

Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»

**Методические рекомендации
по использованию препарата Ликопид
(глюкозаминилмурамилдипептид)
в комплексной терапии пациентов с часто
рецидивирующей герпесвирусной инфекцией**

Пособие для врачей

Гомель, 2017
Москва, 2018

Методические рекомендации посвящены актуальному вопросу лечения вирусных инфекций - повышению эффективности лечения больных рецидивирующей герпетической инфекцией (РГИ) тяжелого течения с применением иммуномодулирующего препарата Ликопид®.

Описаны основные принципы диагностики и мониторинга результативности противорецидивной терапии герпесвирусной инфекции Ликопидом®, объективно оценена эффективность монотерапии Ликопидом® в межрецидивный период у пациентов с РГИ в виде снижения частоты, тяжести и продолжительности обострений. Разработаны критерии целесообразности назначения иммунокоррекции пациентам с РГИ.

Методические рекомендации рассчитаны на широкий круг врачей: иммунологов, инфекционистов, врачей общей практики.

Составитель О.А.Романива

Оглавление

Введение	4
Свойства препарата Ликопид®	5
Клиническая эффективность препарата Ликопид®	5
Иммунологическая эффективность препарата Ликопид®	9
Возможность прогнозирования эффективности иммунокоррекции препаратом Ликопид® у пациентов с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией	11
Показания для назначения препарата Ликопид® в период ремиссии РГИ	13
Клинические показания.....	14
Иммунологические показания	14
Противопоказания к назначению препарата Ликопид®	14
Практические рекомендации для применения препарата Ликопид® у пациентов с РГИ тяжелого течения в качестве монотерапии в период клинической ремиссии	14
Заключение.....	15
Литература (в порядке цитирования в тексте)	16

Введение

Рецидивирующие герпетические инфекции (РГИ) тяжелого течения являются серьезной медико-социальной проблемой в связи с поражением преимущественно трудоспособного населения и значительным нарушением качества жизни [1, 2]. Традиционно используемые в лечении данной патологии противовирусные средства не позволяют элиминировать герпесвирусы из организма и не предотвращают возникновение рецидивов [3]. Противогерпетическая вакцинация, несмотря на повышение титров специфических антител и некоторое уменьшение тяжести обострений РГИ, существенно не повлияла на частоту рецидивирования [4]. Учитывая важнейшую роль системы иммунитета в сдерживании репликации вируса, актуален вопрос о применении неспецифических иммуномодуляторов для профилактики обострений герпесвирусных инфекций [5].

В качестве наиболее перспективных иммунокорректоров рассматриваются средства микробного происхождения, среди которых выраженной эффективностью в сочетании с высоким профилем безопасности обладает глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), представленный под торговым названием «Ликопид» [6]. В работах ряда авторов продемонстрирована способность мурамилдипептида посредством связывания с внутриклеточным NOD2 рецептором макрофагов активировать противовирусный иммунитет [7, 8].

Изучение иммунного статуса больных РГИ в собственных исследованиях показало, что у пациентов с ГВИ в фазе клинической ремиссии повышено, относительно здоровых лиц, содержание CD3+CD4+CD25+-, CD3+HLA-DR+-лимфоцитов, CD3+CD16/56+NKT-клеток, а также увеличена активность нейтрофилов в НСТ-тесте, но снижена спонтанная продукция лейкоцитами IL-1 β , IL-8 и IL-10 с одновременным дисбалансом соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Содержание минорных субпопуляций лимфоцитов обратно ассоциировано с продукцией Th2-цитокинов – IL-4 и IL-13, а количество NK-лимфоцитов прямо коррелирует с продукцией IL-10, тогда как у здоровых лиц – с IFN γ . Степень увеличения количества CD3+CD16/56+NKT-клеток и содержание IFN γ изменяются в зависимости от клинических особенностей РГИ.

В настоящем пособии показано, что использование разработанных автором клинико-иммунологических методов диагностики, контроля результативности применения и тактики применения иммуномодулятора на основе ГМДП (Ликопид®) позволяет повысить эффективность базовых методов терапии РГИ. Принимая во внимание, что одним из требований к результатам лечения является уменьшение частоты

рецидивов герпетической инфекции, полученные данные позволяют расценить Ликопид как перспективный препарат для монотерапии РГИ в период клинической ремиссии.

