

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 2

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 2

www.gynecology.su



Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор

А.Д. Макацария¹, В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹,
Г.Х. Викулов², М.А. Гомберг³, А.А. Хрянин⁴

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;
Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

³ ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии
Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 119071 Москва, Ленинский проспект, д. 17;

⁴ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 630099 Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Для контактов: Александр Давидович Макацария, e-mail: gemostasis@mail.ru

Резюме

Введение. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) остается одной из важнейших проблем здравоохранения, поскольку значительно снижает качество жизни и стигматизирует пациентов. Также бремя рака шейки матки (РШМ) как наиболее тяжелого исхода ПВИ составляет 5 % от мирового бремени рака. Хотя вакцинация против вируса папилломы человека продемонстрировала эффективность, ее доступность в России продолжает оставаться невысокой. Поэтому важно оценить другие методы контроля ПВИ. Ряд исследований подтвердили эффективность глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) при терапии заболеваний, ассоциированных с ПВИ, однако в доступной научной литературе не было найдено систематической оценки этих исследований.

Цель: исследовать данные об эффективности и безопасности ГМДП в терапии заболеваний и состояний, ассоциированных с ПВИ.

Материалы и методы. Использовали подход PRISMA. Был выполнен поиск публикаций в международных научных базах данных: научной электронной библиотеке, Google Scholar, ScienceDirect, библиотеке Кокрейновского сообщества, Pubmed/MEDLINE и в реестрах клинических исследований. Для систематического анализа использовали только полнотекстовые публикации. Оценивали уровень достоверности доказательств и методологическое качество исследований.

Результаты. Использовали поисковые запросы «глюкозаминилмурамилдипептид», «глюкозамин L'мурамил дипептид», «N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептид», «ГМДП», «Липид», «Glucosaminylmuramyl dipeptide», «Glucosamine L'Muramyl dipeptide», «N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide», «GMDP». По результатам скрининга было отобрано 14 полнотекстовых публикаций. На финальном этапе были исключены обзорные статьи с вторичными данными, а также публикации в первоисточниках, вызывающих сомнение, включая прекратившие выпуск издания с неясным статусом рецензирования. В систематический обзор включили 7 публикаций с удовлетворительным методологическим качеством. Согласованными выводами исследований являются следующие: включение ГМДП в

комплексную схему терапии ПВИ к деструктивным (хирургическим) методам лечения приводит к увеличению эффективности терапии и увеличению продолжительности ремиссии; деструкция кондилом в сочетании с курсовым приемом ГМДП более эффективна по сравнению с применением только методов деструкции в качестве монотерапии; ГМДП усиливает выработку цитокинов, оказывающих прямое противовирусное и антипролиферативное действие при ПВИ (интерлейкина-1, фактора некроза опухолей альфа, гамма-интерферона), приводя к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета (Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов, В-лимфоцитов, а также лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+, продукции сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM). Высокая безопасность ГМДП подтверждается отсутствием сообщений о нежелательных явлениях.

Обсуждение. Рекомендацию по включению ГМДП в комплексную схему терапии ПВИ к деструктивным методам лечения можно отнести к категории сильных рекомендаций. Несовпадение вектора в направлениях российских и зарубежных научных работ может объясняться разницей в доступе к ресурсам и финансировании. Необходима проверка гипотезы о фармакоэкономической выгоде снижения вероятности рецидивов ПВИ после терапии ГМДП.

Заключение. Подтверждена высокая эффективность и безопасность ГМДП в составе комплексной терапии ПВИ. Необходимы дальнейшие исследования ГМДП с хорошо спланированным дизайном.

Ключевые слова: глюкозаминилмурамилдипептид, ГМДП, папилломавирусная инфекция, ПВИ, вирус папилломы человека, ВПЧ, рак шейки матки, РШМ, генитальные кондиломы, аногенитальные кондиломы, папилломы, папилломатоз, иммунотерапия ВПЧ-инфекции

Статья поступила: 18.04.2019; **в доработанном виде:** 24.05.2019; **принята к печати:** 21.06.2019.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Викулов Г.Х., Гомберг М.А., Хрянин А.А. Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):132–154. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154.

Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review

Alexander D. Makatsariya¹, Victoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹,
George Kh. Vikulov², Mikhail A. Gomberg³, Alexey A. Khryanin⁴

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

² People's Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³ Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenerology and Cosmetology,
Moscow Healthcare Department; 17 Leninskiy Prospekt, Moscow 119071, Russia;

⁴ Novosibirsk State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Russia
52 Krasny Prospekt, Novosibirsk 630099, Russia

Corresponding author: Alexander D. Makatsariya, e-mail: gemostasis@mail.ru

Abstract

Introduction. Human papillomavirus infection (HPV-infection) remains one of the most important health problems as it significantly reduces the quality of life and stigmatizes the patients. Also, the prevalence of cervical cancer – the most severe outcome of the HPV-infection is 5 % of the global burden of cancer. Although vaccination against human papillomavirus has been proved efficient, its availability in Russia continues to be limited. Therefore, it is important to review other methods of HPV-infection control. A number of studies have confirmed the efficacy of glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) in the treatment of diseases associated with HPV-infection, but no systematic evaluation of these studies has been published in the available literature.

Aim: to analyze the data on the efficacy and safety of GMDP in the treatment of diseases and conditions associated with HPV-infection.

Materials and methods. We used the PRISMA approach. The search for the relevant publications was conducted in international scientific databases: the Scientific Electronic Library, the Google Scholar, the ScienceDirect, the Cochrane Community Library, the Pubmed/MEDLINE, and clinical research registries. For this systematic analysis, only full-text publications were used. We evaluated the reliability of evidence and the methodological quality of the studies.

Results. We used the following search queries: "glucosaminyl-muramyl dipeptide", "glucosamine L'muramyl dipeptide", "H-acetylglucosaminyl-H-acetylmuramyl dipeptide", "GMDP", "Licopid" (both in Russian and English transcriptions). Based on the results of the screening, 14 full-text publications were selected. At the final stage, review articles with secondary data were excluded; also excluded were original articles published in doubtful resources and those with an unclear status of peer reviewing. This systematic analysis includes 7 publications of acceptable methodological quality. Here, we summarize the consistent conclusions derived from these reports: the addition of therapy with GMDP to local (surgical) methods increases the efficacy of treatment and the duration of remission; destruction of condylomas is more effective when combined with the course of GMDP as compared to using the local destruction alone; GMDP enhances the production of cytokines that have a direct antiviral and antiproliferative effect in HPV-infection (interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, gamma-interferon); GMDP causes normalization of cellular and humoral immunity (T-lymphocytes, T-cytotoxic lymphocytes, B-lymphocytes, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, and CD72+ lymphocytes, as well as the production of serum immunoglobulins IgA, IgG, and IgM). A high safety profile of GMDP is evidenced from the absence of reports on adverse events.

Discussion. The recommendation for the inclusion of GMDP into a comprehensive treatment for HPV-infection in addition to local interventions is a strong recommendation. The differences between the Russian and international approaches can be explained by the difference in the available resources and funding. We propose to test whether using GMDP for reducing the risk of recurrent HPV-infection is beneficial in terms of pharmacoeconomics.

Conclusion. The high efficacy and safety of GMDP in the combined therapy of HPV-infection has been confirmed. Further carefully designed studies on GMDP are needed.

Key words: glucosaminylmuramyl dipeptide, GMDP, human papillomavirus infection, human papillomavirus, HPV, cervical cancer, genital condylomas, anogenital condylomas, papillomas, papillomatosis, immunotherapy of HPV-infection

Received: 18.04.2019; **in the revised form:** 24.05.2019; **accepted:** 21.06.2019.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Vikulov G.Kh., Gomberg M.A., Khryanin A.A. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):132–154. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154.

Введение / Introduction

Глобальная распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) составляет в среднем 11,7 % (95 % доверительный интервал = 11,6–11,7), хотя существуют значительные региональные различия; результаты разных исследований также не всегда соответствуют друг другу [1, 2]. В последнее десятилетие скрининговые мероприятия и вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ) радикально изменили перспективы диагностики и профилактики неоплазии шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с ПВИ [3, 4]. Тем не менее ПВИ остается одной из основных причин возникновения рака шейки матки (РШМ), особенно в развивающихся странах [5, 6]. ПВИ может вызывать не только РШМ, но и рак влагалища, вульвы, полового члена, ануса и ротоглотки. В США ежегодно диагностируется 35 тыс. новых случаев рака, вызванного ПВИ. В России отсутствует достоверная информация о распространенности ПВИ, но имеется статистика по наиболее грозному ее исходу – РШМ. По данным исследований, проводимых ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», частота инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска в общей популяции в РФ варьирует от 13 до 40 % [7]. В

Российской Федерации РШМ занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных новообразований (ЗНО) и 1-е место в структуре смертности от ЗНО у женщин до 45 лет, а также 4-е место по количеству потерянных лет жизни [5]. Только за 10 лет заболеваемость выросла на порядок: с 7,9 на 100 тыс. женского населения в 2002 г. до 17,2 на 100 тыс. в 2012 г. [8]. Ежегодно в РФ регистрируется порядка 15–16 тыс. новых случаев РШМ и более 7 тыс. летальных исходов [7, 8]. Доля бремени рака, вызванного ПВИ, составляет 5 % от мирового бремени рака [9, 10].

На сегодня идентифицированы более чем 300 типов ВПЧ, при этом 25 типов ВПЧ являются канцерогенными, в первую очередь ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59, которые обладают высокой онкогенной активностью [11]. Среди ВПЧ наибольшей канцерогенной способностью отличаются 16 и 18 типы, обуславливая около 70 % случаев развития РШМ [12]. ВПЧ типов 6 и 11 признаны причиной развития генитальных кондилом, также представляющих большую проблему для пациентов, поскольку стигматизируют и снижают их качество жизни [6], а также ассоциированы с большей частотой сочетанных инфекций, включая генитальный герпес и ВИЧ-инфекцию.

ВПЧ отличается от других вирусов тем, что находясь внутриэпителиально, он не распознается антигенпрезентирующими клетками. Репликация и сборка ВПЧ происходят в клетках, которые вскоре будут отторгнуты. Поэтому при инфицировании ВПЧ нет характерных для многих инфекций виремии, цитолиза и воспаления. Экспрессия белков Е6 и Е7 высокоонкогенных типов ВПЧ подавляет активацию антигенпрезентативных клеток, блокирует активацию специфических и цитотоксических Т-лимфоцитов [13, 14]. Таким образом, ВПЧ нарушает взаимодействие между Т-клетками и является индуктором иммунной толерантности, уклоняясь от иммунного ответа, запуская программу эвазии ВПЧ, развития дисплазии и РШМ.

В настоящее время в мире имеются 3 вакцины против ВПЧ. Двухвалентная вакцина против ВПЧ предотвращает заражение ВПЧ типов 16 и 18, четырехвалентная вакцина предотвращает заражение ВПЧ типов 16 и 18 (высокого канцерогенного риска), а также типов 6 и 11 (низкого канцерогенного риска, являющихся причиной развития генитальных кондилом). Также разработана девятивалентная вакцина, предотвращающая заражение ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58. В России зарегистрированы только двух- и четырехвалентные вакцины, причем они входят в некоторые региональные календари вакцинации, но их нет в Национальном календаре вакцинации РФ, хотя в течение 10 лет ведутся консультации об их включении. Таким образом, сегодня в России вакцинация против ВПЧ характеризуется слабой доступностью (с финансовой точки зрения) и эффективностью в отношении ограниченного количества типов ВПЧ [15, 16].

Хотя в ходе клинических исследований продемонстрирована высокая эффективность вакцинации против ВПЧ в профилактике заболеваний и состояний, ассоциированных с вакцинными типами вируса [17–20], поствакцинационный надзор необходим не только для определения эффективности вакцинации против ВПЧ в реальной клинической практике, но и с целью ВПЧ-скрининга, поскольку эффективность в реальном мире может быть существенно отличной от таковой в клинических исследованиях. Несколько исследований подтвердили значительное снижение распространенности вакцинных типов ВПЧ среди вакцинированных [21–23]. Однако данные о влиянии вакцинации на невакцинные типы только начинают появляться [24, 25].

Эпидемиология ВПЧ на фоне массовой вакцинации может иметь разноплановую динамику. Имеется риск увеличения распространенности невакцинных типов ВПЧ, что может привести к увеличению числа случаев рака, вызванных невакцинными типами высокого риска. Предлагаемый механизм замены типа заключается в том, что уменьшение распространенности вакцинного типа ВПЧ создает экологическую нишу, которую могут занимать другие типы ВПЧ. В качестве примера: такая замена описана после начала активного использования пневмококковых вакцин в США

[26]. Однако учитывая, что ВПЧ является генетически стабильным вирусом и типы ВПЧ, по-видимому, действуют независимо друг от друга, вероятность такой замены после введения вакцинации против ВПЧ в календарь вакцинации многими учеными представляется маловероятной. Напротив, существует феномен перекрестной защиты [10, 27]. Поэтому проблемой является доступ населения к вакцинации (в настоящее время расходы на вакцинацию достаточно высоки, бюджет подавляющей части населения РФ не позволяет вакцинироваться против ВПЧ на системном уровне), а также контроль невакцинных типов ВПЧ. В связи с тем, что данные по противовирусной терапии ВПЧ-инфекции противоречивы, доступ к вакцинации ограничен, ведется поиск новых молекул, обладающих противовирусными и иммуномодулирующими свойствами. В связи с указанными причинами определяется необходимость в рассмотрении использования иммуномодуляторов [28, 29].

Одним из иммуномодуляторов является синтезированный в 1989 г. группой ученых ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» под руководством В.Т. Иванова и Т.А. Андроновой глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – полусинтетический аналог мурамилдипептида. ГМДП является активатором врожденного иммунитета [30]. Он активирует макрофагально-фагоцитарное звено, стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, является специфическим лигандом NOD2-рецепторов врожденного иммунитета. ГМДП путем активации регуляторного белка транскрипции NF-κB способствует запуску синтеза провоспалительных цитокинов – медиаторов эффекторного противовоспалительного ответа. Фармакологическое действие ГМДП осуществляется посредством усиления выработки ключевых интерлейкинов (IL) Th1-клеточного иммунного ответа (IL-1, IL-6, IL-12), фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α), гамма-интерферона (IFN-γ), колониестимулирующих факторов. Препарат повышает активность естественных киллерных лимфоцитов [31].

