раза в день в течение 10 дней.

Аффинолейкин выпускается в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для подкожного введения 1 ЕД, 1 доза, в ампулах объемом 3 мл по 10 шт. в упаковке. Содержимое ампулы растворяют в 1мл изотонического раствора натрия хлорида для инъекций. Препарат должен раствориться в течение не более 15 сек. и дать бесцветный, прозрачный раствор, не содержащий нерастворимых частиц. Аффинолейкин вводят подкожно по 0,5 - 2,0 ЕД 1 - 3 раза в неделю в течение 2 - 6 недель. При необходимости курс инъекций повторяют. Максимальная разовая доза для детей - 1,0 ЕД, курсовая - 10,0 ЕД. Максимальная разовая доза для подростков и взрослых - 2,0 ЕД, курсовая 20,0 ЕД. Растворенный препарат хранению не подлежит. Применение Аффинолейкина, как и других иммуномодуляторов, должно проводиться под наблюдением врача. В редких случаях после первой или второй инъекции препарата возможно

появление субфебрильной температуры, незначительных лимфоцитоза и эозинофилии. Эти реакции не могут служить причиной отмены препарата, так как при последующем его введении температура тела и гемограмма нормализуются.

Комплексное лечение герпетических кератитов

Показанием для применения иммуноотерапевтических препаратов является затяжное, часто рецидивирующее течение следующих клинических форм герпетического кератита:

- древовидный кератит с поражением стромы,
- картообразный кератит,
- дисковидный кератит,
- очаговый и диффузный стромальные кератиты,
- герпетическая язва роговицы,
- герпетический кератоувеит.

Алгоритм терапии:

Ликопид: таблетки по 1 мг 2 раза в день, 10 дней или Аффинолейкин: подкожно по 0,5 - 2,0 ЕД 1 - 3 раза в неделю в течение 2 - 6 недель.

Противовирусная: Офтальмоферон, инстилляция глазных капель 6 раз в день или Зовиракс, глазная мазь, 6 раз в день. Валтрекс внутрь, 500 мг 2 раза в сутки, 5 дней.

Дополнительная: Наклоф или Дикло-Ф, глазные капли, 2 раза в день, Баларпан 3 раза в день, Атропин, глазные капли, 1 раз в день.

На этапе выздоровления (закончилась эпителизация роговицы) - Офтан-Дексаметазон или Дексапос, глазные капли, 2 раза в день и длительное время – до 2-х месяцев препараты искусственной слезы: Хилокомод, Гипромелоза II, Дефислез или Офтолик.

Комплексное лечение бактериальных кератитов.

Бактериальные кератиты протекают тяжело, склонны к изъязвлению (бактериальная язва роговицы), к снижению или потере зрения. Основными возбудителями являются: стафилококк, синегнойная палочка, гонококк, пневмококк. Могут приводить к быстрому разрушению стромы роговицы, перфорации роговицы и гибели глаза. Клиническое течение тесно связано с характером возбудителя. Применение Ликопида показано при затяжном или хроническом течении вне зависимости от возбудителя.

Бактериальная язва роговицы, вызванная стафилококком, обычно развивается при хроническом конъюнктивите, блефарите или при попадании инородного тела. Очаг инфильтрации ограниченный, роговица изъязвляется постепенно, характерно затяжное течение.

Алгоритм терапии

Ликопид: таблетки по 1 мг 2 раза в день, 10 дней или Аффинолейкин: подкожно по 0,5 - 2,0 ЕД 1 - 3 раза в неделю в течение 2 - 6 недель.

Антибактериальная: Лофокс, глазные капли, Гентамицин, глазные капли, или Колбиоцин, глазные капли – 4-5 раз в день. При тяжёлом течении – антибиотики субконъюнктивально или парабульбарно.

Необходима своевременная профилактика роговичных осложнений: при хроническом бактериальном конъюнктивите и блефарите – Декса-Гентамицин, при аллергическом – Пренацид, Опатанол.

Комплексное лечение сухого кератоконъюнктивита.

Вторичный сухой глаз часто возникает после инфекционных заболеваний: после аденовирусных конъюнктивитов – у 80%, после хламидийных – у 52%, после герпетических кератоконъюнктивитов – у 78%, после бактериальных блефароконъюнктивитов – у 87%. В основе патогенеза развития сухого глаза лежит воспалительная реакция, сначала острая, затем хроническая и длительное время субклиническая. В связи с патогенетической ролью воспаления в нарушении стабильности слезной пленки показано применение Ликопида при сухом кератоконъюнктивите в случаях торпидного рецидивирующего течения с поражением роговицы.

