

Ликопид®

В АЛЛЕРГОЛОГИИ

сборник научных статей

Москва
2019

Ликопид в аллергологии: сборник научных статей / Под редакцией проф., д.б.н. Н. В. Колесниковой, к.х.н. Т. М. Андроновой — М., 2019.—132 с.

Сборник научных статей содержит современные представления о молекулярных механизмах действия ГМДП (глюкозаминилмурамилдипептида). Представленные данные базируются на фундаментальных исследованиях, проведенных в России и за рубежом. Одно из важнейших достижений последнего десятилетия — выявление и описание молекулярной мишени в иммунной системе для ГМДП, являющегося по современным представлениям активатором врожденного и приобретенного иммунитета.

Сегодня Ликопид® (ГМДП) занимает достойное место в клинической практике врачей-аллергологов и врачей других специальностей. Естественные механизмы иммунокоррекции, высокая терапевтическая эффективность, хорошая переносимость препарата и удобная для пациентов таблетированная форма позволяют широко применять его в комплексной терапии в амбулаторной практике. Высокая степень чистоты препарата и отсутствие в нем бактериальных примесей гарантирует низкую частоту побочных реакций, в том числе и аллергических проявлений.

Право на данное издание принадлежит АО «Пептек»

© АО «Пептек», 2019

© АО «Пептек», 2019, оформление

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
<i>Под редакцией Р. М. Хаитова</i>	
Иммунотропная терапия при бронхиальной астме	13
<i>Н. В. Колесникова, И. Г. Козлов, С. В. Гурьянова, Е. А. Коков, Т. М. Андропова</i>	
Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении atopических заболеваний	19
<i>О. В. Скороходкина, А. В. Лунцов</i>	
Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии пациентов с atopической бронхиальной астмой и клиническими проявлениями синдрома вторичной иммунной недостаточности	29
<i>В. А. Ревякина, И. Г. Козлов, Е. В. Воронина, Т. А. Филатова, А. Г. Сурков, Т. М. Андропова</i>	
Возможности глюкозаминилмурамилдипептида в лечении atopических заболеваний у детей.....	41
<i>Р. С. Ягубян, Л. П. Сизякина</i>	
Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии у больных сезонным аллергическим ринитом, осложненным синдромом вторичной иммунной недостаточности	63
<i>В. В. Деркач</i>	
Эффективность комбинированной терапии atopического дерматита у детей	69
<i>А. Б. Жубантурлиева, А. С. Муртазина, А. Н. Григорьева, А. Ералыкызы, Б. Жумадилова</i>	
Возможности иммунокоррекции при сочетании atopических заболеваний и частых респираторных инфекций у детей	79
<i>Н. И. Баранова, Б. А. Молотилов, Е. М. Костина</i>	
Иммунотерапия у больных с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.....	87

Л. П. Сизякина, Е. О. Урбан

Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей
с бронхиальной астмой, с сопутствующим синдромом
вторичной иммунной недостаточности 99

Н. Д. Титова, В. И. Новикова

Оценка иммунокорректирующего эффекта
глюкозаминилмурамилдипептида при бронхиальной астме у детей 105

Д. Ш. Мачарадзе, Т. А. Золотарева, Ю. А. Босенко

Лечение инфекционных осложнений
атопического дерматита у детей 115

Н. Д. Новикова, В. И. Новикова, Д. К. Новиков

Применение препарата Ликопид в комплексном
лечении бронхиальной астмы у детей 129

ВВЕДЕНИЕ

Более 20 лет применяется в клинической практике препарат Ликопид® – высокоэффективный иммуномодулятор, созданный совместными усилиями ученых и клиницистов России Великобритании. За это время препарат прошел успешные клинические испытания более чем на 1500 больных с различными нозологиями. Научные и клинические исследования, изначально инициированные производителем Ликопида – компанией «Пептек», сегодня во многом проходят по инициативе самих исследователей и врачей. Это свидетельствует о неослабевающем интересе к препарату вследствие его высокой клинической эффективности, безопасности и подробно исследованного российскими и зарубежными учеными механизма действия, который заключается в активации NOD2 рецептора. По результатам проведенных в различных научных и клинических учреждениях исследований опубликовано более 1000 статей и тезисов, защищено или апробировано около 600 диссертаций в десяти областях медицины.

В данный сборник включены избранные статьи, посвященные механизмам действия и клиническому применению препарата Ликопид в аллергологии.

Способность Ликопида взаимодействовать с цитоплазматическими рецепторами семейства NOD2 в клетках человека запускает активацию врожденного иммунитета, который является первой линией защиты от инфекций. ГМДП запускает весь каскад врожденного иммунитета, в норме поддерживающий иммунный гомеостаз.

Связывание ГМДП с рецепторами NOD2 приводит к активации транскрипционного фактора NF- κ B-фактора, запускающего синтез цитокинов, которые стимулируют функции иммунокомпетентных клеток, пролиферацию Т- и В- лимфоцитов, восстанавливая их баланс.

Инфекция и аллергия: возможности иммунокорректирующей терапии при аллергических заболеваниях

Сегодня в мире отмечен не только существенный рост вирусных инфекций, характеризующихся более тяжелым клиническим течением, резистентностью и торпидностью к проводимой терапии,

но и значительная распространенность аллергических заболеваний, что обуславливает частое сочетание в клинической практике инфекции и аллергии у одного пациента.

Однако это не просто сложение двух патологий, а более сложный процесс, обусловленный взаимными влияниями антигенов микроорганизмов и аллергенов на фоне формирующейся иммунной недостаточности:

- инфекционные агенты могут выступать в качестве причинно-значимого аллергена;
- инфекционный процесс может индуцировать аллергическое воспаление у предрасположенного к этому человека;
- инфекция выступает в качестве триггера обострения аллергического заболевания и вызывает ее прогрессирование.
- аллергическое воспаление, особенно длительное, вялотекущее порождает склонность к инфицированию и персистенции инфекционного агента (например, полиноз, при отсутствии терапии или неадекватном лечении аллергического ринита/риносинусита, в итоге может привести к гнойному гаймориту);
- аллергия влияет на клиническую картину инфекционного заболевания и может видоизменять его течение¹.

В связи с этим разработка и изучение препаратов, способных воздействовать как на этиопатогенез аллергических заболеваний, так и на устойчивость к инфекционным их осложнениям является одной из важнейших задач современной медицины. Одним из перспективных подходов в поиске и разработке эффективных и безопасных программ лечения атопических аллергических заболеваний является введение в базисную терапию детей иммуномодуляторов направленного действия. В этой связи интерес представляет глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – лекарственная форма препарата Липоцид®, минимальный повторяющийся биологически активный фрагмент пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий, избирательный агонист NOD2-рецепторов, экспрессированных клетками врожденного иммунитета, стимуляция которых повышает их функциональную активность и опосредованно усиливает адаптивный иммунитет.

¹ Царев С. В. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние // РМЖ. 2016. № 12. С. 800–803.

В настоящее время возможности применения лекарственных форм ГМДП довольно хорошо изучены в отечественной медицинской практике, показана эффективность ГМДП при инфекционных процессах, особенно характеризующихся хроническим, рецидивирующим течением – при фурункулезе, заболеваниях ЛОР-органов (хронический синусит, тонзиллит), нижних дыхательных путей (хронический бронхит), рецидивирующих ОРЗ, герпетической инфекции. Кроме того, в ряде экспериментальных работ отечественных авторов продемонстрировано также влияние терапии ГМДП и на показатели адаптивного иммунитета при atopическом дерматите и atopической бронхиальной астме², а именно на баланс Th1\Th2-клеток с последующим снижением синтеза патогенетически значимого IgE, что открывает широкие перспективы применения иммуномодулирующей терапии ГМДП по новым показаниям³.

Таким образом, дальнейшее накопление экспериментальных и клинических данных о свойствах агонистов NOD2-рецепторов, их клинических эффектах позволит расширить границы применения препарата ГМДП в широкой медицинской практике.

**Инициативные клинические испытания
препарата Ликолипид®
при бронхиальной астме и atopическом дерматите:**

1. Резайкина С. Ю. Ликолипид (глюкозаминилмурамилдипептид) в комплексной терапии больных atopическим дерматитом на основе исследования опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов. Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. М., 1999.

- Выборка – 44 пациента
- Результат – уменьшение зуда, более быстрый регресс кожных высыпаний (снижение индекса SCORAD при применении 1 мг – на 37 баллов (с $47,9 \pm 3,7$ до $10,5 \pm 1,4$), при применении 10 мг – на

² Н. В. Колесникова, И. Г. Козлов, С. В. Гурьянова, Е. А. Коков, Т. М. Андропова, «Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении atopических заболеваний» // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 1. С. 15–20.

³ Скорородкина О. В., Луницов А. В. Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии пациентов с atopической бронхиальной астмой и клиническими проявлениями синдрома вторичной иммунной недостаточности // Российский аллергологический журнал, № 6–2017.

40 баллов (с $58,0 \pm 3,96$ до $17,2 \pm 2,2$), в группе контроля – на 30 баллов (с $55,4 \pm 3,9$ до $25,1 \pm 2,5$), отдаленные результаты: достоверное изменение частоты обострений в группе Ликопид 10 мг $\chi^2=4,8$; $p<0,05$.

2. *Костина Е. М.* Эффективность иммунотерапии бактериальными аллергенами в комплексе с Ликопидом у больных инфекционно-аллергическими заболеваниями: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. М., 2001.

- Выборка – 56 пациентов
- Результат – повышение эффективности АСИТ до 92,9% (на 15%). Снижение сенсибилизации к бактериальным аллергенам, снижение побочных эффектов АСИТ.

3. *Тарасова О. В.* Клинико-иммунологические эффекты Ликопида в комплексной терапии больных профессиональной бронхиальной астмой, сочетанной с инфекцией: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. М., 2001.

- Выборка – 40 пациентов
- Результат – снижение уровня сенсибилизации, продление ремиссии заболевания до 6 месяцев.

4. *Новикова Н. Д., Новикова В. И., Новиков Д. К.* Применение Ликопида в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003. № 4. С. 52–56.

- Выборка – 24 пациента
- Результат – снижение частоты эпизодов бронхообструкций, вызванных инфекцией. Улучшение иммунологических показателей: снижение общего IgE.

5. *Урбан Е. О.* Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой, с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2004.

- Выборка – 30 пациентов
- Результат – снижение тяжести бронхообструктивного синдрома. Лучший контроль БА:
 - снижение дневных и ночных симптомов БА,
 - улучшение функционального состояния бронхов (повышение ПОВ на 22,5–31,2%, повышение ЖЕЛ в 1,3 раза),
 - Изменение базисной терапии (отмена ИГКС у 20% детей)

Улучшение иммунологических показателей (с сохранением в этих пределах в течение последующих 5 мес. наблюдений):

- снижение общего IgE и IL-4
- снижение Th2 лимфоциты

Снижение частоты ОРВИ

6. Коков Е. А. Клинико-иммунологическая эффективность Ликолипа при IgE-ассоциированном атопическом дерматите у детей // Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. Краснодар, 2007.

- Выборка – 31 пациент
- Результат – у 85% детей кожный зуд и нарушение сна к концу первого месяца терапии отсутствовали

7. Деркач В. В. Иммунотропная терапия при атопическом дерматите у детей: сравнительный анализ клинико-иммунологической эффективности // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2007, № 2. С. 27–30

- Выборка – 30 пациентов
- Результат – снижение индекса SCORAD на 25 баллов (с $40,1 \pm 5,6$ до $14,4 \pm 1,2$) Контроль снижение индекса SCORAD – на 18 баллов (с $44,7 \pm 2,9$ до $26,2 \pm 2,2$). Динамика иммунологических показателей: снижение IL-4, IL-13 в крови и слюне, повышение INF- γ в крови и в слюне (с сохранением в этих пределах в течение 3 мес. с последующим возвратом к исходным значениям к 6 мес. от начала терапии).

8. Кострыкина Л. Н. Роль инфекционного фактора при атопическом дерматите у детей // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 2007

- Выборка – 15 пациентов
- Результат – снижение индекса SCORAD на 25 баллов (с 35,2 до 9,5).

9. Церковная Ю. Е. Современные возможности повышения эффективности лечения детей с заболеваниями органов дыхания на санаторном этапе оздоровления // Автореф. дисс. \ ... канд. мед. наук. М., 2008.

- Выборка – 243 пациента
- Результат – снижение дневных и ночных симптомов заболевания (с дальнейшим снижением в течение 1 года), снижение потребности в агонистах короткого действия.

Снижение частоты ОРВИ.

10. *Деркач В.В.* Способ лечения атопического дерматита у детей // Сборник трудов V Международного Конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии», Казань, 20–23 мая 2009. С. 116.

- Выборка – 30 пациентов
- Результат – Увеличение ремиссии заболевания. Динамика иммунологических показателей: снижение IL-4, IL-13 в крови и слюне, повышение INF- γ в крови и в слюне (с сохранением в этих пределах в течение 6 мес. от начала терапии).

11. *Баранова Н.И.* Иммунные механизмы в патогенезе аллергических заболеваний дыхательных путей, обусловленных бактериальной сенсibilизацией, и их роль в оптимизации методов иммунотерапии // Автореф. дис. ... д. мед. наук. Пенза, 2009

- Выборка – 68 пациентов
- Результат – снижение сенсibilизации к бактериальным аллергенам, Повышение эффективности СИТ

12. *Ягубян Р.С.* Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии у больных сезонным аллергическим ринитом, осложненным синдромом вторичной иммунной недостаточности // Журнал фундаментальной медицины и биологии, № 2, 2012

- Выборка – 67 пациентов
- Результат – Выявлена более высокая клиническая эффективность АСИТ при превентивном введении Ликопида (2,7 балла – I курс; 3,5 балла – II курс; 4,45 – III курс) у лиц, страдающих частыми ОРВИ.

13. *Нишева Е.С., Платонова Н.Б., Валетова Л.Г. и др.* Исследование иммуномодулирующих свойств Ликопида при бронхиальной астме у детей // Материалы VIII научно-практической конференции с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2015.

- Выборка – 16 пациентов
- Результат – достоверное возрастание уровня IL-10 до 12,3 пг/мл ($p < 0,05$), в контрольной группе уровень IL-10 оставался на прежнем уровне 6,8 пг/мл.

Снижение частоты использования бронходилататоров на 37%, по сравнению с группой контроля.

14. Титова Н. Д. Оценка иммунокорректирующего эффекта глюкозаминилмурамилпептида при бронхиальной астме у детей // Иммунопатология, аллергология, инфектология, № 1:31–36, 2017.

- Выборка – 53 пациента

- Результат – уменьшение длительности обострений астмы, обусловленных инфекцией, повышение уровня секреторного IgA, снижение уровня общего IgE, уменьшение частоты дисиммуноглобулинемий, понижение уровень IgE-антител к грибковым аллергенам, модифицирование цитокинового профиля с Th2 (ИЛ-4, ИЛ-5) на Th1 (ИЛ-2, ИНФγ).

15. Жубантурлиева А. Б., Муртазина А. С., Григорьева А. Н. и др. Возможности иммунокоррекции при сочетании атопических заболеваний и частых респираторных инфекций у детей // Вестник КазНМУ № 1–2017

- Выборка – 30 пациентов

- Результат – снижение частоты заболеваемости рецидивирующими респираторными заболеваниями в 2 раза, Количество CD4⁺ клеток повысилось с $0,79 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ (в контрольной группе $2,2 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$) до $1,58 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$. Уровень общего IgE снизился до нормальных значений у 63% детей. Индекс стимуляции активности периферических фагоцитов составил 1,6 (до лечения – 1,2). Отмечено восстановление индуцированной продукции интерферона-альфа до значения контрольной группы у 86,6% детей.

16. Скорходкина О. В., Луцков А. В. Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии пациентов с атопической бронхиальной астмой и клиническими проявлениями синдрома вторичной иммунной недостаточности // Российский аллергологический журнал, № 6–2017

- Выборка – 44 пациента

- Результат – достижение лучших показателей контроля АБА к 1-му месяцу лечения, снижение частоты обострений АБА в ассоциации с респираторными инфекциями за весь период наблюдения, потребовавших изменения базисной терапии (8,3 и 45% (группа контроля, $p < 0,001$)). Повышение показателя фагоцитарной активности, при этом значимые изменения фиксировались и через 1 мес лечения, а через 3 мес только у 45,8% больных отмечалось снижение этих параметров ($p < 0,001$).

Итого:

16 постклинических испытаний препарата Ликопид® при бронхиальной астме и атопическом дерматите в комплексной терапии с вовлечением 15 клинических баз и 821 пациента (взрослые и дети).

ГМДП (Ликопид®) снижает частоту, степень выраженности и длительность обострений бронхообструкции при разных вариантах бронхиальной астмы.

Все положительные результаты испытаний доказывают, что под влиянием ГМДП происходит активация противоинфекционного иммунитета на фоне вторичного иммунодефицита, развивающегося при атопии (дисбаланс).

Результаты клинико-экспериментальных исследований ГМДП (Ликопид®) при аллергических заболеваниях позволяют предполагать более широкое успешное применение этого препарата в клинике.

ИММУНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ¹

Фармакотерапия бронхиальной астмы

Лекарственные средства для лечения БА делят на препараты, контролирующие течение заболевания (базисная терапия), и препараты неотложной помощи (для облегчения симптомов). Предпочтительным является ингаляционный путь введения лекарственных средств (перед системным), так как он обеспечивает оптимальный способ доставки лекарственных средств в бронхи, максимальный терапевтический эффект при низких дозах лекарственных средств, что снижает риск развития побочных эффектов. Препараты для базисной терапии принимают ежедневно, так как благодаря своему противовоспалительному действию они обеспечивают контроль над клиническими проявлениями БА.

Клинический опыт показывает, что основная причина обострения БА, требующей госпитализации большинства больных, состоит в инфекции дыхательных путей, в частности ОРВИ, острый бронхит, обострение хронического бронхита, острая пневмония, инфекции ЛОР-органов. Обострение БА, обусловленное воздействием аллергена (преимущественно бытовые, пыльцевые, эпидермальные аллергены по отдельности или в различных сочетаниях), установлено у 35% больных. Неполный контроль БА вследствие неадекватности базисной терапии прослеживается у 30% больных, из которых у половины потребность в базисной терапии возникла впервые, а остальные пациенты принимали препараты бессистемно. Нередко отсутствие контроля над симптомами БА, несмотря на высокие дозы противовоспалительных препаратов (ингаляционные глюкокортикоиды – ИГКС в дозе выше 1000 мкг по Беклазона дипропионату), наблюдается у больных с грибковым инфицированием дыхательных путей, паразитарной инвазией, хронической герпесвирусной инфекцией, заболеваниями нейроэндокринной, урогенитальной систем, а также органов пищеварения.

¹Иммунотерапия. Руководство для врачей. Под редакцией Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. Москва, 2017, ИГ «ГЭОТАР-Медиа» С. 263-269, 191-212, 300-305.

При контролируемой БА, не осложненной сопутствующей хронической или острой инфекцией, нет необходимости в проведении иммунорекции. Снижение резистентности к инфекционным агентам может быть связано с нарастанием вредоносного действия окружающей среды (радиация, промышленные выбросы, выхлопные газы и т.д.), неизбежным влиянием психоэмоциональных нагрузок, использованием иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоиды, иммунодепрессанты), запуском иммунного механизма «виновным аллергеном», вызывающим аллергическое воспаление, и наличием очагов хронической инфекции. Нестабильность течения БА при адекватной терапии, соответствующей тяжести заболевания, может наблюдаться на фоне частых ОРВИ (>4 раз в год), непрерывно рецидивирующих гнойных бронхитов, гнойных синуситов, повторных пневмоний. Эти состояния и тем более изменения популяционного состава лимфоцитов и спектра иммуноглобулинов свидетельствуют о снижении иммунной защиты и необходимости использования иммуномодуляторов

Иммуномодуляторы бактериального происхождения

Остановимся более подробно на ИМ бактериального происхождения. Бактериальные ИМ – это препараты, содержащие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (РАМР) и влияющие на систему врожденного иммунитета путем взаимодействия с рецепторами РАМР (PRR). Главная мишень в организме для иммуномодуляторов бактериального происхождения – клетки врожденной иммунной системы, а именно паттернраспознающие рецепторы в этих клетках. В результате активируются эффекторы врожденного иммунитета с последующим запуском адаптивного иммунитета. Во всем мире на сегодня ИМ бактериального происхождения пролечено уже около 150 млн. пациентов (Абатуров А. Е., Агафонова Е. А., Токарева Н. М. и др., 2015). Условно ИМ бактериального происхождения делят сейчас на 3 поколения. К I поколению относят такие препараты, как вакцина БЦЖ, Пирогенал, Продигиозан, кишечные палочки (Постеризан) и т.д., ко II – бактериальные лизаты, а к III – Ликолипид – минимальный биологически активный фрагмент (Немировская Т. И., Ковтун В. П., Абрамцева М. В. и др., 2014).

Наиболее полно изучено фармакологическое действие на иммунитет препарата Ликопид®. Ликопид® – полусинтетический гликопептид, лекарственная форма глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП), служащего основным структурным фрагментом клеточной стенки бактерий. Такие структуры присутствуют в составе пептидогликанов всех известных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Он состоит из естественного дисахарида глюкозаминилмурамила и присоединенного к нему синтетического дипептида L-аланил-D-изоглютамина. ГМДП – агонист внутриклеточного паттернраспознающего рецептора NOD2, широко представленного в клетках врожденного иммунитета, а также в клетках Панета – специализированных клетках кишечного эпителия, вырабатывающих антимикробные пептиды.

Под влиянием ГМДП усиливаются функциональные свойства фагоцитов: активируются фагоцитоз и внутриклеточное переваривание поглощенных бактерий, повышается продукция провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного иммунитета. Следствие этого – усиление продукции специфических антител, Т- и В-лимфоцитов, активация образования антиген-специфических Т-хелперов и Т-киллеров.