Основными механизмами защиты организма в условиях «уклонения» ВПЧ от иммунного ответа могут быть: наличие антител в цервикальной слизи к основному белку капсида L1 (slgA) (мукозальный иммунитет); стимуляция клеточных компонентов, участвующих в распознавании и эффекторных реакциях (адаптивный клеточный иммунитет); выработка цитокинов кератиноцитами (врожденный клеточный иммунитет). К цитокинам относятся: трансформирующий фактор роста β (TGF-β), который является элементом обратной регуляции иммунного ответа и прежде всего воспалительной реакции; ФНО-α – один из самых важных факторов защиты от внутриклеточных паразитов, включая вирусы; интерлейкины (IL-1), которые обеспечивают мобилизацию воспалительного ответа; интерфероны I типа (IFN-α и IFN-β) и IFN-γ, оказывающие цитопатический эффект и поляризацию

Th-иммунного ответа. Цитокины ингибируют пролиферацию как нормальных, так и ВПЧ-трансформированных кератиноцитов и экспрессию генов ВПЧ, включая ранние гены Е6 и Е7, оказывая таким образом прямое противовирусное и антипролиферативное действие при ПВИ [32, 33].

В контексте патогенетического действия на ПВИ, ГМДП усиливает выработку важнейших цитокинов, оказывающих прямое противовирусное и антипролиферативное действие при ПВИ: IL-1, ФНО- α , IFN- γ [31, 32].

ГМДП применяется у взрослых в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями и иммунной дисфункцией, а также при инфекциях, передающихся половым путем (ПВИ, герпесвирусные инфекции, хронический трихомониаз); при ПВИ рекомендованы дозировки по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней [31].

Цель: исследование данных об эффективности и безопасности ГМДП в терапии заболеваний и состояний, ассоциированных с ПВИ.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследовали все источники научной информации, откуда можно было отобрать для дальнейшего анализа сведения о результатах клинических исследований эффективности и безопасности ГМДП при терапии заболеваний и состояний, ассоциированных с ПВИ. Не было ограничений по глубине поиска, т. е. в качестве приемлемых рассматривали все источники до 26.03.2019. При селекции учитывали язык публикации – только публикации на русском и английском языках принимали в качестве приемлемых к рассмотрению на следующих этапах анализа; публикации на иных языках исключали, поскольку в условиях ограниченных ресурсов авторы обзора не имели возможности выполнять перевод. Приемлемыми признавали отчеты о клинических исследованиях, оригинальные и обзорные статьи в рецензируемых научных журналах, публикации в сборниках тезисов конференций, а также патенты. Публикации научно-популярного характера и статьи в нерецензируемых изданиях не учитывали.

Поиск осуществляли путем введения поисковых запросов на русском и английском языках в научной электронной библиотеке (НЭБ) elibrary.ru, поисковой системе по полным текстам научных публикаций Гугл Академия (англ. – Google Scholar, США). В поисковой системе по рецензируемым журналам, статьям и монографиям ScienceDirect (Elsevier, Нидерланды), библиотеке Кокрейновского сообщества (Cochrane, Великобритания) и базе данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации (NCBI) и Национальной медицинской библиотеки США Pubmed/MEDLINE вводили только поисковые запросы на английском языке. Также осуществляли поиск информации о

научных исследованиях в поисковых системах Яндекс (Россия), Гугл (США), в российском Реестре выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов и в международном реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov. Целью поиска было идентифицировать финализированные отчеты с результатами исследований, поэтому при использовании поисковых систем ограничивались типом файлов pdf.

Также был направлен запрос с просьбой о предоставлении публикаций в рецензируемых журналах и копий отчетов с результатами клинических исследований ГМДП в терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний и состояний в компанию-производитель лекарственного препарата с действующим веществом ГМДП, поскольку ранние исследования могли не быть доступны в базах данных в сети интернет.

Два исследователя независимо друг от друга в ручном режиме просматривали выдачу поисковых запросов и отбирали публикации с результатами клинических исследований ГМДП при терапии заболеваний и состояний, ассоциированных с ПВИ. При разногласиях относительно включения/невключения публикации в систематический обзор привлекался третий исследователь, таким образом решение принималось большинством голосов.

Только полнотекстовые публикации использовали для систематического анализа. Если не удавалось получить полный текст публикации, резюме (абстракты) не принимали во внимание, даже если они соответствовали тематике систематического обзора.

Уровень достоверности доказательств и методологическое качество исследований оценивали в соответствии с Приказом Минздрава России от 28.02.2019 N 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» [34].

При синтезе данных учитывали дизайн, исследуемую нозологию, конечные точки, назначенную терапию и результаты, включая эффективность и безопасность.

Результаты / Results

Отбор исследований

Использовали поисковые запросы на русском языке: «глюкозаминилмурамилдипептид», «глюкозамин L'мурамил дипептид», «N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептид», «ГМДП», «Ликопид» (торговое наименование оригинального лекарственного препарата с активным действующим веществом – ГМДП, поскольку не было идентифицировано ни одного генерического лекарственного препарата). На английском языке поиск осуществляли по следующим поисковым запросам: «Glucosaminylmuramyl dipeptide», «Glucosamine L'Muramyl dipeptide», «N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide», «GMDP».

В базе данных Pubmed/MEDLINE было идентифицировано 58 публикаций российских и зарубежных авторов. Первая публикация датирована 1985 годом, последняя – 2017 годом. Большую часть составляют публикации экспериментальных исследований. В последние годы исследования направлены на изучение потенциала ГМДП как адъюванта [35–37] и изучение его цитотоксического эффекта [38–41]. Клинические исследования в основном посвящены ГМДП в составе комбинированной терапии эрадикации *Helicobacter Pylori* [42, 43], профилактики и терапии острой респираторной вирусной инфекции у взрослых и детей [44], а также при герпесвирусных инфекциях.

В базе ScienceDirect содержится 31 публикация 1989–2019 гг. с упоминанием ГМДП. В основном публикации дублируют другие международные базы данных, хотя встречаются и уникальные статьи, преимущественно последних лет [45]. В основном это публикации результатов исследований *in vitro* и *in vivo*, а также обзорные публикации.

В Гугл Академия индексируется 276 публикаций на русском и английском языках, первая публикация – в 1989 г. [46], последняя – в 2019 г. [47]. Большее количество публикаций в этом источнике объясняется тем, что здесь представлено больше научных изданий, а также дублированием ряда публикаций на русском и английском языках, поскольку Гугл Академия является агрегатором данных из различных источников.

В Кокрейновской библиотеке идентифицировано одно рандомизированное контролируемое исследование пероральной терапии ГМДП с целью уменьшения лейкопении и тромбоцитопении у пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию [48]. Пациенты с некурабельным метастатическим раком молочной железы были рандомизированы в группы использовавших ГМДП или плацебо в течение 6 дней в дополнение к терапии митомицином, митоксантроном и метотрексатом, и наблюдались в течение 28 дней. Лечение ГМДП статистически значимо в сравнении с плацебо снижало неблагоприятные эффекты химиотерапии на абсолютное количество лейкоцитов и уменьшало процент пациентов с лейкопенией и тромбоцитопенией. Работ по терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний найдено не было.

В базе НЭБ найдено 232 публикации. Первая публикация датирована 1999 годом [49], последние публикации вышли в 2018 г. [50–56]. Более поздняя дата наиболее ранней публикации по сравнению с международными базами данных определяется тем, что база НЭБ была создана в 1999 г. и начала работу с русскоязычными публикациями с 2005 г., поэтому ранние публикации, как правило, там не представлены. Этим объясняется необходимость использования других источников для отбора научных публикаций на русском языке – обращений к исследователям и производителю, ручной поиск в поисковых системах.

Четыре публикации, недоступные в базах данных, были предоставлены по запросу компанией-произво-

дителем. Еще 4 публикации были идентифицированы в пристатейных списках литературы, затем найдены с использованием ручного поиска в поисковых системах [57–60].

В российском Реестре выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов найдены 3 продолжающихся исследования. Одно из них рандомизированное, открытое двухпериодное перекрестное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Ликопид® таблетки диспергируемые, 0,5 мг (АО «Пептек», Россия) и препарата Ликопид® таблетки, 1 мг (АО «Пептек», Россия) у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь натощак [61]. Два других исследования – исследования первой фазы новых форм ГМДП с целью изучения безопасности, переносимости и фармакокинетики на здоровых добровольцах [62, 63]. В реестре ClinicalTrials.gov не было идентифицировано ни одного продолжающегося или завершенного клинического исследования ГМДП. Таким образом, в базах данных клинических исследований не было найдено исследований терапии ГМДП при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях.

Всего идентифицировано 610 источников (рис. 1). Были исключены дублирующие публикации, в качестве которых принимали публикации одной и той же статьи, полученные из разных источников. При этом приоритетным считали тот источник, где был доступен полнотекстовый вариант статьи. Если полнотекстовый вариант нигде не был доступен, дубликаты удаляли в произвольном порядке, поскольку на следующем этапе скрининга в любом случае отбирали только полнотекстовые публикации. После исключения дублирующих публикаций осталось 283 первоисточника, включая рандомизированные двойные слепые исследования, подтверждающие клиническую эффективность и безопасность Ликопида (ГМДП).

На следующем этапе скрининга были исключены публикации с результатами экспериментальных исследований, результатами исследований на здоровых добровольцах, результатами исследований эффективности и безопасности при других нозологиях (острая респираторная вирусная инфекция, хронические рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей, острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей, герпетическая инфекция и т. п.). Также были исключены публикации, в которых по результатам ручного скрининга было выявлено отсутствие значимой информации о роли ГМДП в терапии ПВИ, например, статьи с вторичными ссылками в разделе «Обсуждение».

По результатам скрининга было отобрано 14 полнотекстовых публикаций, в которых приведены сведения об эффективности и безопасности ГМДП при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях и состояниях [55–60, 64–71].

На финальном этапе были исключены обзорные статьи с вторичными данными, а также публикации в

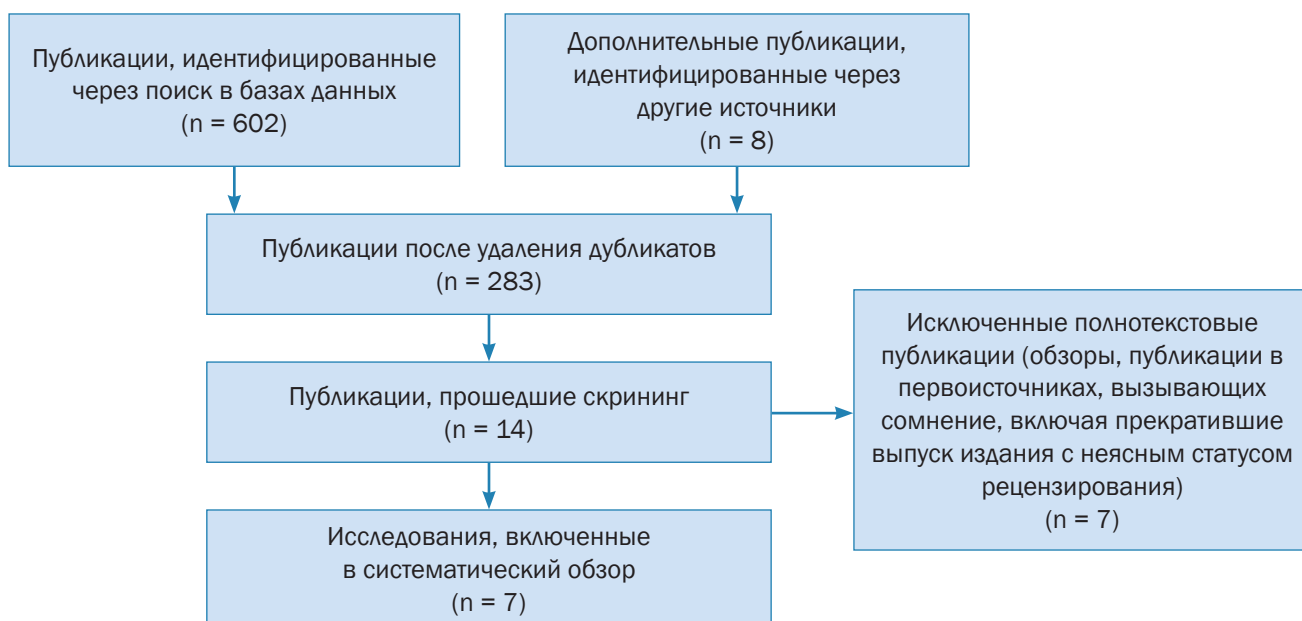


Рисунок 1. Блок-схема отбора публикаций.

Figure 1. Flow-chart of the publication-selecting process.

первоисточниках, вызывающих сомнение, включая прекратившие выпуск издания с неясным статусом рецензирования. Таким образом, в систематический обзор включили 7 публикаций результатов сравнительных исследований с приемлемым качеством с точки зрения доказательной медицины: О.Н. Иванова с соавт. [55], В.Ф. Долгушина с соавт. [64], И.Б. Манухин с соавт. [66], Б.В. Пинегин с соавт. [60, 68], М.Р. Рахматуллина и И.А. Нечаева [69], У.В. Столярова с соавт. [70]. Из них 4 представляют собой проспективные сравнительные открытые исследования, 2 – плацебо-контролируемые исследования, 1 – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Два исследования были выполнены среди детей различных возрастных групп (табл. 1).

При оценке методологического качества работ отмечено, что только в одном исследовании описан принцип рандомизации (динамическая рандомизация) [64]. В остальных публикациях либо не было сведений, проводилась ли рандомизация, либо содержалась информация о типе исследования с рандомизацией, но процедура рандомизации описана не была. Дизайн большинства исследований предполагал в качестве основной конечной точки исчезновение клинических проявлений ПВИ в результате терапии, что с точки зрения методологии является исходом, имеющим наибольшее значение для пациентов и медицинского сообщества [55, 60, 68, 70]. В исследованиях последних лет подтверждение наличия ВПЧ получали объективным молекулярно-биологическим методом – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [55, 69, 70]. В одном исследовании методом ПЦП верифицировали и элиминацию вируса [70]. В настоящее время

ПЦР – рутинный метод и «золотой стандарт» лабораторной диагностики ВПЧ-инфекции, но он стал широко применяться в России позже, чем были предприняты первые исследования ГМДП. Поэтому отсутствие объективного подтверждения наличия или элиминации ПВИ методом ПЦР было признано не считать основанием для исключения из анализа. Во всех работах лабораторными методами оценивали состояние клеточного и гуморального иммунитета до и после терапии. Важно отметить, что в 4 рассматриваемых исследованиях оценивали и вероятность рецидивов в срок до 1 года после терапии [60, 66, 68, 70], что также свидетельствует о методологическом качестве дизайна. В целом, методологическое качество всех семи включенных в систематический обзор исследований было расценено как удовлетворительное.