Свойства препарата Ликопид®

Ликопид® - синтетический аналог структурного фрагмента оболочки (пептидогликана) бактериальных клеток. ГМДП является активатором врожденного и приобретенного иммунитета, усиливает защиту организма от вирусных, бактериальных и грибковых инфекций; оказывает адьювантный эффект в развитии иммунологических реакций.

Биологическая активность препарата реализуется посредством связывания ГМДП с внутриклеточным рецепторным белком NOD2, локализованным в цитоплазме фагоцитов (нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток). Препарат стимулирует функциональную (бактерицидную, цитотоксическую) активность фагоцитов, усиливает презентацию ими антигенов, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает синтез специфических антител, способствует нормализации баланса Th1/Th2-лимфоцитов в сторону преобладания Th1. Фармакологическое действие осуществляется посредством усиления выработки ключевых интерлейкинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-12), фактора некроза опухолей альфа, гамма-интерферона, колониестимулирующих факторов. Препарат повышает активность естественных киллерных клеток [9, 10].

Препарат Ликопид производится российской фармацевтической компанией АО «Пептек» (таблетки по 1 мг и 10 мг).

Клиническая эффективность препарата Ликопид®

В настоящих методических рекомендациях обобщены результаты наблюдения и лечения 79 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с клинически и лабораторно верифицированной герпетической инфекцией (вызванной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов), с частыми обострениями (не менее 6 обострений в год) тяжелого течения, давших добровольное письменное согласие на участие в исследовании и отказавшихся от самостоятельного использования каких-либо иммунокорректоров на весь период наблюдения. Иммунокоррекция проводилась в период ремиссии инфекции только препаратом ГМДП («Ликопид», АО «Пептек», Россия; № ЛС – 001438 от 24.03.2006 г.) по схеме 2,5 мг (¼ таблетки по 10 мг) сублингвально натошак за 30 минут до еды через день №12 общим курсом 24 дня с общей курсовой дозой 30 мг. Эффективность лечения оценивали с периодичностью 3, 6, 12 и 24 месяца.

При повторных манифестациях РГИ для купирования обострения использовались ациклические нуклеозиды в режиме эпизодического приема. Учет и анализ показателей пациентов проведен с использованием клинко-иммунологического комплекса для мониторинга эффекта противорецидивной терапии герпесвирусной инфекции препаратом Ликопид® (табл.1).

Таблица 1. Клинико-иммунологический комплекс для мониторинга противорецидивной эффективности ГМДП у пациентов с РГИ

Паспортная часть (Ф.И.О., возраст, адрес)						
Характер заболевания до иммунокоррекции						
Длительность заболевания, лет	Частота обострений, в месяц	Межрецидивный период, дни	Длительность обострения, дни	Тяжесть обострения, расч. единицы	Последнее обострение, дата	
Форма герпетической инфекции по локализации						
Внегенитальная		Аногенитальная		Смешанная		
Факторы, провоцирующие обострение						
Нет	Гиперинсоляция	Переохлаждение	Психо-эмоц. перегрузки	Mensis	Обострение интеркуррентных заболеваний	
Тип течения герпетической инфекции						
Ациклический			Монотонный			
Сопутствующие заболевания						
Аллергопатология	Хр. заболевания дыхательных путей	Заболевания ЖКТ		Хр. инфекции мочеполовой системы	Др. патология	
Диагноз РГИ подтвержден						
Клинически		Серологически		ПЦР		
Прием ациклических нуклеозидов при обострении						
Нет						
Да	Эпизодический			Супрессивный		
	средство	доза/кратность		средство	доза/кратность	
Прием иммуотропных средств в прошлом						
Нет						
Да	Средство			Эффект		
	название	доза/кратность	дата	положит.	отр.	без эффекта
Иммунный статус до иммунокоррекции						
Характер заболевания после иммунокоррекции (через 3, 6, 12 и 24 месяца)						
Название иммуномодулятора, дата приема, схема						
Частота обострений, в месяц	Межрецидивный период, дни	Длительность обострений, дни	Тяжесть обострения, расч. ед.	Иммунный статус		

Обострение инфекции подтверждалось по наличию характерных высыпаний в типичных местах. Субъективные ощущения (зуд, боль, жжение, общее недомогание, парестезии) оценивались с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ; в англоязычной литературе – Visual Analog Scale, VAS). Клинический осмотр включал подсчет количества элементов сыпи, определение площади высыпаний и степени выраженности гиперемии и/или отечности, измерение температуры тела, а также пальпацию периферических лимфатических узлов (шейных, подмышечных и паховых). В дальнейшем интенсивность каждого симптома выражалась в расчетных единицах (от 1 до 3) и суммировалась (11, модифицировано Романивой О.А., табл. 2).