Главная мишень ГМДП в организме – клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Он усиливает практически все функции клеток этой системы, а именно:

- поглощение и переваривание микроорганизмов за счет активации лизосомальных ферментов и образования активных форм кислорода;
- цитолиз чужеродных клеток (опухолевых или инфицированных вирусом);
- экспрессию HLA-DR антигенов, вследствие чего усиливаются презентации антигенов клеткам иммунной системы;
- синтез цитокинов, в частности ИЛ-1, ФНО, колониестимулирующих факторов (КСФ).

Именно поэтому Ликопид® обладает антиинфекционным, противовоспалительным, репарационным, лейкопоэтическим, противоопухолевым (в эксперименте), детоксицирующим и гепатопротекторным действием

Ликопид® (Россия) – Препарат выпускают в таблетках по 1 и 10 мг. Показано применение данного препарата в комплексной терапии БА с очагами хронической инфекции дыхательных путей. Таблетки (10 мг) назначают внутрь или под язык (1 мг) за 30 мин до еды. При обострении хронической инфекции – 2 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, при ремиссии – 6–10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Применение иммуномодуляторов в лечении атопического дерматита

В литературе имеются сведения о применении иммуномодулирующих препаратов в лечении АтД. Клиническим обоснованием их применения у больных АтД является присоединение бактериальной, грибковой и вирусной инфекции, не поддающейся традиционной терапии. Назначение иммуномодулирующих препаратов должно быть строго обосновано и ограничено только теми фармакологическими препаратами, которые имеют разрешение на широкое медицинское применение и промышленное производство. Ниже приведены данные о применении препарата Ликопид® при АтД.

У больных АтД при лечении препаратом Ликопид® восстанавливалась сниженная функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов (изменение кислородного метаболизма нейтрофилов). В результате применения Ликопида в комплексной терапии больных со среднетяжелым течением АтД наблюдалась выраженная коррекция измененных лабораторных показателей и существенно снизилась частота обострений заболевания (Резайкина С. Ю., 1999). Ликопид® 1мг назначают детям в возрасте от года до 18 лет для приема внутрь в форме таблеток по 1 мг/сут ежедневно, в течение 10 дней, взрослым – по 10 мг/сут ежедневно, в течение 10 дней. Взрослым больным с АтД, осложненным пиодермией в стадии обострения, Ликопид® следует назначать в дозе 10 мг внутрь за 30 мин до еды одновременно с антибактериальной терапией, например антибиотиками из группы макролидов или фторхинолонов (в соответствующих возрасту дозах). Длительность курса лечения зависит от степени тяжести заболевания и составляет от 10 до 20 дней.

Проведенные исследования показывают, насколько непросто подобрать ИМ, который вызвал бы нужные в данный момент изменения в иммунной системе. На фоне острой инфекции, сопровождающейся высокой температурой тела вследствие адекватно активированной системы естественного иммунитета, дополнительное введение в организм ИМ может усугубить ситуацию. Напротив, при хронизации инфекции, вялом ее течении, частых рецидивах ИМ могут сыграть положительную роль, даже если заметных отклонений в иммунном статусе не выявлено. ИМ следует назначать в комплексе с противoinфекционными средствами. В этом случае достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма. При атопических заболеваниях принципиально важно сместить активность Т-хелперов в сторону Th1, тогда как при аутоиммунных расстройствах, напротив, положительного эффекта следует ожидать от подавления активности Th1 и, соответственно, стимуляции Th2. Применение ИМ при острых инфекционных процессах может быть оправдано у людей с иммунодефицитами. ИМ в этих случаях предупреждают развитие постинфекционных осложнений. При иммунореабилитационных мероприятиях ИМ можно применять в виде монотерапии и в комплексе с различными общеукрепляющими средствами у не полностью выздоровевших пациентов, перенесших острую инфекцию, у часто и длительно болеющих людей, у онкологических больных (Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., 2005).

Основной стратегический вопрос применения ИМ при инфекции заключается в том, чтобы вычленив звенья в иммунной системе, на которые можно нацеленно воздействовать таким образом, чтобы добиться желаемого результата. С помощью такого подхода удастся мобилизовать внутренние резервы самого организма, повысив его естественную резистентность, и отказаться от применения сильнодействующих и токсичных противовирусных препаратов и/или антибиотиков или хотя бы снизить их дозы. Очевидно, что сам по себе ни один из существующих ИМ не сможет стать пресловутой «магической пулей», но правильно подобранным сочетаниям ИМ, по-видимому, принадлежит будущее в иммунотерапии инфекционных заболеваний.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУРАМИЛДИПЕПТИДОВ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н.В. Колесникова¹, И.Г. Козлов², С.В. Гурьянова³,
Е.А. Коков¹, Т.М. Андропова⁴

¹ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия;

²ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Д. Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков
М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия;

⁴ЗАО «Пептек», Москва, Россия

Резюме. Отмечаемый сегодня в мире рост аллергических заболеваний свидетельствует о несовершенстве существующей концепции фармакотерапии, не учитывающей этиопатогенетические аспекты атопии. Между тем осмысление клеточно-молекулярного механизма развития аллергопатологии создает предпосылки для развития новых терапевтических направлений, позволяющих эффективно воздействовать на патогенез аллергического воспаления и тем самым приводить к излечению. Поскольку одно из главных положений современной концепции регуляции адаптивного иммунитета заключается в антагонизме между двумя популяциями Т-хелперов (Th1 и Th2), осуществляемом в основном за счет действия IFN γ , продуцируемого активированными Th1, и IL-4, секретируемого активированными Th2, в обзоре обсуждаются перспективы иммунотерапии аллергических заболеваний, основанной на поляризации иммунного ответа – активации Th1-ответа и подавлении Th2. Указанная поляризация может быть реализована агонистами рецепторов врожденного иммунитета – синтетическими и природными минимальными биологически активными фрагментами (МБАФ) патоген-ассоциированных молекулярных образов. В этом отношении весьма перспективен единственный зарегистрированный в России в качестве лекарственного препарата на основе синтетического МБАФ – глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) – иммуномодулятор Ликолипид. Это обусловлено тем, что ГМДП, как активное действующее начало Ликолида, является высокоспецифическим лигандом NOD2-рецептора врожденного иммунитета, способен вызывать активацию фактора транскрипции NF-kB и продукцию широкого спектра иммунорегуляторных цитокинов. Клинико-иммунологическая эффективность включения Ликолида в традиционную терапию атопических аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, атопического дерматита, атопического варианта течения острого обструктивного бронхита) представлена обзором результатов доклинических и клинических исследований.

ВВЕДЕНИЕ

Патогенетическую основу весьма распространенных сегодня аллергических болезней, определяющихся сенсибилизацией организма при воздействии генетических и средовых факторов [2, 11], составляют IgE-опосредуемые аллергические реакции, связанные с изменением соотношения Th2-/Th1-лимфоцитов за счет преобладания Th2-цитокинового профиля и снижения активности Th1-лимфоцитов. Существующая сегодня концепция фармакотерапии аллергических atopических заболеваний ставит своей задачей не лечение, а лишь контроль за их течением [15]. Речь идет о широком спектре стероидных противовоспалительных, иммуносупрессивных, антилейкотриеновых, мембраностабилизирующих, антигистаминных и бронходилатирующих препаратов, направленных на уменьшение частоты и тяжести обострений, удлинение продолжительности ремиссий и повышение качества жизни пациентов. Осмысление клеточно-молекулярного механизма развития аллергопатологии создало предпосылки для развития направлений терапии, позволяющей эффективно воздействовать на патогенез аллергического воспаления и тем самым приводить к излечению. В частности, изменение дозы, пути и кратности введения аллергена в организм больных аллергическими заболеваниями на стадии ремиссии (аллерген-специфическая иммунотерапия, АСИТ) позволило в целом ряде случаев добиться переключения гуморального иммунного ответа с IgE на IgG тип и излечения пациентов от atopии [13, 14]. Наибольшее внимание в последние годы привлекает использование препаратов, способных целенаправленно поляризовать иммунный ответ на аллергены в сторону Th1-клеток [16].

В этом отношении наиболее перспективными «поляризаторами» иммунного ответа в настоящее время являются агонисты рецепторов врожденного иммунитета: синтетические и природные минимальные биологически активные фрагменты (МБАФ) патоген-ассоциированных молекул (РАМР), и в частности единственный зарегистрированный в России в качестве лекарственного препарата синтетического МБАФ – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – иммуномодулятор Ликопид. ГМДП представляет собой минимальный биологически активный фрагмент пептидогликана клеточной стенки всех из-

вестных бактерий. Он оказывает выраженное модулирующее действие на клетки иммунной системы, являясь активатором врожденной и адаптивной систем иммунитета [12].

Клинико-иммунологическая эффективность ГМДП (Ликопида) при комплексной терапии атопических аллергических заболеваний

Поскольку активное действующее начало Ликопида – ГМДП, как высокоспецифический лиганд NOD2-рецептора врожденного иммунитета, он способен вызывать активацию фактора транскрипции NF- κ B и продукцию широкого спектра иммунорегуляторных цитокинов [17, 19]. Поэтому представляют интерес работы по изучению влияния иммуномодулятора на патогенетический механизм аллергического IgE-опосредованного воспаления. В настоящее время клиническими исследованиями продемонстрирована клинико-иммунологическая эффективность Ликопида при атопическом дерматите [4–6], бронхиальной астме [7], обструктивном бронхите атопического варианта течения [7]. Как правило, традиционная терапия включала гипоаллергенный быт, элиминацию причинно-значимых и облигатных аллергенов, использование противовоспалительной (местной и системной) терапии и, по необходимости, коррекцию дисфункций желудочно-кишечного тракта.

В частности, изучение клинической эффективности традиционной терапии с использованием Ликопида (основная клиническая группа) в лечении детей с обострением IgE-опосредованного атопического дерматита (АтД) средней степени тяжести, не имеющих на момент обследования признаков клинической манифестации сопутствующей бактериальной, вирусной и микотической инфекции, показало, что уже через 1 месяц от начала его применения наблюдалось сокращение площади поражения в 3,5 раза (при комплексной терапии – в 1,8 раза), а ко 2-му месяцу – в 3 раза (по сравнению с показателями через месяц лечения), при этом у 40% пациентов не выявлялись кожные проявления АтД [5]. Анализ интенсивности клинических проявлений АтД через месяц от начала терапии выявил более выраженное ее снижение в группе при использовании в традиционной терапии Ликопида (в 3,6 раза – через месяц, в 8,4 раза – через 2 месяца). Оцен-

ка субъективных данных (кожный зуд и нарушения сна) уже на 1-м месяце сочетанной терапии свидетельствует об их более выраженном снижении (в 37 раз), чем на фоне традиционной терапии (в 6,3 раза), причем у 85% детей, получавших в составе традиционной терапии Ликопид, кожный зуд и нарушение сна к концу первого месяца терапии отсутствовали. Итоговый расчет индекса SCORAD продемонстрировал его снижение у больных, получавших Ликопид в сочетании с традиционной терапией, в 4,2 раза (через 1 месяц) и в 14 раз (через 2 месяца), тогда как в группе с традиционной терапией отмечено его снижение лишь в 2,5 раза и в 4,4 раза соответственно. При оценке иммунологической эффективности сочетанной с Ликопидом терапии, наряду с нормализацией показателей основных функций нейтрофильных гранулоцитов (рецепторной, фагоцитарной, микробицидной), было выявлено статистически значимое снижение содержания иммуноглобулина Е в периферической крови, в то время как традиционная терапия практически не повлияла на его уровень.

Катамнестическая оценка (через 6 месяцев) исходов традиционной терапии, сочетающейся с иммуномодулятором Ликопид, и традиционной терапии продемонстрировала более высокую частоту обострения сопутствующих заболеваний (ангины, аденоидиты, респираторно-вирусные инфекции, ночной кашель), а также рецидивов АтД в группе сравнения, что послужило основанием для модификации иммунноориентированной терапии АтД, которая заключалась в назначении ранее предложенной схемы лечения с использованием Ликопида дважды, с интервалом в 2 месяца (суммарная доза препарата составила 50 мг) с оценкой ее клинической эффективности спустя 6 месяцев после окончания терапии [8]. Анализ результатов проведенного испытания пролонгированной иммуностропной терапии показал достоверное снижение числа обострений АтД (в 3,4 раза) относительно группы сравнения, более существенное снижение числа обострений сопутствующих заболеваний, что в целом свидетельствует о ее высокой клинической эффективности и целесообразности.

Е. О. Урбан (2004), применяя Ликопид в комплексной терапии детей со среднетяжелой формой бронхиальной астмы (БА) и сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности, получила по-

ложительный клинический результат в виде более выраженного снижения количества эпизодов ОРВИ в год, значительного уменьшения продолжительности обострений бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ, а также более выраженной положительной динамики клинических проявлений БА, сопоставимой с результатами добавления в комплекс лечебных мероприятий у больных группы сравнения к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) β 2-агониста пролонгированного действия – формотерола [3]. Так, у пациентов, получавших Липоид, была более значимой степень снижения дневных и ночных симптомов к окончанию периода наблюдения, степень возрастания удельного веса легких приступов с одновременным уменьшением числа тяжелых. Наряду с этим, благодаря включению Липоида в традиционную терапию, у части пациентов стало возможным снизить дозу ИГКС и перейти на базисную терапию препаратами кромоглинового ряда. Важно отметить, что наряду с позитивными клиническими эффектами Липоида было выявлено достоверное снижение уровней содержания основных маркеров атопии – IgE и IL-4, что в совокупности с лабораторными признаками переключения иммунного ответа с Th2-типа на Th1 свидетельствовало о патогенетическом характере воздействия Липоида на механизм аллергического воспаления.

Изучение эффективности применения Липоида у детей с БА и частыми эпизодами ОРВИ в составе комплекса реабилитационных мероприятий на санаторном этапе показало сходную положительную динамику клинических, иммунологических и рентгенологических показателей [3]. Так, уже через неделю после начала реабилитационной терапии у всех больных было отмечено улучшение самочувствия, уменьшение количества жалоб и клинических проявлений заболевания. При этом анализ динамики показателей функции внешнего дыхания показал нарастание практически всех изучаемых параметров; при наблюдении в течение года было отмечено достоверное уменьшение дневных и ночных симптомов, что позволило сократить потребность в бронхолитиках короткого действия (в 1,7–3 раза). При анализе иммунологических показателей после реабилитационной терапии с использованием Липоида у 47,5% детей с исходно высоким уровнем IgE выявлено его трехкратное достоверное снижение.

Сведения о позитивных клинико-иммунологических эффектах комплексной терапии с включением в нее Ликопида получены у детей с острым обструктивным бронхитом (ООБ) [7], в отношении которого в последние годы отмечена высокая заболеваемость, тяжелое течение, частое развитие осложнений и переход в рецидивирующую обструктивную форму бронхита и бронхиальную астму [9, 18]. В ряде случаев у детей с БА и обструктивным бронхитом выявляется микоплазменная и хламидийная инфекция, формируются хронические очаги инфекции [20], возникают дисбиотические изменения в составе микрофлоры кишечника, выявляются плесневые и дрожжевые грибы, а также бактериальная флора, как триггеры обострений аллергических заболеваний [11]. В этой связи в настоящее время охарактеризованы два патогенетических варианта ООБ у детей, в основе развития которых лежат особенности иммунного ответа и степень выраженности изменений со стороны структурно-функционального состояния клеточных мембран [9]. При этом если иммунный ответ при инфекционно-воспалительном варианте ООБ развивается преимущественно по Th1-типу, а особенности клиники свидетельствуют о преобладании инфекционного воспаления в генезе клинических симптомов данного варианта ООБ, то особенностью атопического варианта ООБ является его Th2-направленность, приводящая к гиперпродукции Ig E. При сравнительной оценке иммуномодулирующих эффектов Ликопида у детей с ООБ атопического и инфекционно-воспалительного патогенетического варианта установлена достоверная позитивная клинико-иммунологическая динамика [7].

Экспериментальная оценка механизмов иммунотропных эффектов ГМДП (Ликопида) при атопиях

В экспериментальной модели аллергии немедленного типа с использованием лабораторных мышей, иммунизированных хроматографически очищенным аллергеном амброзии, показаны достоверные IgE-супрессирующие эффекты ГМДП, введенного на пике продукции гомоцитотропных антител (снижение в 3,6 раза) с сохранением эффекта спустя 15 суток после введения препарата (в 2,2 раза от исходного) [4, 5], что в целом соответствовало результатам клинических

наблюдений. Для более детальной оценки причин наблюдаемого ГМДП-индуцированного снижения содержания IgE проведено исследование влияния ГМДП на продукцию мононуклеарами здоровых детей и больных аллергическими заболеваниями IgE, IFN γ , IL-4 в условиях *in vitro* [6]. Анализ полученных результатов позволил установить, что при инкубации мононуклеаров здоровых детей с ГМДП имело место увеличение концентрации IFN γ в супернатанте при выраженной тенденции к снижению содержания IL-4. Гурьяновой С. В. и соавторами (2009) обнаружено, что ГМДП *in vitro* модулирует пролиферацию ФГА- и анти-CD3-стимулированных мононуклеаров как у здоровых доноров, так и у больных БА, и в зависимости от дозы увеличивает продукцию ими IFN γ в 3–8 раз, а у больных БА существенно снижает секрецию IL-4 как интактными, так и митоген-стимулированными мононуклеарами [1]. Обнаруженное под действием ГМДП понижение продукции IL-4 лимфоцитами может служить одним из признаков его влияния на изменение баланса Th1/Th2 в сторону повышения активности Th1. Особо следует отметить, что активность ГМДП реализуется только в отношении активированных (аллергенами или митогенами) лимфоцитов и не проявляется на интактных клетках (не стимулированные мононуклеары здоровых доноров) [1, 4, 10]. Поскольку основной мишенью для ГМДП являются фагоцитирующие клетки врожденного иммунитета, экспрессирующие внутриклеточный рецептор NOD2, наблюдаемое его влияние на поляризацию Т-хелперов с усилением цитокин-продуцирующей активности Th1 носит опосредованный характер.

Таким образом, полученные клинические данные, свидетельствующие об улучшении состояния больных аллергическими IgE-опосредованными заболеваниями в условиях традиционной терапии с использованием Ликопида, могут быть интерпретированы не только как предотвращение инфекционных осложнений основного заболевания, но и как патогенетическое воздействие ГМДП, как агониста рецепторов врожденного иммунитета [3], на процесс аллергического воспаления немедленного типа в виде смещения соотношения Th1-/\Th2-клеток в сторону Th1 и соответствующего снижения продукции патогенетически значимого IgE. Результаты клинико-эксперименталь-

ных исследований ГМДП (Ликопида) при аллергических заболеваниях позволяют предполагать более широкое успешное применение этого препарата в клинике IgE-опосредованных аллергических заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Гурьянова С. В., Козлов И. Г., Мещеракова Е. А., Алексеева Л. Г., Андропова Т. М. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при атопической бронхиальной астме // Иммунология, 2009. № 5. С. 305–308. [Guryanova S. V., Kozlov I. G., Meshcheryakova E. A., Alekseeva L. G., Andronova T. M. Investigation into the influence of glucosaminylmuramyl dipptide on the normalization of Th1/Th2 balance in patients with atopic bronchial asthma. Immunologiya = Immunology, 2009, no. 5, pp. 305–308. (In Russ.)]
2. Ильина Н. И. Эпидемия аллергии – в чем причины? // Российский аллергологический журнал, 2004. № 1. С. 37–41. [Ilyina N. I. Epidemic of allergy – what are the reasons? Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergy Journal, 2004, no. 1, pp. 37–41. (In Russ.)]
3. Козлов И. Г., Колесникова Н. В., Воронина Е. В., Гурьянова С. В., Андропова Т. М. Глюкозаминилмурамилдипептид и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в патогенетической терапии атопических заболеваний // Аллергология и иммунология, 2013. Т. 14, № 4. С. 1–7. [Kozlov I. G., Kolesnikova N. V., Voronina E. V., Guryanova S. V., Andronova T. M. Glucosaminylmuramyl dipeptide and other agonists of innate immunity receptors in the pathogenetic treatment of allergic diseases. Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology, 2013, Vol. 14, no. 4, pp. 1–7. (In Russ.)]
4. Колесникова Н. В., Коков Е. А., Андропова Т. М., Гурьянова С. В., Мещеракова Е. А., Кокова Л. Н., Лесик Д. В. Регуляция мурамилдипептидами синтеза иммуноглобулина Е в эксперименте и клинике // Российский аллергологический журнал, 2008. № 5. С. 50–55. [Kolesnikova N. V., Kokov E. A., Andronova T. M., Guryanova S. V., Meshcheryakova E. A., Kokova L. N., Lesik D. V. Regulation by muramyl dipeptides synthesis of immunoglobulin E in the experiment and clinic. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergy Journal, 2008, no. 5, pp. 50–55. (In Russ.)]
5. Колесникова Н. В., Коков Е. А., Кокова Л. Н., Чудилова Г. А., Андропова Т. М. Нарушения функциональной активности нейтрофилов у детей с атопическим дерматитом и их коррекция Ликопидом // Кубанский научный медицинский вестник, 2008. № 3–4 (102–103). С. 113–117. [Kolesnikova N. V., Kokov E. A., Kokova L. N., Chudilova G. A., Andronova T. M. Disturbances of the functional activity of neutrophils in children with atopic dermatitis and their correction by lycopid. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Research Medical Bulletin, 2008, no. 3–4 (102–103), pp. 113–117. (In Russ.)]