Оценка эффективности

В.Ф. Долгушина с соавт. (2009) выполнили проспективное, сравнительное рандомизированное контролируемое открытое исследование комбинированной медикаментозной терапии хронического цервицита, ассоциированного с ПВИ [64]. Целью исследования было изучение клинко-иммунологической эффективности комбинированной терапии с использованием ГМДП. В исследовании участвовало 68 женщин с ПВИ, которые были рандомизированы в 2 группы, однородных по возрасту, экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологическому анамнезу, а также по характеру воспалительного процесса. В одну группу вошли 23 женщины, получавшие только базисную терапию, во вторую – 25 женщин, получавшие базисную терапию и ГМДП. Базисная терапия включала

Таблица 1. Данные клинических исследований, вошедших в систематический обзор.
Table 1. Data from clinical studies included in the systematic review.

Исследование	Год	Количество пациентов	Дизайн	Исследуемая нозология	Конечные точки	Терапия	Результат
Долгушина В.Ф. [61]	2009	48	Проспективное, сравнительное, рандомизированное, контролируемое, открытое	Хронический цервицит, ассоциированный с ПВИ	Основной критерий эффективности – элиминация ВПЧ (все женщины протестированы на наличие ДНК ВПЧ через 12 недель после лечения). Дополнительные конечные точки: общее количество лейкоцитов и процент жизнеспособных клеток в цервикальном секрете; лизосомальная, НСТ- и фагоцитарная активность нейтрофилов	Антибиотики тетрациклинового ряда (доксициклин) или макролиды (азитромицин) с последующим восстановлением биоценоза нижнего отдела гениталий; затем криодеструкция шейки матки в первую фазу менструального цикла. После чего только больная основная группа назначали энтерально Ликопид по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней	В группе комплексной терапии с Ликопидом элиминация вируса ВПЧ у 92 % пациенток, в группе сравнения – у 78,3 %. Статистически значимые различия между основной группой по отношению к группе, пролеченной без ГМДП; по отношению к показателям до лечения по следующим показателям: общее количество лейкоцитов, жизнеспособные лейкоциты, активность фагоцитоза нейтрофилов, лизосомальная активность нейтрофилов
Иванова О.Н. [52]	2018	50 (дети 9–12 лет)	Проспективное, сравнительное, контролируемое, открытое	ПВИ, папилломы различной локализации	Клиническое проявление папиллом; показатели клеточного и гуморального иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD22+, IgA, IgG, IgM, IgE)	Комбинация противовирусного препарата инозин пранобекс в дозе 250 мг (½ таблетки) 3 раза в день в течение 10 дней и далее ГМДП в дозе 1 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки 10 дней. Курс терапии через 1 мес повторяли еще 1 раз	По окончании второго курса терапии клинических проявлений папиллом не было отмечено ни у одного из детей. Нормализовался ряд показателей клеточного и гуморального иммунитета: отмечалось достоверное повышение содержания CD19+, CD16+, увеличение концентрации IgA
Манухин И.Б. [63]	2005	100	Проспективное, сравнительное, плацебо-контролируемое	ПВИ шейки матки	Клинические проявления ПВИ; показатели клеточного иммунитета (Т-лимфоциты, Т-супрессоры, В-клетки, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+, IgA, IgG, IgM)	1 группа – 40 женщин, которым была проведена лазероапоризация + Ликопид в дозе 10 мг через 7 дней после деструкции в течение 10 дней (курсовая доза – 100 мг); из них – 10 с плацебо; 2 группа – 40 женщин, которым применили сочетание лазероапоризации и прием Ликопида через 7 дней после деструкции в дозе 20 мг в течение 10 дней (курсовая доза – 200 мг); из них – 10 с плацебо; 3 группа – 20 женщин с обширным кондиломатозом шейки матки. Они получили Ликопид до деструктивного лечения в дозе 20 мг/сут в течение 10 дней (курсовая доза – 200 мг), затем лазеродеструкцию патологического очага, после чего через 14 дней – местное применение Ликопида в виде вагинальных свечей, содержащих 10 мг препарата	1 группа: через 2 мес средние показатели CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+ имели умеренную тенденцию к увеличению, IgA, IgM, IgG оставались практически на том же уровне. Через 12 мес показатели возвращались к исходному уровню. 2 группа: через 2 мес отмечено достоверное увеличение количества общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров; значительное увеличение количества естественных киллеров, В-клеток и иммунорегуляторного индекса. В уровнях иммуноглобулинов значимых изменений не выявлено. 3-я группа: Через 2 мес после лечения повышались основные показатели клеточного иммунитета до нормальных значений, но при контрольном обследовании через 6 и 12 мес явления иммуносупрессии возобновлялись. При анализе результатов лечения спустя 6 и 12 мес в группах 1 и 2 выявлены рецидивы – 8,3 % в 1-й группе и 3,6 % – во 2-й группе. Среди получивших только лазеродеструкцию (плацебо-контролируемые пациентки) рецидивы выявлялись гораздо чаще (66,6 % – в 1-й группе, 60 % – во 2-й). Полученные данные демонстрируют гораздо более эффективное воздействие Ликопида в курсовой дозе 200 мг

Таблица 1 (продолжение). Данные клинических исследований, вошедших в систематический обзор.

Table 1 (continuation). Data from clinical studies included in the systematic review.

Исследование	Год	Количество пациентов	Дизайн	Исследуемая нозология	Конечные точки	Терапия	Результат
Пинегин Б.В. [65]	1994	70	Проспективное, сравнительное, плацебо-контролируемое	ПВИ шейки матки	Клинические проявления ПВИ; показатели клеточного иммунитета (лейкоциты, лимфоциты, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, В-клетки, IgA, IgG, IgM, IgD)	ГМДП и плацебо назначали по 0,001 г 1 раз в день в течение 10 дней; после курса ГМДП на 4–5 день менструального цикла – лазерная вапоризация измененного эпителия	Полное клиническое выздоровление наблюдалось у 90 % женщин из группы ГМДП + лазерная вапоризация. После лечения ГМДП у большинства с положительным клиническим эффектом нормализовались показатели как системного, так и местного иммунитета (увеличилось число CD4+, CD3+, Т-лимфоцитов; повысился уровень sIgA и IgA в слизи цервикального канала)
Пинегин Б.В. [57]	1997	30	Проспективное, сравнительное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	ПВИ шейки матки	Клинические проявления ПВИ; субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4+, CD5+, CD8+, CD16+, CD25+, HLA-DR, иммунореактивный инсулин – ИРИ), уровни IgA, sIgA, IgM, IgD, IgE, IgG в слизи цервикального канала	ГМДП и плацебо назначали по 10 мг 1 раз в день тремя курсами по 6 дней с двухнедельным перерывом между ними	У 40 % женщин из группы ГМДП наблюдалось полное выздоровление, у 33,3 % – положительная динамика; у 26,7 % – без динамики. Различия с больными, получавшими плацебо, были статистически значимы. В группе получавших ГМДП отмечено статистически значимое увеличение уровня CD8+, IgM и IgG в цервикальной слизи
Рахматуллина М.Р. [66]	2009	60 (дети 14–15 лет)	Проспективное, сравнительное, контролируемое, открытое	ПВИ-инфекция (аногенитальные папилломы)	Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови: В-клетки (CD3–CD19+) Т-клетки (CD3+CD19–) Т-хелперы (CD3+CD4+) Т-цитотоксические (CD3+CD8+) Т-NK (CD3+CD16+CD56+) Т-активированные (CD3+HLA-DR+) NK-клетки (CD3+CD16+CD56–) Th/Tcγt T+B+NK Th+Tcγt	ГМДП в дозе 2 мг в день тремя курсами по 6 дней с двухнедельным перерывом между ними	У пациентов, получавших ГМДП, продемонстрировано его стимулирующее влияние на активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+) (различия статистически значимы) и NK-клетки (CD3+CD16+CD56–), что может обуславливать его положительный клинический эффект при лечении данной патологии
Столярова У.В. [67]	2014	56	Проспективное, сравнительное, открытое, в параллельных группах	ПВИ шейки матки	Клинические проявления ПВИ; выявление ДНК ВПЧ методом ПЦР; показатели нейтрофильного и гуморального звеньев иммунитета (лейкоциты, нейтрофилы, IgA, IgG, IgM)	Основная группа: Солковагин для деструкции патологических очагов и ГМДП, начиная с 8–10 дня после деструкции патологических очагов на шейке матки, по 1 таблетке (10 мг) внутрь в течение 10 дней	У 100 % пациенток группы с терапией ГМДП не определялись визуально кондиломы и участки ацетобелого эпителия; не выявлено ДНК вируса методом ПЦР через 6–8 недель; не было рецидивов роста кондилом при контрольном осмотре через 1 год. У пациенток группы сравнения: участки ацетобелого эпителия выявлялись в 32,1 % случаев, ДНК вируса методом ПЦР – у 10,7 %. Рецидивы через 1 год были выявлены у 7,1 %. В группе ГМДП статистически значимо в сравнении с показателями до начала исследования увеличилось число лейкоцитов, доля сегментоядерных нейтрофилов, содержание IgA, IgG, IgM. В группе сравнения значимых изменений не было

антибиотики тетрациклинового ряда (доксциклин) или группы макролидов (азитромицин), препараты для восстановления биоценоза нижнего отдела гениталий, после чего проводили криодеструкцию шейки матки в I фазу менструального цикла. Пациенткам основной группы назначали ГМДП (Ликопид®) по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Контрольную группу составили 20 женщин, у которых при клиническом, кольпоскопическом, морфологическом и молекулярно-биологическом исследованиях не были выявлены изменения в шейке матки. Послеоперационный контроль эпителизации шейки матки проводили через 4, 8 и 12 нед после криовоздействия. Основным критерием эффективности проводимой комплексной терапии была элиминация ВПЧ. С этой целью все женщины были обследованы на наличие ДНК ВПЧ через 12 нед после проведенного лечения.

При контрольном обследовании на наличие ДНК ВПЧ в цервикальном канале через 3 мес после лечения установлено, что в группе без ГМДП ДНК вируса обнаружена у 21,7 % пациенток, т. е. эффективность составила 78,3 %; в основной группе эффективность была 92 %.

Иммунологические показатели цервикальной слизи у женщин, получавших только базисную терапию без ГМДП, имели тенденцию к нормализации, однако достоверных различий до и после лечения обнаружено не было. У пациенток, использовавших ГМДП, наблюдали статистически значимое уменьшение общего количества лейкоцитов и числа живых клеток в цервикальном секрете, отмечали повышение активности и интенсивности фагоцитоза, показатели спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов достоверно снижались после проведенного лечения, а также уменьшалась лизосомальная активность нейтрофилов по сравнению с ее уровнем до лечения (табл. 2).

Авторы исследования сделали заключение, что использование ГМДП в комплексном лечении хронического цервицита, ассоциированного с ПВИ, повышает эффективность проводимой терапии, приводит к эрадикации ВПЧ в 92 % случаях. Со стороны клеточных факторов местной противoinфекционной защиты у женщин, получавших иммунокорректирующую терапию, по сравнению с больными, которым проводили только базисную терапию, зарегистрировано более выраженное снижение общего числа лейкоцитов и числа жизнеспособных клеток, а также повышение активности фагоцитоза нейтрофилов цервикальной слизи.

Два клинических исследования были выполнены среди детской популяции. О.Н. Иванова с соавт. (2018) в проспективном сравнительном контролируемом открытом исследовании с участием 50 детей в возрасте 9–12 лет изучили особенности иммунитета, а также эффективность комбинированной терапии препаратами инозин пранобекс и ГМДП у детей с множественными папилломами [55]. Основную группу составляли 30 детей с множественными папилломами различной локализации; удаление папиллом приводило к реци-

диву. Контрольную группу составляли 20 практически здоровых детей. Обе группы были сопоставимы по возрасту. Родители всех детей в обязательном порядке подписывали добровольное информированное согласие. У всех детей основной группы методом ПЦР верифицирована ДНК ВПЧ типов 1, 2, 3, 4, 10. Детям обеих групп проведено обследование иммунного статуса (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, IgA, IgG, IgM, IgE). Для лечения применяли препарат инозин пранобекс в дозе 250 мг (½ таблетки) 3 раза в день в течение 10 дней и далее ГМДП в дозе 1 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки 10 дней. Курс терапии через 1 мес повторяли еще 1 раз. По окончании второго курса терапии клинических проявлений папиллом не было отмечено ни у одного из пациентов основной группы. Через 3 мес после второго курса было проведено иммунологическое исследование. Комбинированная терапия привела к нормализации ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета: отмечали повышение содержания CD19+ и CD16+ лимфоцитов, увеличение продукции иммуноглобулина IgA, а также отсутствие появления новых папиллом.

М.Р. Рахматуллина и И.А. Нечаева (2009) выполнили проспективное сравнительное контролируемое открытое исследование с участием 60 подростков 14–15 лет [69]. В основную группу вошли 30 детей (23 девочки и 7 мальчиков) с проявлениями ПВИ в аногенитальной области (аногенитальные папилломы). Диагноз подтверждался обнаружением ДНК ВПЧ методом ПЦР. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей. ГМДП назначали в дозе 2 мг в сутки в течение 6 дней, курс лечения повторяли трехкратно с двухнедельным перерывом. С целью изучения эффективности применения ГМДП было проведено сравнительное исследование субпопуляционного состава лимфоцитов крови до и через 3 нед после лечения. Следует отметить, что в рамках данного исследования не изучалось влияние терапии на исход заболевания в части клинических проявлений. Выявлено статистически значимое стимулирующее влияние ГМДП на активированные Т-лимфоциты с фенотипом CD3+HLA-DR+ и тенденция к стимуляции NKT-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD16+CD56–, что по мнению авторов может обуславливать его положительный клинический эффект при лечении ПВИ.

В целом, эти 2 исследования демонстрируют эффективность ГМДП в режиме монотерапии у детей с ПВИ, сопровождающейся различными клиническими проявлениями и характеризующейся различной локализацией, что открывает возможность использования данной схемы в популяции детей и подростков.