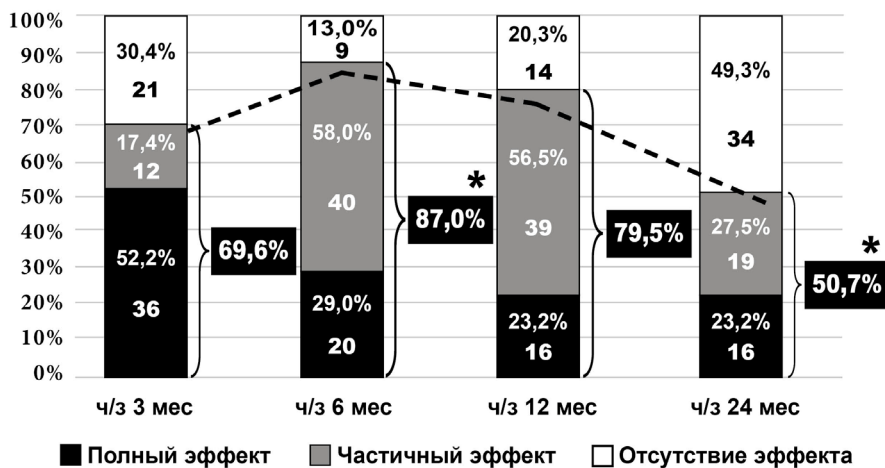
Таблица 2. Оценка тяжести обострений у пациентов с РГИ

Симптомы	Степень выраженности симптомов, балл		
	1	2	3
Боль, зуд, жжение в области высыпаний	Мало выраженные	Умеренно выраженные	Сильно выраженные
Общее недомогание	Нет	Имеется	Выраженное
Наличие пузырьков, язв, трещин	Единичные	Небольшое количество	Множественные
Эритема и отечность	Мало выраженные	Умеренно выраженные	Сильно выраженные
Общая площадь высыпаний	До 2 см ²	От 2 до 5 см ²	Более 5 см ²
Повышение температуры тела	Норма	До 37,2°С	Более 37,2°С
Увеличение паховых лимфатических узлов	Нет	Единичные	Множественные

Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц (10 мужчин и 30 женщин из сотрудников ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» и студентов УО «ГоГМУ») в возрасте от 22 до 55 лет, сопоставимые с группой исследования по полу и возрасту.

В результате однократного курса монотерапии препаратом Ликопид® достигнут ранний (через 3 месяца после окончания приема иммунокорректора) и долгосрочный (через 6 месяцев) клинический эффект – в 70% в 87% случаев соответственно, результативность противорецидивной терапии сохранялась в 80% наблюдений в течение 1 года. Краткосрочный клинический эффект был преимущественно полным, что выражалось в снижении частоты рецидивов (в 1,5 раза и более), уменьшении продолжительности и тяжести обострений, удлинении

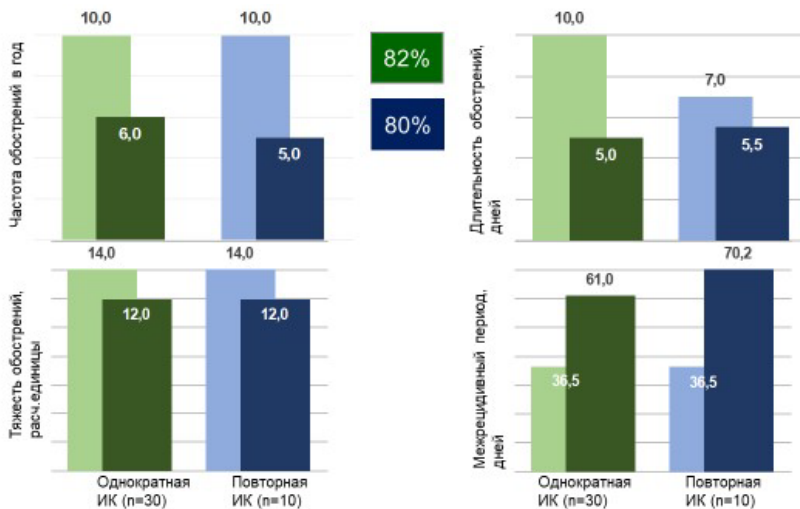
межрецидивного периода (в 2 раза и более). Через 6-12 месяцев преобладала частичная эффективность (хотя бы один из четырех клинических показателей, характеризующих течение РГИ, был с положительной динамикой при отсутствии отрицательных изменений остальных параметров), которая составила 58% и 57% соответственно (рисунок 1).