6. Колесникова Н. В., Коков Е. А., Кокова Л. Н., Чудилова Г. А., Нехотина И. В. Экспериментальная оценка механизмов IgE-супрессирующих эффектов мурамилдипептидов // Кубанский научный медицинский вестник, 2010. № 1 (115). С. 48–51. [Kolesnikova N. V., Kokov E. A., Kokova L. N., Danilov G. A., Nehotina I. V. The experimental study of MDP in modulation of IgE-synthesis. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Research Medical Bulletin, 2010, no. 1 (115), pp. 48–51. (In Russ.)]
7. Колесникова Н. В., Кокова Л. Н., Коков Е. А., Нехотина И. В., Чудилова Г. А., Ломтатидзе Л. В., Сторожук С. В., Обухова Н. А. Иммунный статус детей с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом, сочетанными с хламидийной инфекцией // Кубанский научный медицинский вестник, 2011. № 2 (125). С. 88–91. [Kolesnikova N. V., Kokova L. N., Kokov E. A., Nehotina I. V., Chudilova G. A., Lomtaticidze L. V., Storozhuk S. V., Obukhova N. A. Immune status of children with ige-mediated chronic respiratory diseases, combine with chlamydial infection. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Research Medical Bulletin, 2011, no. 2 (125), pp. 88–91. (In Russ.)]
8. Колесникова Н. В., Коков Е. А., Кокова Л. Н. Перспективы использования мурамилдипептидов в лечении аллергических IgE-опосредованных заболеваний // Аллергология и иммунология, 2014. № 4. С. 286–287. [Kolesnikova N. V., Kokov E. A., Kokova L. N. Muramyl dipeptide prospects for the use in the treatment of allergic IgE-mediated diseases. Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology, 2014, no. 4, pp. 286–287. (In Russ.)]
9. Мизерницкий Ю. Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста // Практическая медицина, 2014. № 9. С. 82–88. [Mizernitskiy Yu. L. Differential diagnosis and differentiated treatment of acute bronchial obstruction with SARS in infants. Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine, 2014, no. 9, pp. 82–88. (In Russ.)]
10. Ревякина В. А., Козлов И. Г., Воронина Е. В., Филатова Т. А., Сурков А. Г., Андропова Т. М. Возможности глюкозаминилмурамилдипептида в лечении atopических заболеваний у детей // Вопросы практической педиатрии, 2009. Т. 4, № 4. С. 3–10. [Revyakina V. A., Kozlov I. G., Voronina E. V., Filatova T. A., Surkov A. G., Andronov T. M. Features muramyl dipeptide glucosamine in the treatment of atopic diseases in children. Voprosy prakticheskoy pediatrii = Problems of Practical Pediatrics, 2009, Vol. 4, no. 4, pp. 3–10. (In Russ.)]
11. Хаитов Р. М., Кубанова А. А. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей // Российский национальный согласительный документ по atopическому дерматиту. М.: Фармарус Принт, 2002. 192 с. [Khaitov R. M., Kubanova A. A. Atopic dermatitis: advice to practitioners. Russian national conciliation document on atopic dermatitis]. Moscow: Farmarus Print, 2002. 192 p.
12. Хаитов Р. М. Главная мишень иммуномодулирующего действия ГМДП (Ликопада) // Иммунология, 1994. № 2. С. 47–50. [Khaitov R. M. The main

- target of immunomodulatory effects GMDP (licopid). *Immunologiya = Immunology*, 1994, no. 2, pp. 47–50. (In Russ.)]
13. Хутуева С. Х., Федосеева В. Н. Аллерген-специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы. М.: Экон, 2000. 252 с. [Hutueva S. X., Fedoseyeva V. N. Allergen-specific immunotherapy of asthma]. Moscow: Ekon, 2000. 252 p. (In Russ.)]
 14. Boniface S., Koscher V., Mamessier E. Assesment of T-lympho-cyte cytokine production in induced sputum from asthmatics: a flow cytometry study. *Clin. Exp. Allergy*, 2003, no. 33, pp. 1238–1243.
 15. Global Strategy for Asthma Management and Prevention “Global Initiative for Asthma (GINA)” Update. 2015.
 16. Irifune K., Yokoyama A., Sakai K., Watanabe A., Katayama H., Ohnishi H., Hamada H., Nakajima M., Kohno N., Higaki J. Adoptive transfer of T-helper cell type 1 clones attenuates an asthmatic phenotype in mice. *Eur. Respir. J.*, 2005, no. 25, pp. 653–659.
 17. Khanferyan R., Kolesnikova N., Lesik D., DuBuske L. M. The role of NOD-2 Receptors in Modulation of IgE-synthesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, no. 9, p. 4.
 18. Martinez F. D. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*, 2002, Vol. 109, pp. 362–367.
 19. Meshcheryakova E. A., Makarov E. A., Philpott D. J., Andronova T. M., Ivanov V. T. Evidence for correlation between the intensi-ties of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, di-meric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*, 2007, no. 25, pp. 4515–4520.
 20. Valacer D. J. Childhood asthma: causes, epidemiological factors and complications. *Drugs*, 2000, Vol. 59, pp. 43–45.

Материал опубликован:

Медицинская иммунология 2016, Т. 18, № 1, стр. 15-20 © 2016, СПб РО РААКИ

Авторы:

Колесникова Н. В. – д.б.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, заведующая ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия;

Козлов И. Г. – д.м.н., профессор, вице-президент Российского научного общества иммунологов, заведующий лабораторией экспериментальной иммунологии и иммунофармакологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия;

Гурьянова С. В. – к.б.н., лаборатория химии пептидов, ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия;

Коков Е. А. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар, Россия;

Андронova Т. М. – к.х.н., президент ЗАО «Пептек», Москва, Россия.

УДК 612.017.11

ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИД В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ СИНДРОМА ВТОРИЧНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

О. В. Скороходкина¹, А. В. Лунцов²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Казань, Россия;

²Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская
клиническая больница Министерства здравоохранения Республики
Татарстан», Казань, Россия

Резюме. Обоснование. Глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – избирательный агонист NOD2-рецепторов. Эффекты активации фагоцитарного звена иммунитета при клиническом применении препарата используются для коррекции инфекционных проявлений, также изучается его влияние на адаптивный иммунитет. **Цель.** Изучить эффективность применения препарата ГМДП (Ликопид) у пациентов с atopической бронхиальной астмой (АБА) и клиническими проявлениями синдрома вторичной иммунной недостаточности в виде рецидивирующих инфекций дыхательных путей. **Материалы и методы.** Обследованы 44 пациента с АБА неконтролируемого течения с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей. Пациенты I группы в комплексной терапии получали Ликопид в дозе 10 мг внутрь 1 раз в день курсом 10 дней. Пациенты II группы сравнения препараты иммунотропной терапии не получали. Проведена оценка параметров иммунного статуса, показателей контроля заболевания, частоты обострений и значений спирографии у пациентов двух групп исходно, через 10 дней, 1 и 3 мес. **Результаты.** У большинства (91,6%) пациентов как I, так и II группы выявлены сходные отклонения от нормы показателей иммунного статуса, при этом нарушение функциональной активности фагоцитов отмечалось в 83,3% случаев. Пациенты I группы характеризовались достижением лучших показателей контроля АБА к 1-му месяцу лечения, при этом частота обострений АБА за весь период наблюдения, потребовавших изменения базисной терапии, у пациентов I группы была ниже, чем у больных II группы (8,3 и 45% соответственно, $p < 0,001$). В свою очередь, у больных I группы, получавших Ликопид, возрастали показатели фагоцитарной активности через 10 дней лечения, при этом значимые изменения фиксировались и через 1 мес лечения, а через 3 мес только у 45,8% больных отмечалось снижение этих параметров ($p < 0,001$). **Заключение.** Применение ГМДП при АБА и клинических проявлениях синдрома вторичной иммунной недостаточности приводит на фоне коррекции нарушений фагоцитарной активности к значимому уменьшению частоты инфекционных проявлений и улучшению контроля бронхиальной астмы.

Бронхиальная астма (БА) является полиэтиологическим заболеванием, при этом респираторные инфекции нередко являются одной из причин как ее недостаточного контроля, так и развития обострений заболевания. В свою очередь, рецидивирующие инфекции дыхательных путей могут манифестировать в результате снижения противоинфекционной резистентности в том числе и у больных БА. В ряде случаев тяжесть проявлений инфекционного синдрома при БА позволяет говорить об особом фенотипе БА с синдромом вторичной иммунной недостаточности (ВИН) [1].

Синдром ВИН – это симптомокомплекс, включающий в себя повышенную инфекционную заболеваемость, атипичное течение инфекционно-воспалительных процессов с недостаточным эффектом адекватного этиотропного лечения, развившийся в позднем постнатальном периоде у взрослых и детей, не являющийся результатом генетического дефекта. Клиническими проявлениями синдрома ВИН могут быть частые обострения вялотекущих хронических воспалительных заболеваний различной этиологии (бактерии, грибы, вирусы) и локализации (кожа, легкие, ЖКТ, мочеполовая система и др.), частые ОРВИ (более пяти раз в год), частые обострения герпетической инфекции (четыре и более в год). Нередко в клинике синдрома ВИН в сочетании с инфекционными процессами наблюдается длительный субфебрилитет, лимфоаденопатия, отмечается отсутствие достаточного клинического эффекта после назначения стандартной терапии по поводу имеющегося у пациента заболевания. Выделяют три формы вторичных иммунодефицитов: приобретенную (СПИД), индуцированную и спонтанную. Направления иммунотропной терапии при синдроме ВИН включают в себя активную иммунизацию (вакцинация), заместительную терапию с применением препаратов внутривенных иммуноглобулинов, а также использование препаратов, влияющих на различные звенья иммунной системы, как врожденного, так и адаптивного иммунитета [2, 10]. Таким образом, представляет интерес изучение методов коррекции подобных нарушений при сочетании БА с синдромом вторичной иммунной недостаточности, а также их опосредованное влияние на течение БА.

Известно, что глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), минимальный биологически активный фрагмент пептидогликана, являет-

ся избирательным агонистом NOD2-рецепторов, экспрессированных главным образом на мембране макрофагов и нейтрофилов. Стимуляция этого типа рецепторов повышает функциональную активность фагоцитов, опосредованно влияя на клеточный и гуморальный адаптивный иммунитет [3].

В настоящее время возможности применения лекарственных форм ГМДП с целью коррекции синдрома ВИН довольно хорошо изучены в отечественной медицинской практике, показана эффективность ГМДП при некоторых инфекционных процессах, характеризующихся хроническим, рецидивирующим течением: фурункулезе, заболеваниях ЛОР-органов (хронический синусит, тонзиллит), нижних дыхательных путей (хронический бронхит), рецидивирующих ОРЗ, герпетической инфекции [4]. Кроме того, в ряде экспериментальных работ отечественных авторов продемонстрировано также ожидаемое влияние терапии ГМДП и на показатели адаптивного иммунитета, а именно на баланс Th1/Th2-клеток, с изменением его в сторону функциональной активности Th1-субпопуляции лимфоцитов. Результаты этих работ легли в основу оригинальных исследований клинической эффективности ГМДП при собственно atopических заболеваниях: atopическом дерматите и atopической БА (АБА). Полученные данные позволили говорить о положительном влиянии терапии ГМДП на клиническое течение atopических заболеваний, что, несомненно, открывает перспективы применения иммуномодулирующей терапии ГМДП по новым показаниям [5, 6].

С другой стороны, в исследованиях зарубежных авторов также неоднократно продемонстрирована роль NOD2-рецепторов в регуляции активности клеток адаптивного иммунитета, их патогенетическая значимость при некоторых хронических воспалительных аутоиммунных заболеваниях, например, при болезни Крона. При этом в отдельных работах констатируется неоднозначное влияние активации NOD2-рецепторов на Th1/Th2-баланс, в том числе имеются экспериментальные данные о возможном участии NOD2-пути активации в запуске Th2-зависимого воспаления в дыхательных путях, ассоциированного с усилением функции эозинофилов. NOD2-рецепторы экспрессированы на мембране эозинофилов, и стимуляция соответствующими лигандами

инициирует активацию клеток. Данный механизм обсуждается как возможное патогенетическое связующее звено между респираторными инфекциями и обострением аллергических заболеваний [7–9].

Таким образом, дальнейшее накопление экспериментальных и клинических данных о свойствах агонистов NOD2-рецепторов, их клинических эффектах позволит уточнить границы применения препарата ГМДП в широкой медицинской практике.

Цель работы состояла в оценке эффективности применения ГМДП (Ликопида) в комплексной терапии пациентов с АБА и клиническими проявлениями синдрома ВИН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 44 пациента с АБА. Критериями включения в исследование являлись неконтролируемое течение БА (GINA, 2017) на фоне базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) (эквивалент беклометазона дипропионата 500–1000 мкг в сутки) и ассоциация обострений АБА с рецидивирующими инфекционными процессами дыхательных путей. Анализ причин отсутствия контроля БА показал, что у всех обследованных пациентов первично были исключены нарушения техники ингаляции лекарственных препаратов и низкий комплаенс, также у больных отсутствовали

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов

Характеристика	I группа, n=24	II группа, n=20
Возраст	33±5,2	35±3,9
Длительность АБА	9±4,2	11±4,9
Частота респираторных инфекций в год	5,4±1,1	5,0±0,6
Частота обострений АБА в год	5,9±1,2	5,8±1,1
Сенсибилизация:		
– бытовая	22 (91,7%)	20 (100%)
– эпидермальная	7 (29,2%)	5 (25%)
– пыльцевая	11 (45,8%)	9 (45%)

признаки активности ряда заболеваний, влияющих на уровень контроля БА, таких как аллергический ринит персистирующего течения, синусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и др. Элиминационные мероприятия, с учетом выявляемой сенсibilизации к аэроаллергенам, выполнялись в стандартном объеме. При этом у всех пациентов потеря контроля БА развивалась в четкой причинно-следственной связи с клинической манифестацией респираторных инфекций: проявлениями ринита, фарингита, воспалительными явлениями со стороны трахеи и бронхов в виде возникновения продуктивного кашля, при этом часто с признаками бактериальной инфекции (гнойный характер мокроты) и системными симптомами (интоксикация, повышение температуры тела).

Согласно рекомендациям отечественных авторов [10], диагноз синдрома ВИН у обследованных пациентов устанавливался на основе характерной клинической картины инфекционных проявлений: в исследование включены больные, имевшие острые респираторные инфекции чаще 5 раз в год, а при наличии диагностических критериев сопутствующего хронического бронхита – его обострения более 2 раз в год.

В процессе исследования все наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы. При этом пациенты I и II групп были сопоставимы по возрасту, длительности и характеру течения АБА, а также по объему проводимой базисной терапии. Так, средний возраст пациентов I группы составил $33 \pm 5,2$ года ($35 \pm 3,9$ – у больных II группы), длительность течения заболевания – $9 \pm 4,2$ и $11 \pm 4,9$ соответственно, а среднее число респираторных инфекций в год составило $5,4 \pm 1,1$ у пациентов I группы и $5 \pm 0,6$ – у пациентов II группы (табл. 1).

С целью верификации диагноза АБА, согласно стандартам диагностики заболевания, всем пациентам были проведены общеклинические методы исследования, такие как общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, ФВД с проведением теста с агонистом β -адренорецепторов короткого действия. Одновременно с целью подтверждения фенотипа АБА проводилось аллергологическое обследование, включавшее постановку скарификационных кожных проб с неинфекционными ал-

лергенами, определение IgE общего и аллерген-специфических. По результатам проведенного аллергологического обследования у пациентов I и II групп преобладала сенсibilизация к группе бытовых аллергенов (91,7 и 100% соответственно), у 56,8% пациентов наблюдалась сочетанная сенсibilизация (табл. 1).

Кроме того, у пациентов I и II групп определяли показатели иммунного статуса: CD-типирование популяций и субпопуляций лимфоцитов с подсчетом относительных и абсолютных величин, уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, процент фагоцитоза, фагоцитарное число, НСТ-тест.

Всем пациентам I и II групп назначалась базисная противовоспалительная терапия (согласно рекомендациям GINA, 2017) в виде фиксированной комбинации будесонид 160 мкг + формотерол 4,5 мг в режиме единого ингалятора. В комплексную терапию пациентам I группы был включен ГМДП (Ликопид) в дозе 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 10 дней. При обострении БА пациентам обеих групп при необходимости также назначался короткий курс системных ГКС.

Контроль клинического течения БА (частота дневных и ночных симптомов, потребность в экстренном приеме бронхолитика, ограничение активности), параметров спирографии и иммунного статуса осуществлялись через 10 дней, 1 и 3 мес в динамике, частота инфекционных эпизодов и связанных с ними обострений БА оценивалась через 3 мес после начала наблюдения.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0, при сравнительном анализе групп по количественным признакам использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных результатов показал, что у подавляющего большинства пациентов как I, так и II группы [22 больных (91,6%) и 18 пациентов (90%) соответственно] выявлены сходные отклонения показателей иммунного статуса от нормы. Так, абсолютная и/или относительная лимфопения (со снижением уровня CD4-, CD19-клеток) была обнаружена у 33,3% пациентов I группы и у 40% больных

II группы. Снижение уровней сывороточных иммуноглобулинов наблюдалось у 16,7% больных I группы и у 15% пациентов II группы.

При этом следует отметить, что у подавляющего большинства больных как I, так и II группы имелись нарушения со стороны системы фагоцитоза. Так, нарушение функциональной активности фагоцитов наблюдалось в 83,3% случаев у больных I группы и у 85% пациентов II группы, что явилось дополнительным лабораторным критерием диагноза ВИН и обоснованности включения в комплексную терапию больных I группы ГМДП (рисунок 1).

Оценка показателей иммунного статуса у больных I и II групп проводилась в динамике через 10 дней, 1 и 3 мес после начала терапии. Следует отметить, что параметры иммунного статуса у пациентов II группы значимо не изменялись. В свою очередь, у больных I груп-

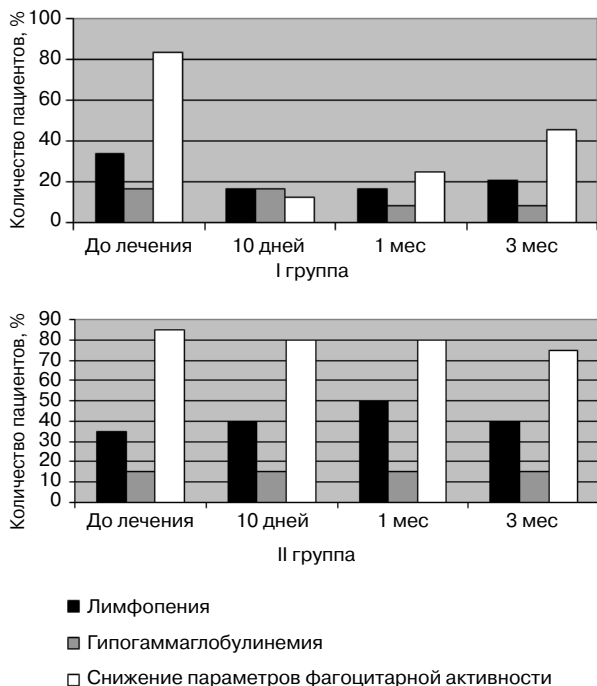


Рисунок 1. Частота выявления изменений в иммунном статусе

Таблица 2. Характеристика уровня контроля БА и параметры спирометрии

Параметры уровня контроля и спирометрии		Срок наблюдения			
		До лечения ГМДП	Через 10 дней	Через 1 мес	Через 3 мес
Потребность в бронхолитике / частота дневных симптомов, доз в сут	I гр.	5,3	2,1	0,4*	0,5
	II гр.	5,1	2,3	1,2* (p<0,05)	0,8
Частота ночных симптомов	I гр.	0,5	0,14	0,1	0,1
	II гр.	0,6	0,14	0,1	0,2
Ограничение активности, абсолютное число пациентов (%)	I гр.	23 (95,8)	15 (62,5)	7 (29,1)	6 (25)
	II гр.	20 (100)	9 (45)	6 (30)	4 (20)
Неконтролируемая БА, абсолютное число пациентов (%)	I гр.	24 (100)		3 (12,5)	1 (4,2)
	II гр.	20 (100)		2 (15)	2 (10)
Частично контролируемая БА, абсолютное число пациентов (%)	I гр.			6 (25)	7 (29,1)
	II гр.			8 (35)	8 (35)
Контролируемая БА, абсолютное число пациентов (%)	I гр.			15 (62,5)*	16 (66,7)
	II гр.			10 (45)* (p<0,05)	11 (55)
Число обострений БА на фоне респираторных инфекций за 3 мес, абсолютное число пациентов (%)	I гр.	24 (100)			2 (8,3)*
	II гр.	20 (100)			9 (45,0)* (p<0,001)
ЖЕЛ, % от должных величин	I гр.	87±9		96±5	98±4
	II гр.	84±7		89±7	92±5
ФЖЕЛ, % от должных величин	I гр.	84±7		94±6	97±3
		79±6		85±4	88±4
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	I гр.	72±7		89±6	80±5
	II гр.	72±6		84±5	84±4
ОФВ ₁ , % от должных величин	I гр.	62±9		84±7*	78±8
		57±10		71±6* (p<0,05)	74±4
ПОС, % от должных величин	I гр.	54±8		77±6	79±6
	II гр.	53±8		75±7	77±5

пы, получавших ГМДП, уже через 10 дней от начала лечения возрастали показатели фагоцитарной активности до $72 \pm 6\%$ (49 ± 8 исходно, $p < 0,001$), фагоцитарного числа до $5,8 \pm 0,4$ ($2,3 \pm 0,3$ исходно, $p < 0,05$). Важно отметить, что положительные изменения фиксировались и через 1 мес лечения, а через 3 мес только у 45,8% больных отмечалось снижение приведенных параметров ($p < 0,001$). Положительная динамика также отмечалась со стороны количества лимфоцитов и уровня сывороточных иммуноглобулинов. Следует отметить, что нами выявлена тенденция к повышению количества эозинофилов периферической крови у пациентов I группы через 10 дней и 1 мес лечения, которая, однако, нивелировалась к концу срока наблюдения.