Алгоритм терапии:

Ликопид: при тяжелом течении по 1 таблетке Ликопид 10мг внутрь 2 раза в день в течение 5 дней, при заболевании средней тяжести - по 1 таблетке Ликопид 1мг внутрь 2 раза в день в течение 10 дней. Противорецидивное лечение повторяется через 3 – 6 месяцев, по 1 таблетке Ликопид 1мг 1 – 2 раза в день в течение 10 дней.

Дополнительно: противовоспалительная, антиинфекционная – Офтальмоферон, глазные капли 2 раза в день, Ципромед или Лофокс, глазные капли 2 раза в день, Гипромелоза П, Дефислез или Офтолик, как Искусственная слеза.

Комплексное лечение весеннего кератоконъюнктивита.

Тяжёлые аллергические заболевания обычно поражающие детей в возрасте 3-7 лет, чаще мальчиков, имеет хроническое течение, упорное, изнуряющее детей. Наиболее характерным клиническим признаком являются сосочковые разрастания на конъюнктиве хряща, мелкие, уплощённые, иногда крупные, деформирующие веко. Реже сосочковые разрастания обнаруживаются вдоль лимба. Роговичные поражения часто: эпителиопатия, эрозии, кератит.

Алгоритм терапии

Ликопид: взрослым - таблетки по 10 мг, 1 раз в день, в течение 10 дней или Аффинолейкин: подкожно по 0,5 - 2,0 ЕД 1 - 3 раза в неделю в течение 2 - 6 недель, назначают при тяжёлом, торпидном течении.

Противоаллергическая: Полинадим, глазные капли, 2 раза в день – при обострении, Опатанол 2 раза в день при хроническом течении. Дексапос или Пренацид – 2 - 3 раза в день. Наклоф, глазные капли, 2 раза в день, антигистамины внутрь.

Дополнительно при язве роговицы: Корнерегель – 2 раза в день.

Комплексное лечение атопического кератоконъюнктивита.

Атопический кератоконъюнктивит - тяжёлое поражение глаз, сочетается с атопическим дерматитом. Конъюнктивит мелкопапиллярный с поражением верхних и нижних век, конъюнктивы с молочным оттенком, нередко рубцевание слизистой, вплоть до образования симблефарона, мелкие и крупные эрозии роговицы, обильная неоваскуляризация с участками помутнения и изъязвления, зрение резко снижается.

Алгоритм терапии

Ликопид: таблетки 10 мг, 1 раз в день, в течение 10 дней назначают при тяжёлом течении, не поддающемся противоаллергическому лечению.

Противоаллергическая: антигистамины внутрь или в инъекциях, Сперсаллерг, Опатанол или Полинадим, глазные капли (в остром периоде) или Задитен (при хроническом течении) 2 раза в день, Дексапос или Пренацид глазные капли (при отсутствии изъязвления роговицы) – 3 раза в день.

Дополнительная: Корнерегель при изъязвлении роговицы. Дефислез, Гипромелоза-П 2-4 раза, Офтолик или Хило-Комод (2 раза в день) в период ухудшения состояния.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Ликопид не вызывает развития аллергических реакций, хорошо переносится пациентами. В ряде случаев может вызвать кратковременное повышение температуры тела, что не требует отмены препарата. Ликопид является высокоэффективным иммуномодулятором, удобным в применении (таблетки) с хорошим профилем безопасности, что позволяет его широко использовать в лечении глазных болезней.

Аффинолейкин освобожден от примесей с выраженной фармакологической активностью, что представляется особенно важным, поскольку известна способность хемокинов и цитокинов (TNF, IL-1, IL-6 и IL-10) провоцировать репликацию персистентных вирусов. Препарат изогенен и вирусологически безопасен.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Клинические испытания Ликопида были проведены в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца у 95 больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями переднего отрезка глаз различной этиологии и сопровождающимися признаками вторичной иммунологической недостаточностью.