* - $p < 0,05$ в сравнении с частотой возникновения положительного эффекта ИКТ ч/з 3 мес

Рисунок 1. Частотный анализ эффективности однократного курса ГМДП у пациентов с РГИ в различные сроки наблюдения

Положительный эффект иммунотерапии ГМДП наиболее часто наблюдался в группе пациентов с перманентным течением герпеса, наличием обильной сыпи (≥ 5 элементов) и парестезий ($p=0,041$, $p=0,003$ и $p=0,041$ соответственно). Повторный курс ГМДП в течение года от первого его применения не повышал эффективности противорецидивной терапии ни по частоте достижения эффекта, ни по его выраженности (рис. 2). Частота обострений в год, их тяжесть и длительность, а также продолжительность межрецидивного периода в днях снижалась в равных пределах как при однократном курсе монотерапии препаратом Ликопид®, так и при повторном.



* различия статистически значимы в сравнении с аналогичными параметрами у пациентов до ИК, $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона)

Рисунок 2. Клиническая эффективность однократного и повторного курса препарата Ликопид®.

Таким образом, применение клинико-иммунологического комплекса для мониторинга противорецидивного эффекта препарата Ликопид® у пациентов с РГИ позволяет унифицировать подходы к оценке эффективности иммунокоррекции и повысить ее объективность. Монотерапия указанным препаратом в фазу ремиссии инфекции приводит к развитию клинического эффекта через 3 месяца, достигающего максимума к 6 месяцу и сохраняющегося в течение года. Выраженность эффекта зависит от исходной частоты и тяжести обострений заболевания. Повторный курс приема препарата Ликопид® в течение года от его первого применения не повышает эффективность терапии и не является целесообразным.

Иммунологическая эффективность препарата Ликопид®

В ходе настоящего исследования было выявлено описанное выше увеличение содержания минорных субпопуляций лимфоцитов у пациентов с РГИ в стадии клинической ремиссии. Оно, по-видимому, биологически целесообразно, носит компенсаторный характер и направлено на подавление продукции Th2-цитокинов (выявлена обратная сопряженность уровня названных клеточных эффекторов с продукцией

Th2-цитокинов). После проведения курса противорецидивной терапии препаратом Ликопид® наблюдалось дальнейшее повышение CD3+CD4+CD25⁺-лимфоцитов ($p_{\%}=0,008$, $p_{\text{абс.}}=0,033$) и CD3+CD16/56+NKT-клеток ($p_{\%}=0,008$) без выраженных изменений со стороны других показателей иммунограммы. Изменения иммунологических показателей по времени отставали от клинической динамики и в максимальной степени были выражены через 12 месяцев наблюдения (рис. 3). Обнаруженные иммунологические изменения можно расценивать как положительный сдвиг иммунограммы, способствующий сдерживанию обострений.

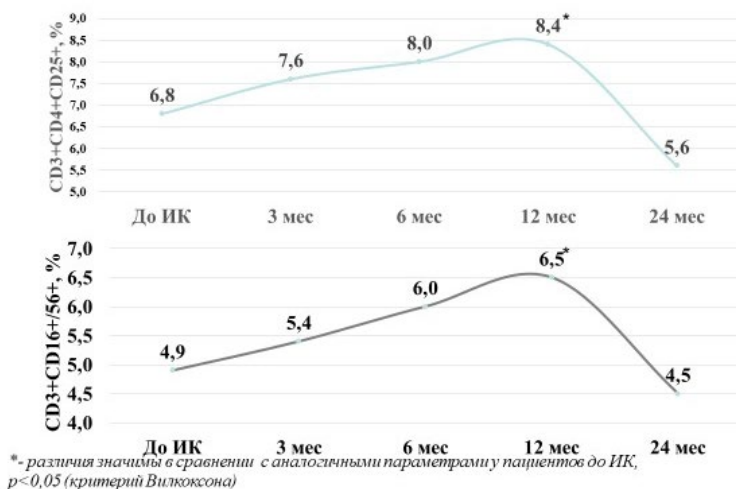


Рисунок 3. Динамика изменения уровня минорных субпопуляций лимфоцитов у пациентов с РГИ в период клинической ремиссии