Одновременно проведенный анализ течения инфекционного синдрома у наблюдаемых пациентов показал, что характерные признаки острых инфекционных процессов дыхательных путей у пациентов I группы не фиксировались или отмечались значительно реже. Только у 2 пациентов, получавших терапию ГМДП, отмечались эпизоды респираторной инфекции, причем их клиническая симптоматика характеризовалась менее выраженной тяжестью проявлений и продолжительностью течения. При этом частота обострений БА в ассоциации с респираторными инфекциями, потребовавших изменения базисной терапии, за весь период наблюдения у пациентов I группы была также ниже, чем у больных II группы (8,3 и 45% соответственно, $p < 0,001$) (табл. 2). Полученные результаты можно связать с уменьшением проявлений инфекционного синдрома на фоне проводимой адекватной иммуноотропной терапии препаратом ГМДП.

В свою очередь, динамическое наблюдение больных показало, что на фоне проводимого лечения количество дневных и ночных приступов затрудненного дыхания снизилось как у больных I, так и II группы. Однако наиболее значимо отмечалось уменьшение количества дневных симптомов у больных I группы. Так, через месяц от начала лечения частота дневных приступов удушья у пациентов I группы не превышала 0,4, что достоверно ниже аналогичных показателей у больных II группы – 1,2 ($p < 0,05$). Частота возникновения ночных приступов затрудненного дыхания также уменьшилась, однако достоверных различий по данному показателю у пациентов I и II групп

нам установить не удалось. Улучшение клинической симптоматики в целом привело и к уменьшению приема агонистов $\beta 2$ -адренорецепторов короткого действия (табл. 2).

Таким образом, пациенты I группы характеризовались достижением лучших показателей контроля БА к концу 1-го месяца терапии. При этом следует подчеркнуть, что именно у пациентов I группы, получавших в комплексной терапии ГМДП, мы наблюдали и значимое уменьшение частоты респираторных инфекций и соответственно связанных с ними обострений БА, что может определять достижение лучших параметров контроля БА у этих пациентов.

Через 3 мес от начала лечения у больных I и II групп отмечалась тенденция уменьшения частоты возникновения дневных и ночных приступов затруднения дыхания, а также снижение количества используемых агонистов $\beta 2$ -адренорецепторов короткого действия.

Положительная динамика клинической картины заболевания закономерно привела и к улучшению показателей ФВД у обследованных пациентов обеих групп. При этом у больных I группы через 1 мес от начала терапии значение $ОФВ_1$ составило $84 \pm 7\%$ от должных величин, в то время как у пациентов II группы данный показатель не превышал $71 \pm 6\%$ ($p < 0,05$), а через 3 мес – 78 ± 8 и $74 \pm 4\%$ ($p > 0,05$) у больных I и II групп соответственно.

Несомненно, достижение хорошего контроля БА у наблюдаемых нами пациентов является следствием в первую очередь оптимизации противовоспалительной базисной терапии БА. В то же время, как показало наше исследование, уменьшение частоты респираторных инфекций, являющихся значимым триггером обострений БА и фактором потери контроля, внесло дополнительный вклад в улучшение контроля заболевания. Этот клинический эффект у пациентов с БА, сочетающейся с синдромом ВИН, в определенной степени ожидаем: подобные результаты в виде урежения инфекционных проявлений на фоне адекватно подобранной иммулотропной терапии при синдроме ВИН в целом наблюдаются при использовании ГМДП и у пациентов без явлений БА [3, 4].

Таким образом, применение ГМДП (Ликопид) может рассматриваться как эффективный метод коррекции синдрома ВИН с клини-

ческими проявлениями рецидивирующих респираторных инфекций у пациентов с АБА. Тем не менее мы считаем, что целесообразно дальнейшее изучение возможного прямого влияния ГМДП на иммунные механизмы патогенеза АБА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Сизьякина Л. П., Чурюкина Э. В. Клинико-иммунологическая характеристика фенотипа бронхиальной астмы с синдромом вторичной иммунной недостаточности. Российский Аллергологический Журнал. 2015;(2):10–14. [Sizyakina L. P., Churyukina E. V. Kliniko-immunologicheskaya harakteristika fenotipa bronhialnoy astmy s sindromom vtorichnoy immunnoy nedostatochnosti. Rossiyskiy Allergologicheskii Zhurnal. 2015;(2):10–14. (In Russ.)].
2. Хаитов Р. М., Ильина Н. И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М., «ГЭОТАР-Медиа». 2012:649. [Khaitov R. M., Ilyina N. I. Allergologiya i immunologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. M., «GEOTARMedia». 2012:649. (In Russ.)].
3. Несмеянов В. А. Глюкозаминилмурамилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности. International Journal of Immunorehabilitation. 1998;(10):19–29. [Nesmeyanov V. A. Glyukozaminilmuramilpeptidy: na puti k ponimaniyu molekulyarnogo mehanizma biologicheskoy aktivnosti. International Journal of Immunorehabilitation. 1998;(10):19–29. (In Russ.)].
4. Караулов А. В., Калужин О. В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. Терапевтический архив. 2013;(11):100–108. [Karaulov A. V., Kalyuzhin O. V. Immunoterapiya infektsionnykh bolezney: problemy i perspektivy. Terapevticheskiy arhiv. 2013;(11):100–108. (In Russ.)].
5. Колесникова Н. В., Коков Е. А., Кокова Л. Н., Чудилова Г. А., Нехотина И. В. Экспериментальная оценка механизмов IgE-супрессирующих эффектов мурамилдипептидов. Кубанский научный медицинский вестник. 2010;(1):48–51. [Kolesnikova N. V., Kokov E. A., Kokova L. N., Chudilova G. A., Nhotina I. V. Eksperimentalnaya otsenka mehanizmov IgEsupressiruyuschih effektov muramildipeptidov. Kubanskiy nauchniy meditsinskiy vestnik. 2010;(1):48–51. (In Russ.)].
6. Козлов И. Г., Гурьянова С. В., Колесникова Н. В., Андропова Т. М. Мурамилдипептиды и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в комплексной терапии аллергических заболеваний. Российский Аллергологический Журнал. 2015;(5):59–67. [Kozlov I. G., Guryanova S. V., Kolesnikova N. V., Andronova T. M. Muramildipeptidy i drugie agonisty retseptorov vrozhdennogo immuniteta v kompleksnoy terapii allergicheskikh zabolevaniy. Rossiyskiy Allergologicheskii Zhurnal. 2015;(5):59–67. (In Russ.)].
7. Wong C. K., Hu S., Leung K. M., Dong J., He L., Chu Y. J. et al. NOD-like receptors mediated activation of eosinophils interacting with bronchial epithelial

- cells: a link between innate immunity and allergic asthma. *Cell Mol Immunol.* 2013;10(4):317–329.
8. *Duan W., Mehta A. K., Magalhaes J. G., Ziegler S. F., Dong C., Philpott D. J. et al.* Innate signals from NOD2 block respiratory tolerance and program T(H)2-driven allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1284–1293.
 9. *Kvarnhammar A. M., Petterson T., Cardell L. O.* NOD-like receptors and RIG-I-like receptors in human eosinophils: activation by NOD1 and NOD2 agonists. *Immunology.* 2011;134(3):314–325.
 10. *Лусс Л. В.* Вторичная иммунная недостаточность и иммунокомпromетированный пациент. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2007;(2):6–11. [*Luss L. V.* Vtorichnaya immunnaya nedostatochnost i immunokomprometirovannyiy patsient. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2007;(2):6–11. (In Russ.)].

Материал опубликован:

Российский Аллергологический Журнал № 6–2017, 78-84

Авторы:

Скороходкина О. В., д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

Лунцов А. В., к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, заведующий Республиканским центром клинической иммунологии консультативной поликлиники Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

ВОЗМОЖНОСТИ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

В.А. Ревякина¹, И.Г. Козлов², Е.В. Воронина³,
Т.А. Филатова¹, А.Г. Сурков¹, Т.М. Андропова⁴

¹НИИ питания РАМН, Москва, Россия;

²ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Д. Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

³ЗАО «Пептек», Москва, Россия;

⁴Институт биоорганической химии РАН им. академиков М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова, Москва, Россия

Резюме. В обзоре представлены современные представления о значении иммуностропного препарата глюкозаминилмурамилдипептида (Ликопид, «Пептек», Россия) в лечении atopических заболеваний (атопический дерматит, бронхиальная астма) у детей и взрослых.

Понимание иммунологических механизмов, лежащих в основе atopических заболеваний, привело к поиску методов и биологически активных веществ, направленных на предупреждение или коррекцию возникающих нарушений, прежде всего, способных изменять баланс Th1/Th2-клеток в сторону Th1. В этой связи среди иммуностропных препаратов одними из перспективных являются препараты мурамилдипептидного ряда, способные оказывать влияние на Т-хелперный баланс [1, 2].

Ликопид («Пептек», Россия, рег. номер № ЛС – 001438 от 24.03.2006) – лекарственная форма глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) – представляет собой минимально биологически активный фрагмент бактериальной клеточной стенки [2, 3]. Ликопид обладает широким спектром биологической и фармакологической активности, его иммуностропные эффекты широко освещены в литературе [1–10]. Препарат оказывает выраженное модулирующее действие на клетки иммунной системы и усиливает специфическую резистентность макроорганизма.

Липоид является активатором врожденной и адаптивной систем иммунитета [1]. Его действующее вещество – ГМДП – специфический лиганд для NOD2-рецепторов, обнаруживаемый в основном в цитоплазме фагоцитирующих клеток [11].

Среди разнообразных аналогов мурамилпептидов ГМДП выделяется тем, что совмещает высокую биологическую активность, хороший профиль безопасности и широту терапевтического действия. Это обеспечило ему широкое применение в клинической практике, прежде всего – в педиатрии и неонатологии, где Липоид разрешен к применению с первых дней жизни [12–18]. Помимо упомянутых ранее иммуномодулирующих возможностей препарата, в литературе можно встретить сообщения о противоопухолевом действии Липоида и его защитных возможностях в условиях экспериментального септического шока [19–20].

Значительный интерес представляют работы по изучению влияния Липоида на основные маркеры атопии (интерлейкин-4 (ИЛ-4), иммуноглобулин Е (IgE) и интерферон- γ (ИФН- γ)) при бронхиальной астме и атопическом дерматите *in vitro* и *in vivo* [8, 21–24]. По данным О. В. Родионовой и Н. В. Александровой (2004), иммуностропный эффект препарата в виде нормализации уровня ИФН- γ и снижения числа Th2-лимфоцитов был отмечен при применении Липоида в периоде ранней реконвалесценции после перенесенного инфекционного мононуклеоза [17].

Долгое время считалось, что улучшение течения ряда инфекционно-аллергических заболеваний на фоне приема Липоида происходит за счет нормализации иммунологических показателей и предотвращения вследствие этого инфекционных осложнений основного заболевания. Клинико-иммунологическая эффективность Липоида в лечении атопических заболеваний подтверждена экспериментальными и клиническими работами последних лет, в некоторых из которых уточнено влияние препарата на патогенетический механизм аллергического воспаления, а именно – изменение соотношения Th1/Th2-клеток в сторону Th1 [21–29].

В общей сложности в перечисленных контролируемых исследованиях по изучению эффективности Липоида в лечении атопических

и инфекционно-аллергических заболеваний участвовало 406 пациентов, из них 140 взрослых и 266 детей (без учета контрольной группы).

Применение Ликопада при атопическом дерматите

Действие Ликопада на иммунную систему *in vivo* было изучено экспериментально на 80 беспородных белых мышах [21]. Животные были разделены на 5 групп. В 1-й группе (контроль) определяли фоновый уровень гомоцитотропной активности сыворотки крови. Вместо инъекции аллергена животным этой группы вводили однократно внутривентриально дистиллированную воду.

Животные остальных групп (2–5-я) были иммунизированы хроматографически очищенным аллергеном амброзии в дозе 4 Ед/мышь; через сутки после иммунизации мышам 3-й и 4-й групп вводили Ликопад из расчета 4 мкг/кг массы тела.

На 10-е (2-я и 4-я группы) и на 15-е сутки (3-я и 5-я группы) оценивали содержание гомоцитотропных IgE-антител к аллергену амброзии.

На 10-е сут было обнаружено достоверное повышение содержания в сыворотке мышей гомоцитотропных IgE-антител после введения аллергена амброзии (до $1,58 \pm 0,30$ МЕ/мл против отрицательного значения в контрольной группе).

На 15-е сутки после однократного введения аллергена выявлено относительное снижение уровня IgE-антител по сравнению с показателями, определяемыми на 10-е сут ($1,06 \pm 0,09$ МЕ/мл); превышение контрольного уровня сохранялось. Введение иммунизированным мышам Ликопада через 24 ч вызывало достоверное снижение уровня IgE-антител до $0,44 \pm 0,03$ МЕ/мл на пике продукции IgE (10-е сут); обнаруженный эффект сохранялся и спустя 15 сут.

Для изучения продукции IgE, ИФН- γ , ИЛ-4 мононуклеарами периферической крови *in vitro* использовали венозную кровь 12 пациентов с аллергическими IgE-опосредованными заболеваниями в стадии обострения (поллинозы, бронхиальная астма, атопический дерматит) и 12 практически здоровых детей. Диагноз и степень тяжести заболевания устанавливали в соответствии с международными рекомендациями. Для подтверждения диагноза проводили определение общего IgE в сыворотке крови, ИФА для исключения паразитарных инвазий

Таблица 1. Влияние Ликопида на продукцию IgE, ИФН- γ , ИЛ-4 мононуклеарами периферической крови *in vitro* ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые дети (n = 12)		Пациенты с аллергическими заболеваниями (n = 12)	
	контроль	Ликопид	контроль	Ликопид
IgE, МЕ/мл	3,12 \pm 0,56	3,27 \pm 0,59	9,58 \pm 1,25	6,02 \pm 0,70*
ИЛ-4, пг/мл	7,30 \pm 1,14	6,96 \pm 1,91	18,35 \pm 1,87	8,46 \pm 1,85**
ИФН- γ , пг/мл	20,56 \pm 1,24	22,93 \pm 1,31*	11,72 \pm 0,11	13,91 \pm 0,77

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$

и исследовали функции внешнего дыхания (спирометрия, пикфлоуметрия). Уровень синтеза общего IgE у больных детей составил от 150 до 450 МЕ/мл.

Оценку влияния Ликопида на способность мононуклеарных клеток здоровых детей и больных атопическими заболеваниями к синтезу IgE, ИФН- γ , ИЛ-4 проводили при культивировании суспензии мононуклеаров в условиях *in vitro*. Анализ полученных результатов позволил установить, что при инкубации мононуклеаров здоровых детей с Ликопидом имело место увеличение концентрации ИФН- γ в супернатанте при тенденции к снижению содержания ИЛ-4 (табл. 1).

Культуральные исследования мононуклеарных клеток в супернатанте детей с аллергическими заболеваниями при добавлении Ликопида позволили установить возможность последнего снижать уровень IgE-антител и ИЛ-4 относительно исходных значений и повышать ИФН- γ .

В клиническую часть этого исследования было включено 46 детей в возрасте от 6 до 9 лет с IgE-опосредованным атопическим дерматитом (АД) средней степени тяжести в стадии обострения. Никто из пациентов не имел на момент обследования признаков клинической манифестации сопутствующей инфекции (бактериальная, вирусная, микотическая). Пациенты были разделены на 2 группы, равноценные по течению и распространенности кожного поражения, преимущественно проявлявшегося двумя клиническими формами: эритемато-сквамозной и лихеноидной.

Дети 1-й группы (n = 31) получали Ликопид на фоне базисной терапии, 15 пациентов 2-й группы – только базисную терапию; контрольную группу составили 30 практически здоровых детей того же возраста. Препарат назначали сублингвально за 30 мин до еды по 1 мг 2 раза в день в течение 5 дней; затем – по 1 мг 1 раз в день в течение 15 дней (курсовая доза – 25 мг).

Для единообразной оценки распространенности кожных поражений, их интенсивности и субъективных ощущений больных был использован индекс SCORAD, который рассчитывали по формуле:

$$\text{индекс SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C, \text{ где:}$$

A – распространенность кожных поражений, B – интенсивность клинических проявлений, C – субъективные симптомы.

Распространенность кожного процесса (A) оценивали в процентах по правилу «девяткок»: голова и шея – по 9%, передняя и задняя поверхность туловища – по 18%, верхние конечности – по 9%, нижние конечности – по 18%, область промежности и половые органы – по 1%.

При оценке интенсивности клинических проявлений (B) учитывали 6 ее признаков (эритема, отек/папулы, мокнутие/корки, эксфо-

Таблица 2. Клиническая эффективность включения Ликопада в комплексную терапию детей с обострением IgE-опосредованного атопического дерматита по индексу SCORAD ($M \pm m$)

Показатель	Группы	до лечения	через 1 мес	через 2 мес
Распространенность кожного процесса (A), %	I (n = 31)	25,33 ± 2,38	7,08 ± 1,06*	2,55 ± 0,57*
	II (n = 15)	24,03 ± 2,76	13,07 ± 2,33	7,56 ± 1,72
Выраженность клинических проявлений (B), баллы	I (n = 31)	8,40 ± 0,52	2,30 ± 0,21**	1,00 ± 0,14**
	II (n = 15)	8,00 ± 0,54	3,40 ± 0,35	1,66 ± 0,19
Субъективные жалобы (C), баллы	I (n = 31)	7,40 ± 0,91	0,20 ± 0,09#	0
	II (n = 15)	7,53 ± 0,91	1,20 ± 0,22	0,20 ± 0,16
Индекс SCORAD, баллы	I (n = 31)	41,86 ± 2,56	9,68 ± 0,87*	3,36 ± 0,70*
	II (n = 15)	40,44 ± 2,11	15,59 ± 1,41	8,56 ± 0,95

*p < 0,01; **p < 0,02; # p < 0,001

риация, лихенификация, сухость невоспаленной кожи) по шкале от 0 до 3 баллов (0 – признак отсутствует, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – резко выражен).

Субъективные жалобы (С) пациентов (зуд, нарушение сна) оценивали в баллах от 0 до 10.

Включение Ликопада в комплексную терапию способствовало значимому снижению индекса SCORAD уже через месяц от начала лечения с $41,86 \pm 2,56$ до $9,68 \pm 0,87$ балла, а на 2-й месяц – до $3,36 \pm 0,70$ балла. Таким образом, за 1-й месяц лечения происходило суммарное снижение индекса SCORAD в 4,2 раза, а за второй – в 14 раз (табл. 2). При этом его значение приближалось к 8,0, которое считается благополучным показателем для течения АД (Н. Г. Короткий, 2004).

Уже через 1 месяц от начала комплексной терапии с включением Ликопада в 3,5 раза сократилась площадь поражения (при традиционной терапии – в 1,8 раза); через 2 месяца еще в 3 раза (по сравнению с показателями через 1 месяц лечения), при этом у 40% пациентов кожные проявления исчезли.

Анализ интенсивности клинических проявлений выявил значимое ее снижение с $8,40 \pm 0,52$ до $2,30 \pm 0,21$ баллов через месяц от начала лечения, что соответствовало по шкале значению «умеренно выраженная», и до $1,00 \pm 0,14$ баллов – через 2 мес («слабо выраженная»).

Оценка субъективных ощущений показала более быстрое и выраженное их уменьшение при использовании в комбинированной терапии Ликопада. Так, у 26 пациентов этой группы кожный зуд и нарушение сна к концу 1-го месяца лечения отсутствовали, лишь у 5 сохранялся незначительный кожный зуд.

Исследование содержания общего сывороточного IgE после лечения выявило достоверное его снижение только у детей, получавших Ликопад. Содержание в сыворотке крови IgE до лечения почти в 5 раз превышало показатели практически здоровых детей того же возраста ($26,83 \pm 5,47$ кЕ/л) и составило $112,51 \pm 28,6$ кЕ/л.

Традиционная терапия практически не повлияла на уровень общего сывороточного IgE ($105,11 \pm 15,4$ кЕ/л), тогда как включение в комплекс лечения Ликопада снизило этот показатель до значений контрольной группы ($24,4 \pm 4,8$ кЕ/л) уже через 1 мес.

Таким образом, клинико-экспериментальное исследование выявило значимое влияние Ликопида на течение АД у детей. Использование его по предложенной выше схеме лечения позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов, что отчасти можно объяснить значимым снижением у них основного маркера атопии (общий IgE) до значений такового у практически здоровых детей, чего не наблюдается при традиционной терапии АД.

Положительный результат использования комбинированной терапии с применением Ликопида у детей с АД и рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи был изучен Л. Н. Кострыкиной (2007). В пилотное исследование было включено 15 детей с высоким титром обсемененности очагов поражения кожи мультирезистентными штаммами *S. aureus*. Основную группу составили 10 пациентов, которым до назначения базисной терапии был проведен 10-дневный курс Ликопида (по 1 мг 1 раз в сут) и наружного антибактериального лечения мупироцином в форме мази. Группа сравнения состояла из 5 детей, лечение которым было начато непосредственно с назначения препарата пимекролимус (1% крем). По окончании указанной выше терапии дети получали стандартный базисный ее вариант в соответствии с периодом и тяжестью течения АД.

Тяжесть АД по шкале SCORAD соответствовала средней степени (в основной группе средний балл индекса SCORAD был 35,2, в группе сравнения – 32,6). У пациентов обеих групп отмечено клиническое улучшение, однако в основной группе детей, получавших иммуностропную терапию, индекс SCORAD снизился в среднем до 9,5 балла, что соответствует снижению на 72% и приближается к благополучным показателям тяжести течения АД. В группе сравнения значения индекса SCORAD снизились на 55% (до 17,9 баллов).

