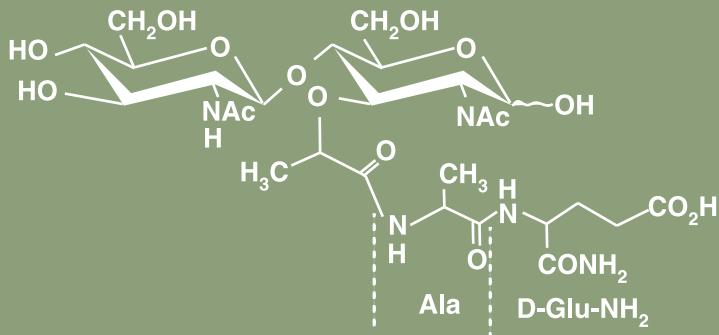


пособие для врачей

# Ликопид<sup>®</sup>

в комплексном лечении  
больных туберкулезом легких



10 лет

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НИИ ТУБЕРКУЛЕЗА  
ГНЦ – ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ МЗ РФ  
МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ  
ВОЛГОГРАДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

# ЛИКОПИД

В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ  
Пособие для врачей

Москва 2005

Методические рекомендации посвящены актуальному вопросу — повышению эффективности лечения больных различными формами туберкулеза легких, в том числе впервые выявленных и ранее леченных больных остропрогрессирующими формами с обширным поражением и разрушением легочной ткани, с применением иммуномодулирующего препарата Ликопида при выявлении нарушений в системе иммунитета.

Описаны основные тесты, позволяющие оценить состояние системы иммунитета у больных туберкулезом легких на популяционном и субпопуляционном уровнях. Выработаны показания к назначению Ликопида и различные схемы его применения.

Методические рекомендации рассчитаны на широкий круг врачей, прежде всего, врачей-фтизиатров.

**Составители:**

А. С. Свистунова, Б. В. Пинегин, В. И. Литвинов, В. Я. Гергерт,  
А. Эргешов, С. С. Аршинова, Е. Г. Климова, М. В. Савельева,  
Т. М. Андронова, Н. Л. Попкова.

## Оглавление

Введение . . . . .	3
Свойства Ликопида . . . . .	5
Клиническая эффективность Ликопида . . . . .	6
Методы обследования больных перед назначением Ликопида . . . . .	8
Показания для назначения Ликопида. . . . .	10
Противопоказания к назначению Ликопида. . . . .	12
Методика применения Ликопида. . . . .	12
Оценка эффективности комплексного применения химиотерапии и Ликопида. . . . .	14
Заключение . . . . .	14

## Введение

Долгие годы, несмотря на накопленный опыт в диагностике и лечении больных, туберкулез остается часто встречающимся заболеванием и причиной смерти многих больных. После значительного снижения заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации в 1950–1960 гг. был длительный период медленного снижения показателя заболеваемости с последующей его стабилизацией. Это связано с синтезом и производством эффективных химиопрепараторов: стрептомицина, изониазида, рифампицина. В 90-ые годы наблюдается всплеск заболеваемости туберкулезом [22]. В настоящее время, по данным ВОЗ, треть населения планеты инфицирована туберкулезом. Из общей смертности от инфекционных болезней 75% составляет смертность от туберкулеза. В апреле 1993 г. ВОЗ объявила туберкулез проблемой «всемирной опасности»

Туберкулез — хроническое инфекционное заболевание, протекающее с преимущественным внутриклеточным (в макрофагах) паразитированием микобактерий. Несмотря на самую современную химиотерапию, лечение туберкулеза, как правило, бывает длительным и не всегда эффективным. Одной из причин безуспешного лечения, по общепринятому мнению, является недостаточная эффективность защитных механизмов [1, 9]. Другая причина этой грозной ситуации — появление больных с наличием первичной лекарственной устойчивости. Данная ситуация требует внести коррективы в проведение противотуберкулезной терапии. Ориентация только на химиотерапию является ошибочной. У больных туберкулезом легких в процессе успешной химиотерапии наряду с уменьшением бактериальной популяции, отмечается нормализация нарушенных иммунологических показателей. Однако у части больных этого не происходит, что сопровождается замедленной регрессией туберкулезного процесса. Развитие процессов репарации, в частности, закрытие полостей распада, связано с состоянием макроорганизма, в том числе с состоянием системы иммунитета. Замедленная регрессия туберкулезного

процесса и исходно измененная иммунологическая реактивность организма в современных условиях являются основанием для применения иммуномодуляторов.