Таким образом, иммунологический эффект от приема препарата Ликопид® развивается позже клинического, достигая максимума к 12 месяцу после лечения, и проявляется в виде дополнительного роста содержания в крови CD3+CD4+CD25⁺- и CD3+CD16/56+NKT-лимфоцитов. Снижение исходного содержания в крови CD3+CD16/56+NKT-клеток и IL-8, повышение значений индекса соотношения IFN γ в культуре/IFN γ в плазме, количества В-лимфоцитов, CD3+CD4+CD25⁺-клеток, а также параметров спонтанного НСТ-теста более чем в два раза, относительно нормальных значений, ассоциировано с максимальной клинической эффективностью противорецидивной терапии.

Возможность прогнозирования эффективности иммунокоррекции препаратом Ликопид® у пациентов с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией

Большая тяжесть обострений РГИ и выраженность ее клинических проявлений оказались сопряженными с более высокой эффективностью иммунокоррекции препаратом Ликопид® (рис. 4).



Рисунок 4. Сопряженность исходных клинических проявлений РГИ и эффективности иммунокоррекции препаратом Ликопид®.

В ходе исследования также была описана роль CD3+CD4+CD25+-лимфоцитов преимущественно как активаторов иммунного ответа при эффективной иммунокоррекции и иммуносупрессоров – при неэффективной.

Установлено, что максимальный эффект противорецидивной терапии ассоциируется с более низким исходным значением CD3+CD16/CD56+-NKT-лимфоцитов ($p=0,038$) и концентрацией IL-8 в плазме ($p=0,009$) и повышенными значениями индекса соотношения IFN γ в культуре/IFN γ в плазме ($p < 0,001$). Чаще иммунокоррекция была эффективной у пациентов с повышенным количеством В-лимфоцитов (в 95% случаев, точный критерий Фишера $p=0,015$); содержанием CD3+CD4+CD25+-клеток, превышающим нормальные значения не более чем в два раза (в 88% наблюдений, точный критерий Фишера $p=0,012$), а также при росте спонтанного НСТ-теста более чем в два раза (в 84%

случаев, $p=0,040$). Это послужило основанием для разработки подходов к прогнозу эффективности лечения ГМДП.

В результате проведенного дискриминантного анализа была создана шкала значимости предикторов эффективности противорецидивной терапии ГМДП как таковая: тяжесть обострений ≥ 14 расчетных единиц – 41 балл, CD3+CD4+-лимфоциты $<44,9\%$ – 23 балла, CD19+-лимфоциты $\geq 10,0\%$ – 18 баллов, CD3+CD4+CD25+-лимфоциты $<6,95\%$ – 18 баллов. Далее баллы суммируются. Пороговое значение суммарного балла – 50 единиц, позволяло разделить пациентов на группы потенциально эффективной и неэффективной иммунокоррекции (чувствительность 75%, специфичность 81%, AUC=0,808 при ДИ 0,695-0,921). Для расчета вероятности наступления эффекта иммунокоррекции построено уравнение логистической регрессии:

$$P = 1 / (1 + e^{-(-0,857 + 0,063 * \text{сумма баллов})}) \quad (1.1),$$

где P – вероятность наступления эффекта, e – математическая константа (приблизительно равна 2,71), -0,857 – константа модели, 0,063 – коэффициент при предикторной переменной «сумма баллов». Сравнение прогнозируемых значений зависимой переменной (эффект иммунокоррекции), рассчитанных по уравнению регрессии (формула 1.1), с фактическими наблюдениями показал высокий процент верных классификаций (79,7%).

С помощью полученного уравнения (формула 1.1) построена диаграмма рассеяния функции логистической регрессии (рисунок 5).