Безопасность лечения контролировали, оценивая общее состояние детей (самочувствие, жалобы, данные объективного обследования), лабораторные показатели (клинические анализы крови и мочи). Нежелательных явлений и аллергических реакций выявлено не было.

Аналогичные данные были получены при включении Ликопида в комплексную терапию АД тяжелого течения у взрослых [25]. Наблюдала 72 больных в возрасте от 17 до 60 лет, 44 из которых получа-

ли Ликопид по 1 мг в сутки (21 человек) и по 10 мг в сутки (23 человека) курсом 10 дней.

У половины больных были выявлены и другие заболевания, протекавшие с аллергическим компонентом. Всех беспокоил зуд различной степени интенсивности.

Анализ ближайших результатов лечения показал, что у всех пациентов была отмечена положительная динамика, но значимой она была только в группах пациентов, получавших Ликопид. Так, после использования Ликопида в дозе 10 мг индекс SCORAD снизился с $58,0 \pm 3,96$ до $17,2 \pm 2,2$ баллов. Использование препарата в дозе 1 мг приводило к снижению индекса SCORAD с $47,9 \pm 3,7$ до $10,5 \pm 1,4$ баллов, в то время как после традиционной терапии этот индекс снизился лишь до $25,1 \pm 2,5$ баллов при исходном его значении – $55,4 \pm 3,9$.

Более выраженная коррекция лабораторных иммунологических показателей происходила только у пациентов, лечившихся комплексно с применением 10 мг Ликопида. Отдаленные результаты были изучены у 60 больных, из которых 19 получали 10 мг Ликопида, 18 – 1 мг препарата, а 23 – только традиционную терапию.

Частота обострений и их продолжительность уменьшились у 16 из 19 больных (Ликопид – 10 мг), у 11 из 18 (Ликопид – 1 мг), и у 12 из 23 пациентов, находившихся на традиционной терапии. Аналогичная тенденция была прослежена и в характере течения сопутствующих аллергических заболеваний.

Таким образом, использование Ликопида в комплексной терапии АД у детей и взрослых способствовало быстрому регрессу кожных высыпаний, что выражалось в значительном снижении индекса SCORAD, уменьшении зуда и существенном урежении частоты обострений в отдаленные сроки.

Применение Ликопида при бронхиальной астме

Предпосылками к углубленному изучению возможностей иммунотропной терапии с использованием Ликопида у больных с бронхиальной астмой (БА) послужили литературные данные о клинико-иммунологической его эффективности при atopических заболеваниях [27,28]. Долгое время считалось, что улучшение течения БА на фоне

приема Ликопида происходит вследствие нормализации показателей иммунного статуса и предотвращения ее инфекционных осложнений.

В последних работах рассмотрение этой проблемы направлено на изучение влияния Ликопида как на клинические проявления заболевания, так и на патогенетические его механизмы – баланс Th1/Th2-лимфоцитов и уровень основных маркеров атопии – ИЛ-4, Ig E.

В экспериментальной части исследования И. Г. Козлова, С. В. Гурьяновой (2009) была использована венозная кровь 7 пациентов в возрасте от 22 до 42 лет с верифицированным диагнозом «атопическая БА средней степени тяжести», не получавших на протяжении последних 3 месяцев системных и ингаляционных кортикостероидов или каких-либо других иммуностропных препаратов. Длительность заболевания составила от 3 мес до 1,5 лет. Контрольная группа включала 11 здоровых доноров [8].

Обнаружено, что Ликопид *in vitro* в диапазоне концентраций 0,05–5 мкг/мл модулирует пролиферацию ФГА- и анти-CD3-стимулированных мононуклеаров как у здоровых доноров, так и у больных БА, и в зависимости от дозы увеличивает продукцию ими ИФН- γ (в 3–8 раз). У больных как интактные, так и митоген-стимулированные мононуклеары существенно снижали секрецию ИЛ-4 в присутствии исследуемых концентраций Ликопида. Необходимо отметить, что активность препарата реализуется только в отношении активированных (аллергенами или митогенами) лимфоцитов и не распространяется на нестимулированных мононуклеаров.

В отличие от здоровых пациентов, интактные мононуклеары пациентов с БА имели уровень спонтанной продукции ИФН- γ , равный в среднем 150 пг/мл, что может свидетельствовать о состоянии преактивации этих клеток. Добавление Ликопида к этим интактным мононуклеарам больных с БА вызывало значительное усиление секреции цитокина (более чем в 3 раза при концентрации препарата 5 мкг/мл – со 150 до 500 пг/мл). При стимуляции Т-клеток его эффект существенно возрастал – с 1700 до 5500 пг/мл.

У здоровых доноров с интактными мононуклеарами и нулевым уровнем исходной продукции ИФН- γ , описанное выше действие Ликопида отсутствовало.

Ликопид отчетливо снижал секрецию ИЛ-4 в культуре интактных и стимулированных мононуклеаров больных БА, не вызывая подобной реакции в препаратах здоровых доноров. У больных с БА уровень спонтанно продуцируемого ИЛ-4 достоверно превышал значение такового у здоровых доноров и составлял в среднем 6 пг/мл, а в присутствии митогенов доходил до 12 пг/мл. Добавление Ликопида в культуры интактных и стимулированных мононуклеаров больных приводило к дозозависимому снижению продукции исследуемого цитокина: до 2–4 пг/мл для интактных и 5–6 пг/мл для митоген-стимулированных клеток (данные представлены для концентрации препарата 5 мкг/мл).

Обнаруженное под действием Ликопида понижение продукции ИЛ-4, вырабатываемого Th2-лимфоцитами, может служить одним из признаков его влияния на изменение баланса Th1/Th2 в сторону повышения активности Th1.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что Ликопид в диапазоне концентраций 0,05–5 мкг/мл модулирует пролиферативную активность, дозозависимо усиливает продукцию ИФН- γ и снижает секрецию ИЛ-4 интактными и митоген-стимулированными Т-лимфоцитами больных БА, что может быть интерпретировано как изменение Т-хелперного баланса в пользу активации Th1-субпопуляции. Особо следует отметить, что активность Ликопида реализуется только в отношении активированных (аллергенами или митогенами) лимфоцитов и не проявляется на интактных клетках (нестимулированные мононуклеары здоровых доноров).

По мнению авторов, механизм влияния Ликопида на Т-хелперный баланс реализуется через воздействие на клетки врожденного иммунитета (очевидно, через изменение цитокинового профиля этих клеток) и приводит, в конечном счете, к усилению цитокин-продуцирующей активности Th1 [8].

Таким образом, полученные ранее клинические данные, свидетельствующие об улучшении состояния больных БА при терапии Ликопидом, могут быть интерпретированы не только как предотвращение инфекционных осложнений основного заболевания, но и как патогенетическое воздействие препарата на процесс аллергического

воспаления [22, 27–29]. Так, применение Ликопида в комплексной терапии взрослых с БА, осложненной вторичной иммунной недостаточностью и рецидивирующими бактериально-вирусными инфекциями, торпидными к традиционной терапии, позволило получить выраженное клиническое улучшение в 94% случаев [27].

Это же касается результатов применения Ликопида в комплексе с антибиотиками у больных с инфекционно-зависимой БА, у которых данный комплекс предотвращал рецидивы астмы [28].

В исследовании Н.Д. Новиковой и Б.К. Новикова (2003) Ликопид был включен в программу лечения 24 детей с инфекционно-зависимой БА среднетяжелого и тяжелого течения, с частыми (от 6 до 10 эпизодов в год) острыми респираторными вирусными заболеваниями (ОРВИ). Применение препарата вызывало снижение частоты и длительности рецидивирующих заболеваний дыхательных путей более, чем в 2 раза, а также уменьшало степень удушья во время приступов и улучшало показатели пикфлоуметрии [29]. Исследователями отмечено на фоне приема Ликопида и облегчение проявлений астеновегетативного синдрома (исчезновение симптомов хронической интоксикации, улучшение аппетита, прибавка в массе тела до соответствия нижним границам возрастных норм).

При исследовании уровня показателей общего IgE через 2 мес после лечения Ликопидом отмечено снижение его в 2 раза у 17 детей, у которых он ранее был увеличен, при этом уменьшилось число детей с дисиммуноглобулинемиями.

Е. О. Урбан и Л. П. Сизякина (2004) применяли Ликопид в комплексной терапии 30 детей со среднетяжелой формой БА и сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности, проявляющимся частыми (от 6 до 14 эпизодов в год, в среднем – $11,7 \pm 1,16$) ОРВИ, рецидивирующим лабиальным герпесом и хроническими заболеваниями ЛОР-органов. Иммунокоррекцию Ликопидом проводили по схеме: 1 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, 2 курса с интервалом в 1 мес; курсовая доза – 40 мг. Период наблюдения составил 6 мес.

В дальнейшем исследование проводили в 2 подгруппах: пациентов с более легким и более тяжелым течением, получавших базисную терапию и Ликопид. Контрольную группу составили 25 детей с БА,

принимавших только стандартные препараты и также разделенных на 2 подгруппы.

Применение только базисной терапии практически не изменило частоты и тяжести интеркуррентных инфекций. Сочетание ее с курсами Ликопида имело положительный клинический результат: количество эпизодов ОРВИ в год снизилось в обеих подгруппах после лечения – с $8,6 \pm 1,07$ и $10,2 \pm 1,15$ (исходно), до $6,4 \pm 0,7$ и $7,1 \pm 0,2$, соответственно.

Иммунокорректирующая терапия привела и к значительному уменьшению продолжительности обострений бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ – до $2,9 \pm 0,09$ и $5,1 \pm 0,09$ сут при легком и более тяжелом течении заболевания, соответственно.

Помимо влияния на инфекционный синдром, на фоне иммунокорректирующей терапии Ликопидом отмечена и положительная динамика клинических проявлений БА, сопоставимая только с результатами контрольной группы пациентов после добавления в комплекс лечебных мероприятий к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) β_2 -агониста пролонгированного действия – формотерола.

У пациентов, получавших Ликопид, степень снижения дневных и ночных симптомов к окончанию периода наблюдения была более значимой, чем в контроле.

Проведение превентивной иммунокоррекции на фоне базисной терапии существенно изменило структуру приступов по степени тяжести – удельный вес легких приступов возрос примерно в 2 раза, с одновременным уменьшением в 2 раза числа тяжелых.

Благодаря иммунокоррекции, у части пациентов стало возможным сначала снизить дозу ИГКС, а затем перейти на базисную терапию препаратами кромоглинового ряда.

Важно отметить, что наряду с лучшим контролем над заболеванием, положительным результатом действия Ликопида было переключение иммунного ответа с Th2-типа на Th1-, то есть патогенетическое воздействие на механизм аллергического воспаления. Уменьшение уровня Th2-лимфоцитов сопровождало снижение уровней основных маркеров атопии – IgE и ИЛ-4 (табл. 3).

Сравнительный анализ динамики показателей клеточного звена иммунной системы выявил значимое увеличение популяции зрелых

Таблица 3. Динамика субпопуляционного состава Т-лимфоцитов и уровня основных маркеров аллергического воспаления у детей с БА среднетяжелого течения на фоне Ликопида

Параметры	Подгруппа	До лечения	Через 1 мес	Через 6 мес
Th0	1-я	19,65 ± 2,15	18,98 ± 0,98	21,87 ± 0,87
	2-я	17,24 ± 1,13	18,03 ± 0,98	19,34 ± 2,12
Th1	1-я	14,54 ± 1,33	12,96 ± 1,32	15,97 ± 1,42
	2-я	12,43 ± 1,76	12,17 ± 1,42	11,86 ± 2,56
Th2	1-я	15,09 ± 1,30	11,07 ± 0,44 ^{**,*}	11,75 ± 0,64 [*]
	2-я	16,67 ± 1,36	14,96 ± 2,23	13,21 ± 0,76 [*]
ИЛ-4, пкг/мл	1-я	343,2 ± 28,78 ^{**}	302,9 ± 51,8 ^{**}	214,5 ± 43,2 ^{*,**}
	2-я	412,2 ± 29,81	409,7 ± 45,8	348,8 ± 41,4 [*]
IgE общий, нг/мл	1-я	192,3 ± 31,67 ^{**}	188,9 ± 34,87 ^{**}	137,3 ± 20,35 ^{*,**}
	2-я	404,5 ± 40,86	387,8 ± 43,26	268,4 ± 50,12 [*]

*p < 0,05 – при сравнении показателей до и после лечения; **p < 0,05 – при сравнении показателей между подгруппами

лимфоцитов, экспрессирующих на мембране CD3⁺-антиген и повышение содержания CD4⁺.

В процессе проведения иммунокорректирующей терапии было выявлено и повышение числа CD20⁺-лимфоцитов, что сопровождалось более интенсивным процессом антителообразования IgG и снижением уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Показатели иммунного статуса у детей с БА, получавших базисную терапию, в том числе при включении в последнюю β2-агониста пролонгированного действия, не претерпели достоверных изменений.

Таким образом, применение Ликопида в комплексе с базовой терапией БА (ИГКС и/или кромоны) привело к снижению частоты и тяжести острых респираторных инфекций, лабиального герпеса, сокращению длительности бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ. Помимо выраженной динамики показателей клеточного и гуморального иммунитета, Ликопид оказывает патогенетическое воздействие на механизм аллергического воспаления, переключая

Таблица 4. Клиническая эффективность комплексного реабилитационного курса у детей с бронхиальной астмой на санаторном этапе

Показатель		1-я группа (n = 141)	2-я группа (n = 51)	3-я группа (n = 51)
Эпизоды ОРВИ, в год	до лечения	6,7 ± 0,18	6,49 ± 0,29	6,36 ± 0,5
	после лечения	2,2 ± 1,9*	3,7 ± 2,0	3,61 ± 2,2
Индекс снижения,%		-67,2 ± 1,3*	-43,0 ± 1,5	-42,9 ± 1,7
Курсы антибиотиков, в год	до лечения	3,7 ± 1,6	3,2 ± 1,5	3,3 ± 1,4
	после лечения	0,8 ± 1,0*	1,9 ± 1,1*	1,9 ± 1,2*
Индекс снижения,%		-78,3 ± 4,4	-40,6 ± 3,2	-40,8 ± 3,0

*p < 0,05 достоверные различия по сравнению с показателями до лечения

иммунный ответ с Th2-типа на Th1-, снижая уровень основных маркеров атопии – IgE и ИЛ-4.

Изучение эффективности применения Ликопида у 243 детей с БА и частыми эпизодами ОРВИ в стандартных дозировках (1 мг в сутки в течение 10 дней) в составе комплекса реабилитационных мероприятий на санаторном этапе показало положительную динамику клинических, иммунологических и рентгенологических показателей [24].

Все 243 ребенка, получавшие традиционный реабилитационный комплекс и Ликопид 1 мг, были распределены на 3 группы в зависимости от проводимой дополнительно магнито-лазерной терапии. 141 ребенок 1-й группы получал комплексную магнито-лазерную терапию; дети 2-й группы (n = 51, контроль-1) – фальш-лазерную терапию. Детям 3-й группы (n = 51, контроль-2) лазерную терапию не назначали.

По результатам катамнеза отмечено снижение частоты ОРВИ и потребности в антибактериальных препаратах (табл. 4).

Через неделю после начала реабилитационной терапии у всех больных было отмечено улучшение самочувствия, уменьшение количества жалоб и клинических проявлений заболевания.

Анализ динамики показателей функции внешнего дыхания показал нарастание практически всех изучаемых параметров и значимое увеличение жизненной емкости легких и форсированного выдоха за 1 секунду (табл. 5).

Кроме того, при наблюдении в течение года было отмечено достоверное уменьшение дневных и ночных симптомов, что позволило сократить потребность в бронхолитиках короткого действия (в 1,7–3 раза); в то же время следует отметить некоторое ухудшение показателей через 12 месяцев, что может указывать на необходимость повторных курсов подобной терапии.

При анализе иммунологических показателей выявлены достоверные изменения показателей CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, Ig M. У 77 детей (54,6%) был выявлен изначально высокий уровень IgE, среднее значение которого оставило 1068 ± 383 кЕ/л.

После проведенного комплексного лечения с включением Ликопида у 67 из них (47,5%) исследуемый показатель снизился до 399,43 ± 77,4 кЕ/л. В среднем динамика снижения показателя по всей наблюдаемой группе детей составила 596 ± 283,7 кЕ/л – до реабилитационной терапии и 240 ± 61,74 кЕ/л – после нее.

Таблица 5. Динамика показателей функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой на санаторном этапе, получавших комплексный реабилитационный курс, %

Показатели	Практически здоровые дети (n = 100)	До лечения	После лечения		
			1-я группа (n = 141)	2-я группа (n = 51)	3-я группа (n = 51)
ФЖЕЛ	103,9 ± 0,45	85,32 ± 5,23	100,87 ± 6,34*	93,27 ± 5,05*	94,07 ± 4,05*
ОФВ1	104,0 ± 0,61	83,11 ± 4,90	99,75 ± 4,89**	89,66 ± 4,73*	89,88 ± 1,73*
ПСВ	105,00 ± 0,92	78,10 ± 5,85	97,80 ± 4,75**	84,41 ± 4,12	83,33 ± 3,12
МОС 25	106,00 ± 1,03	74,45 ± 5,65	100,67 ± 6,67**	80,28 ± 4,93	80,0 ± 5,93
МОС 50	106,80 ± 0,89	68,50 ± 6,11	99,50 ± 5,75**	77,51 ± 4,75	75,54 ± 3,74
МОС 75	106,10 ± 1,14	71,34 ± 5,32	101,23 ± 4,65**	78,27 ± 6,48	78,29 ± 5,47
СМОС 25–75	111,00 ± 1,09	74,33 ± 6,98	104,50 ± 3,95**	81,16 ± 5,74	80,86 ± 5,01
СМОС 75–85	110,40 ± 2,17	68,35 ± 4,90	102,61 ± 4,56**	76,23 ± 5,66	74,89 ± 4,86

*p < 0,05 – при сравнении с показателями до лечения; **p < 0,05 – при сравнении с показателями группы 3

Есть сообщения и о назначении Ликопида при профессиональной БА (воздействие металлов-аллергенов, формальдегида и др.) средне-тяжелого течения с рецидивирующими инфекционно-воспалительными процессами [30]. Автор у 40 пациентов, средний возраст которых составил $50,58 \pm 6,96$ лет, применяла Ликопид в курсовой дозе 14 мг (в течение 2,5–3 нед по схеме), что у 60% пациентов уменьшило число эпизодов ОРВИ с 5 до 0–1 в год. В группе сравнения (без иммунокорректирующей терапии) частота респираторных инфекций оставалась на прежнем уровне. Клинический результат применения Ликопида выражался в урежении или полном прекращении приступов удушья, уменьшении интенсивности кашля и количества отделяемой мокроты, улучшении пиковой скорости выдоха (ПСВ) более чем на 20%. Кроме того, почти у всех снизилась степень выраженности дыхательной недостаточности (до 1–2). Увеличилась и длительность периода ремиссии. В группе сравнения изменений продолжительности периода без клинических проявлений заболевания отмечено не было.

Иммунологические эффекты Ликопида проявлялись тенденцией к нормализации уровней ЦИК и IgG при отсутствии существенных изменений показателя общего Ig E.

Аллергенспецифическая иммунотерапия в сочетании с Ликопидом

Предметом специального изучения являются вопросы сочетанного применения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) и иммуномодулирующих препаратов.

Согласно результатам исследования Костиной Е. М. (2001), включение Ликопида в комплекс специфической иммунотерапии бактериальными аллергенами значительно повышает ее результативность и уменьшает побочные реакции. С учетом отличных, хороших и удовлетворительных результатов эффективность сочетания АСИТ бактериальными иммуномодуляторами и Ликопида составила 92,9 против 77,8% у больных, получавших только бактериальные аллергены [31–32].

У 128 пациентов с инфекционно-аллергическими заболеваниями дыхательных путей и кожи проводилась АСИТ бактериальными ал-

лергенами по традиционной схеме, из них у 56 человек ее сочетали с Ликопидом (по 10 мг 1 раз в сутки, 10 дней).

Начальную дозу бактериальных аллергенов выбирали с учетом механизма гиперчувствительности (замедленного или немедленно-го типа), длительности и тяжести заболевания. Показанием к назначению нативных бактериальных аллергенов служили имеющиеся у больных немедленная и сочетанные кожно-аллергические реакции. Больные, у которых преобладал механизм гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), получали иммунотерапию препаратами Андо–Вержиковского.

По результатам предварительного обследования, начальная доза аллергена в среднем составила 10^{-8} – 10^{-6} его разведения. При хорошей переносимости в начальном и последующих разведениях делали 4 подкожных инъекции 2 раза в неделю. Поддерживающий курс проводили в течение 2 мес (разведение аллергена 10^{-2} – 10^{-1} в 0,5 мл) также по 4 инъекции 1 раз в неделю, затем еще 4 инъекции 1 раз в месяц.

Курсы АСИТ начинали в условиях стационара и продолжали амбулаторно. Поливалентная бактериальная сенсibilизация была зарегистрирована у 111 пациентов (86,7%). Отличные, хорошие и удовлетворительные результаты АСИТ бактериальными аллергенами были отмечены у 77,8% пациентов, а при комбинированном лечении с включением Ликопида – у 92,9%. Использование бактериальных аллергенов в комплексе с Ликопидом увеличило количество отличных (с 22,2 до 39,3%) и хороших (с 29,2 до 37,5%) результатов по сравнению с группой пациентов, где иммуномодулятор не использовали. Соответственно, значительно уменьшилось количество удовлетворительных (16,1 против 26,4%) и неудовлетворительных (7,1 против 22,2%) результатов.

Включение Ликопида в комплекс с АСИТ, наряду с повышением клинической эффективности, позволило вдвое уменьшить число побочных реакций, вызванных основным лечением. Снизилась также число и интенсивность кожных проб со специфическими аллергенами.