У.В. Столярова с соавт. (2014) изучили терапию ГМДП после химической деструкции очагов ПВИ шейки матки в проспективном, сравнительном открытом исследовании в параллельных группах [70]. Под наблюдением находились 2 группы пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с ПВИ гениталий. Всего наблюдалось 56 женщин (по 28 в каждой группе). Диагноз подтвер-

Таблица 2. Содержание лейкоцитов и функциональная активность нейтрофилов в цервикальной слизи у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ПВИ, до и после лечения ($M \pm m$) [64].

Table 2. Leukocyte counts and neutrophil functional activities in the cervical mucus of women with chronic cervicitis associated with HPV-infection before and after the treatment ($M \pm m$) [64].

Показатели Parameters	I группа, базисная терапия Group I, Basic therapy (n = 23)		II группа, базисная терапия + ГМДП Group II, Basic therapy + GMDP (n = 25)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ Total number of leukocytes, $\times 10^9/\text{l}$	9,41 $\pm$ 0,42	7,54 $\pm$ 0,19	9,49 $\pm$ 0,42	5,89 $\pm$ 0,31*#
Жизнеспособные лейкоциты, % Viable leukocytes, %	52,28 $\pm$ 3,73	47,65 $\pm$ 0,77	55,83 $\pm$ 2,96	45,84 $\pm$ 3,17
Жизнеспособные лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Viable leukocytes, $\times 10^9/\text{l}$	4,28 $\pm$ 0,48	3,61 $\pm$ 0,14	4,13 $\pm$ 0,35	2,72 $\pm$ 0,28*#
Активность фагоцитоза нейтрофилов, % Neutrophil phagocytic activity, %	43,8 $\pm$ 2,0	45,73 $\pm$ 0,94	45,91 $\pm$ 2,11	52,24 $\pm$ 0,95*#
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, усл. ед. Neutrophil phagocytic activity, a. u.	1,53 $\pm$ 0,15	1,69 $\pm$ 0,80	1,65 $\pm$ 0,16	1,69 $\pm$ 0,38
Фагоцитарное число Phagocytic number	3,18 $\pm$ 0,23	3,19 $\pm$ 0,30	3,71 $\pm$ 0,27	3,29 $\pm$ 0,11
НСТ-тест спонтанный, % NBT test spontaneous, %	49,64 $\pm$ 2,09	35,22 $\pm$ 1,69	46,00 $\pm$ 3,52	35,72 $\pm$ 2,32*
НСТ-тест спонтанный, усл. ед. NBT test spontaneous, a. u.	0,73 $\pm$ 0,06	0,41 $\pm$ 0,02	0,64 $\pm$ 0,06	0,48 $\pm$ 0,04*
НСТ-тест индуцированный, % NBT test induced, %	63,36 $\pm$ 3,23	50,6 $\pm$ 0,68	54,91 $\pm$ 2,84	49,96 $\pm$ 2,83*
НСТ-тест индуцированный, усл. ед. NBT test induced, a. u.	0,91 $\pm$ 0,08	0,69 $\pm$ 0,01	0,81 $\pm$ 0,07	0,66 $\pm$ 0,05*
Функциональный резерв нейтрофилов Functional reserve of neutrophils	1,35 $\pm$ 0,06	1,69 $\pm$ 0,11	1,53 $\pm$ 0,10	1,42 $\pm$ 0,08
Лизосомальная активность нейтрофилов, усл. ед. Lysosomal activity of neutrophils, a. u.	233,30 $\pm$ 18,22	161,60 $\pm$ 6,72	273,60 $\pm$ 22,45	138,4 $\pm$ 8,19*#

Примечание: * различия статистически значимы при сравнении внутри группы; # различия статистически значимы по сравнению с I группой после лечения; ПВИ – папилломавирусная инфекция; ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид.

Note: * differences are statistically significant when compared within the group; # differences are statistically significant compared with group I after treatment; HPV-infection – human papillomavirus infection; GMDP – glucosaminylmuramyl dipeptide.

ждался выявлением кондилом при визуальном осмотре, кольпоскопии и выявлением ДНК ВПЧ при проведении ПЦР. С целью деструкции патологических очагов на шейке матки в обеих группах применяли препарат Солковагин (раствор для местного применения). В основной группе применяли ГМДП, начиная с 8–10 дня после деструкции, по 1 таблетке (10 мг) внутрь в течение 10 дней. Больным основной группы до и через 3 нед после окончания приема ГМДП выполнялась оценка состояния фагоцитарного и гуморального (уровень иммуноглобулинов сыворотки крови) звеньев иммунной системы. У всех пациенток, получавших терапию ГМДП, кондиломы и участки ацетобелого эпителия визуально не определялись; также не было выявлено ДНК вируса методом ПЦР через 6–8 нед, что указывает на подавление репликации ВПЧ; не было рецидивов роста кондилом при контрольном осмотре

через 1 год. У пациенток группы сравнения участки ацетобелого эпителия выявлялись в 32,1 % случаев; у 10,7 % из них определялась ДНК ВПЧ методом ПЦР; через 1 год у 7,1 % были выявлены рецидивы. В группе получавших ГМДП статистически значимо в сравнении с показателями до начала исследования увеличивалось число лейкоцитов, доля сегментоядерных нейтрофилов, содержание сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM (табл. 3). При этом в группе сравнения значимых различий не было.

У.В. Столярова с соавт. по результатам исследования сделали вывод о том, что сочетанное применение деструктивных методов и системной иммуномодулирующей терапии показывает высокую эффективность при лечении ПВИ гениталий. Назначение иммуномодуляторов рекомендовано после иммунологического обследования. Ввиду того, что характерна хроническая

Таблица 3. Параметры нейтрофильного и гуморального звеньев иммунитета у пациенток с ПВИ шейки матки, получавших терапию ГМДП после химической деструкции очагов (основная группа) и без таковой (группа сравнения) [70].

Table 3. Parameters of neutrophilic and humoral immunity in patients with cervical HPV-infection treated with GMDP after chemical destruction of the foci (main group) and without it (comparison group) [70].

Показатели Parameters	Основная группа Main group (n = 28)		Группа сравнения Comparison group (n = 28)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{l}$	4,3 $\pm$ 0,8	5,1 $\pm$ 0,9*	4,2 $\pm$ 0,8	4,4 $\pm$ 0,6
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{l}$	2,45 $\pm$ 0,90	3,1 $\pm$ 1,0	2,34 $\pm$ 0,50	2,5 $\pm$ 0,8
Сегментоядерные, % Segmented, %	51,8 $\pm$ 7,0	56,6 $\pm$ 8,0*	49,6 $\pm$ 7,0	50,2 $\pm$ 8,0
Палочкоядерные, % Stab, %	9,5 $\pm$ 3,0	6,2 $\pm$ 1,0*	9,4 $\pm$ 2,0	8,2 $\pm$ 2,0
IgA, г/л IgA, g/l	1,23 $\pm$ 0,40	2,22 $\pm$ 0,60*	1,25 $\pm$ 0,40	1,22 $\pm$ 0,60
IgG, г/л IgG, g/l	10,2 $\pm$ 3,0	12,0 $\pm$ 5,2*	9,2 $\pm$ 2,2	10,0 $\pm$ 3,5
IgM, г/л IgM, g/l	1,32 $\pm$ 0,50	2,12 $\pm$ 0,90*	1,35 $\pm$ 0,50	1,22 $\pm$ 0,60

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы внутри группы; ПВИ – папилломавирусная инфекция; ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид.

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant within the group; HPV-infection – human papillomavirus infection; GMDP – glucosaminylmuramyl dipeptide.

ВПЧ-инфекция с рецидивами, необходимо наблюдение пациенток на протяжении не менее 1 года. Кроме того, необходимо проведение контрольной кольпоскопии и ПЦР-диагностики, что соответствует международным и российским клиническим рекомендациям. При этом комбинированное лечение ВПЧ-инфекции гениталий является наиболее оправданным и адекватным методом.

И.Б. Манухин с соавт. (2005) в ходе проспективного сравнительного плацебо-контролируемого исследования с участием 100 пациенток репродуктивного возраста изучили комплексное лечение пациенток с локальным и распространенным кондиломатозом шейки матки [66]. Пациенты были распределены в 3 группы. Первую группу составили 40 женщин, которым была проведена комплексная терапия (лазеровапоризация + ГМДП в дозе 10 мг через 7 дней после деструкции в течение 10 дней, курсовая доза – 100 мг); из них – 10 с плацебо. Во вторую группу были включены 40 пациенток, у которых применили сочетание лазеровапоризации и прием ГМДП через 7 дней после деструкции в дозе 20 мг в течение 10 дней (курсовая доза – 200 мг); из них – 10 с плацебо. Наконец, в третью группу включили 20 женщин с обширным кондиломатозом шейки матки. Эта группа больных получала ГМДП до деструктивного лечения в дозе 20 мг в сутки в течение 10 дней (курсовая доза – 200 мг), затем – лазерную деструкцию патологического очага, после чего через 14 дней – местное применение ГМДП в виде вагинальных суппозиторов, содержащих 10 мг действующего вещества.

Диагноз ПВИ шейки матки тщательно подтверждали: исследователи выполняли расширенную кольпоскопию, подтверждали с помощью цитологического исследования соскоба с патологически измененного участка эпителия шейки матки и морфологического исследования прицельно взятого биоптата. Для исключения возможной сопутствующей герпетической и хламидийной инфекции проводили соответственно вирусологическое обследование серологическим и экспресс-методом с иммуноферментной тест-системой, методом иммунофлуоресцентной микроскопии с использованием моноклональных антител, окрашенных флуоресцеином. Также оценивали показатели клеточного и гуморального иммунитета, включая Т-лимфоциты, Т-цитотоксические лимфоциты, В-лимфоциты с фенотипом CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+, а также продукцию сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM.

У пациенток с ограниченными проявлениями инфекции (**табл. 4**) максимальный эффект был достигнут во второй группе (93,3 %) при использовании ГМДП в курсовой дозе 200 мг, тогда как в первой группе полное выздоровление было у 76,7 % пациенток, в третьей группе – у 75 %. Следует отметить, что после проведения только лазеродеструкции (без ГМДП) эффективность лечения составила в первой группе 60 %, во второй группе – 50 %.

В ходе иммунологического обследования через 2, 6 и 12 мес после окончания курса лечения продемонстрировано изменение количества общего содержания Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов,

Таблица 4. Результат комплексного лечения больных ПВИ с применением ГМДП [66].**Table 4.** The result of the GMDP-supplemented treatment in patients with HPV-infection [66].

Результат лечения Treatment outcome	Группы пациенток Groups n (%)			Плацебо 1 группа / 2 группа Placebo Group I / Group II
	1	2	3	n (%) / n (%)
Полное выздоровление Full recovery	23 (76,7 %)	28 (93,3 %)	15 (75 %)	6 (60%) / 5 (50 %)
Положительная динамика Positive development	7 (23,3 %)	2 (7,7 %)	5 (25 %)	2 (20 %) / 3 (30 %)
Отсутствие эффекта No effect	0	0	0	2 (20 %) / 2 (20 %)

Примечание: ПВИ – папилломавирусная инфекция; ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид.

Note: HPV-infection – human papillomavirus infection; GMDP – glucosaminylmuramyl dipeptide.

натуральных киллеров, В-лимфоцитов и продукции иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG. Так, в первой группе больных, получивших за курс терапии 100 мг ГМДП, через 2 мес средние показатели CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и CD72+-лимфоцитов имели умеренную тенденцию к увеличению, значения иммунорегуляторного индекса и уровни IgA, IgM, IgG оставались практически без существенной динамики. Через 6 мес отмечено уменьшение этих показателей, а через 12 мес они возвращались к исходному уровню. Во второй группе пациенток, получивших ГМДП в курсовой дозе 200 мг, выявлен более выраженный и длительный иммуностимулирующий эффект препарата: через 2 мес установлено статистически значимое увеличение количества общего содержания Т-лимфоцитов, CD4+Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов, значительное увеличение количества естественных киллеров, В-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса. В содержании сывороточных иммуноглобулинов значимых изменений не выявлено. Таким образом, авторами установлено, что применение ГМДП в курсовой дозе 200 мг оказывает значимый стимулирующий эффект преимущественно на клеточное звено иммунитета у больных с ПВИ шейки матки. У больных третьей группы применение комплексного лечения (лазеродеструкция + суммарная доза ГМДП 300 мг) не вызвало большего клинического эффекта; однако полученные результаты (полное выздоровление у 75 % больных) по мнению исследователей являются достаточно высокими, если учесть то обстоятельство, что у 60 % пациенток ранее предпринимались попытки лечения патологии шейки матки традиционными методами без использования иммунотерапии. Состояние оставшихся 25 % пациенток третьей группы также не осталось без изменений: проведенное лечение вызвало сокращение площади патологического очага, что в последующем позволяло надеяться на успешный результат при повторном проведении лазеровапоризации.

При анализе результатов лечения, включавшего ГМДП в курсовой дозе 100 и 200 мг, установлено, что его использование в комплексном лечении ПВИ шейки

матки снижает риск рецидива клинических проявлений данной патологии: через 12 мес частота рецидивов у подвергшихся только лазеродеструкции достигла 60–66,6 %, тогда как частота рецидива заболевания после комплексного воздействия составляла 16,7 %.

Особого внимания заслуживают 2 исследования Б.В. Пинегина с соавт. В первом исследовании, результаты которого были представлены в 1994 г., на представительной выборке пациентов исследователи изучили влияние ГМДП на иммунный статус и клиническое состояние больных с ПВИ шейки матки в ходе проспективного сравнительного плацебо-контролируемого исследования [68]. В исследовании участвовало 70 женщин в возрасте от 20 до 30 лет. Группу наблюдения составили 50 женщин с ПВИ шейки матки. ВПЧ-инфекция диагностировалась на основании расширенной кольпоскопии и подтверждалась морфологически. Основную группу составили 30 женщин, которым в состав комплексной терапии был включен прием ГМДП по 0,001 г 1 раз в день, продолжительность курса лечения составила 10 дней. Группу сравнения составили 20 пациенток, получавшие плацебо. После курса ГМДП на 4–5 день менструального цикла проводили лазерную вапоризацию патологических очагов. Также была сформирована контрольная группа, в которую вошли 20 соматически и гинекологически здоровых женщин. Срок наблюдения составил 6–12 мес, результаты лечения оценивались кольпоскопически и цитологически. Полное клиническое выздоровление наблюдали у 90 % женщин основной группы, получавших ГМДП и лазерную вапоризацию, и только у 65 % группы сравнения, получавших плацебо и лазерную вапоризацию. Рецидив кондилом в группе сравнения отмечался более чем в 2 раза чаще, чем в основной группе. После лечения ГМДП у больных с положительным клиническим эффектом нормализовались показатели как системного, так и мукозального иммунитета: увеличилось число CD3+, CD4+-Т-лимфоцитов и повысилась продукция sIgA и IgA в слизи цервикального канала. Таким образом, в ходе исследования, проведенного на удовлетворительном мето-

дическом уровне, продемонстрирована статистически более высокая терапевтическая эффективность комплексного применения лазерной вапоризации и ГМДП по сравнению с одним радикальным лечением.