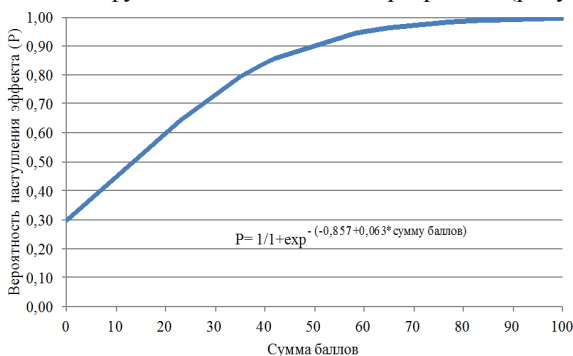


Рисунок 5. График прогнозирования эффективности противорецидивной терапии препаратом Ликопид® в зависимости от суммарного балла по шкале значимости исходных клинико-иммунологических параметров эффективности иммунокоррекции

Показания для назначения препарата Ликопид® в период ремиссии РГИ

Оптимальными показателями исходного состояния исследуемых лиц, позволяющие прогнозировать эффективность противорецидивной терапии с использованием ГМДП у пациентов с РГИ являются: среди клинических признаков – тяжесть обострений в расчетных единицах, а среди лабораторных – относительное количество CD3+CD4⁺-, CD19⁺- и CD3+CD4+CD25⁺- лимфоцитов в периферической крови. Разработана шкала оценки (табл. 3) потенциального эффекта ГМДП на основании использования регрессионной модели с оптимальным шкалированием: при суммарном балле равном или выше 50 прогнозируется положительный эффект, при сумме баллов меньше 50 – отсутствие эффекта; доля корректных прогнозов составляет 79,7% [13, 14, 15]

Таблица 3

Шкала значимости исходных клинико-иммунологических параметров в прогнозировании эффективности противорецидивной терапии ГМДП

Показатель	Значение	Баллы
Тяжесть обострений в расчетных единицах	≥ 14	41
	< 14	0
Содержание CD3+CD4 ⁺ - лимфоцитов, %	$\geq 44,9$	0
	$< 44,9$	23
Содержание CD19 ⁺ - лимфоцитов, %	$\geq 10,0$	18
	$< 10,0$	0
Содержание CD3+CD4+CD25 ⁺ - лимфоцитов, %	$\geq 6,95$	0
	$< 6,95$	18

Клинические показания

Основным клиническим критерием применения препарата Ликопид® является показатель тяжести обострений. Согласно модифицированной нами расчетной оценке по Шперлинг (табл. 2), при его величине ≥ 14 расчетных единиц, он сопряжен с достижением высокой клинической эффективности приема препарата Ликопид® в качестве монотерапии в период клинической ремиссии пациентов с РГИ.

Иммунологические показания

На основании проведенного исследования иммунологическими показателями для назначения препарата Ликопид® являются:

1. Исходное содержание CD3+CD4+- лимфоцитов в крови менее 44,9%
2. Исходное содержание CD19+-лимфоциты на уровне более или равном 10,0 %
3. Исходное содержание CD3+CD4+CD25+-лимфоциты на уровне менее 6,95 %

Противопоказания к назначению препарата Ликопид®

Повышенная чувствительность к глюкозаминилмурамилдипептиду и другим компонентам препарата; беременность и лактация; аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения; состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой ($>38^{\circ}\text{C}$) на момент приема препарата; редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; применение при аутоиммунных заболеваниях не рекомендуется вследствие отсутствия клинических данных.

Практические рекомендации для применения препарата Ликопид® у пациентов с РГИ тяжелого течения в качестве монотерапии в период клинической ремиссии

1. Для объективной оценки эффективности ГМДП у пациентов с РГИ рекомендуется использовать клинико-иммунологический комплекс для мониторинга эффекта противорецидивной терапии герпесвирусной инфекции препаратом Ликопид® [12].

2. Эффективность противорецидивной терапии ГМДП у пациентов с РГИ рекомендуется оценивать преимущественно по клиническим признакам (снижению частоты и, соответственно, удлинению межрецидивного периода, уменьшению продолжительности и тяжести обострений) не ранее чем через 3 месяца после применения препарата Ликопид® и проводить контроль в течение года. Повторная противорецидивная терапия этим же средством, даже в случае достижения клинического эффекта, не целесообразна [12, 13].