Прогрессирующее распространение туберкулеза и одновременное с этим снижение уровня эффективности лечения больных побудили отдельных авторов искать пути совершенствования терапии больных туберкулезом. На вооружении фтизиатров имеется опыт сочетанного применения кортикоидов и иммуностимуляторов, таких как тактивин, тималин, тимактин, а также использования иммуномодулятора кемантана. Препараты применялись только в комплексе с полноценным противотуберкулезным лечением [2, 4, 8].

Для коррекции иммунологических нарушений и усиления репаративных процессов при туберкулезе легких рекомендуется новый отечественный иммуномодулятор Ликопид, прошедший испытание в клинике. Препарат также необходимо использовать в комплексе с полноценным противотуберкулезным лечением.

Современный этап в развитии туберкулеза обращает на себя внимание развитием остро прогрессирующих форм с обширным поражением и разрушением легочной ткани [24]. Именно поэтому необходимо применение препаратов, препятствующих разрушению легочной ткани и влияющих на репаративные процессы в легких. Важное место в защитных и репаративных процессах принадлежит макрофагам и моноцитам, количество которых в легких возрастает с первых дней туберкулезного процесса. При благоприятном течении процесса с выраженным признаками рассасывания воспалительных изменений в легких преобладают макрофаги с активной фагоцитарной функцией [5].

Изучение иммунного статуса и неспецифической реактивности больных туберкулезом показало, что при активном прогрессирующем распространенном процессе с распадом легочной ткани и бактериовыделением имеют место депрессия Т-клеточного иммунитета, сдвиг соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов CD4/CD8 в пользу CD8, усиление продукции интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли (ФНО),

интерлейкина-6 (ИЛ-6), происходит подавление клеточного противотуберкулезного иммунитета и активация продукции противотуберкулезных антител. Наоборот, при благоприятном течении туберкулеза, отсутствии выделения бактерий, закрытии полостей распада, уменьшении инфильтративных явлений увеличивается индекс CD4/CD8, снижается продукция макрофагальных интерлейкинов, увеличивается продукция интерферона (ИНФ)- $\gamma$ , активируется специфический клеточный иммунитет, а продукция противотуберкулезных антител снижается [11, 16, 17]. У больных с остро прогрессирующими формами туберкулеза в развитии казеозного распада существенную роль может играть иммунодефицит, который характеризуется структурно-метаболическими нарушениями в иммунокомпетентных клетках и их апоптозом, ведущим к резкому снижению в крови количества Т-лимфоцитов и их регуляторных субпопуляций, снижению их функциональной и синтетической способности [23]. Одним из патогенетических механизмов прогрессирования данной формы туберкулеза являются также структурно-метаболические повреждения клеток моноцитарно-макрофагальной системы, что ведет к резкому снижению их функции, жизнеспособности и быстрому разрушению в зоне поражения с формированием обширных казеозно-деструктивных изменений в легких [14, 24].

Перспективным препаратом, оказывающим стимулирующее действие на функциональную активность макрофагов, является Ликопид.

## Свойства Ликопида

Ликопид — синтетический аналог компонента клеточной стенки всех бактерий, обладающий выраженным иммуномодулирующими свойствами. Главной точкой приложения его действия является моноцитарно-макрофагальная система. Ликопид, являясь препаратом патогенетической терапии, стимулирует противоинфекционную защиту макроорганизма через активацию фагоцитарной системы, что, в свою очередь, воздействует на Т-

и В-системы иммунитета, вызывая их активацию [3, 6, 15, 18, 19, 27]. Активация клеток фагоцитарной системы приводит к стимуляции синтеза цитокинов, которые повышают цитотоксическую активность макрофагов, естественных киллеров и Т-лимфоцитов.

Ликопид оказывает воздействие на все популяции клеток, обеспечивая повышение антиинфекционной и общей резистентности организма.

Являясь аналогом структурного компонента клеточных стенок всех известных бактерий, Ликопид представляет собой природный регулятор иммунитета нового поколения, обладает иммуннокорректирующим, а также противоинфекционным и противовоспалительным действием.