В более позднем исследовании (1997) Б.В. Пинегина с соавт. изучали эффективность монотерапии ГМДП при этой же нозологии [60]. Следует отметить, что дизайн данного исследования в наибольшей степени из всех отобранных для систематического обзора исследований соответствовал канонам доказательной медицины: плацебо-контролируемое исследование проводили двойным слепым методом. В исследование были включены 30 женщин в возрасте 20–30 лет с поражением шейки матки ВПЧ, подтвержденным морфологически (у всех обнаружен различной степени койлоцитоз – важнейший морфологический признак ВПЧ-инфекции). В основную группу включили 15 женщин, получавших ГМДП, в группу сравнения – 15 женщин, получавших плацебо. Терапию ГМДП проводили тремя курсами по 6 дней с двухнедельным интервалом между ними. Доза ГМДП составляла 10 мг в день. До приема ГМДП и по окончании курса терапии (56–58-й день) проводили клиническое обследование пациенток, включавшее в себя гинекологическое обследование, кольпоскопию, цитологическое и гистологическое исследование прицельно взятых биоптатов шейки матки, клинический анализ крови, иммунологическое исследование крови (фенотипирование лимфоцитов методом лазерной проточной цитофлуориметрии, определение продукции сывороточных иммуноглобулинов), иммунологическое исследование слизи цервикального канала (общий белок, классы иммуноглобулинов), наличие антител к различным микроорганизмам. В группе больных, получавших ГМДП, у 40 % пациенток наблюдалось полное выздоровление (исчезновение атипического эпителия), у 33,3 % – положительная клиническая динамика в виде уменьшения площади поражения и степени выраженности рельефа патологического процесса, состояние остальных 26,7 % женщин осталось без изменений. По данным морфологического исследования, у 40 % пациенток, получавших ГМДП, отмечена абсолютная эффективность лечения (исчезновение койлоцитоза), у 6,7 % – регрессия койлоцитоза от выраженного до легкого, у 12,3 % – регрессия койлоцитоза от умеренного до легкого, у 13,3 % – регрессия от дисплазии до легкого койлоцитоза, у 26,7 % больных динамики не наблюдалось. Положительные клинические изменения у больных, получавших ГМДП, по сравнению с больными, получавшими плацебо, были статистически значимыми ($p = 0,015$). При сравнении 2 групп больных с различным эффектом терапии ГМДП (полностью выздоровевших и больных с неизменившимся состоянием) установлено, что терапия ГМДП оказалась абсолютно эффективной у больных с небольшой длительностью основного заболевания и практически не имевших сопутствующих заболеваний, с впервые установлен-

ным диагнозом ВПЧ-инфекции, с незначительной площадью поражения шейки матки (до 25–30 %), умеренно выраженной рельефностью, с морфологически легким койлоцитозом. Терапия ГМДП оказалась менее эффективной у больных с различными сопутствующими заболеваниями, с длительностью заболевания более 1 года, с частыми рецидивами (ранее им проводилась крио- и лазеродеструкция). У этих больных площадь поражения шейки матки составляла более 25–30 %, с морфологически выраженным койлоцитозом, в одном случае – в сочетании с дисплазией.

Таким образом, ГМДП в монотерапии у пациентов с ПВИ шейки матки больше эффективен на начальных стадиях клинического развития ВПЧ-инфекции. Также у больных, получавших ГМДП, выявлено статистически значимое увеличение уровня CD8+ Т-лимфоцитов ($21,7 \pm 1,8$ до $28,6 \pm 1,7$ %), тогда как в группе пациенток, получавших плацебо, этот показатель не изменился. При исследовании слизи цервикального канала у больных ВПЧ-инфекцией установлено положительное влияние ГМДП на мукозальный иммунитет: у пациенток, получавших ГМДП, отмечено статистически значимое увеличение продукции иммуноглобулинов IgM и IgG в цервикальной слизи. На основании полученных результатов авторы предложили следующую схему терапии в зависимости от тяжести состояния больных ПВИ шейки матки: пациенткам с площадью поражения до 25–30 % и легким койлоцитозом показана моноиммунотерапия ГМДП – 3 цикла по 10 мг в день в течение 6 дней с 14-дневным интервалом; женщинам с площадью поражения более 30 %, умеренным или выраженным койлоцитозом и дисплазией невысокой градации в качестве первого этапа – терапия ГМДП по приведенной выше схеме, затем через 6 мес – терапия ГМДП в сочетании с лазеродеструкцией.

Оценка безопасности

В анализируемых научных работах ГМДП использовался в различных возрастных группах (дети 9–12 лет, подростки 14–15 лет, женщины репродуктивного возраста), курсами различной продолжительности и в различных дозировках (от 1 мг до 10 мг). Ни в одном из исследований, отобранных для систематического анализа, на фоне терапии ГМДП не было зарегистрировано нежелательных явлений, что свидетельствует о высокой степени безопасности данного препарата. Это же подтверждается сведениями в инструкции по медицинскому применению препарата Ликопид®: случаи передозировки препарата неизвестны, из известных побочных действий отмечены только возможное кратковременное повышение температуры тела, что не является причиной прекращения приема препарата, и диарея (очень редко, частота менее 0,01 %). Дозировка ГМДП 1 мг переведена в РФ в безрецептурный статус, что также стало возможным при отсутствии сообщений о нежелательных явлениях в течение длительного периода времени.

Сила доказательств

В настоящее время оценка валидности используемых шкал и определение релевантных критериев признается необходимым этапом при принятии решений в текущей оценке технологий здравоохранения [72]. Вместе с тем применяемые в настоящее время методики клинической оценки, указанные в рекомендациях, весьма разнородны и не всегда валидированы должным образом [73]. В частности, отсутствует единый подход к оценке уровня достоверности доказательств (УДД) и уровней убедительности рекомендаций (УУР): в настоящее время в клинических рекомендациях используются более 150 вариантов различных шкал УДД и УУР, большая часть из них является модификациями зарубежным систем оценки [74]. Было признано целесообразным ранжировать вошедшие в систематический обзор исследования в соответствии с принятой недавно Приказом Минздрава России от 28.02.2019 N 103н Шкалой оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) и Шкалой оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) [34]. Именно эту единую методологию оценки с использованием данных шкал УДД и УУР предписывается использовать при разработке национальных Клинических рекомендаций.

Согласно шкале УДД первый уровень достоверности присваивается систематическим обзорам рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением метаанализа. Второму уровню соответствуют отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (за исключением РКИ) с применением метаанализа. Третьему уровню соответствуют нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования. Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» и мнение экспертов относятся, соответственно, к четвертому и пятому уровням достоверности доказательств.

Шкала оценки УУД содержит 3 уровня: уровень «А» (сильная рекомендация) присваивают в тех случаях, когда все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными. Уровень «В» (условная рекомендация) присваивают тогда, когда не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными. Уровень «С» (слабая рекомендация) присваивают при отсутствии доказательств надлежа-

щего качества, когда все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются повсеместно согласованными.

Поскольку выше идентифицированы РКИ [64], плацебо-контролируемые исследования, в том числе с двойным слепым методом [60, 66, 68], представляется возможным присвоить доказательствам эффективности применения ГМДП в терапии ПВИ второй уровень по шкале УДД.

Отобранные для систематического обзора исследования, включая двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Б.В. Пинегина с соавт. (1997), имеют удовлетворительное методологическое качество. Следует отметить, что в большинстве исследований, за исключением исследования М.Р. Рахматуллиной и И.А. Нечаевой [69], рассматриваются наиболее важные исходы, а именно, положительная динамика клинических проявлений ПВИ, элиминация ВПЧ (полный вирусологический ответ), подтверждаемая методом ПЦР, и контроль отдаленных исходов в виде клинических рецидивов ПВИ. Согласованными выводами исследований являются следующие:

- включение ГМДП в комплексную схему терапии ПВИ к деструктивным методам лечения приводит к потенцированию, более высокой эффективности терапии и увеличению продолжительности клинической ремиссии;
- комбинированная терапия – деструкция кондилом в сочетании с курсовым приемом ГМДП более эффективна по сравнению с применением только методов деструкции в качестве монотерапии;
- ГМДП приводит к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, включая восстановление общего содержания Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов, В-лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+ соответственно, а также продукции сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM;
- высокая безопасность ГМДП подтверждается отсутствием сообщений о нежелательных явлениях.

Таким образом, рекомендацию по включению ГМДП в комплексную схему терапии ПВИ к деструктивным методам лечения можно отнести к категории А (сильных рекомендаций) по шкале УУР.

Обсуждение / Discussion

Систематические обзоры применения иммуномодуляторов в гинекологии публиковались и ранее [67, 71]. В работе О.А. Мынбаева с соавт. (2010) источники информации были классифицированы по балльной системе: отсутствие данных клинических исследований – 0 баллов; материалы без указания первоисточника, а также сборники статей, распространяемые

фармкомпаниями, — 1 балл; статьи в рубрике «обмен опытом» и в виде сообщений о клиническом наблюдении или серии наблюдений без описания материалов и методов — 2 балла; неконтролируемые исследования и когда в качестве контроля применялись другие иммуноотропные препараты — 3 балла; многоцентровые исследования без контроля — 4 балла; статьи с клиническим отчетом без описания дизайна и протокола — 5 баллов; РКИ с отсутствием описания протокола рандомизации и дизайна — 6 баллов; систематические обзоры и метаанализы — 7 баллов; статьи с результатами РКИ — 8 баллов; результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований — 9 баллов [67].

Согласно этому систематическому обзору ГМДП набрал 3 балла, опередив такие широко применяющиеся препараты, как полиоксидоний, виферон и др. С одной стороны, есть возможность для критики методологии данного систематического обзора. Во-первых, используется проприетарная шкала оценки уровня доказательств, в то время как оправданно применять стандартные шкалы, широко используемые за рубежом, а с недавних пор и в России. Вызывает вопросы автоматическое отнесение сборников статей, распространяемых фармкомпаниями, к самому низшему уровню (1 балл). Правильнее оценивать качество самой публикации независимо от источника получения, ведь в сборник могут быть включены и результаты РКИ, метаанализов, публиковавшиеся в рецензируемых авторитетных источниках; то же касается статей, опубликованных в рубрике «обмен опытом». Также непонятно, почему систематические обзоры и метаанализы оценены в 7 баллов, в то время как рандомизированные исследования — в 8, а РКИ — в 9 баллов. Ведь систематические обзоры и метаанализы часто представляют собой синтез РКИ, и их уровень доказательности может оцениваться как более высокий в сравнении с результатами отдельных исследований. Станным выглядит решение отдельно учитывать публикации в англоязычной и русскоязычной литературе. Наконец, оправданно ранжировать уровень доказательности по различным нозологиям, а не объединять их в достаточно общую группу «гинекологических заболеваний». Ведь препарат может обладать высшим уровнем доказательности при одной нозологии и не иметь никаких доказательств при другой. Также в публикации отсутствуют ссылки на первоисточники, поэтому неизвестно, смогли ли авторы включить в систематический обзор данные исследований, приведенных выше. Вполне возможно, что не все работы, опубликованные до 2010 г., вошли в данный систематический обзор, поскольку в то время было гораздо меньше возможностей получить полнотекстовые версии статей.

Применив к идентифицированным выше исследованиям данную шкалу, можно увидеть, что ГМДП набирает 9 баллов, поскольку имеются рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования, подтвердившие его эффективность и

безопасность при терапии ПВИ шейки матки, являющейся одним из распространенных гинекологических заболеваний и лидером среди инфекций, передающихся половым путем.

При сопоставлении публикаций из отечественных и международных баз данных становится очевидным некоторое несовпадение вектора в направлениях российских и зарубежных научных работ. Российские работы в основном посвящены ПВИ, герпетической инфекции, инфекциям, передающимся половым путем, инфекциям мочевых путей, ЛОР-органов, атопии и т. п. [51, 54, 56, 75, 76]. В то же время в последних работах зарубежных авторов уделяется внимание использованию ГМДП в качестве адъюванта, также широко исследуют ГМДП в нанопилосоммах [35, 36]. Также за рубежом предпринимается больше экспериментальных работ, что может объясняться разницей в доступе к ресурсам и финансировании.

Ограничениями данного систематического анализа является то, что рассматриваемые работы содержат разные по продолжительности и по дозировкам курсы терапии ГМДП, схемы лечения (монотерапия, либо ГМДП в сочетании с методами деструкции и иной лекарственной терапией), различные популяции — большинство работ выполнено с участием женщин репродуктивного возраста с ПВИ шейки матки [60, 66, 68, 70], либо хроническим цервицитом, ассоциированным с ПВИ [64]. Две работы выполнены среди популяции детей различных возрастов с папилломами различной локализации [55], либо аногенитальными папилломами [69]. Поэтому в отношении детской популяции синтез результатов является менее согласованным, чем в отношении женщин репродуктивного возраста.

В нескольких исследованиях продемонстрировано, что применение ГМДП значительно снижает вероятность возникновения рецидивов ПВИ в период до 1 года после курса терапии [60, 66, 68, 70]. В качестве гипотезы можно предположить, что с фармакоэкономической точки зрения здесь есть преимущество в сравнении с другими видами лечения таких пациентов. Ведь затраты на лечение рецидивов ПВИ могут быть значительно выше, чем на включение ГМДП в комплексную (комбинированную) терапию. Данную гипотезу следует проверить методами фармакоэкономического анализа, включая «затраты — эффективность», «затраты — выгода» и др., поскольку такой способ уже показал преимущества для других лекарственных средств при хронических заболеваниях, а подтверждение таковых важно для лиц, принимающих решения [77–80]. Поэтому с практической точки зрения представляется важным использовать методы оценки технологий здравоохранения, включая фармакоэкономический анализ, как ретроспективно, накладывая на результаты предыдущих исследований, так и закладывая возможность его выполнения еще на этапе планирования дальнейших клинических исследований эффективности и безопасности ГМДП.