Изучение иммунного статуса больных показало более значимое влияние комбинированной иммунотерапии на систему нейтрофильного фагоцитоза, количественные и функциональные показатели клеточного звена иммунитета и уровень общего Ig E.

В. В. Деркач (2009), обобщая свой опыт лечения АД у 30 детей, включавший базовую, парентеральную АСИТ с одновременным приемом Ликопида, отмечала клинически более быстрое наступление ремиссии заболевания и длительный, достаточный контроль над ним. Ликопид применяли по схеме: 1 мг сублингвально 1 раз в сутки, ежедневно, в течение 10 дней; затем через день в той же дозе, 10 приемов. Общая курсовая доза – 20 мг.

Через 1 мес от начала лечения у пациентов было отмечено значимое снижение цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13 и повышение ИФН- γ . Этот эффект сохранялся через 3 и 6 мес от начала терапии, как и клиническое улучшение.

Таким образом, отчетливая клиническая эффективность лечения, улучшение кожных проб со специфическим и неспецифическим аллергенами, уменьшение частоты побочных реакций и снижение уровня общего IgE на его фоне позволяет считать сочетание АСИТ и Ликопида оптимальным и безопасным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлов И. Г., Андропова Т. М. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета. В кн.: Сборник «Современные представления о молекулярном механизме действия глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП)». М.: 2006; 27–37.
2. Andronova T., Ivanov V. The structure and immunomodulating function of glucosaminylmuramyl peptides. *Sov Med Rev D. Immunol*, 1991; 4: 1–63.
3. Андропова Т. М. Гликопептиды – фрагменты клеточных стенок бактерий и их аналоги. Структура, синтез и биологические свойства. Автореф. дисс. ... канд. хим. наук. М., 1981; 46.
4. Андропова Т. М. Иммуностимулирующее действие мурамилдипептида, глюкозаминилмурамилдипептида и их синтетических производных в системе *in vitro*. Антибиотики и химиотерапия 1989; 8: 586–9.
5. Андропова Т. М. Экспериментальное изучение иммуномодулирующего действия глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП). Влияние ГМДП на гуморальный иммунный ответ. *Иммунология* 1988; 6: 34–7.
6. Иванов В. Т., Хаитов Р. М., Андропова Т. М., и др. Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) – новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью. *Иммунология* 1996; 2: 4–6.
7. Несмеянов В. А. Молекулярные аспекты механизма биологической активности мурамилпептидов. Автореф. дисс. ... докт. хим. наук. М., 1997; 48.

8. Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мещерякова Е.А. и др. Влияние глюкозаминилмурамилдипептида на нормализацию Th1/Th2 баланса при atopической бронхиальной астме. Принято в печать в ж-л «Иммунология», 2009.
9. Колесникова Н.В., Кулагина М.Г., Никулин Л.А. и др. Иммунокоррекция липоидом нарушений фагоцитарной и микробицидной функций нейтрофильных гранулоцитов у новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких. Иммунология 2004; 3: 155–8.
10. Li C. G., Kumar S., Ledger P. W., et al. Glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) modulates endothelial cell activities *in vitro* but has no effect on angiogenesis *in vivo*. Inflamm Res, 1997; 46: 348–53.
11. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., et al. NOD2 activation by muramylpeptides controls value of second humoral T-dependent immune response. Int J Immunopharmacol 2001; 1: 1857–65.
12. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Бахтияр К.К. и др. Оптимизация лечения поствентиляционных пневмоний у новорожденных детей различного гестационного возраста. 2-й Съезд Иммунологов России, Сочи – 1999. Rus J Immunol 1999; 4(1): 297.
13. Дегтярева М.В. Итоги 10-летнего опыта применения иммуномодулятора липоида в неонатологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2007; 6: 83–8.
14. Закина А.А. Патогенетические аспекты перинатальных герпесвирусных инфекций у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2006; 22.
15. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимова Т.А. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Липоидом. Российский педиатрический журнал 2001; 5: 27–9.
16. Алексеева Е.И., Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г. и др. Принципы терапии реактивных артритов, ассоциированных с хламидийной инфекцией у детей. Вопросы современной педиатрии 2004; 3(4): 28–34.
17. Чувиров Д.Г., Ярцев М.Н. Клинико-иммунологическая эффективность применения Липоида у детей с повторными инфекциями верхних дыхательных путей. Иммунология 2000; 2: 48–50.
18. Минаев С.В., Моторина Р.А., Лескин В.В. Комплексное лечение острого гематогенного остеомиелита у детей. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2009; 8: 41–4.
19. Shimizu T., Iwamoto Y., Yanagihara Y., et al. Combined effects of synthetic lipid A analogs or bacterial lipopolysaccharide with glucosaminylmuramyl dipeptide on antitumor activity against meth A fibro-sarcoma in mice. Int Immunopharmacol 1992; 14(8): 1415–20.
20. Meshcheryakova E., Guryanova S., Makarov E., et al. Prevention of experimental septic shock by pretreatment of mice with muramylpeptides. Int J Immunopharmacol 2001; 1: 1857–65.

21. Колесникова Н. В., Коков Е. А., Андропова Т. М., и др. Регуляция мурамилдипептидами синтеза иммуноглобулина Е в эксперименте и клинике. *Российский аллергологический журнал* 2008; 5: 48–54.
22. Урбан Е. О. Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2004; 24.
23. Коков Е. А. Эффекты мурамилдипептидов в комплексной терапии детей с обострением IgE-опосредованного атопического дерматита. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Краснодар, 2007; 22.
24. Церковная Ю. Е. Современные возможности повышения эффективности лечения детей с заболеваниями органов дыхания на санаторном этапе оздоровления. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008; 23.
25. Кострыкина Л. Н. Роль инфекционного фактора при атопическом дерматите у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2007; 21.
26. Резайкина С. Ю. Ликопид (глюкозаминилмурамил-дипептид) в комплексной терапии больных атопическим дерматитом на основе исследования опсоно-фагоцитарных реакций нейтрофилов. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999; 18.
27. Михеева Г. Н. Отечественный синтетический иммуномодулятор ликопид в комплексной терапии тяжелых осложненных форм атопического дерматита (АД). В кн.: «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии». 1998; 292.
28. Кеворков Н. Н., Бахметьев Б. А., Черешнев В. А. Эффективность комплексной иммунотерапии при инфекционно-аллергической бронхиальной астме (БА). *Int J Immunorehabilit* 1997; 7: 105.
29. Новикова Н. Д., Новикова В. И., Новиков Д. К. Ликопид в комплексном лечении инфекционно-зависимой бронхиальной астмы у детей. *МАТЕРИЯ МЕДИКА*, 2004; 1: 73–9.
30. Тарасова О. В. Клинико-иммунологические эффекты ликопада в комплексной терапии больных профессиональной бронхиальной астмой, сочетанной с инфекцией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2001; 24.
31. Костина Е. М. Эффективность иммунотерапии бактериальными аллергенами в комплексе с ликопадом у больных инфекционно-аллергическими заболеваниями. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2001; 24.
32. Костина Е. М., Молотиллов Б. А., Варганова Л. В., и др. Комплексная иммунотерапия больных с инфекционной аллергией бактериальными аллергенами в сочетании с ликопадом. В кн.: Сборник трудов 2-й Национальной конференции РААКИ «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии». М., 1998; 709.
33. Деркач В. В. Способ лечения атопического дерматита у детей. В кн.: Сборник трудов X Международного Конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». Казань, 20–23 мая 2009; 116.

Материал опубликован:

Вопросы практической педиатрии, 2009, т. 4, №4

Авторы:

Ревякина В. А., д.м.н., профессор, заведующая аллергологическим отделением НИИ питания РАМН, Москва, Россия;

Воронина Е. В., медицинский директор ЗАО «Пептек», Москва, Россия;

Филатова Т. А., д.м.н., ведущий научный сотрудник аллергологического отделения, Москва, Россия;

Сурков А. Г., к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии НИИ питания РАМН, Москва, Россия

Андропова Т. М., к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории химии пептидов Института биоорганической химии РАН им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва, Россия.

УДК:616-097:615.37

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ СИНДРОМОМ ВТОРИЧНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Р. С. Ягубян, Л. П. Сизякина

Ростовский государственный медицинский университет, Кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Целью работы явилось изучение клинико-аллергологической характеристики больных сезонным аллергическим ринитом (АР) в сочетании с синдромом вторичной иммунной недостаточности, при проведении аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при превентивном введении Ликопида. Обследовано 67 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет. Выявлена более высокая клиническая эффективность АСИТ при превентивном введении Ликопида (2,7 балла – I курс; 3,5 балла – II курс; 4,45 – III курс) у лиц, страдающих частыми ОРВИ.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время наблюдается рост числа аллергических заболеваний респираторного тракта, в частности сезонного аллергического ринита (АР) с быстрым расширением спектра сенсibilизации и развитием тяжелых клинических проявлений. Поэтому проблема лечения атопии в разработке программы борьбы с аллергическими заболеваниями остается одной из самых актуальных [1]. Своевременно начатое и патогенетически обоснованное лечение приводит к уменьшению клинических проявлений, способствует профилактике обострений АР, предотвращает переход в более тяжелые формы заболевания.

Единственным патогенетически значимым методом лечения АР является АСИТ (аллерген-специфическая иммунотерапия), так как она затрагивает все этапы формирования аллергических реакций [2].

Действие АСИТ охватывает иммунологическую фазу аллергического ответа и приводит к переключению иммунного ответа с Th2-типа на Th1-тип [3].

АСИТ является эффективным, патогенетически значимым методом лечения АР, но при наличии у таких больных синдрома вторичной иммунной недостаточности (ВИН) ее проведение затруднительно и не позволяет достигнуть быстрого и стойкого терапевтического эффекта. В связи с этим превентивное использование иммуномодулирующей терапии с целью коррекции синдрома ВИН представляет большой интерес и на сегодняшний день является актуальным [4].

Цель работы – оценка эффективности превентивного использования иммуномодулирующей терапии при проведении АСИТ у больных сезонным АР с сопутствующим синдромом ВИН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 67 человек в возрасте от 18 до 55 лет (25 мужчин, 42 женщины). Длительность заболевания составила 3 года и более. Длительность периода обострения поллиноза – от 1 до 3 мес. Помимо поллиноза, обследуемые имели клинические проявления иммунологической недостаточности (частые ОРВИ затяжного характера до 9 раз в год). Диагноз «поллиноз» основывался на тщательно собранном анамнезе, данных клинического наблюдения, данных кожного скарификационного тестирования водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов (ФГУП «Аллерген» г. Ставрополь). Степень сенсибилизации к пыльцевым аллергенам оценивали по выраженности кожных проб с использованием индекса кожной чувствительности.

Больные были разделены на группы, первую из которых (39 человек) составили пациенты, получавшие только АСИТ по стандартной схеме. Пациенты второй группы (28 человек) получали АСИТ при превентивном введении Ликопида в дозе 1 мг 2 раза в день в течение 10 дней, 2 курса с двухнедельным перерывом. В течение курса АСИТ больные получали около 40 инъекций аллергенов с общей дозой 9066 + 1050 PNU. Оценку результатов наблюдения осуществляли по пятибалльной шкале Duchaine (1955) (5 баллов (отличный результат) – соответствовал полной ремиссии заболевания; 4 балла (хороший результат) – небольшие проявления сезонного ринита и конъюнктивита, легко купирующиеся приемом антигистаминных средств; 3 балла (удовлетворительный результат) – возникающие симптомы аллер-

гического риноконъюнктивита были менее выражены, чем до лечения, уменьшилась потребность в использовании медикаментозных средств; 2 балла (неудовлетворительный результат) – не было эффекта от проведенного лечения), на протяжении 3 лет, до и после каждого курса. Иммунологические методы исследования проводились после каждого курса АСИТ на протяжении 3 лет и включали определение содержания CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺-, CD25⁺-, HLA-DR⁺-, CD95⁺-, лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии на цитофлуориметре Beckman Coulter FC500 (США) с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США) в прямом иммунофлуорисцентном тесте. Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови определяли по Манчини; уровень циркулирующих иммунных комплексов определяли по Гриневиц Ю. А.; интенсивность кислородзависимого метаболизма в – НСТ-тесте. Для определения Th1 и Th2–клеток мононуклеары периферической крови стимулировали фитогемагглютинином (ФГА, «ст.») инкубировали без стимулятора «сп.», затем клетки окрашивали анти CD4 мононуклеарными антителами, мечеными ФИТЦ, далее фиксировали, после фиксации пермеабилizировали, и для накопления цитокинов в плазме клеток к активированными культурами добавляли ингибитор аппарата Гольджи моненсин; количество Th1 и Th2–клеток, содержащих внутриклеточные цитокины, оценивали с помощью проточной цитометрии при окрашивании моноклональными антителами, соответственно, IFN- γ и IL-4, мечеными фикоэритрином. Содержание общего IgE определяли иммуноферментным методом с использованием “IgE-ИФА-Бест-стрип” производства ЗАО “Вектор-Бест”, г. Новосибирск.

Математическую обработку полученных данных проводили на ПК Microsoft Windows XP professional, используя программу Microsoft Excel, Open Office.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ изучаемых показателей, полученных после трех курсов АСИТ, у пациентов, получавших превентивную иммунотерапию (II группа) и не получавших ее (I группа), выявил определенные отличия.

Анализируя динамику клинических проявлений АР у всех больных, можно говорить о положительной динамике после трех курсов АСИТ. В группе пациентов, не получавших иммунотропную терапию, было отмечено незначительное снижение всех симптомов АР по сравнению с пациентами, получавшими Ликопид три года (заложенность носа отмечали до лечения 23,8% пациентов, после трех курсов АСИТ в I группе – 10,8%, II группе – 13,8%; ринорею до лечения – 76,2%, после в I группе – 49,6%, II группе – 34,5%; зуд в носу, носоглотке до лечения – 100%, после трех лет в I группе – 59,4%, II группе – 51,7%; снижение обоняния было отмечено до лечения – 100%, после в I группе – 45,9%, II группе – 34,5%; приступы чихания до лечения – 64,9% после I группа – 31,6%, II группа – 21,03%).

Нарушение сна до лечения наблюдали 36,5% пациентов, после проведения третьего курса АСИТ I группа – 10,8%, II группа – 6,9%. Головные боли беспокоили до лечения 100%, после в I группе – 64,9%, II группе – 24,1%. Утомляемость и раздражительность была отмечена у больных до лечения – 68,3% и 78,1%, после в I группе – 37,8%, II группе – 20,7%, и I группе – 54,05%, II группе – 27,6% соответственно.

Анализ динамики изучаемых показателей после третьего года наблюдений подтверждает положительное влияние превентивной иммуномодулирующей терапии на клинические проявления синдрома ВИН, что проявлялось снижением частоты ОРВИ (I группа – $8,04 \pm 1,64$, II группа – $3,5 \pm 2,1$ раз в год; $p < 0,05$) и их длительности (I группа – $7,26 \pm 1,58$, II группа – $4,3 \pm 1,3$ дней; $p < 0,05$).

После третьего курса АСИТ во всех группах отмечалась положительная динамика функции внешнего дыхания, хотя статистических различий между группами не наблюдались, но следует заметить, что наилучший результат наблюдался в группе пациентов, получавшей иммунотропную терапию (ОФВ₁ I группа – $89,6 \pm 5,3\%$, II группа – $91,7 \pm 5,3\%$).

Что касается данных индекса кожной чувствительности и шкалы Duchaine, полученных после третьего курса АСИТ, следует заметить, что наилучший результат был получен в группе, получавшей иммунотропную терапию, документирующийся в снижении потребности антигистаминных препаратов и назальных глюкокортикостероидов

(шкалы Duchaine I группа – $3,45 \pm 0,2$ балла, II группа – $4,45 \pm 0,1$ балла и ИКЧ I группа – $2,79 \pm 0,1$ мм, II группа – $2,5 \pm 0,1$ мм).

Анализ данных, полученных после трех курсов АСИТ, выявил следующие изменения в клеточном звене иммунного статуса. Достоверно увеличивалось количество зрелых Т-лимфоцитов в группах больных, находящихся на иммуотропной терапии, по сравнению с исходными данными, в группе, получавшей Ликопид, зафиксировано достоверное увеличение ($CD3^+$; исход – $52,6 \pm 5,1\%$, I группа – $60,7 \pm 3,1\%$, II группа – $65,2 \pm 3,9\%$; $p < 0,05$).

При этом количественный состав иммуорегуляторных субпопуляций лимфоцитов в процессе третьего курса АСИТ также существенно изменился. В группе пациентов, которая получала превентивно Ликопид, отмечено увеличение клеток, обладающих хелперно-индукторными свойствами, по сравнению с первой группой, которая находилось на стандартной терапии ($CD4^+$ исход – $33,2 \pm 4,2\%$, I группа – $37,4 \pm 3,8\%$, II группа – $41,4 \pm 3,4\%$; $p < 0,05$). Отмечались позитивные сдвиги, заключающиеся в достоверном увеличении $CD8^+$ -лимфоцитов, обладающих супрессорно-цитотоксической активностью, в группе, получавшей превентивно иммуотерапию ($CD8^+$ – I группа – $18,5 \pm 3,1\%$, II группа – $25,6 \pm 3,3\%$; $p < 0,05$).

При сопоставлении показателей процентного и абсолютного содержания клеток, имеющих $CD16^+$ -фенотип, было выявлено достоверное увеличение во II группе по сравнению с I группой ($CD16^+$ – исход $9,5 \pm 3,1\%$, I группа – $10,3 \pm 3,1\%$, II группа – $14,8 \pm 3,3\%$; $p < 0,05$).

После проведения трех курсов АСИТ существенно увеличилось содержание Th1-лимфоцитов при одновременном снижении Th2-лимфоцитов. Следует отметить, что наиболее существенные изменения происходили в той группе, которая получала иммуотропную терапию (Th1 «сп.» – I группа – $6,96 \pm 0,71\%$, II группа – $8,25 \pm 0,21\%$; Th1 «ст.» – I группа – $8,27 \pm 0,71\%$, II группа – $10,80 \pm 0,53\%$; Th2 «сп.» – I группа – $2,53 \pm 0,24\%$, II группа – $1,98 \pm 0,28\%$; Th2 «ст.» – I группа – $3,54 \pm 0,31\%$, II группа – $2,75 \pm 0,26\%$; $p < 0,05$).

При анализе данных, полученных после третьего курса АСИТ, установлена нормализация содержания иммуоглобулинов у больных, получавших иммуотропную терапию в виде превентивного введе-

ния Ликопида (IgA – I группа – $2,09 \pm 0,1$ г/л, II группа – $1,93 \pm 0,04$ г/л; IgM – I группа – $1,17 \pm 0,02$ г/л, II группа – $1,03 \pm 0,04$ г/л, IgG – I группа – $11,54 \pm 0,34$ г/л, II группа – $12,11 \pm 0,2$ г/л).

При анализе данных после третьего года наблюдения выявлены статистически значимые увеличения адаптационных ресурсов нейтрофилов, что выражается в нормализации коэффициента стимуляции в группе больных, получавшей Ликопид. После третьего года эти эффекты усилились (НСТ «сп.» I группа – $98,2 \pm 5,7$ у.е., II группа – $123,7 \pm 8,03$ у.е.; НСТ «ст» I группа – $173,56 \pm 9,28$; у.е., II группа – $210,5 \pm 8,06$ у.е.; К ст., I группа – $1,62 \pm 0,01$ у.е., II группа – $1,82 \pm 0,1$ у.е.; $p < 0,05$).

В наших исследованиях было показано, что хороший клинический эффект после АСИТ, сопровождающийся улучшением качества жизни, был достигнут у больных после третьего курса АСИТ в группе получавших превентивно иммунокорректирующую терапию.

ВЫВОДЫ

Проведенный клинико-иммунологический анализ эффективности препарата, обладающего иммуномодулирующим действием (Ликопид), у больных сезонным АР, осложненным синдромом ВИН, позволил прийти к заключению о безопасности данного препарата, эффективности и преимуществе использования при превентивном введении их для достижения наилучшего результата АСИТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хаитов Р.М. Клиническая аллергология. // М.: МЕДпрессинформ, 2002–624 с.
2. Курбачева О.М. Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллерген-специфической иммунотерапии. // Дис. наиск. учен. степ. д-ра мед. наук Москва 2007.
3. Горячкина Л.А., Кашкин К.П. Клиническая аллергология и иммунология. // М. «Миклош», 2009.
4. Сизязкина Л.П., Фролова С.А., Стернин Ю.И. Эффективность специфической иммунотерапии у иммунокомпроментированных больных поллинозом на фоне системной энзимотерапии. // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2. – № 2. – С. 37–40.

Материал опубликован:

Журнал фундаментальной медицины и биологии № 2 2012, 55-58

УДК 616.5–001/-002–056.43–053.2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

В. В. Деркач

*Владивостокский государственный медицинский университет,
Дальневосточный филиал НИИ клинической иммунологии СО РАМН
Владивосток, Россия*

Резюме. Обследовано 94 ребенка в возрасте от 3 до 18 лет, страдавших атопическим дерматитом. Все детям проводилось аллерго-иммунологическое обследование до лечения и через 1, 3 и 6 месяцев после применения традиционной терапии в комбинации с Ликопидом и аллергенспецифической иммунотерапией. Показано, что определение иммунного и цитокинового статуса помогает выбрать наиболее адекватные методы коррекции имеющихся нарушений, а включение сочетанного лечения – Ликопид и ускоренная аллергенспецифическая терапия неинфекционными аллергенами – приводило к повышению терапевтической эффективности, уменьшению частоты рецидивов, увеличению продолжительности периодов ремиссии и коррекции исходно измененных цитокиновых показателей.