При включении в комплексное лечение тяжелых герпетических кератитов и кератоувеитов Ликопида был отмечен выраженный клинический эффект:

— быстрее купировался воспалительный процесс в тканях глаза: сокращались сроки эпителизации роговицы (с $8,14 \pm 0,76$ до $5,75 \pm 0,42$ дней; $p < 0,01$); резорбции роговичной инфильтрации (с $15,02 \pm 0,89$ до $10,54 \pm 0,5$ дней; $p < 0,001$), исчезновение ирита (с $7,96 \pm 0,99$ до $5,78 \pm 0,43$; $p < 0,05$);

— сокращалась длительность лечения с $15,2 \pm 0,87$ до $11,4 \pm 0,37$ дней (рис.1);

- обеспечивалось более значительное повышение остроты зрения;
- сокращалась частота обнаружения антигена вируса простого герпеса в конъюнктиве больного глаза после курса лечения (рис.2);
- сокращалось число рецидивов, удлинялись сроки ремиссии.

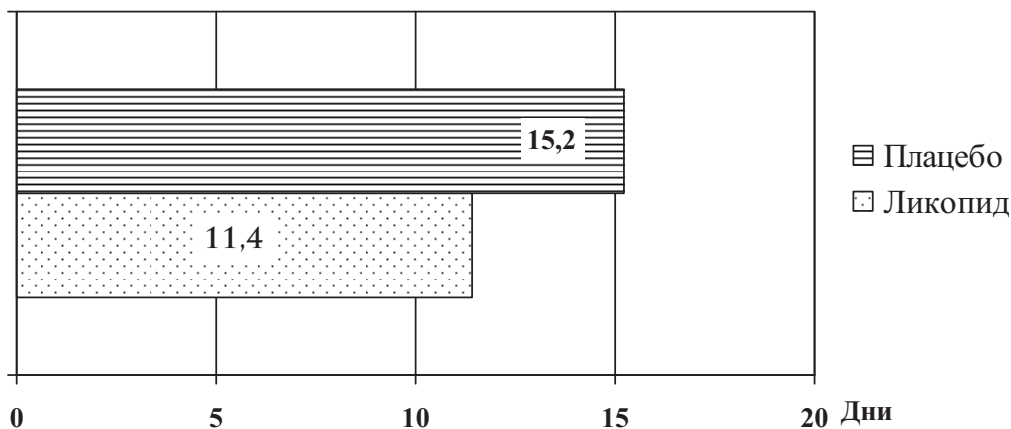


Рис.1 Продолжительность лечения стромального герпетического кератита при комплексной терапии (включающей мазь Ацикловир и Ликопид) и без применения Ликопида (плацебо).

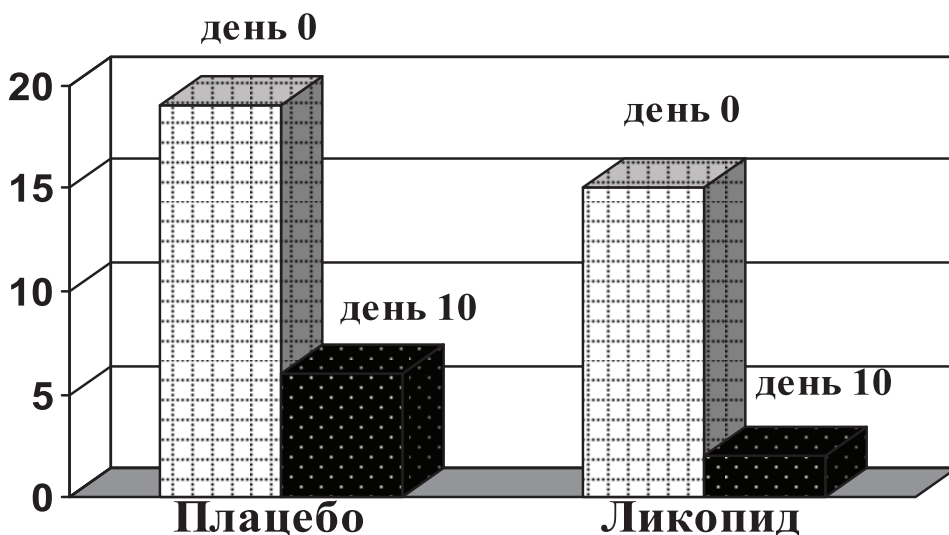
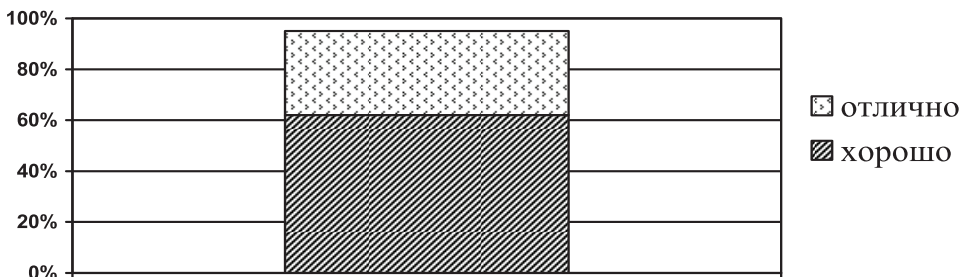


Рис.2 Число больных с антигеном ВПГ в конъюнктиве при стромальном герпетическом кератите.