Заключение / Conclusion

Резюмируя, можно отметить, что идентифицировано значительное количество научных работ по ГМДП в российских и зарубежных источниках. При этом существенная часть не могла быть включена в данный систематический анализ, поскольку качество публикаций не отвечало критериям включения; часть работ была найдена не в рецензируемых научных источниках; полнотекстовые публикации были недоступны для анализа. Тем не менее ГМДП продемонстрировал свою эффективность и безопасность в рандомизированных двойных слепых исследованиях. Семь первоисточников обладали удовлетворительным методологическим качеством для включения в систематический обзор по эффективности ГМДП при ПВИ (включая два плацебо-контролируемых исследования, одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование). Результаты исследований были согласованными по интересующим исходам: положительная динамика клинических проявлений ПВИ, элиминация ВПЧ, подтверждаемая методом ПЦР, и контроль отдаленных исходов в виде клинических рецидивов ПВИ. Деструкция кондилом в сочетании с курсовым приемом ГМДП была более эффективна по сравнению с применением только методов деструкции в качестве монотерапии. Терапия

ГМДП приводила к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета. Также был подтвержден высокий профиль безопасности ГМДП. Полученные данные позволяют рекомендовать использование ГМДП в комплексной (комбинированной) терапии ПВИ вместе с деструктивными методами лечения. Представляется целесообразным оценить в будущем комбинированную терапию с применением ГМДП и деструкцией в микроволновом режиме. При этом следует отметить, что пероральный прием является более удобным путем введения препарата по сравнению с внутривагинальным введением интерферонов или ректальными суппозиториями.

С научной и практической точки зрения представляется важным систематизировать имеющиеся данные по другим нозологиям, чтобы определить необходимость, направление и дизайн дальнейших клинических исследований ГМДП.

Благодарности / Acknowledgments

Выражаем благодарность группе медицинских писателей Института превентивной и социальной медицины, осуществлявших координацию работы авторов и подготовку текста публикации для подачи в рецензируемый журнал.

Литература:

1. Bruni L., Diaz M., Castellsague X. et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789–99. DOI: 10.1086/657321.
2. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G. et al. ICO/IARC information Centre on papillomavirus and cancer (HPV information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. *Summ Rep.* 2017;19. Available at: <http://www.hpvcentre.net/index.php>. [Accessed: 12.03.2019].
3. Бицадзе В.О., Хамани Н.М., Макацария Н.А. Место иммуномодуляторов в контроле ВПЧ-ассоциированных заболеваний: проблемы и перспективы. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016;10(3):76–84. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.076-084.
4. Минкина Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного пап-теста к компьютерным технологиям. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017;11(1):56–63. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063.
5. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(9):609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
6. Serrano B., Brottons M., Bosch F.X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:14–26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
7. Итоги реализации программы вакцинопрофилактики вируса папилломы человека в Московской области. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017;11(2):75–7.
8. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ, Союз педиатров России. М.: Педиатр, 2016. 39 с.
9. Forman D., de Martel C., Lacey C.J. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F12–23.
10. Sarucci M., Franco E.L., Ding L. et al. Non-vaccine-type human papillomavirus prevalence after vaccine introduction: no evidence for type replacement but evidence for cross-protection. *Sex Transm Dis.* 2018;45(4):260–5. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000731.
11. Bouvard V., Baan R., Straif K. et al. A review of human carcinogens – part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):321–2.
12. Khan M.J., Castle P.E., Lorincz A.T. et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1072–9. DOI: 10.1093/jnci/dji187.
13. Pett M.R., Herdman M.T., Palmer R.D. et al. Selection of cervical keratinocytes containing integrated HPV16 associates with episome loss and an endogenous antiviral response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(10):3822–7.
14. Kanodia S., Fahey L.M., Kast W.M. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets.* 2007;7:79–89.
15. Куликов А.Ю., Акимова Ю.И. Методология фармакоэкономического анализа вакцинопрофилактики. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2013;6(1):4–10.
16. Караулов А.В., Блинов Д.В. Профилактика и лечение заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека. *Вакцинация.* 2011;(1):37–42.
17. Joura E.A., Leodolter S., Hernandez-Avila M. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1693–702.
18. Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C.M. et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:89–99.

19. Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95:1459–66.
20. Paavonen J., Naud P., Salmeron J. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet*. 2009;374:301–14.
21. Drolet M., Benard E., Boily M.C. et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):565–80.
22. Markowitz L.E., Liu G., Hariri S. et al. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. *Pediatrics*. 2016;137:1–9.
23. Kahn J.A., Widdice L.E., Ding L. et al. Substantial decline in vaccine type human papillomavirus (HPV) among vaccinated young women during the first 8 years after HPV vaccine introduction in a community. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1281–7.
24. Tabrizi S.N., Brotherton J.M., Kaldor J.M. et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(10):958–66.
25. Cameron R.L., Kavanagh K., Pan J. et al. Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009–2013. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:56–64.
26. Huang S.S., Platt R., Rifas-Shiman S.L. et al. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. *Pediatrics*. 2005;116:e408–13.
27. Wheeler C.M., Castellsagué X., Garland S.M. et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:100–10.
28. Хрянин А.А. Возможна ли иммунотерапия урогенитальных инфекций с позиций доказательной медицины? *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(3):82–8.
29. Хрянин А.А. Иммуномодулирующая терапия инфекций, передаваемых половым путем, с позиций доказательной медицины. *Status Praesens*. 2016;(3):33–41.
30. Шикунова И.А. Современный механизм иммуномодуляции. *VetPharma*. 2012;1–2:1–4.
31. Ликопид. Инструкция по медицинскому применению. ЛС-001438. Государственный Реестр Лекарственных Средств. Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [Дата обращения: 22.02.2019].
32. Scott M., Nakagawa M., Moscicki A.B. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(2):209–20.
33. Хрянин А.А. Как повысить эффективность терапии папилломавирусной инфекции гениталий? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16(5):51–8.
34. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». 13 с. Режим доступа: http://www.remedium.ru/legislation/other/Prikaz_Minzdrava_RF_ot_28_02_2019_103n_. [Дата обращения: 12.03.2019].
35. Turánek J., Ledvina M., Kasná A. et al. Liposomal preparations of muramyl glycopeptides as immunomodulators and adjuvants. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 2):S2–90.
36. Knotigová P.T., Zyka D., Mašek J. et al. Molecular adjuvants based on nonpyrogenic lipophilic derivatives of norAbuMDP/GMDP formulated in nanoliposomes: stimulation of innate and adaptive immunity. *Pharm Res*. 2015;32(4):1186–99. DOI: 10.1007/s11095-014-1516-y.
37. Effenberg R., Turánek Knotigová P., Zyka D. et al. Nonpyrogenic molecular adjuvants based on norAbu-muramyl dipeptide and norAbu-glucosaminyl muramyl dipeptide: synthesis, molecular mechanisms of action, and biological activities in vitro and in vivo. *J Med Chem*. 2017;60(18):7745–63. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00593.
38. Petrova E.E., Valyakina T.I., Simonova M.A. et al. Muramyl peptides augment cytotoxic effect of tumor necrosis factor-alpha in combination with cytotoxic drugs on tumor cells. *Int Immunopharmacol*. 2006;6(9):1377–86.
39. Petrova E.E., Valyakina T.I., Komaleva R.L. et al. Glucosaminylmuramyl dipeptide potentiates the effects of tumor necrosis factor-alpha and cisplatin on transformed cells in vitro. *Bull Exp Biol Med*. 2007;143(2):251–4. DOI: 10.1007/s10517-007-0063-5.
40. Ахматова Н.К., Семенова И.Б., Доненко Ф.В. и др. Микробные иммуномодуляторы усиливают цитотоксичность мононуклеарных лейкоцитов человека и уменьшают метастазирование легочной карциномы Льюиса у мышей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006;(6):35–40.
41. Petrova E.E., Simonova M.A., Komaleva R.L. et al. GMDP augments antitumor action of the CP/TNF-alpha combination in vivo. *Biomed Pharmacother*. 2010;64(4):240–8. DOI: 10.1016/j.biopha.2009.06.019.
42. Конорев М.Р. Применение иммуномодулятора N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида при проведении трехкомпонентной антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2012;84(12):66–70.
43. Конорев М.Р., Андреева Т.М., Матвеев М.Е. Использование пробиотиков и иммуномодуляторов на их основе в качестве адъювантной терапии при проведении эрадикации *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):140–8. DOI: 10.17116/terarkh20168812140-148.
44. Майоров Р.В., Дербенев Д.П. Клинико-экономический анализ применения иммунокорригирующих препаратов для профилактики респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2014;22(6):23–6.
45. Liang Y., Wu J., Wang W. et al. Pro-endometriotic niche in endometriosis. *Reprod BioMed Online*. 2019;38(4):549–59.
46. Balitsky K.P., Umansky V., Tarakhovsky A. et al. Glucosaminylmuramyl dipeptide-induced changes in murine macrophage metabolism. *Inter J Immunopharmacol*. 1989;11(5):429–34.
47. Biari K., Gaudio A., Carmen Fernandez-Alonso M. et al. Peptidoglycan recognition by wheat germ agglutinin. A view by NMR. *Natural Product Communications*. 2019;14(5):1934578X19849240. DOI: 10.1177/1934578X19849240.
48. Bolton E.J., King J., Preketes A.P., Clingan P.R. A randomized controlled trial of an oral muramyl dipeptide (GMDP) for the reduction of leukopenia and thrombocytopenia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Surgical Research Communications*. 1998;19(2):117–28.
49. Климова С.В., Пинегин Б.В., Тотолян Н.А. Антитела к компоненту клеточной стенки бактерий глюкозаминилмурамил дипептиду (ГМДП) у неврологических больных. *Медицинская иммунология*. 1999;1(3–4):65–6.
50. Ситдикова Т.С., Просекова Е.В., Туранская А.И. Эффективность иммунотропной терапии у детей с вирус-индуцированной бронхиальной астмой: динамика показателей врожденного и адаптивного иммунного ответа. IV Международная научно-практическая конференция «Научные исследования: теория, методика и практика»: тезисы докладов. *Человек*, 2018. 33–6.
51. Алибаева Г.Ф., Моругова Т.В., Чакрыян С.А., Насыртдинова А.Д. Оценка показателей иммунитета при использовании глюкозаминилмурамилдипептида у больных инфекцией мочевых путей на фоне сахарного диабета 2 типа. VIII (XXV) Всероссийский диabetологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века»: тезисы докладов. М., 2018. 198–9. Режим доступа: https://rae-org.ru/sites/default/files/all/Events/8-VDK/VDK8_tezis.pdf. [Дата обращения: 12.03.2019].
52. Забков О.И., Зурочка В.А., Добрынина М.А. и др. Клинико-диагностические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции. *БОНЦ Уро РАН*. 2018;(3):1–13.

53. Масалова О., Леснова Е., Онищук А. и др. Полипренилфосфаты индуцируют высокий гуморальный и клеточный ответ на иммунизацию рекомбинантными белками репликативного комплекса вируса гепатита С. *Доклады АН*. 2018;482(4):459–62. DOI: 10.31857/S086956520003094-6.
54. Нестерова И.В., Нгуен Т.З., Халтурина Е.О. и др. Модулирующие эффекты глюкозаминилмурамилдипептида на трансформированный фенотип субпопуляции IFN α / β 1+IFN γ R+TLR4+ нейтрофильных гранулоцитов пациентов с хроническими герпес-вирусными инфекциями в эксперименте in vitro. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(3):379–84.
55. Иванова О.Н., Аргунова Е.Ф., Дмитриева Т.Г. и др. Изучение особенностей иммунитета у детей с множественными папилломами. *Якутский медицинский журнал*. 2018;(3):107–9.
56. Хрусталева Е.В., Легостаева О.П., Мельникова А.Ю., Зяблицкая Н.К. Современный подход к лечению респираторного папилломатоза. В сборнике: Материалы Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии». Под общей ред. А.А. Блоцкого. Благовещенск, 2018. 102–3.
57. Кательницкая Н.И., Ткачева О.И., Домашенко Е.А. и др. Комплексный подход к лечению больных с папилломавирусной инфекцией с применением МСО-25 хирургического лазера. *Венеролог*. 2005;(11):11–2.
58. Кубанов А.А. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2005;(4):8–12.
59. Роговская С.И., Межевитина Е.А., Прилепская В.Н. Кондиломы гениталий, обусловленные папилломавирусной инфекцией. *РМЖ*. 1998;6(5):6–7.
60. Пинегин Б.В., Минкина Г.Н., Агикова Л.А. и др. Использование нового иммуномодулятора ГМДП при лечении больных папилломавирусной инфекцией шейки матки. *Иммунология*. 1997;(1):49–51.
61. Рандомизированное, открытое двухпериодное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Ликопид таблетки, диспергируемые 0,5 мг (АО «Пептек», Россия) и препарата Ликопид® таблетки, 1 мг (АО «Пептек», Россия) у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь натощак. РКИ №297 (25.06.2018). Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CiStatementGUID=b4a26bb4-30f8-4d7c-940c-4c551292615c&CIPermGUID=9033AC37-AFCE-4EFE-A277-A5E7F-BAC13CB>. [Дата обращения: 24.02.2019].
62. Проспективное одноцентровое открытое клиническое исследование переносимости, безопасности и фармакокинетики препарата ГМДП-А (глюкозаминилмурамилдипептид кислоты), раствор для подкожного введения 20 мг/2 мл (АО «Пептек», Россия) у здоровых добровольцев. РКИ №152 (02.04.2018). Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CiStatementGUID=2064a38c-8828-4048-95d2-d75d91f5c446&CIPermGUID=3049C74B-11A0-4282-9CA5-29566A451860>. [Дата обращения: 24.02.2019].
63. Открытое клиническое исследование по оценке безопасности и переносимости, фармакокинетики препарата «Ликопид Фаст», лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 0,125 мг» (АО «Пептек», Россия) у здоровых добровольцев при внутримышечном введении. РКИ №143 (28.03.2018). Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CiStatementGUID=cabe5465-891a-4ad8-a3a9-27c8ef393619&CIPermGUID=E96BE1CA-D873-4060-A077-EBD67F8B9373>. [Дата обращения: 24.02.2019].
64. Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф., Ахматова А.Н. и др. Клинико-иммунологическое обоснование иммуномодульной терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией. *Уральский медицинский журнал*. 2009;3(57):58–62.
65. Колесникова Н.В. Клинико-иммунологическая эффективность мурмилдипептидов (ГМДП) при нарушениях репродуктивной функции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(5):120–8. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-120-128.
66. Манухин И.Б., Минкина Г.М., Высоцкий М.М., Харлова О.Г. Комплексное лечение пациенток с локальным и распространенным кондиломатозом шейки матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005;4(1):20–4.
67. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Манухин И.Б. и др. Применение иммуномодуляторов в гинекологии: мифы и реальность. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2010;5(5):10–3.
68. Пинегин Б.В., Минкина Г.Н., Манухин И.Б. и др. Влияние глюкозаминилмурамилдипептида на иммунный статус и клиническое состояние больных с поражением шейки матки вирусом папилломы человека. *Иммунология*. 1994;(3):46–9.
69. Рахматуллина М.Р., Нечаева И.А. Иммуностропная терапия детей с папилломавирусной инфекцией препаратом Ликопид. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009;(6):109–12.
70. Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф., Михеева Ю.В. Комплексное лечение папилломавирусной инфекции шейки матки. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2014;16(5–4):1456–8.
71. Хрянин А.А. Наш ответ резистентности. Иммуномодулирующая терапия инфекций, передаваемых половым путём, с позиций доказательной медицины. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2016;32(3):46–55.
72. Омеляновский В.В., Федяева В.К., Мусина Н.З. Концепция многокритериального анализа принятия решений в текущей системе оценки технологий в здравоохранении России. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(3):3–7. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-003-007.
73. Ватолин В.М., Сухоруких О.А., Галеева Ж.А. и др. Анализ данных о методиках клинической оценки, указанных в клинических рекомендациях, размещенных на информационном ресурсе Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций». *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(1):56–63. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.056-063.
74. Журавлева Н.И., Шубина Л.С., Сухоруких О.А. Обзор методик оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций, применяемых при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(1):34–41. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41.
75. Колесникова Н.В., Козлов И.Г., Гурьянова С.В. и др. Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении atopических заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2016;18(1):15–20.
76. Колесникова Н.В., Андропова Т.М. Иммуностропные эффекты глюкозаминилмурамилдипептида при герпетическом инфицировании детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(5):56–61.
77. Жукова О.В., Кононова С.В. Метод «затраты-эффективность» в оценке антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита у детей в условиях стационара. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016;9(3):30–7. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.3.030-037.
78. Мусина Н.З., Тарасов В.В. Перспективы применения методов клинико-экономического анализа на этапе планирования и организации клинических исследований. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016;9(1):79–83. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.1.079-083.
79. Гомон Ю.М., Арпеева М.А., Балыкина Ю.Е. и др. Прогнозирование резистентности: от математического моделирования к фармакоэкономике. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(1):27–36. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.027-036.
80. Тепцова Т.С., Безденежных Т.П., Федяева В.К. и др. Возможные методики определения порога готовности платить для принятия решений о финансировании технологического здравоохранения за счет бюджетных средств. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(3):13–22. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-013-022.