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

### Клиническая эффективность Ликопида

В методических рекомендациях обобщены результаты наблюдения и лечения более 200 больных различными формами туберкулеза легких в ряде случаев осложненного туберкулезным плевритом. У части больных был изолированный плеврит без поражения легких. Преобладали больные тяжелыми распространенными остро прогрессирующими формами туберкулеза или хроническими формами туберкулеза с неэффективным лечением (фиброзно-кавернозный туберкулез, эмпиема плевры). У подавляющего большинства больных (у 60% опытной группы и у 30% контрольной группы) определялся распад легочной ткани в виде одиночной или множественных каверн. В мокроте выявлялись туберкулезные микобактерии (у 85% больных опытной и контрольной групп). Основной сочетанной патологией были неспецифические болезни органов дыхания: острая пневмония, хронический гнойный или обструктивный бронхит, бронхоэктатическая болезнь (у 42% больных опытной группы и у 40% больных контрольной группы), бронхиальная астма (у 50% больных опытной и у 44% больных контрольной групп).

Ликопид также использовался в раннем послеоперационном периоде для профилактики гнойных осложнений после операций на легких по поводу туберкулеза (6 человек — удаление туберкуломы, 8 человек — резекция легкого по поводу сохранявшейся каверны).

Исследование было проведено двойным слепым методом. Были проведены исследования с 2-мя группами больных: в опытной, наряду с противотуберкулезным лечением больные получали Ликопид, в контрольной — Ликопид не давался.

Включение иммуномодулятора Ликопида в комплексную терапию больных туберкулезом легких оказывало выраженный клинический эффект, проявляющийся в прекращении бактериовыделения у 80% больных, резком уменьшении количества гнойной мокроты на 5—7 день, исчезновении симптомов интоксикации через 2—3 недели, ускорении процессов рассасывания инфильтративных изменений (у 74% больных через 3 мес) и закрытия полостей распада (у 40% больных через 3 мес).

Ликопид также оказывал выраженный иммуномодулирующий эффект, проявляющийся в увеличении общего числа Т-лимфоцитов и возрастании функциональной активности лимфоцитов периферической крови (реакция на ФГА), поглотительной и бактерицидной функции фагоцитов, в увеличении продукции ИЛ-2 и снижении продукции ИЛ-1 (Ликопид, в дозах используемых при лечении туберкулеза легких, способен снижать повышенное содержание ИЛ-1 и ФНО, что приводит к снижению интенсивности воспалительного процесса), нормализации содержания в сыворотке С3с компонента комплемента и белкового спектра крови ( $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_2$ -макроглобулин, кислый гликопротеин, гаптоглобин, церулоплазмин и др.).

По характеру воздействия на иммунную систему Ликопид является истинным модулятором: он повышает пониженные и снижает повышенные показатели функциональной активности фагоцитов, не оказывая влияния на неизмененные показатели.

Таблица 1.

Клиническая эффективность Ликопида у больных туберкулезом легких.

Динамика признаков болезни		Группы больных	
		Контроль, n = 164	Опыт, n = 196
1	Прекращение бактериовыделения	Через 3 мес. у 66,5% б-ных.	Через 3 мес. у 80% б-ных.
2	Закрытие полостей распада	Через 3 мес. у 13,5% б-ных.	Через 3 мес. у 40% б-ных.
3	Значительное рассасывание инфильтрации легочной ткани	До 3 <sup>х</sup> мес. у 40% б-ных.	До 3 <sup>х</sup> мес. у 74% б-ных.
4	Нормализация картины крови	Через 2 месяца.	Через месяц.
5	Исчезновение интоксикации	Через 1,5–2 месяца.	Через 2–3 недели.
6	Значительное уменьшение гнойной мокроты	на 17–20 дней позже, чем во II группе	5–7 день приема Ликопида

### Методы обследования больных перед назначением Ликопида

Перед назначением Ликопида для определения показаний к его применению и последующей оценки комплексной иммунохимиотерапии всегда необходимо проводить общепринятое обследование для больных туберкулезом легких: обзорная рентгенография и томография легких, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (определение реагентов острой фазы воспаления), микробиологическое исследование мокроты методами бактериоскопии и посева, исследование показателей иммунного статуса больного.

Таблица 2.  
Клиническая эффективность Ликопида в комплексном лечении  
туберкулезного плеврита.