Атопический дерматит занимает одно из ведущих мест в структуре аллергопатологии детского возраста. Его распространенность среди детей и подростков в развитых странах составляет 10–37%, в России этот показатель около 5,9%. [1, 2, 6, 698]. Актуальность разработки и оптимизации программ терапии атопического дерматита у детей обусловлена высокой распространенностью болезни, ранней хронизацией процесса, недостаточностью фармакологического контроля и косметическими дефектами. Все это негативно влияет на социальную адаптацию, качество жизни и может приводить к инвалидизации детей.

Патогенез атопического дерматита многокомпонентный: главную роль в развитии заболевания играют иммунные нарушения. Основной иммунопатологический механизм заключается в двухфазном изменении соотношения Т-хелперов 1-го и 2-го типов. В острой фазе происходит активация Т-хелперов 2-го типа, что приводит к избы-

точной продукции иммуноглобулин-Е-антител. Хроническую фазу болезни характеризует преобладание Т-хелперного ответа 1-го типа [1, 2, 4, 5, 7].

Единственным методом патогенетического воздействия при atopических заболеваниях, в результате которого происходит изменение иммунного ответа на причинно-значимый аллерген, является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). Ее эффективность доказана при бронхиальной астме, поллинозе. Известно, что при АСИТ происходит уменьшение признаков аллергического воспаления, что свидетельствует о перестройке характера клеточного и цитокинового ответов [1]. В литературе есть немногочисленные сведения о применении АСИТ при atopическом дерматите – всего 16 исследований за 15 лет [1, 2]. Большинство работ продемонстрировало положительные результаты и достаточно высокую эффективность этого метода, что позволяет рассматривать АСИТ как один из перспективных путей лечения atopического дерматита.

Снижение эффективности стандартной базисной терапии и наличие клинических и лабораторных признаков вторичной иммунной недостаточности при аллергических заболеваниях выдвинули на приоритетное место проблему разработки и назначения иммунорекоррекции [2]. С. Ю. Резайкина [3] выявила у больных atopическим дерматитом выраженное снижение функциональной активности нейтрофилов, которая восстанавливалась при приеме Ликопида. В результате применения этого препарата в комплексной терапии atopического дерматита существенно снижалась частота обострений заболевания и наблюдалась выраженная коррекция измененных лабораторных показателей [3]. По данным Е. С. Феденко [4, 5], положительный эффект, особенно в случаях atopического дерматита с часторецидивирующей пиодермией, оказывали полиоксидоний, диуцифон, включенные в схему комбинированной терапии.

Остается актуальной разработка программ терапии atopического дерматита, сочетающих в себе патогенетическую направленность, коррекцию иммунной недостаточности и цитокинового дисбаланса.

Целью настоящего исследования явилась разработка программы комбинированной терапии atopического дерматита у детей с уче-

том особенностей нарушений иммунной системы и цитокиновой регуляции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе детской городской клинической больницы Владивостока было обследовано 94 ребенка с atopическим дерматитом в возрасте от 3 до 18 лет с длительностью заболевания от 1 года до 15 лет. Все больные поступали в стационар в периоде обострения. Диагноз был установлен согласно критериям, предложенным J. Hanifin и G. Rajka (1980) [9]. Для оценки степени тяжести использовалась шкала SCORAD (Severit Scoring of Atopic Dermatitis). Легкое течение болезни отмечено у 32 детей (индекс SCORAD менее 20), средняя степень тяжести зарегистрирована в 47 случаях (индекс SCORAD от 20 до 40) и тяжелое течение – у 15 пациентов (индекс SCORAD более 40).

Рандомизированное, параллельное, открытое исследование проводилось в два этапа: на первом – лечение обострения дерматита: антигистаминные и мембраностабилизирующие средства, энтеросорбенты и препараты, корригирующие нарушения в системе желудочно-кишечного тракта, наружная терапия. Продолжительность первого этапа зависела от тяжести течения заболевания и составляла 21–27 дней. Во время второго этапа в зависимости от выявленных иммунных и цитокиновых нарушений проводилась иммунокоррекция. 1-я группа больных (30 человек) получала Ликопид (по 1 мг утром, натошак 10 дней ежедневно, затем продолжая через день до курсовой дозы 20 мг). 2-я группа больных (31 человек) получала АСИТ: введение стандартного причинно-значимого экстракта неинфекционного аллергена подкожно по ускоренной схеме. 3-я группа больных (33 человека) получала комбинированную иммунотерапию: Ликопид и АСИТ по ускоренной схеме. Численный, возрастной и половой состав групп с различными программами терапии был аналогичен. Контрольную группу составили 30 здоровых сверстников.

Всем больным были проведены стандартные общеклинические, иммуноаллергологические обследования (табл. 1). Иммунофлюоресцентным методом определялись показатели иммунного статуса: число клеток, несущих кластеры дифференцировки (CD – Cluster

Таблица 1. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей с атопическим дерматитом до лечения ($M \pm m$)

Показатель		Контроль	1-я и 2-я группы	3-я группа
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$		$7,9 \pm 1,0$	$7,1 \pm 0,9$	$7,7 \pm 1,1$
Лимфоциты	%	$47,0 \pm 4,1$	$34,7 \pm 3,3^*$	$49,3 \pm 3,9$
	абс., $10^9/\text{л}$	$3,7 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,7$	$3,8 \pm 0,9$
Лимфоциты CD3 ⁺	%	$58,1 \pm 3,5$	$42,6 \pm 3,1^*$	$56,5 \pm 3,1$
	абс., $10^9/\text{л}$	$2,2 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2^*$	$2,1 \pm 0,2$
Лимфоциты CD4 ⁺	%	$46,9 \pm 3,3$	$30,1 \pm 2,8^*$	$47,6 \pm 3,4$
	абс., $10^9/\text{л}$	$1,7 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,5^*$	$1,8 \pm 0,2$
Лимфоциты CD8 ⁺	%	$32,3 \pm 3,2$	$43,2 \pm 3,3$	$31,7 \pm 3,0$
	абс., $10^9/\text{л}$	$1,2 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$
Лимфоциты CD22 ⁺	%	$19,0 \pm 2,4$	$26,7 \pm 1,6^*$	$20,7 \pm 1,1$
	абс., $10^9/\text{л}$	$0,7 \pm 0,2$	$0,9 \pm 1,2$	$0,8 \pm 0,9$
Лимфоциты CD16 ⁺	%	$12,5 \pm 0,9$	$7,8 \pm 0,8^*$	$12,8 \pm 0,7$
	абс., $10^9/\text{л}$	$0,5 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$
Лимфоциты CD25 ⁺	%	$13,3 \pm 0,8$	$21,7 \pm 0,9$	$13,5 \pm 0,8$
	абс., $10^9/\text{л}$	$0,4 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,1$
Лимфоциты CD95 ⁺	%	$26,4 \pm 1,4$	$41,3 \pm 1,7^*$	$26,0 \pm 1,1$
	абс., $10^9/\text{л}$	$0,9 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,4^*$	$0,9 \pm 0,4$
Иммунорегуляторный индекс (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)		$1,5 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,2^*$	$1,5 \pm 0,4$
Фагоцитарный индекс, %		$60,4 \pm 2,9$	$44,2 \pm 2,4^*$	$64,2 \pm 2,8$
Фагоцитарное число, микробных тел		$5,5 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,2^*$	$5,1 \pm 0,3$
Иммуноглобулин М, г/л		$1,15 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,4^*$	$1,25 \pm 0,3$
Иммуноглобулин А, г/л		$1,9 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,2^*$	$2,1 \pm 0,1$
Иммуноглобулин G, г/л		$11,5 \pm 0,5$	$5,9 \pm 0,6^*$	$11,9 \pm 0,4$
Общий иммуноглобулин Е, МЕ/мл		$34,7 \pm 3,3$	$65,1 \pm 15,5$	$366,5 \pm 40,7^*$

* Разница с контролем статистически значима.

of Differentiation) CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, CD95, иммунорегуляторный индекс (CD4⁺/CD8⁺). На основе иммуноферментного анализа вычислялись уровни иммуноглобулинов М, G, А и общего Е,

на основе преципитации с полиэтиленгликолем-6000 – уровень циркулирующих иммунных комплексов. Иммуноферментным методом, сэндвич-вариант, реактивами фирмы R&D diagnostics Inc. (США) на базе лаборатории неинфекционного иммунитета Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН определяли уровни цитокинов – интерлейкина (IL) 4 и 13 и γ -интерферона (IFN γ) в биологических жидкостях (сыворотка крови, слюна). Систему фагоцитоза исследовали по методике О. Г. Алексеевой и А. П. Волковой (1966): рассчитывали индексы Райта (фагоцитарное число) и Гамбургера (фагоцитарный индекс).

Выбор Ликопида в качестве иммунокорректора был основан на том, что по своей структуре это соединение (глюкозаминилмурамилдипептид) является синтетическим аналогом клеточной стенки всех известных бактерий, сочетающим отсутствие токсичности с высокой иммуномодулирующей активностью. Воздействуя на клетки моноцитарно-макрофагальной природы, Липоид повышает цитотоксический эффект макрофагов по отношению к бактериальным антигенам и вирусинфицированным клеткам, что предотвращает обострение инфекции.

До проведения АСИТ определяли специфический иммуноглобулин Е к бытовым и эпидермальным аллергенам в соответствии с проведенными ранее аллергопробами. При хорошей переносимости лечения аллергенные экстракты в разведениях от 1:1000 000 до 1:1000 вводили 3 раза в день с интервалом не менее 2 часов. Аллергены в разведениях 1:100 и 1:10 вводили 1 раз в день.

Полученные результаты обработаны статистическими методами с использованием пакета прикладных программ Excel 7 и Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели клеточного иммунитета в 1-й и 2-й группах до начала лечения характеризовались достоверным снижением относительного и абсолютного количества CD3⁺-, CD4⁺-лимфоцитов на фоне относительной лимфопении. Иммунорегуляторный индекс был достоверно снижен, а содержание зрелых В-лимфоцитов (CD22⁺-лимфоцитов) достоверно повышено. При анализе показателей гуморального звена

Таблица 2. Возрастные, гендерные и клинические характеристики детей с атопическим дерматитом с различными программами терапии

Характеристика		1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Общее кол-во детей, абс.		30	33	31	
в т.ч. мальчиков	абс.	13	16	13	
	%	43,3	48,5	41,9	
в т.ч. девочек	абс.	17	17	18	
	%	56,7	51,5	58,1	
Средний возраст, лет		7,4±2,0	7,2±2,1	8,1±1,9	
Тяжесть течения	легкая	абс.	11	12	9
		%	36,6	36,4	20,0
	средняя	абс.	14	17	16
		%	46,7	51,5	51,6
	тяжелая	абс.	5	4	6
		%	16,7	12,1	19,4
Шкала SCORAD, баллы		44,7±2,9	43,4±3,1	42,8±8,1	

иммунитета у детей с атопическим дерматитом обнаружилось статистически значимое по сравнению с контролем снижение уровня иммуноглобулинов G и A и повышение уровня иммуноглобулина M. Выраженные изменения установлены при анализе фагоцитарной активности нейтрофилов – фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа. Данные изменения в иммунном статусе сохранялись и в период ремиссии заболевания. У 2/3 детей с атопическим дерматитом отмечалось достоверное повышение содержания общего иммуноглобулина E (табл. 1).

В 3-й группе, в которую в основном входили больные с легким и среднетяжелым течением дерматита изменения в иммунном статусе были минимальны и в период стихания клинических проявлений показатели в преобладающем большинстве наблюдений были аналогичны таковым в контрольной группе, кроме общего иммуноглобулина E, уровень которого достоверно превышал контрольные значения (табл. 2).

У всех больных атопическим дерматитом отмечались нарушения цитокинового статуса, причем изменения содержания системного спектра исследуемых цитокинов по отношению к контрольной группе были менее значительны, чем локального (табл. 3). Результаты мониторинга содержания данных цитокинов позволяют рекомендовать их не только как маркеры аллергического воспаления, но и также в качестве иммунологических критериев оценки эффективности, адекватности и своевременности иммунокорректирующей терапии.

Таблица 3. Динамика уровня цитокинов у детей с атопическим дерматитом при различных схемах иммунотерапии

Цитокин		Показатель (M±m), пг/мл				
		до лечения	группа	1 мес.	3 мес.	6 мес.
IL-4	кровь	54,1±0,5	1-я	26,2±0,3*	12,5±0,2*	54,7±0,6
			2-я	50,3±0,8	43,3±0,8*	19,6±0,7*
			3-я	27,4±0,3*	15,5±0,8*	12,1±0,7*
	слюна	89,2±0,6	1-я	65,7±1,1*	42,5±0,9*	85,7±0,5
			2-я	77,3±1,1	54,7±0,4*	44,0±0,4*
			3-я	68,9±0,9*	48,2±0,8*	31,2±0,6*
IL-13	кровь	38,2±0,6	1-я	39,4±0,5	29,1±0,7*	38,3±0,7
			2-я	36,1±0,4	31,6±0,7	23,3±0,4*
			3-я	29,6±0,4	24,0±0,5*	19,1±0,4*
	слюна	124,4±0,4	1-я	96,1±0,9*	54,7±0,8*	120,4±1,0
			2-я	106,1±1,2	87,4±0,6*	81,3±0,7*
			3-я	98,5±0,9	78,4±0,6*	42,6±0,8*
IFN γ	кровь	22,0±0,4	1-я	36,1±0,7*	42,3±0,6*	20,9±0,3
			2-я	25,2±0,5	33,6±0,4	41,3±0,7*
			3-я	31,1±0,3	42,0±0,7*	47,8±0,3*
	слюна	11,6±0,2	1-я	20,2±0,7*	28,0±0,9*	13,9±0,5
			2-я	15,1±0,6	24,0±0,6*	27,2±0,5*
			3-я	17,5±0,8	28,0±0,3*	41,4±0,8*

В 1-й группе степень выраженности клинических проявлений по шкале SCORAD до проведения иммунокоррекции составила $44,7 \pm 2,9$ балла. После курса терапии Ликопидом отмечалось достоверное улучшение состояния больных: уменьшался кожный зуд, распространенность кожных высыпаний, нормализовался сон. Тяжесть дерматита по шкале SCORAD через 3 месяца лечения уменьшилась до $14,0 \pm 0,9$ баллов. Умеренная коррекция цитокинового дисбаланса отмечалась на третьем месяце терапии, причем более выраженная для IL-4, как в сыворотке, так и в слюне, но была недолговременной, приходя к уровню до лечения через 6 месяцев (табл. 3).

У детей, получавших ускоренную АСИТ (2-я группа), тяжесть клинических проявлений по SCORAD до лечения составила $43,4 \pm 3,1$ балла, через 3 месяца – $18, \pm 1,4$ балла. Параллельно с этим отмечалось достоверное улучшение клинического состояния больных. Показатели IL-4 и IL-13 в слюне у детей этой группы были значимо ниже, а IFN γ – выше уровня до лечения к 3-му месяцу, чем в сыворотке крови. Содержание IFN γ после 6-месячной терапии достоверно отличалось от показателей до лечения, уровни IL-4, IL-13 локально и системно снижались постепенно, на протяжении первого года АСИТ, но не достигали уровня здоровых сверстников (табл. 3).

В 3-й группе степень выраженности клинических проявлений по SCORAD до начала лечения составила $42,8 \pm 8,1$ балла. При данной схеме терапии положительный клинический эффект сопровождался заметной коррекцией цитокиновых нарушений уже к окончанию 1-го месяца (табл. 3). Тяжесть атопического дерматита за этот период уменьшалась на 61%. Статистически значимое снижение локального уровня IL-4 и IL-13 и увеличение концентрации IFN γ отмечено уже с 3-го месяца лечения (табл. 3). Иммунокорректирующий эффект сохранялся через 6 месяцев и оставался при проведении поддерживающего курса АСИТ (табл. 3). Клинически наблюдалось быстрое наступление ремиссии и достигался длительный, полный контроль над болезнью.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Таким образом, комбинированная иммунотерапия Ликопидом с ускоренной АСИТ неинфекционными аллергенами детей, боль-

ных атопическим дерматитом, приводила к повышению терапевтической эффективности, уменьшению частоты рецидивов, увеличению продолжительности периодов ремиссии и коррекции исходно измененных иммунных и цитокиновых показателей.

Определение иммунного и цитокинового статуса у больных атопическим дерматитом помогает выбрать наиболее адекватные методы коррекции имеющихся нарушений для более быстрого достижения клинического эффекта и обосновывает дифференциальный подход к выбору различных вариантов иммунотерапии в зависимости от формы, степени тяжести атопического дерматита и наличия сопутствующей респираторной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
2. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей / Российский согласительный документ по атопическому дерматиту. М., 2002. 190 с.
3. Резайкина Е. С. Ликолипид (глюкозаминилмурамилдипептид) в комплексной терапии больных атопическим дерматитом на основе исследования опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 17 с.
4. Феденко Е. С., Ильина Н. И. Аллергические заболевания кожи в клинической практике // Российский аллергологический журнал. 2005. № 3. С. 55–61.
5. Феденко Е. С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии // Consilium medicum. 2001. Т. 3, № 4. С. 176–183.
6. Akdis C., Akdis V., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL Consensus Report // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. P. 152–169.
7. Ellis C., Abeck D., Allen R. et al. Новые клинические данные и современные стратегии лечения АД // Аллергология. 2003. № 4. С. 50–58.
8. Girolomonil G., Abeni D., Masini C. et al. The epidemiology of atopic dermatitis in Italian schoolchildren // Allergy. 2003. Vol. 58. P. 420–423.
9. Hanifin J., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // Acta Derm. Venereol. 1980. Vol. 92, suppl. P. 44–47.

Материал опубликован:

Тихоокеанский медицинский журнал, 2010, № 4, 75-78

Автор:

Деркач Владислава Витальевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии ФПК и ИПС ВГМУ, Владивосток, Россия

УДК 616-084,616-085

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ СОЧЕТАНИИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЧАСТЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

А. Б. Жубантурлиева, А. С. Муртазина, А. Н. Григорьева,
А. Ералыкызы, Б. Жумадилова

КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, кафедра аллергологии, Алматы, Казахстан

Резюме. Распространенность atopических заболеваний в течение последних двух десятилетий растет, часто начинается в раннем возрасте и сопровождается определенными изменениями в иммунной системе. У детей atopический синдром часто сочетается с вторичным иммунодефицитным состоянием, проявлением которого является часто рецидивирующие респираторные заболевания (ЧРРЗ), которые не всегда имеют эффект от традиционной терапии. Препараты мурамилдипептида обладают широким спектром иммуномодулирующего действия, и зарекомендовали себя как эффективный превентивный и корректирующий иммунную систему инструмент, как для детей, так и для взрослых. Целью данного исследования явилось изучение изменения частоты заболеваемости РЗ у детей с atopическими заболеваниями при приеме препарата мурамилдипептида. Выявлено, что ЧРРЗ у детей с atopическими заболеваниями снижены показатели клеточного иммунитета за счет $CD4^+$ клеток и показатели резервного потенциала фагоцитов. Включение производных мурамилдипептида (МДП) в комплексное лечение ЧРРЗ у детей с atopическими заболеваниями снижает рецидивы респираторных инфекций, улучшает показатели врожденного иммунитета и клеточные факторы адаптивного иммунитета, снижает маркеры atopии.

ВВЕДЕНИЕ

Имунодефицитные состояния (ИДС) включают обширную группу самостоятельных заболеваний и сопутствующих синдромов, общими признаками которых являются недостаточность системы иммунитета, неспособность организма противостоять чужеродной антигенной агрессии. Такие состояния могут иметь наследственную основу (первичные ИДС), а также формироваться во внутриутробном или постнатальном периодах жизни под влиянием иммунок-

синов, вирусов или ионизирующей радиации (вторичные ИДС) [1]. Существуют так называемые клинические «маски» ИДС – рецидивирующие и хронические пневмонии, отиты, синуситы, у детей раннего возраста – повторные и рецидивирующие пневмонии, ведущие по крайней мере в половине случаев к развитию бронхоэктатической болезни и диффузионного фиброза легких. Очень высока частота поражения ЛОР-органов (отиты, синуситы и т.п.) [2]. Зачастую иммунодефицитные состояния сочетаются с аллергическими заболеваниями, что связано с общей патогенетической основой, определяющихся сенсibilизацией организма с усилением иммунглобулин Е опосредованных аллергических реакций, связанным с изменением соотношения Th1/Th2-лимфоцитов за счет преобладания Th2-лимфоцитов и снижения Th1-лимфоцитов [3]. Распространенность atopических заболеваний в течение последних двух десятилетий растет, часто начинается в раннем возрасте и сопровождается определенными изменениями в иммунной системе, имеется необходимость поиска эффективных корректоров иммунной системы при atopии [4].

Как известно, лечение респираторных заболеваний (РЗ) у часто болеющих детей и у детей с atopическими заболеваниями является непростой задачей. Комплексная терапия должна строиться с учетом основных этиологических и патогенетических факторов заболевания, а использование современных фармакологических препаратов должно быть обосновано. Известно, что своевременное проведение профилактических мероприятий может существенно уменьшить частоту респираторных инфекций и atopических заболеваний у детей [2,4]. Понимание общих иммунологических механизмов, лежащих в основе иммунодефицитных состояний и atopических заболеваний, создала необходимость в таких веществах, которые бы предупреждали или корректировали возникающих нарушений, и были способны изменять баланс Th1/Th2-клеток в сторону Th1. В этой связи среди иммуномодулирующих препаратов одними из перспективных являются препараты мурамилдипептидного ряда, способные оказывать влияние на Т-хелперный баланс. Лекарственная форма глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) – представляет собой минимально биологически активный фрагмент бактериальной клеточной стенки [5, 6]

Механизм действия препаратов мурамилдипептида (МДП)

МДП обладает широким спектром биологической и фармакологической активности, его иммуностропные эффекты широко освещены в литературе [7–16]. Препарат оказывает выраженное модулирующее действие на клетки иммунной системы и усиливает специфическую резистентность макроорганизма. МДП является активатором врожденной и адаптивной систем иммунитета. Его действующее вещество – ГМДП – специфический лиганд для NOD2-рецепторов, обнаруживаемый в основном в цитоплазме фагоцитирующих клеток [17]. Среди разнообразных аналогов мурамилпептидов ГМДП выделяется тем, что совмещает высокую биологическую активность, хороший профиль безопасности и широту терапевтического действия. Это обеспечило ему широкое применение в клинической практике, прежде всего – в педиатрии и неонатологии, где он разрешен к применению с первых дней жизни [18–21]. Помимо упомянутых ранее иммуномодулирующих возможностей препарата, в литературе можно встретить сообщения о противоопухолевом действии МДП и его защитных возможностях в условиях экспериментального септического шока [22].