3. Для оценки целесообразности назначения ГМДП

конкретному пациенту необходимо провести предварительное клинико-иммунологическое обследование, оценить тяжесть обострений (в расчетных единицах), относительное количество CD3+CD4⁺-, CD19⁺- и CD3+CD4+CD25⁺-лимфоцитов в периферической крови; при суммарном балле равном или выше 50 принять решение в пользу применения данного средства [13, 14, 15].

Заключение

На основании анализа клинико-иммунологического комплекса для мониторинга эффекта противорецидивной терапии герпесвирусной инфекции препаратом Ликопид® установлено, что применение ГМДП у пациентов с часто рецидивирующей герпетической инфекцией в фазу ремиссии заболевания оказывает непосредственный (через 3 месяца) клинический эффект в 70% случаев, причем у 52% пациентов – полный (снижение частоты и, соответственно, удлинение межрецидивного периода, уменьшение продолжительности и тяжести обострений). Максимальная эффективность в виде наибольшей частоты результативной иммунокоррекции (87% случаев) развивается через 6 месяцев после однократного курса препарата Ликопид® и сохраняется у 80% пациентов в течение года. Положительный эффект противорецидивной терапии чаще достигается у пациентов с перманентным течением герпеса ($p=0,04$) и тяжело протекающими обострениями (по наличию обильной сыпи и парестезий; $p=0,003$, $p=0,041$). Повторное назначение ГМДП в течение года от его первого применения не повышает эффективности терапии ни по частоте достижения эффекта, ни по его выраженности. На фоне иммунокоррекции препаратом Ликопид® содержание в крови CD3+CD4+CD25⁺-лимфоцитов и CD3+CD16/56+NKT-клеток дополнительно повышается относительно значений до иммунокоррекции. Изменения иммунологических показателей по времени отстают от клинической динамики и в максимальной степени выражены через 12 месяцев. Эффективная иммунотерапия ассоциируется с более низким исходным значением CD3+CD16/56+NKT-клеток и концентрации IL-8 в плазме, но с более высокими значениями индекса соотношения IFN γ в культуре/IFN γ в плазме ($p=0,038$, $p=0,009$, $p<0,001$ соответственно). Частота положительного результата лечения максимальна у пациентов с повышенным содержанием в крови В-лимфоцитов, увеличением количества CD3+CD4+CD25⁺-клеток не более чем в два раза, а показателей спонтанного НСТ-теста, напротив, более чем в два раза относительно нормы (в 95%, $p=0,015$, в 88%, $p=0,012$ и в 84% случаев, $p=0,040$ точный критерий Фишера соответственно) [13, 14, 16-20].

Литература (в порядке цитирования в тексте)

1. Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, McQuillan GM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2- United States, 1999-2010. *J Infect Dis*. 2014 Feb 1;209(3):325-33.
2. Халдин, А. А. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса (обзор литературы) / А. А. Халдин, Д. В. Баскакова // *Consilium medicum. Дерматология* – 2007. – № 1. – С. 27–30
3. Piret, J. Resistance of Herpes Simplex Viruses to Nucleoside Analogues: Mechanisms, Prevalence, and Management. / J. Piret, G. Boivin // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2011. – Vol. 55, № 2. – P. 459–472.
4. Cortesi R, Ravani L, Rinaldi F, Marconi P, Intranasal immunization in mice with non-ionic surfactants vesicles containing HSV immunogens: a preliminary study as possible vaccine against genital herpes. *Int J Pharm*. 2013 Jan 20;440(2):229-37. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.06.042.
5. Исаков, В. А. Патогенез и терапия социально значимых вирусных инфекций (герпес и папилломавирусная инфекции) / В. А. Исаков, Д. В. Исаков // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2014. – № 23(1). – С. 7–13.
6. Доценко, Э. А. Иммунодефициты и некоторые иммуномодулирующие средства / Э. А. Доценко, Д. А. Рождественский, Г. И. Юпатов // *Вестник ВГМУ*. – 2014. – № 3. – С. 103–120.
7. Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6C(high) monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection / F. Coulombe [et al] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 5. Art e36734.
8. Kapoor A, Fan YH, Arav-Boger R. Bacterial Muramyl Dipeptide (MDP) Restricts Human Cytomegalovirus Replication via an IFN- β -Dependent Pathway. *Sci Rep*. 2016 Feb 2;6:20295. doi: 10.1038/srep20295.
9. Андропова Т.М., Пинегин Б.В. Липоид новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор. // *Медицинская картотека*. — 1999. — №4 (24). — С. 1986. №2.-С.28-31.
10. Иванов В.Т., Андропова Т.М., Несмеянов В. А., Пинегин Б. В., Ledger Г., Vomford R., Хаитов Р.М. Механизм действия и клиническая эффективность иммуномодулятора глюкозаминилмурамил дипептида (Липоида). // *Клин. мед.* - 1997. - №3. - С. 11-15.
11. Шперлинг, Н. В. Клинико-иммунологические особенности и рациональная терапия рецидивирующего генитального герпеса / Н. В. Шперлинг, А. В. Шаропина // *Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес»* – 2008. – № 2. – С. 23–26.
12. Романива, О. А. Мониторинг клинической эффективности