References:

1. Bruni L., Diaz M., Castellsague X. et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789–99. DOI: 10.1086/657321.
2. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G. et al. ICO/IARC information Centre on papillomavirus and cancer (HPV information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. *Summ Rep.* 2017;19. Available at: <http://www.hpvcentre.net/index.php>. [Accessed: 12.03.2019].
3. Bitsadze V.O., Khamani N.M., Makatsariya N.A. Role of inosine pranobex in management of HPV-associated diseases: problems and prospective. [Mesto immunomodulyatorov v kontrole VPCh-assotsirovannyh zabolevanij: problemy i perspektivy]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2016;10(3):76–84. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.076-084.
4. Minkina G.N. Cytological screening of the cervical cancer: from the traditional PAP-test to computer technologies. [Citologicheskij skринing raka shejki matki: ot traditsionnogo pap-testa k komp'yuternym tekhnologiyam]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2017;11(1):56–63. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063.
5. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(9):609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
6. Serrano B., Brotons M., Bosch F.X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:14–26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
7. Results of the implementation of the HPV (human papillomavirus) vaccination program in the Moscow Region. [Itogi realizacii programmy vakcinoprofilaktiki virusa papillomy cheloveka v Moskovskoj oblasti]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2017;11(2):75–7. (In Russ.).
8. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K. et al. Vaccine prophylaxis of diseases caused by the human papillomavirus: Federal clinical guidelines of Health Ministry of Russian Federation, Union of Pediatricians of Russia. [Vakcinoprofilaktika zabolevanij, vyzvannyh virusom papillomy cheloveka: Federal'nye klinicheskie rekomendacii MZ RF, Soyuz pediatrov Rossii]. *Moskva: Pediatr.* 2016. 39 s. (In Russ.).
9. Forman D., de Martel C., Lacey C.J. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F12–23.
10. Sarucci M., Franco E.L., Ding L. et al. Non-vaccine-type human papillomavirus prevalence after vaccine introduction: no evidence for type replacement but evidence for cross-protection. *Sex Transm Dis.* 2018;45(4):260–5. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000731.
11. Bouvard V., Baan R., Straif K. et al. A review of human carcinogenesis – part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):321–2.
12. Khan M.J., Castle P.E., Lorincz A.T. et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1072–9. DOI: 10.1093/jnci/dji187.
13. Pett M.R., Herdman M.T., Palmer R.D. et al. Selection of cervical keratinocytes containing integrated HPV16 associates with episome loss and an endogenous antiviral response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(10):3822–7.
14. Kanodia S., Fahey L.M., Kast W.M. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets.* 2007;7:79–89.
15. Kulikov A.Yu., Akimova Yu.I. The features of methodology for pharmacoconomics analysis of vaccination. [Metodologiya farmakoeconomicheskogo analiza vakcinoprofilaktiki]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya.* 2013;6(1):4–10. (In Russ.).
16. Karaulov A.V., Blinov D.V. Prevention and treatment of diseases caused by human papillomavirus. [Profilaktika i lechenie zabolevanij, vyzvaemyh virusom papillomy cheloveka]. *Vakcinaciya.* 2011;1(1):37–42. (In Russ.).
17. Joura E.A., Leodolter S., Hernandez-Avila M. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1693–702.
18. Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C.M. et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:89–99.
19. Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 2006;95:1459–66.
20. Paavonen J., Naud P., Salmeron J. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet.* 2009;374:301–14.
21. Drolet M., Benard E., Boily M.C. et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):565–80.
22. Markowitz L.E., Liu G., Hariri S. et al. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. *Pediatrics.* 2016;137:1–9.
23. Kahn J.A., Widdice L.E., Ding L. et al. Substantial decline in vaccine type human papillomavirus (HPV) among vaccinated young women during the first 8 years after HPV vaccine introduction in a community. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1281–7.
24. Tabrizi S.N., Brotherton J.M., Kaldor J.M. et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):958–66.
25. Cameron R.L., Kavanagh K., Pan J. et al. Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009–2013. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:56–64.
26. Huang S.S., Platt R., Rifas-Shiman S.L. et al. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. *Pediatrics.* 2005;116:e408–13.
27. Wheeler C.M., Castellsagué X., Garland S.M. et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:100–10.
28. Khryanin A.A. Is the immunotherapy of urogenital infections possible from the viewpoint of evidence-based medicine? [Vozmozhna li immunoterapiya urogenital'nyh infekcij s pozicij dokazatel'noj mediciny?] *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2017;16(3):82–8. (In Russ.).
29. Khryanin A.A. Immunomodulating therapy of sexually transmitted infections from the viewpoint of evidence-based medicine. [Immunomoduliruyushchaya terapiya infekcij, peredavaemyh polovym putem, s pozicij dokazatel'noj mediciny]. *Status Praesens.* 2016;(3):33–41. (In Russ.).
30. Shikunova I.A. Modern mechanism of immunomodulation. [Sovremennyy mekhanizm immunomodulyacii]. *VetPharma.* 2012;1–2:1–4. (In Russ.).
31. Licopid. Instructions for medical use. LS-001438. State Register of Medicines. [Likopid. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. LS-001438. Gosudarstvennyj Reestr Lekarstvennyh Sredstv]. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ.). [Accessed: 22.02.2019].
32. Scott M., Nakagawa M., Moscicki A.B. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(2):209–20.
33. Khryanin A.A. How to increase the effectiveness of treatment of genital papillomavirus infection? [Kak povysit' effektivnost' terapii papillomavirusnoj infekcii genitalij?] *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2017;16(5):51–8. (In Russ.).

34. Order of the Ministry of Health of Russia dated February 28, 2019 N 103n «On approval of the procedure and deadlines for the development of clinical guidelines, their revision, standard clinical guidelines and requirements for their structure, composition and scientific validity of the information included in clinical guidelines». [Prikaz Minzdrava Rossii ot 28.02.2019 N 103n «Ob utverzhdenii poryadka i srokov razrabotki klinicheskikh rekomendacij, ih peresmotra, tipovoj formy klinicheskikh rekomendacij i trebovanij k ih strukture, sostavu i nauchnoj obosnovannosti vključaemoj v klinicheskie rekomendacii informacii»]. 13 s. (In Russ.). Available at: http://www.remedium.ru/legislation/other/Prikaz_Minzdrava_RF_ot_28_02_2019_103n_. [Accessed: 12.03.2019].
35. Turánek J., Ledvína M., Kasná A. et al. Liposomal preparations of muramyl glycopeptides as immunomodulators and adjuvants. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 2):S2–90.
36. Knotigová P.T., Zyka D., Mašek J. et al. Molecular adjuvants based on nonpyrogenic lipophilic derivatives of norAbuMDP/GMDP formulated in nanoliposomes: stimulation of innate and adaptive immunity. *Pharm Res*. 2015;32(4):1186–99. DOI: 10.1007/s11095-014-1516-y.
37. Effenberg R., Turánek K., Knotigová P., Zyka D. et al. Nonpyrogenic molecular adjuvants based on norAbu-muramyl dipeptide and norAbu-glucosaminyl muramyl dipeptide: synthesis, molecular mechanisms of action, and biological activities in vitro and in vivo. *J Med Chem*. 2017;60(18):7745–63. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00593.
38. Petrova E.E., Valyakina T.I., Simonova M.A. et al. Muramyl peptides augment cytotoxic effect of tumor necrosis factor- α in combination with cytotoxic drugs on tumor cells. *Int Immunopharmacol*. 2006;6(9):1377–86.
39. Petrova E.E., Valyakina T.I., Komaleva R.L. et al. Glucosaminylmuramyl dipeptide potentiates the effects of tumor necrosis factor- α and cisplatin on transformed cells in vitro. *Bull Exp Biol Med*. 2007;143(2):251–4. DOI: 10.1007/s10517-007-0063-5.
40. Akhmatova N.K., Semenova I.B., Donenko F.V. et al. Immunomodulators of microbial origin enhance cytotoxicity of human mononuclear leukocytes and reduce metastatic progression of Lewis lung carcinoma in mice. [Mikrobnye immunomodulyatory usilivayut citotoksichnost' mononuklearných leukocitov cheloveka i umen'shayut metastazirovanie legochnoj karcinomy L'yuisa u myshej]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2006;(6):35–40. (In Russ.).
41. Petrova E.E., Simonova M.A., Komaleva R.L. et al. GMDP augments antitumor action of the CP/TNF- α combination in vivo. *Biomed Pharmacother*. 2010;64(4):240–8. DOI: 10.1016/j.biopha.2009.06.019.
42. Konorev M.R. Use of the immunopotentiator N-acetylglucosamine-N-acetylmuramyl dipeptide during triple anti-Helicobacter pylori therapy. [Primenenie immunomodulyatora N-acetilglyukozaminil-N-acetilmuramildipeptida pri provedenii trekhkomponentnoj antihelikobakternoj terapii]. *Terapevticheskij arhiv*. 2012;84(12):66–70. (In Russ.).
43. Konorev M.R., Andronova T.M., Matveenko M.E. Use of probiotics and probiotic-based immunomodulators as adjuvant therapy for Helicobacter pylori eradication. [Ispol'zovanie probiotikov i immunomodulyatorov na ih osnove v kachestve ad'yuvantnoj terapii pri provedenii eradikacii Helicobacter pylori]. *Terapevticheskij arhiv*. 2016;88(12):140–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20168812140-148.
44. Maiorov R.V., Derbenov D.P. The clinical economic analysis of application of immune correcting preparations to prevent respiratory infections and their complications in frequently ill children of early school age. [Kliniko-ekonomicheskij analiz primeneniya immunokorrigiruyushchih preparatov dlya profilaktiki respiratornykh infekcij i ih oslozhenij u chasto boleyushchih detej mladshogo shkol'nogo vozrasta]. *Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny*. 2014;22(6):23–6. (In Russ.).
45. Liang Y., Wu J., Wang W. et al. Pro-endometriotic niche in endometriosis. *Reprod BioMed Online*. 2019;38(4):549–59.
46. Balitsky K.P., Umansky V., Tarakhovsky A. et al. Glucosaminylmuramyl dipeptide-induced changes in murine macrophage metabolism. *Inter J Immunopharmacol*. 1989;11(5):429–34.
47. Biari K., Gaudio A., Carmen Fernandez-Alonso M. et al. Peptidoglycan recognition by wheat germ agglutinin. A view by NMR. *Natural Product Communications*. 2019;14(5):1934578X19849240. DOI: 10.1177/1934578X19849240.
48. Bolton E.J., King J., Preketes A.P., Clingan P.R. A randomized controlled trial of an oral muramyl dipeptide (GMDP) for the reduction of leukopenia and thrombocytopenia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Surgical Research Communications*. 1998;19(2):117–28.
49. Klimova S.V., Pinegin B.V., Totolyan N.A. Antibodies to the component of the bacterial cell wall, glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) in neurological patients. [Antitela k komponentu kletochnoj stenki bakterij glyukozaminilmuramildipeptidu (GMDP) u nevrogicheskikh bol'nyh]. *Meditsinskaya immunologiya*. 1999;1(3–4):65–6. (In Russ.).
50. Sitdikova T.S., Prosekova E.V., Turyanskaya A.I. The effectiveness of immunotropic therapy in children with virus-induced bronchial asthma: the dynamics of parameters of congenital and adaptive immune response. [Effektivnost' immunotropnoj terapii u detej s virus-inducirovannoj bronhial'noj astmoj: dinamika pokazatelej vrozhdennogo i adaptivnogo immunnogo otveta]. IV Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya «Nauchnye issledovaniya: teoriya, metodika i praktika»: tezisy dokladov. *Cheboksary*, 2018. 33–6. (In Russ.).
51. Alibaeva G.F., Morugova T.V., Chakryan S.A., Nasyrtdinova A.D. Evaluation of immunity parameters using glucosaminylmuramyl dipeptide in patients with urinary tract infection and diabetes mellitus type 2. [Ocenka pokazatelej immuniteta pri ispol'zovanii glyukozaminilmuramildipeptida u bol'nykh infekciej mochevykh putej na fone saharnogo diabeta 2 tipa]. VIII (XXV) Vserossijskij diabetologicheskij kongress s mezhdunarodnym uchastiem «Saharnyj diabet – pandemiya XXI veka»: tezisy dokladov. *Moskva*, 2018. 198–9. (In Russ.). Available at: https://rae-org.ru/sites/default/files/all/Events/8-VDK/VDK8_tezis.pdf. [Accessed: 12.03.2019].
52. Zabkov O.I., Zurochka V.A., Dobrynina M.A. et al. Clinical diagnostic criteria of efficiency of complex etiopathogenetic therapy of chronic Epstein-Barr viral infection. [Kliniko-diagnosticheskie kriterii effektivnosti kompleksnoj etiopatogeneticheskoy terapii hronicheskoy Epshtejna-Barr virusnoj infekcii]. *BONC Uro RAN*. 2018;(3):1–13. (In Russ.).
53. Masalova O., Lesnova E., Onishchuk A. et al. Polyphenyl phosphates induce a high humoral and cellular response to immunization with recombinant proteins of the replicative complex of the hepatitis C virus. [Poliprenilfosfaty induciuyut vysokij gumoral'nyj i kletochnyj otvet na immunizaciyu rekombinantnymi belkami replikativnogo kompleksa virusa gepatita C]. *Doklady AN*. 2018;482(4):459–62. (In Russ.). DOI: 10.31857/S086956520003094-6.
54. Nesterova I.V., Nguyen T.Z., Khalturina E.O. et al. The modulatory effects of glucosaminylmuramyl dipeptide on the transformed phenotype of the subset of IFN α /IFN γ +TLR4 + neutrophilic granulocytes of patients with chronic herpes-viral infections in the experiment in vitro. [Moduliruyushchie efekty glyukozaminilmuramildipeptida na transformirovannyj fenotip subpopulyacii IFN α /IFN γ +TLR4+ nejtrofil'nykh granulocitov pacientov s hronicheskimi herpes-virusnymi infekciyami v eksperimente in vitro]. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. 2018;12(3):379–84. (In Russ.).
55. Ivanova O.N., Argunova E.F., Dmitrieva T.G. et al. The study of immunity in children with multiple papillomas. [Izuchenie osobennostej immuniteta u detej s mnozhestvennymi papillomami]. *Yakutskij medicinskij zhurnal*. 2018;(3):107–9. (In Russ.).
56. Khrustaleva E.V., Legostaeva O.P., Melnikova A.Yu., Zyablitskaya N.K. Modern approach to the treatment of respiratory papillomatosis. [Sovremennyy podhod k lecheniyu respiratornogo papillomatoza]. V sbornike: Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii otorinolaringologov Sibiri i Dal'nego Vostoka s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy otorinolaringologii». Pod obshchej red. A.A. Blockogo. *Blagoveshchensk*, 2018. 102–3. (In Russ.).
57. Katelnitskaya N.I., Tkacheva O.I., Domashenko E.A. et al. A comprehensive approach to the treatment of patients with human