Клинические показатели	Опытная группа, %, <i>n</i> = 42	Контрольная группа, %, <i>n</i> = 40
Прекращение экссудации в плевральные оболочки	85,0	63,6
Полное рассасывание без остаточных изменений в плевральной полости	40,0	22,7
Прекращение бактериовыделения	87,5	66,7

Учитывая, что при туберкулезе легких основные нарушения происходят в моноцитарно-макрофагальной системе и системе Т-лимфоцитов, рекомендуется оценивать функциональную активность фагоцитов по данным люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) или НСТ-теста [20]. Оценку поглощения и внутриклеточной бактерицидности фагоцитов периферической крови (для стафилококка) проводится методом Saresella M. и др. [27], адаптированным Мазуровым Д. В. [13], на проточном цитометре FACSCalibur. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, HLA-DR, соотношение CD4 и CD8) рекомендуется оценивать методом прямой или непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител (количественная оценка) и по данным реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) периферической крови с ФГА (функциональная оценка) [20]. Снижение количества Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), функциональной активности (а тем более обоих тестов вместе) свидетельствует о нарушениях в системе иммунитета. С целью выявления дополнительной группы больных с нарушениями в системе иммунитета рекомендуется исследовать

содержание регуляторных субпопуляций в крови больных — Т-хелперов ( $CD4^+$ ) и Т-цитотоксических лимфоцитов ( $CD8^+$ ) [10].

Учитывая необходимость совокупной характеристики состояния регуляторных субпопуляций, в качестве критерия выбран индекс их соотношения —  $CD4/CD8$ . По данным лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии МЗ РФ у здоровых людей показатели отношения  $CD4/CD8$  колеблются от 1,0 до 2,5.

Определение уровней IgG, IgM, IgA, В-клеток ( $CD19^+$ ) дает дополнительную информацию о состоянии гуморального иммунитета больных туберкулезом легких, однако при решении вопроса о назначении Ликопида результаты этих реакций носят ориентировочный характер.

Определение реагентов острой фазы и С3с (ключевого компонента системы комплемента) до и после лечения иммуномодулятором позволяет более точно оценить динамику туберкулезного процесса на фоне проводимого лечения [7, 16].

### Показания для назначения Ликопида

Характерными чертами туберкулезной инфекции является недостаточность собственных бактерицидных систем макрофагов для элиминации микобактерий [21]. Макрофаги должны быть активированы, так как только активированные моноциты/макрофаги способны сдерживать рост микобактерий туберкулеза [26, 30]. Ликопид усиливает экспрессию HLA-DR антигенов (маркер активации) на этих клетках и поглощению ими микроорганизмов, повышает ферментативную активность макрофагов, образование активных форм кислорода и, следовательно, их микробицидную активность [3, 6, 15, 18, 19, 27].

Этот препарат ведет себя как истинный модулятор: при повышенных или при пониженных показателях ЛЗХЛ и внутриклеточной бактерицидности фагоцитов, в случаях его введения, наблюдается соответственно их снижение или повышение. Снижение повышенных показателей активности фагоцитов также можно рассматривать как положительный эффект Ликопида,

поскольку известно, что активные формы кислорода, образующиеся в фагоцитах, могут играть не только защитную роль как микробицидные факторы, но и отрицательную как цитотоксические агенты, повреждающие эпителиальные клетки дыхательных путей [29]. Макрофагам также принадлежит важное место в reparативных процессах [5].

Следует также отметить, что уровень антигенов микобактерий и противотуберкулезных антител, как в сыворотке, так и в плевральной полости, у больных туберкулезом легких в сочетании с плевритом в процессе комплексного лечения с применением Ликопида значительно снижается, что указывает на эффективность лечения [12, 16, 17].

### Клинические показания

1. Ликопид является средством патогенетической терапии, поэтому он рекомендуется как впервые выявленным, так и больным с длительно текущим заболеванием на любом этапе химиотерапии.
2. Ликопид следует назначать после подбора и в комплексе с химиотерапевтическими противотуберкулезными препаратами.
3. Применение препарата особенно показано больным с распространенным инфильтративным туберкулезом, при тяжелом процессе по типу казеозной пневмонии и больным с прогрессирующими формами хронического туберкулеза органов дыхания.
4. При других формах туберкулеза, сопровождающихся выраженной интоксикацией, распространенностью процесса в легочной ткани, наличием деструктивных изменений, массивным бактериовыделением.
5. При замедленной клинико-рентгенологической регрессии туберкулезных изменений в легких (медленное рассасывание инфильтрации, длительное сохранение бактериовыделения и полостей распада).
6. Использование Ликопида показано при сочетании туберкулеза с воспалительными неспецифическими заболеваниями органов

дыхания — пневмонии, гнойном бронхите, бронхоэкститической болезни.