Основным клиническим эффектом Ликопида в лечении других форм заболеваний также является повышение эффективности комплексной терапии. Значительно чаще достигается отличный и хороший эффект лечения (рис.3), быстрее купируется воспалительный процесс в тканях глаза, сокращается длительность лечения (рис.4), реже наблюдаются рецидивы заболевания, а отсутствие побочных эффектов и субъективных жалоб у больных, удовлетворительные объективные данные состояния внутренних органов, улучшение общего состояния подтвердили хорошую переносимость препарата.



95% больных АКК, получавших противоаллергическое лечение в комплексе с Ликопидом, отмечают отличный и хороший клинический эффект

Рис.3 Эффективность комплексного лечения больных с атопическим кератоконъюнктивитом (АКК)

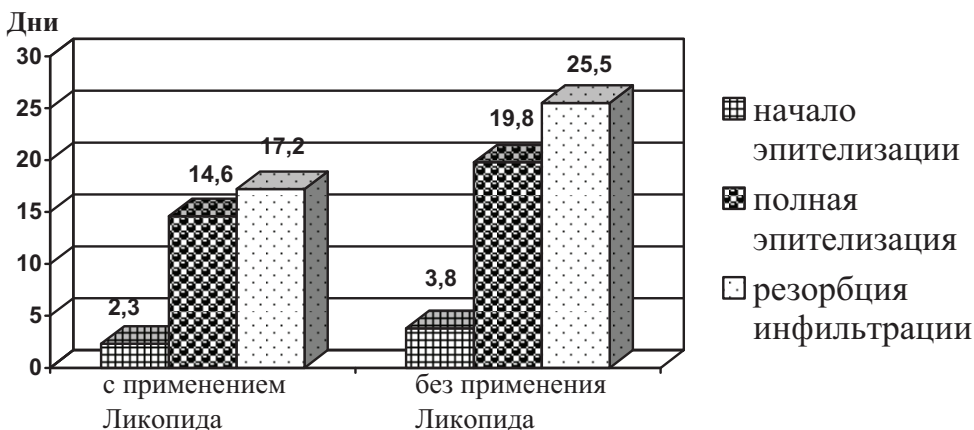


Рис.4 Сравнительная оценка эффективности Ликопида в комплексной терапии бактериального кератита

Клинические испытания препарата Аффинолейкин были проведены в Отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца у 150 больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями переднего отрезка глаз различной этиологии и сопровождающимися признаками вторичной иммунологической недостаточностью.

Наибольшую группу (30 пациента) составили больные офтальмогерпесом

Исследования эффективности комбинированного применения Аффинолейкина в комплексе с глазной мазью Зовиракс были проведены на 30 больных с тяжелыми формами герпетического стромального кератита с изъязвлением, характеризовавшимися затяжным клиническим течением и частыми рецидивами.

В результате проведения курса Аффинолейкина в сочетании с 3% глазной мазью Зовиракс сокращались сроки эпителизации роговицы, резорбции инфильтратов и выздоровления по сравнению со сроками лечения без применения иммунотерапевтического препарата, а также происходило восстановление, а в ряде случаев нормализация иммунореактивности на антигены убиквитарных возбудителей: герпесвируса, микобактерий туберкулеза, стафилококка. Особенно выраженным было специфическое действие Аффинолейкина в отношении иммунореактивности на антигены вируса простого герпеса (по данным реакции конгломерации).

Терапевтическая эффективность по группе изучения (с Аффинолейкином) и группе сравнения (без Аффинолейкина) представлена на диаграмме (рис.6).