иммунокорректирующей терапии у больных рецидивирующей герпетической инфекцией / О. А. Романива, И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 3(29). – С. 82–86

13. Романива, О. А. Клинико-иммунологическая эффективность применения глюкозаминилмурамилдипептида по пролонгированной схеме у пациентов с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией / О. А. Романива, И. А. Новикова // Рецепт. – 2013. – №5 (91). – С. 54–62.

14. Романива, О. А. Клинико-иммунологические предикторы эффективности глюкозаминилмурамилдипептида у пациентов с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией / О. А. Романива // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – №1 (47). – С. 18–22.

15. Романива, О. А. Динамика содержания минорных субпопуляций лимфоцитов у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией на фоне иммунокоррекции глюкозаминилмурамилдипептидом / О. А. Романива // Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию основания учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, 05 нояб. 2015 г. : в 3 т. / Гомельский гос. мед. университет; редкол.: А. Н. Лызикив [и др.]. – Гомель, 2015. – Т. 3. – С.213.

16. Романива, О. А. Особенности профиля IFN γ и IL-10 в период клинической ремиссии герпесвирусной инфекции / О. А. Романива, И. А. Новикова // Медицинская панорама. – 2012. – №7 (133). – С. 47–50.

17. Романива, О. А. Особенности продукции цитокинов при рецидивирующей герпетической инфекции / О. А. Романива, И. А. Новикова // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 6. – С. 574–578.

18. Злотникова, М. В. Субпопуляция CD3+4+25+ у больных хроническими рецидивирующими инфекциями / М. В. Злотникова, С. И. Вершинина, О. А. Романива // Современные технологии в медицине: сборник научных статей / редкол.: С. Л. Кабака [и др.]. – Минск, 2011. – С. 44–46.

19. Романива, О. А. Особенности интерферонового статуса больных рецидивирующей герпесвирусной инфекцией / О. А. Романива // Актуальные проблемы медицины и 21-я итоговая научная сессия Гомельского государственного медицинского университета: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции, Гомель, 24-25 февр. 2012 г. в 3 т. / Гомельский гос. мед. университет; редкол.: А.Н. Лызикив [и др.]. – Гомель, 2012. – Т.3. – С.6–8.

20. Романива, О. А. Клиническая эффективность иммунокорректирующей терапии и особенности интерферонового статуса больных рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией / О. А. Романива //

Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник научных статей IV Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых, Гомель, апр. 2012 г. / Гомельский гос. мед. университет; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2012. – С.184–186.

АО «ПЕПТЕК»
Россия, 117997,
г. Москва, ул. Миклухо-Макляя, 16/10 ИБХ РАН
Тел./факс: (095) 330-74-56, 429-80-10, 429-77-40,
www.peptek.ru, www.licopid.ru.

Производство и продажа иммуномодулятора «Ликопид» в таблетках 1 мг и 10 мг.

«Ликопид» лекарственное средство, действие которого направлено на активацию врожденного иммунитета и научно обоснованно подходит для профилактики респираторных инфекций у взрослых, для комплексной терапии хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей, гнойно-септических послеоперационных осложнений, в том числе вялотекущих рецидивирующих воспалительных процессов и плохо заживающих ран, фурункулеза, трофических язв, герпеса, цитомегаловирусной инфекции, туберкулеза, поражений шейки матки вирусом папилломы человека, псориаза.