7. Ликопид рекомендуется для лечения и профилактики гноино-септических осложнений в хирургии у больных туберкулезом. Особенно препарат показан в комплексной предоперационной подготовке больных при выявлении у них нарушений в системе иммунитета [25].

#### **Иммунологические показания**

1. Снижение поглотительной и бактерицидной функции фагоцитов.
2. Снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов и их субпопуляций.
3. Дисбаланс хеллеров и цитотоксических лимфоцитов при нормальном содержании Т-клеток.

#### **Противопоказания к назначению Ликопида**

Противопоказаниями для назначения Ликопида являются индивидуальная непереносимость препарата, а также беременность, поскольку отсутствуют данные о влиянии Ликопида на организм беременной женщины и плода (в эксперименте на животных Ликопид не обладает тератогенным действием).

#### **Методика применения Ликопида**

1. При ограниченных, впервые выявленных формах туберкулеза органов дыхания (очаговый туберкулез, ограниченный инфильтративный, туберкулезный плеврит, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов), протекающих со скучным бактериовыделением без распада или с небольшой полостью распада в легочной ткани и замедленной регрессией поражений, Ликопид назначается 1—2 курса по 1 таблетке (10 мг) натощак в течение 10 дней подряд. Перерывы между курсами по 2 недели. Лечение Ликопидом проводится на фоне подобранной противотуберкулезной этиотропной терапии. Другие патогенетические средства во время лечения Ликопидом не используются.

- 
2. При обширных распространенных впервые выявленных и ранее леченных формах туберкулеза органов дыхания (полисегментарный инфильтративный туберкулез, казеозная пневмония, диссеминированный туберкулез легких, туберкулез внутригрудных лимфоузлов, осложненный туберкулезом бронха, все формы туберкулеза осложненные туберкулезным плевритом) с распадом или без распада легочной ткани, со скучным или обильным бактериовыделением Ликопид назначается по 1таблетке (10 мг) утром натощак 10 дней подряд 2 курсами. Перерывы между курсами 2 недели.
  3. При хронических формах туберкулеза фиброзно-кавернозный туберкулез, эмпиема плевры в фазе обострения проводится лечение 3-мя курсами по 10 мг утром натощак 10 дней подряд с 2-х недельными перерывами.  
В фазе затихающей вспышки через 1 месяц после приема Ликопида можно повторно провести еще 1—2 курса лечение Ликопидом.
  4. При сочетании любой формы туберкулеза с острой неспецифической пневмонией, хроническим гнойным бронхитом, бронхоэктатической болезнью проводится 1—3 курса (в зависимости от тяжести сочетанного процесса и скорости положительной динамики каждого из заболеваний). Ликопид назначают во время каждого курса по 2 таблетки (2 x 10 мг) под язык 2—3 раза в день 10 дней подряд.  
Лечение проводится на фоне этиотропной терапии туберкулеза и неспецифического воспалительного заболевания органов дыхания.
  5. Для профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных процессов Ликопид назначают в послеоперационном периоде по 1 таблетке (1мг) под язык 1 раз в сутки в течение 10 дней.

## Оценка эффективности комплексного применения химиотерапии и Ликопида.

Через 1 месяц от начала курса Ликопида необходимо повторить клинико-иммунологическое обследование больного с использованием методов, примененных перед курсом препарата, а через 3 месяца провести рентгенологическое обследование.

## Заключение

Иммуномодулятор Ликопид для повышения эффективности лечения целесообразно включать в комплексную терапию больных с впервые выявленным и хроническим течением туберкулеза легких. Применение препарата особенно показано больным с остропрогрессирующими и обширными деструктивными формами туберкулеза, а также для профилактики и лечения гнойно-септических осложнений, связанных с хирургическим лечением туберкулеза. Ликопид показан также при сочетании туберкулеза с неспецифическими заболеваниями органов дыхания, особенно при гнойном бронхите и бронхоэктатической болезни.