- papillomavirus infection with MCO-25 surgical laser. [Kompleksnyj podhod k lecheniyu bol'nyh s papillomavirusnoj infekciej s primeneniem MCO-25 hirurgicheskogo lazera]. *Venerolog*. 2005;(11):11–2. (In Russ.).
58. Kubanov A.A. Modern approaches to the treatment of human papillomavirus infection of skin and mucous membranes. [Sovremennye podhody k lecheniyu papillomavirusnoj infekcii kozhi i slizistyh obolochek]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2005;(4):8–12. (In Russ.).
 59. Rogovskaya S.I., Mezhevina E.A., Prilepskaya V.N. Genital condylomas caused by human papillomavirus infection. [Kondilomy genitalij, obuslovlennye papillomavirusnoj infekciej]. *RMZh*. 1998;6(5):6–7. (In Russ.).
 60. Pinegin B.V., Minkina G.N., Agikova L.A. et al. New immunomodulator GMDP in the treatment of HPV infection of the uterine cervix. [Ispol'zovanie novogo immunomodulyatora GMDP pri lechenii bol'nyh papillomavirusnoj infekciej shejki matki]. *Immunologiya*. 1997;(1):49–51. (In Russ.).
 61. Randomized, open two-period cross-sectional study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Licopid tablets, dispersed 0.5 mg (Peptek JSC, Russia) and Licopid® tablets, 1 mg (Peptek JSC, Russia) in healthy volunteers after a single ingestion on an empty stomach. RCT No. 297 (06.25.2018). [Randomizirovannoe, otkrytoe dvuhperiodnoe perekrestnoe issledovanie sravnitel'noj farmakokinetiki i bioekvivalentnosti preparata Licopid tabletki, dispergiruemye 0,5 mg (AO «Peptek», Rossiya) i preparata Licopid® tabletki, 1 mg (AO «Peptek», Rossiya) u zdorovyh dobrovol'cev posle odnokratnogo priema vnutri natoshchak. RKI №297 (25.06.2018)]. (In Russ.). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CiStatementGUID=b4a26bb4-30f8-4d7c-940c-4c551292615c&CIPermGUID=9033AC37-AFCE-4EFE-A277-A5E7FBAC13CB>. [Accessed: 24.02.2019].
 62. A prospective, single-site, open-label clinical study of the tolerability, safety and pharmacokinetics of GMDP-A (glucosaminylmuramyl dipeptide acid), solution for subcutaneous administration of 20 mg/2 ml (Peptek JSC, Russia) in healthy volunteers. RCT No. 152 (04.02.2018). [Prospektivnoe odnocentrovoe otkrytoe klinicheskoe issledovanie perenosimosti, bezopasnosti i farmakokinetiki preparata GMDP-A (glyukozaminilmuramildipeptid kislota), rastvor dlya podkozhnogo vvedeniya 20 mg/2 ml (AO «Peptek», Rossiya) u zdorovyh dobrovol'cev. RKI №152 (02.04.2018)]. (In Russ.). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CiStatementGUID=2064a38c-8828-4048-95d2-d75d91f5c446&CIPermGUID=3049C74B-11A0-4282-9CA5-29566A451860>. [Accessed: 24.02.2019].
 63. An open clinical study for assessment of safety and tolerability, pharmacokinetics of «Licopid Fast», a lyophilisate for solution for injection, 0.125 mg» (Peptek JSC, Russia) in healthy volunteers at intramuscular administration. RCT No. 143 (03.28.2018). [Otkrytoe klinicheskoe issledovanie po ocenke bezopasnosti i perenosimosti, farmakokinetiki preparata «Licopid Fast», liofilizat dlya prigotovleniya rastvora dlya in'ekcij, 0,125 mg» (AO «Peptek», Rossiya) u zdorovyh dobrovol'cev pri vnutrimyshechnom vvedenii. RKI №143 (28.03.2018)]. (In Russ.). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CiStatementGUID=cabe5465-891a-4ad8-a3a9-27c8ef393619&CIPermGUID=E96BE1CA-D873-4060-A077-EBD67F8B9373>. [Accessed: 24.02.2019].
 64. Dolgushina V.F., Telesheva L.F., Ahmatova A.N. et al. Clinico-immunological substantiation immunotropic therapy of chronic cervicitis associated with HPV infection. [Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie immunotropnoj terapii hronicheskogo cervicita, associirovannogo s papillomavirusnoj infekciej]. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2009;3(57):58–62. (In Russ.).
 65. Kolesnikova N.V. Clinical and immunological efficacy of muramyl dipeptide (GMDP) in fertility disorders (scientific review). [Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' muramildipeptidov (GMDP) pri narusheniyah reproduktivnoj funkcii]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017;24(5):120–8. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-120-128. (In Russ.).
 66. Manukhin I.B., Minkina G.M., Vysotskiy M.M., Kharlova O.G. Complex treatment of patients with local and diffuse condylomatosis of the uterine cervix. [Kompleksnoe lechenie pacientok s lokal'nym i rasprostranennym kondilomatozom shejki matki]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2005;4(11):20–4. (In Russ.).
 67. Mynbaev O.A., Eliseeva M.Yu., Manukhin I.B. et al. Immunomodulators' application in gynecology: myths and reality. [Primenenie immunomodulyatorov v ginekologii: mify i real'nost']. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii*. 2010;5(5):10–3. (In Russ.).
 68. Pinegin B.V., Minkina G.N., Manukhin I.B. et al. The effect of glucosaminylmuramyl dipeptide on the immune and clinical status in patients with cervical lesions by human papillomavirus. [Vliyaniye glyukozaminilmuramildipeptida na immunnyj status i klinicheskoe sostoyaniye bol'nyh s porazheniem shejki matki virusom papillomy cheloveka]. *Immunologiya*. 1994;(3):46–9. (In Russ.).
 69. Rakhmatullina M.R., Nechaeva I.A. Immunotropic therapy with Licopid for children suffering from papilloma viral infection. [Immunotropnaya terapiya detej s papillomavirusnoj infekciej preparatom Licopid]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2009;(6):109–12. (In Russ.).
 70. Stolyarova, U.V., Khvorostukhina, N.F., Mikheeva, Yu.V. Complex treatment of cervical papillomavirus infection. [Kompleksnoe lechenie papillomavirusnoj infekcii shejki matki]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN*. 2014;16(5–4):1456–8. (In Russ.).
 71. Khryanin A.A. Our response is resistance. Immunomodulating therapy of sexually transmitted infections from the standpoint of evidence-based medicine. [Nash otvet rezistentnosti. Immunomoduliruyushchaya terapiya infekcij, peredavaemyh polovym putyom, s pozicij dokazatel'noj mediciny]. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyj brak*. 2016;32(3):46–55. (In Russ.).
 72. Omelyanovsky V.V., Fedyaeva V.K., Musina N.Z. The concept of multi-criteria analysis of decision-making in the current system of health technology assessment in Russia. [Konceptiya mnogokriterial'nogo analiza prinyatiya reshenij v tekushchej sisteme ocenki tekhnologii v zdorooohranenii Rossii]. *FARMAKOEkONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2018;11(3):3–7. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-003-007.
 73. Vatolin V.M., Sukhorukikh O.A., Galeeva Zh.A. et al. Methods of clinical assessment from the «Clinical Recommendations» resource of the Ministry of Healthcare of Russia: a systematic review. [Analiz dannyh o metodikah klinicheskoy ocenki, ukazannyh v klinicheskikh rekomendacijah, razmeshchennyh na informacionnom resurse Minzdrava Rossii «Rubrikator klinicheskikh rekomendacij». *FARMAKOEkONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2018;11(1):56–63. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.056-063.
 74. Zhuravleva N.I., Shubina L.S., Sukhorukikh O.A. The use of the level of evidence and grade of recommendations scales in developing clinical guidelines in the Russian Federation. [Obzor metodik ocenki dostovernosti nauchnyh dokazatel'stv i ubeditel'nosti rekomendacij, primenyaemyh pri razrabotke klinicheskikh rekomendacij v Rossijskoj Federacii]. *FARMAKOEkONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2019;12(1):34–41. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41.
 75. Kolesnikova N.V., Kozlov I.G., Guryanova S.V. et al. Clinical and immunological efficiency of muramyl dipeptides in the treatment of atopic diseases. [Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' i perspektivy ispol'zovaniya muramildipeptidov v lechenii atopicheskikh zabolevanij]. *Medicinskaya immunologiya*. 2016;18(1):15–20. (In Russ.).
 76. Kolesnikova N.V., Andronova T.M. Immunotropic effects of glucosaminylmuramyl dipeptide in herpes infection in children. [Immunotropnye efekty glyukozaminilmuramildipeptida pri gerpeticheskoy infekcii u detej]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2016;11(5):56–61. (In Russ.).
 77. Zhukova O.V., Kononova S.V. Method «cost-effectiveness» in evaluation of antibiotic treatment of acytr obstructive bronchitis in children in hospital. [Metod «zatraty-effektivnost'» v ocenke antibiotikoterapii ostrogo obstruktivnogo bronhita u detej v

- usloviyah stacionara]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2016;9(3):30–7. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.3.030-037.
78. Musina N.Z., Tarasov V.V. Prospects for the use of methods of economic evaluation at the stage
79. of planning and organization of clinical studies. [Perspektivy primeneniya metodov kliniko-ekonomicheskogo analiza na etape planirovaniya i organizatsii klinicheskikh issledovaniy]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2016;9(1):79–83. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.1.079-083.
80. Gomon Yu.M., Arepyeva MA, Balykina Yu.E. et al. Modeling microbial drug-resistance: from mathematics to pharmacoeconomics.
- [Prognostirovanie rezistentnosti: ot matematicheskogo modelirovaniya k farmakoeconomike]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2018;11(1):27–36. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.027-036.
81. Teptsova T.S., Bezdenezhnykh T.P., Fedyaeva V.K. et al. Determination of a willingness-to-pay threshold and decision-making in financing the healthcare technologies. [Vozmozhnye metodiki opredeleniya poroga gotovnosti platit' dlya prinyatiya reshenij o finansirovanii tekhnologij zdavoohraneniya za schet byudzhetnykh sredstv]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2018;11(3):13–22. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-013-022.

Сведения об авторах:

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 6602363216.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.

Викторов Георгий Христович – к.м.н., директор НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций, ведущий врач-инфекционист, иммунолог-аллерголог Института ИКИПХ, ассистент кафедры ИКИПХ, кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института ФГАУ ВО «РДН». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-3429>.

Гомберг Михаил Александрович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ»; президент Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1070-5229>. Scopus Author ID: 6603854132.

Хрянин Алексей Алексеевич – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ РФ; вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9248-8303>.

About the authors:

Alexander D. Makatsariya – MD, PhD, Corresponding Member of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 6602363216.

Victoria O. Bitsadze – MD, PhD, Professor RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.

George Kh. Vikulov – PhD, Director of the National Research Center for the Prevention and Treatment of Viral Infections, Leading Expert in Immunology and Infectious Diseases, IC and PCP, Assistant, Department of Infectious Diseases, Medical Institute PFUR. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-3429>.

Mikhail A. Gomberg – MD, PhD, Professor, Chief Researcher, MSPCDC Moscow Healthcare Department; President of the STD Experts Association. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1070-5229>. Scopus Author ID: 6603854132.

Alexey A. Khryanin – MD, PhD, Professor, Department of Dermatology and Cosmetology; Vice President of the Society for Obstetrics, Gynecology and Dermatology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9248-8303>.