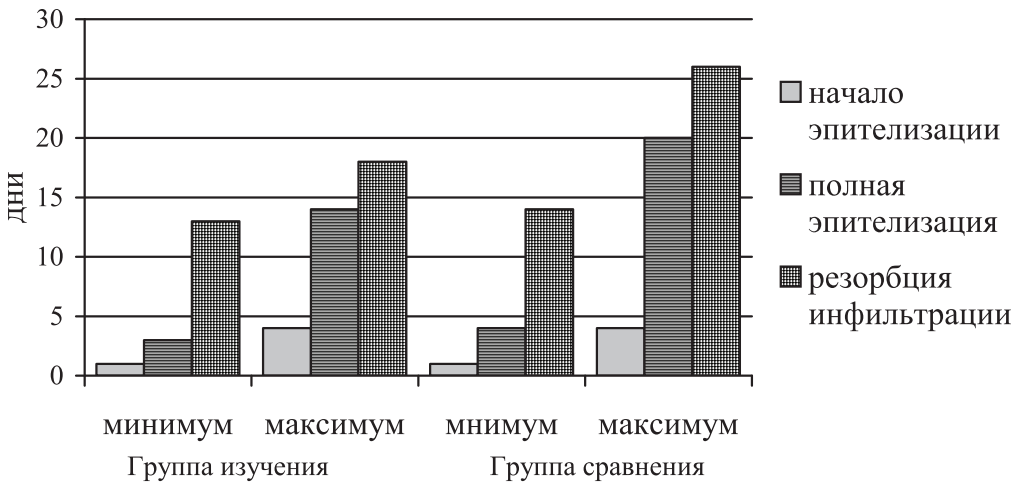


Рис.6. Сравнительная оценка эффективности Аффинолейкина в комбинированном лечении стромального кератита с изъязвлением.

Основным клиническим эффектом Аффинолейкина в лечении других форм заболеваний также является повышение эффективности комплексной терапии. Значительно чаще достигается отличный и хороший эффект лечения, быстрее купируется воспалительный процесс в тканях глаза, сокращается длительность лечения, реже наблюдаются рецидивы заболевания, а отсутствие субъективных жалоб у больных, удовлетворительные объективные данные состояния внутренних органов, улучшение общего состояния подтвердили хорошую переносимость препарата Аффинолейкин, отсутствие побочного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andronova T., Ivanov V. The structure and immunological function of glucosaminylmuramyl peptides.// *Sov. Medical Reviews. D. Immunology* (Harwood Academic Publ), - 1991, Y. P.1-63.
2. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J. et al. NOD2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection // *J. Biol. Chem.* – 2003. - V. 278. - P.8869-8872.
3. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott Dana et al. NOD2 activation by muramyl peptides controls value of second humoral T-dependent immune response // *International Immunopharmacology*, 2001, 1. P 1857-1865
4. Козлов И.Г., Андропова Т.М. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета // В сб.: «Современные представления о молекулярном механизме действия глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП)». М.: 2006. С27-37
5. Maitchouk Y. Licopid in the management of stromal herpetic keratitis.// *Int. confer. on ocular infections. Ierusalem.* - 1995. P.38.
6. Майчук Ю.Ф.. Терапия инфекционных заболеваний глаз // *Офтальмологический журнал.* - 1996. №4.-С.193-199.
7. Майчук Ю.Ф., Позднякова В.В., Казаченко М.А. Иммуномодулятор Ликопид в комплексной терапии воспалительных заболеваний глаз // *Пособие для врачей.* М. - 2002. – 9с.
8. Мац А.Н., Перепечкина Н.П., Райхер Л.И., Райхер И.И., Майчук Ю.Ф. и др. Аффинолейкин – биофармацевтический препарат для инструктивной противoinфекционной иммунотерапии при недостаточности клеточного иммунитета // *Журн.микробиол.*, 1998, №2, С. 78 – 83.
9. Поздняков В.И., Позднякова В.В., Мац А.Н., Майчук Ю.Ф. Новый иммунобиологический препарат аффинолейкин // *Журн. Новые лек. средства.* – 2000. - №11. – С.11 – 13.
10. Позднякова В.В., Майчук Ю.Ф., Чумакова М.М., Казаченко М.А. Результаты длительных наблюдений по применению иммуномодулятора Ликопида в терапии офтальмогерпеса // *Новые лекарственные препараты.* – 2002. - №1. – С.50 – 52.
11. Майчук Д.Ю. Ликопид как иммуномодулятор в комплексном лечении сухого кератоконъюнктивита // *Труды конф. «Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз»*, Челябинск. – 2004. – С.136 – 138.
12. Казаченко М.А., Майчук Д.Ю., Майчук Ю.Ф., Позднякова В.В. Иммуномодулятор Ликопид в лечении инфекционных и аллергических заболеваний глаз // *Воспалительные заболевания органа зрения.* Челябинск. – 2004. – С.169 – 171.