## Литература

- [1] Авербах М. М., Литвинов В. И. Иммунология и иммуногенетика туберкулеза: состояние и перспективы развития исследований. // Пробл. туб. — 1989. — №2. — С. 65—69.
- [2] Авербах М. М., Чуканов В. И., Хоменко И. С., Гергерт В. Я. Сочетанное применение кортикоステроидов и иммуностимуляторов в комплексном лечении больных туберкулезом легких: Метод. рекомендации. // Пробл. туб. — 1992. — №9 — 10. — С.33—34.
- [3] Андronова Т. М., Пинегин Б. В. Ликопид — новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор. // Медицинская картотека. — 1999. — №4 (24). — С. 22—27.
- [4] Гергерт В. Я., Хоменко И. С., Абрамова З. П. Комплексная терапия больных деструктивным туберкулезом легких

- химиопрепаратами в сочетании с Т-активином. // Пробл. туб. — 1986. — №2. — С.28—31.
- [5] Ерохин В.В. Клеточная и субклеточная морфология репаративных процессов при туберкулезе легких.// Пробл. туб. — 1996. — №6. — С.10—14.
- [6] Иванов В.Т., Андронова Т.М., Несмейнов В.А., Пинегин Б.В., Ledger P., Bomford R., Хайтов Р.М. Механизм действия и клиническая эффективность иммуномодулятора глюкозаминилмурамил дипептида (Ликопида). // Клин. мед. — 1997. — №3. — С. 11—15.
- [7] Каминская Г.О., Фирсова В.А., Овсянкина Е.С., Григорьева З.П., Григорьева Е.В. Взаимосвязь течения туберкулеза у подростков с показателями острофазных белков крови и генетическими вариантами гемоглобина. // Пробл. туб. — 1997. — №6. — С. 36—40.
- [8] Коссий Н.В., Хоменко И.С., Гергерт В.Я. Лечение иммунодефицитных состояний, вызванных перенесенной вирусной инфекцией, отечественным иммуномодулятором кемантаном у больных туберкулезом легких. // Пробл. туб. — 1991. — №6. — С. 23—26.
- [9] Лечение туберкулеза. // Руководящие принципы для национальных программ. — Всемирная организация здравоохранения. — Женева, 1994.
- [10] Литвинов В.И., Гергерт В.Я., Мороз А.М., Апт А.С., Еремеев В.В., Космиади Г.А., Куликовская Н.В., Лядова И.В., Никоненко Б.В. Иммунология туберкулеза: современное состояние проблемы. // Вестник Рос. Акад. Мед. Наук. — №7, 1999, С. 8—11.
- [11] Литвинов В.И., Мороз А.М., Гергерт В.Я. Достижения и перспективы исследований в области иммунологии и иммуногенетики туберкулеза.// Пробл. туб. — 1996. — №6. — С. 14—18.
- [12] Литвинов В.И., Свищунова А.С., Мороз А.М., Эргешов А., Ловачева О.В., Савельева М.В., Куликовская Н.В., Космиади Г.А. Применение ликопида в комплексном лечении туберкулеза

- легких и плевры. // Труды научно-практической конференции фтизиатров Москвы, посвященной 75-летию со дня рождения М. М. Авербаха., М., 1999.
- [13] Мазуров Д. В., Пинегин Б. В. Применение проточной цитометрии для оценки поглотительной и бактерицидной функции гранулоцитов и моноцитов периферической крови. // Новости науки и техники, серия Медицина. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 1999, — №9, — С. 154—156.
- [14] Мишин В. Ю., Хоменко А. Г., Ковальчук Л. В., Павлюк А. С., Воронина Г. А., Пузанов В. А. Роль и значение структурно-метаболических и функциональных нарушений клеток мононуклеарной фагоцитарной системы в патогенезе казеозной пневмонии. // Пробл. туб. — 1997. — №6. — С. 32—36.
- [15] Пинегин Б. В., Андронова Т. М. Некоторые теоретические и практические вопросы клинического применения иммуномодулятора Ликопида. // Иммунология. — 1998. — №4. — С. 60—63.
- [16] Савельева М. В., Мороз А. М., Куликовская Н. В., Космиади Г. А., Литвинов В. И. Антигенемия, иммунология, и неспецифическая реактивность у больных Туберкулезным плевритом, получавших комплексное лечение с использованием Ликопида. // Труды научно-практической конференции фтизиатров Москвы, посвященной 75-летию со дня рождения М. М. Авербаха., М., 1999.
- [17] Савельева М. В., Эргешов А., Куликовская Н. В., Диценко Г. В., Ловачева О. В., Гергерт В. Я., Литвинов В. И. Антигены микобактерий и противотуберкулезные антитела в крови и плевральном экссудате у больных туберкулезным плевритом. // Пробл. туб., №5, 1999.
- [18] Хайтов Р. М., Пинегин Б. В., Андронова Т. М. Отечественные иммунотропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения. "Лечебный врач". 1998, 4, С. 46—51.
- [19] Хайтов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. // Клин. мед. — 1996. — №8. — С. 7—12.
- [20] Хайтов Р. М., Пинегин Б. В., Истамов Х. И. Экологическая

- иммунология. — М., ВНИРО. — 1995.
- [21] Хоменко А. Г. (ред.). Туберкулез. Руководство по внутренним болезням. // М., Медицина, 1996.
- [22] Хоменко А. Г. Туберкулез вчера, сегодня и завтра.// Пробл. туб. — 1997. — №6. — С. 9—11.
- [23] Хоменко А. Г., Ковальчук Л. В., Мишин В. Ю., Павлюк А. С., Веселова А. В. Повышенный апоптоз иммунокомpetентных клеток как один из возможных механизмов в развитии иммунодефицита у больных остропрогрессирующими туберкулезом. // Пробл. туб. — 1996. — №6. — С. 6—10.
- [24] Хоменко А. Г., Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Корнеев А. А., Воронина Г. А., Васильева И. А. Диагностика и тактика лечения остропрогрессирующих форм туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях. // Пробл. туб. — 1999. — №1. — С. 22—27.
- [25] Щельцына Т. Л., Бутаков А. А., Антипов И. А. и др. Применение глюкоминилмурамилдипептида для профилактики и лечения послеоперационных инфекционных осложнений, а также гнойно-септических процессов у хирургических больных. // Иммунология, 1993, — №2, — С. 47—53.
- [26] Kaufman SHE, Flesch IE. The role of T cell-macrophage interactions in tuberculosis. // Springer Semin Immunopathol. — 1988. — №10 — P. 337—358.
- [27] Khaitov R. M., Pinegin B. V., Kulalcov A. A.-in: Immunotherapy of Infections. Ed. N. Marsel Dekker, Inc., N.-Y, Basel, Hong Kong, 1994, 213—223.
- [28] Saresella M., Roda K., Speciale D. A flow cytometric method for the analysis of phagocytosis and killing by polymorphonuclear leukocytes. // Ann N Y Acad Sci. 1997 Dec 15; 832: P. 53—61.
- [29] Sibille Y., Reynolds H. Y. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defence and injury // Amer. Rev. resp. Dis. — 1990. — Vol. 141. — P. 471—501.
- [30] Smith S., Jacobs R., Wilson C. Immunobiology of childhood tuberculosis: A window on the ontogeny of cellular immunity. J. of pediatrics // Volume 131, Number 1, Part 1, 16—27, July 1997.

ЗАО «ПЕПТЕК»

Россия, 117997, г. Москва,

ул. Миклухо-Маклая, 16\10 ИБХ РАН

Тел./факс: (095) 330-74-56, 429-80-10, 429-77-40,

[www.peptek.ru](http://www.peptek.ru), [www.licopid.ru](http://www.licopid.ru).

Производство и продажа иммуномодулятора «Ликопид» в таблетках 1 мг и 10 мг, ветеринарного препарата «Гликопин» в таблетках 1 мг.

«Ликопид» — лекарственное средство, действие которого направлено на усиление иммунитета и идеально подходит для профилактики ОРВИ, для лечения хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей, гнойно-септических послеоперационных осложнений, в том числе вялотекущих рецидивирующих воспалительных процессов и плохо заживающих ран, фурункулеза, трофических язв, герпеса, цитомегаловирусной инфекции, вагиноза, туберкулеза, поражений шейки матки вирусом папиломы человека, псориаза.

«Гликопин» — высокоэффективный и безопасный иммуномодулирующий препарат для животных.