Целью данного исследования явилось изучение изменения частоты заболеваемости респираторными заболеваниями у детей с атопическими заболеваниями до и после приема препарата мурамилдипептида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 30 детей, часто болеющие респираторными заболеваниями, имеющие в анамнезе атопические заболевания и 15 здоровых детей в возрасте от 3-х до 7 лет. 1-я группа – дети 3–4 лет – 15 человек, 2-я группа – дети 5–7 лет – 15 человек, контрольная группа – условно здоровые дети 3–7 лет – 15 человек. Частота обострений РЗ: в 1-й группе детей 6–7 раз/год, во 2-й группе – 5–6 раз/год.

У всех детей исследованы лабораторные показатели периферической крови в период очередного эпизода респираторной инфекции, иммунологические показатели периферической крови в период ремиссии до и после приема МДП.

Детям первой и второй групп в комплексном лечении эпизода респираторной инфекции был включён препарат МДП по 1 мг утром за 30 минут до еды под язык в течение 10 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ:

У 12 детей в анамнезе имелись атопический дерматит, у 13 – аллергические риниты, у 5 – аллергический ринит и бронхиальная астма (Рисунок 1).

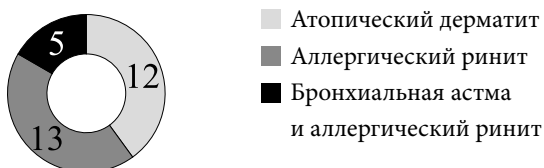


Рисунок 1. Распределение (в %) у детей с атопическими заболеваниями

Распределение по сезону заболеваемости: ноябрь-февраль – до 3–4 раз, март-май – 1–2 раз, июнь-август – 1–2 раз, сентябрь-октябрь – 2–3 раз (Таблица 1).

Таблица 1. Сезонность заболеваемости РЗ

Декабрь-Февраль	3–4 раза
Март-Май	1–2 раза
Июнь-Август	1–2 раза
Сентябрь-Ноябрь	2–3 раза

Структура заболеваемости выглядела следующим образом: риниты, фарингиты – 7 детей, риниты, фарингиты + ангины – 11 детей, РЗ верхних дыхательных путей + бронхит – 12 детей (Рисунок 2).

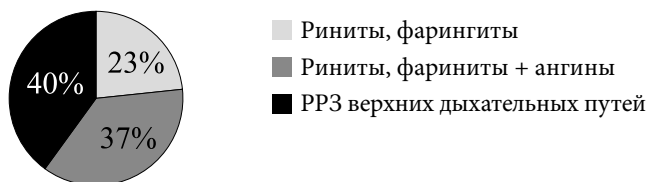


Рисунок 2. Структура заболеваемости ЧРРЗ у детей от 3 до 7 лет

В результате проведенного исследования иммунологических показателей периферической крови детей установлено, что во время РЗ у 47% обследованных детей отмечался лейкоцитоз до $11,2 \times 10^9/\text{л}$, у 33% отмечалась эозинофилия до 7%, у 30% – лимфоцитоз до 45%.

Иммунологические показатели до приема препарата МДП в период ремиссии у всех детей с atopическими заболеваниями в анамнезе отличались от контрольной группы. При нормальных показателях среднего числа общих лимфоцитов составили, у 66,6% детей младшей группы и 53,3% детей старшей группы отмечалось снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов за счет CD4^+ клеток, по сравнению в контрольной группой. Уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М, G существенно не отличались от показателей здоровых детей. Уровень IgE повышен в среднем на 36,7% в обеих группах по сравнению с контролем. Спонтанная фагоцитарная активность нейтрофилов по НСТ-тесту снижена на 15,3%, индуцированный НСТ тест на 26,6%. Также отмечалось снижение индуцированной продукции интерферона-альфа у 46,6% детей 1-й группы и 33,3% второй группы, по сравнению с контрольной группой. Спонтанный уровень ИЛ-2 было сниженным у 40% и 26,6% в соответствующих возрастных группах по сравнению с контролем.

В результате включения в комплексное лечение иммуномодулятора МДП в течение 6ти месяцев отмечалось снижение частоты заболеваемости рецидивирующими респираторными заболеваниями: в 1-й группе за 9 последующих месяцев после приема МДП 5 детей перенесли ОРЗ 3 раза, 8 детей – 2 раза, 2 детей 1 раз. Во 2-й возрастной группе 7 детей перенесли ОРЗ 3 раза, 8 детей – 2 раза. Таким образом, если до приема МДП дети с atopией в анамнезе болели 4–8 раз в год, то после приема курса Ликопада кратность заболеваемости РЗ снизилась до 2–3 раз в год в обеих группах.

Иммунологические показатели через 6 месяцев после лечения препаратом МДП

Количество CD4^+ клеток повысилось с $0,79 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ (в контрольной группе $2,2 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$) до $1,58 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$.

Уровень общего IgE снизилось до нормальных значений у 63% детей всех групп. Индекс стимуляции активности периферических фагоци-

тов составил 1,6 (до лечения – 1,2). Отмечено восстановление индуцированной продукции интерферона-альфа до значения контрольной группы у 86,6% детей, уровень ИЛ-2 оставался ниже значения контрольной группы у 3 детей первой возрастной группы и у 2 детей 2-й группы, у остальных детей данный показатель сравнился с показателями здоровых детей.

Таким образом, выявлено, что у часто болеющих РЗ детей с atopическими заболеваниями снижены показатели клеточного иммунитета за счет CD4⁺ клеток и показатели резервного потенциала фагоцитов. Также, отмечено, что включение производных мурамилдипептида в комплексное лечение часто болеющих РЗ детей с atopическими заболеваниями снижает рецидивы респираторных инфекций, улучшает показатели врожденного иммунитета и клеточные факторы адаптивного иммунитета, снижает маркеры atopии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. – М.: Медицина, 2000. – 241 с.
2. Скороходкина О. В. ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ, г. Казань Клинические маски иммунодефицитных состояний. Человек и Лекарство // Пульмонология Аллергология – Алматы: 2015. – № 2(48). – С. 41–54.
3. Колесникова Н. В., Козлов И. Г., Гурьянова С. В., Коков Е. А., Андропова Т. М., Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении аллергических заболеваний // Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18. – № 1. – С. 15–20.
4. В. А. Ревякина, И. Г. Козлов, Е. В. Воронина, Т. А. Филатова, А. Г. Сурков, Т. М. Андропова. Возможности ГМДП в лечении atopических заболеваний у детей // Вопросы практической педиатрии, научно-практический журнал Федерации педиатров стран СНГ. – М.: 2009. – Т. 4. – № 4. – С. 35–48.
5. Андропова Т. М. Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) – новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью // Иммунология. – 1996. – № 2. – С. 4–6.
6. Иванов В. Т., Хаитов Р. М., Андропова Т. М., Пинегин Б. В. Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) – новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью // Иммунология. – 1996. – № 2. – С. 4–6.

7. Андропова Т. М. Экспериментальное изучение иммуномодулирующего действия глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП). Влияние ГМДП на гуморальный иммунный ответ // Иммунология. – 1988. – № 6. – С. 34–37.
8. Несмеянов В. А. Механизм действия и клиническая эффективность иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (Ликопида) // Клинич. Медицина. – 1997. – Т. 75. – № 3. – С. 11–15.
9. Несмеянов В. А. Глюкозаминилмурамилдипептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности // International Journal of Immunorehabilitation. – 1998. – № 10. – С. 19–29.
10. Гурьянова С. В., Козлов И. Г., Мещерякова Е. А., Алексеева Л. Г., Андропова Т. М. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при atopической бронхиальной астме // Иммунология. – 2009. – № 5. – С. 305–308.
11. Колесникова Н. В., Коков Е. А., Андропова Т. М. и др. Регуляция мурамилдипептидами синтеза иммуноглобулина Е в эксперименте и клинике // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 48–54.
12. Li C. G., Kumar S., Ledger P. W. et al. Glucosaminylmuramyl dipeptide (GM DP) modulates endothelial cell activities in vitro but has no effect on angiogenesis in vivo // Inflamm. Res. – 1997. – V.46. – P. 348–353.
13. Андропова Т. М. Гликопептиды – фрагменты клеточных стенок бактерий и их аналоги. Структура, синтез и биологические свойства: Автореф. дисс. ... канд. хим. наук – М., 1981. – 46 с.
14. Иванов В. Т., Хаитов Р. М., Андропова Т. М., и др. Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) – новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью // Иммунология. – 1996. – № 2. – С. 4–6.
15. Гурьянова С. В., Козлов И. Г., Мещерякова Е. А. и др. Влияние глюкозаминилмурамилдипептида на нормализацию Th1/Th2 баланса при atopической бронхиальной астме // Иммунология. – 2009. – № 2. – С. 25–29.
16. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., et al. NOD2 activation by muramylpeptides controls value of second humoral T-dependent immune response // Int J Immunopharmacol. – 2001. – № 1. – P. 1857–1865.
17. Колесникова Н. В., Кулагина М. Г., Никулин Л. А. и др. Иммунокоррекция Ликопидом нарушений фагоцитарной и микробицидной функций нейтрофильных гранулоцитов у новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на длительной искусственной вентиляции лёгких // Иммунология. – 2004. – № 3. – С. 155–158.
18. Дегтярева М. В. Итоги 10-летнего опыта применения иммуномодулятора Ликопида в неонатологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 6. – С. 83–88.
19. Кирюхин А. В., Парфенова Н. А., Максимова Т. А. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Ликопидом // Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 5. – С. 27–29.

- 20 Чувиров Д. Г., Ярицев М. Н. Клинико-иммунологическая эффективность применения Ликопида у детей с повторными инфекциями верхних дыхательных путей // Иммунология. – 2000. – № 2. – С. 48–50.
- 21 Урбан Е. О. Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук – Ростов-на-Дону, 2004. – 38 с.
- 22 Meshcheryakova E., Guryanova S., Makarov E., et al. Prevention of experimental septic shock by pretreatment of mice with muramylpeptides // Int J Immunopharmacol. – 2001. – № 1. – P. 1857–1865.

УДК 615.37:616.24–056.3

ИММУНОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Н. И. Баранова, Б. А. Молотиллов, Е. М. Костина

ГОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия

Резюме. В исследование включено 188 больных АЗДП, из них – 72 получали АСИТ нативными бактериальными аллергенами (1 группа), 68 больных пролечились Ликопидом в сочетании с АСИТ (2 группа) и 48 человек прошли 1 курс лечения препаратом рузам (3 группа). Иммунологическое обследование включало определение показателей клеточного иммунитета (маркеры CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺), гуморального иммунитета (IgA, M, G, E), показателей цитокинов ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12. Самая высокая клиническая и иммунологическая эффективность отмечена у комплексного метода иммунотерапии. Иммунологические изменения были получены по маркерам CD16⁺, а также показателям цитокинов ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6. После лечения у больных 1 и 2 групп снижалась кожная реактивность и аллергическое воспаление, чего не наблюдалось у больных 3 группы.

В настоящее время во всем мире отмечается интенсивный рост аллергических заболеваний, профилактика и лечение которых является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем для здравоохранения. Особое место занимают аллергические заболевания дыхательных путей (АЗДП), при которых ведущую роль играют процессы сенсибилизации к аллергенам бактерий. К числу таких заболеваний, в первую очередь, относятся аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) с бактериальной сенсибилизацией, на долю которой приходится от 70 до 90% всех случаев БА у взрослых [1, 2]. Установлена тесная взаимосвязь между этими заболеваниями, а именно, доказано, что у пациентов с АР в 4 раза выше риск развития БА [3, 4].

На сегодняшний день только аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), действуя практически на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса, позволяет добиться длительно и стойкого эффекта [5, 6].

Разумеется, за истекшие годы произошли большие изменения, касающиеся принципов проведения АСИТ. В частности, установлено, что у больных с аллергическими заболеваниями, обусловленными бактериальной сенсibilизацией, в 70% случаев выявляется вторичная иммунная недостаточность (ВИН), и поэтому ряд авторов отдает предпочтение комплексной иммунотерапии, которая предполагает назначение иммуномодуляторов до проведения АСИТ [7].

Кроме того, в последние годы появились работы, в которых для лечения больных с АЗДП с успехом используют метод иммунотерапии различными бактериальными стимуляторами из условно-патогенных микроорганизмов, таких как ВП-4, рибомунил, ИРС-19, рузам и другие [8,9]. В то же время открытым остается вопрос о том, как действуют эти препараты на механизмы аллергического воспаления, могут ли они «конкурировать» с АСИТ и обеспечивают ли они стойкий гипосенсibilизирующий эффект. Несомненный интерес представляют результаты сравнительного изучения клинической эффективности при проведении различных видов иммунотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При выполнении данной работы было проведено обследование 188 больных АЗДП с бактериальной сенсibilизацией. В качестве контрольной группы обследовано 40 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 56 лет (28 женщин и 12 мужчин). Диагноз БА и АР устанавливался на этапе предварительного обследования на основании клинических проявлений болезни, анамнестических данных, а также результатов аллерго-иммунологического обследования.

Распределение больных по полу и возрасту на 3 группы представлено в таблице 1.

I группу составили 72 больных БА и АР, которым был назначен курс АСИТ аллергенами золотистого стафилококка или нейссерии перфлава.

Во II группу вошли 68 больных БА и АР. Этим больным проводили АСИТ в комплексе с Ликопидом. Для этого предварительно проводили курс лечения Ликопидом, а затем назначали АСИТ. Ликопид использовали в дозе 10 мг сублингвально один раз в день в течение 10 дней.

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Показатель	БА (n=80)	АР (n=108)
Возраст (лет):		
25-35	8	38
36-47	67	68
48-56	5	2
Пол:		
Муж.	34	32
Жен.	46	76

III группу составили 48 больных БА и АР, у которых наблюдались положительные кожные реакции немедленного или замедленного типов на аллерген золотистого стафилококка, так как препарат рузам представляет собой продукт, приготовленный из термофильного штамма *Staphylococcus aureus*. Этим больным было проведено лечение данным препаратом по следующей схеме: по 0,2 мл внутримышечно через 3 дня на 4-й, всего 10 инъекций.

Для проведения АСИТ использовали нативные бактериальные аллергены *Neisseria perflava*, разработанные по специальной методике под руководством проф. В.Н. Федосеевой (г. Москва). Лечение проводили по схеме, разработанной и изложенной в инструкции на препараты [10].

Клиническую эффективность лечения аллергенами оценивали по 4-х бальной шкале, предложенной А.Д. Адо [11]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6,0 (для определения достоверности различий средних по критерию Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного лечения клиническая эффективность с учетом отличных, хороших и удовлетворительных результатов составила у больных I группы 77,8%, II группы – 92,9%, у больных III группы – 74,8%. У больных I группы эффективность возросла в основном за счет хороших (29,2%) и удовлетворительных результатов (26,4%). Однако неудовлетворительных результатов также оказалось достаточно много (22,2%) (рис. 1). В этой группе отмечено 11,5% побочных реакций на препарат.

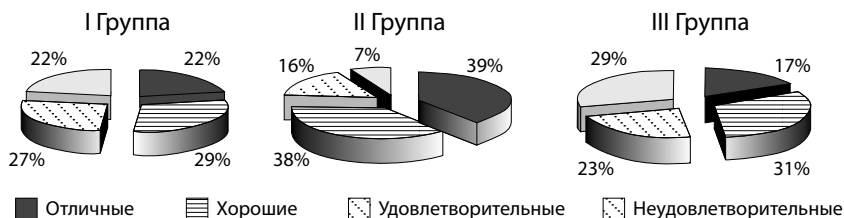


Рис. 1. Сравнительная оценка клинической эффективности различных видов иммунотерапии у больных АЗДП

У больных II группы эффективность оказалась выше: возросло количество отличных (39,3%) и хороших (37,5%) результатов, значительно уменьшилось количество удовлетворительных (16,1%) и неудовлетворительных (7,1%) результатов. Со стороны дыхательных путей произошло значительное улучшение основных показателей – уменьшилась частота и тяжесть обострений основного заболевания, значительно снизилась потребность в базисной терапии, возросли показатели внешнего дыхания, уменьшилась неспецифическая реактивность бронхов. По данным риноскопии, после лечения нормализовался цвет слизистой оболочки у 67% пациентов, исчезли слизисто-гнойные выделения у 92%, уменьшилась отечность слизистых оболочек носовых раковин у 82% пациентов. Существенных различий в характере этих изменений у больных разных групп не отмечено.

При включении в комплексную терапию при проведении АСИТ препарата Ликопид (II группа), отмечено снижение побочных реакций (обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов респираторного тракта) с 11,5 до 6% у больных II группы.

У больных III группы было относительно большое число отличных (17%) и хороших (31,2%) результатов. Вместе с тем настораживает факт большого процента неудовлетворительных (29,4%) результатов.

По результатам кожных проб с бактериальными аллергенами, выявлено снижение интенсивности вплоть до полного их исчезновения после проведенного лечения у больных I и II групп. Существенных различий между группами выявлено не было. У больных III группы после лечения препаратом рузам кожные пробы изменились незначительно (рис. 2).

Результаты сравнительного изучения иммунологических показателей показаны в табл. 2 и на рисунке 3. Следует отметить, в первую очередь, однонаправленный характер изменений некоторых параметров у больных АЗДП, прошедших курсы АСИТ и комплексной ИТ. Так, в обеих группах имело место достоверное увеличение относительного содержания CD16⁺ кл.

По иному на лечение реагировали активированные CD25⁺-клетки. В I группе эти показатели были достоверно снижены, тогда как во II группе имелась тенденция к повышению данного маркера. Различия в показателях наблюдались и по маркеру CD20⁺, результаты которого во II группе были достоверно выше, чем в I группе. Продолжая анализ сывороточных факторов этих же групп (табл. 3), можно отметить, что только во II группе наблюдалось достоверное повышение уровня IgM. По результатам общего IgE было различий не получено, а именно: в обеих группах наблюдалось достоверное снижение данного показателя по сравнению с исходным уровнем. Между группами различий не было отмечено.

Интересные данные были получены по содержанию цитокинов. Однонаправленный характер реагирования наблюдался по результатам ИЛ-1, ИЛ-4 и IFN- γ . Так, показатели ИЛ-1 и ИЛ-4 у больных обеих групп были достоверно снижены по сравнению с исходным уровнем, а показатели IFN- γ оказались достоверно выше. Разнонаправленный

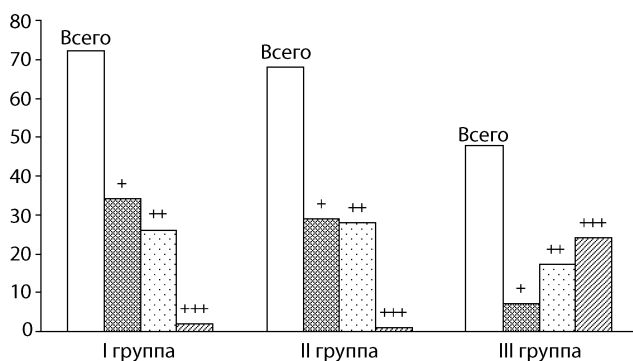


Рис. 2. Изменение интенсивности кожных проб в зависимости от проводимых методов ИТ

Таблица 2. Показатели состояния клеточного звена иммунитета у больных АЗДП в зависимости от вида проводимой ИТ

Показатель		Больные АЗДП			Достоверность различий		
		после АСИТ	после компл. ИТ	после рузама	P ₁	P ₂	P ₃
CD3 ⁺ -клетки	10 ⁹ /л	1,10±0,04	1,10±0,03	1,10±0,04	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	%	63,0±1,30	62,60±0,60	62,0±1,10	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD4 ⁺ -клетки	10 ⁹ /л	0,82±0,09	0,90±0,01	0,80±0,09	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	%	47,0±1,20	47,20±0,58	46,0±1,20	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD8 ⁺ -клетки	10 ⁹ /л	0,46±0,04	0,47±0,04	0,42±0,06	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	%	25,0±0,90	25,60±0,80	24,00±1,30	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD20 ⁺ -клетки	10 ⁹ /л	0,37±0,05	0,39±0,05	0,39±0,07	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	%	17,60±1,0	21,40±0,70	21,0±1,10	< 0,05	> 0,05	> 0,05
CD16 ⁺ -клетки	10 ⁹ /л	0,39±0,05	0,32±0,06	0,34±0,03	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	%	21,20±0,90*	20,0±0,60*	15,0±1,0	> 0,05	< 0,05	< 0,05
ИРИ		1,90±0,10	1,90±0,10	1,90±0,30	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD25 ⁺ -клетки, %		6,20±0,40*	17,70±0,68*	15,0±1,30	< 0,05	< 0,05	> 0,05
CD71 ⁺ -клетки, %		3,60±0,08	3,40±0,70	2,70±0,08	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD95 ⁺ -клетки, %		41,0±1,10	36,90±1,70	18,50±1,30*	> 0,05	< 0,05	< 0,05
HLA-DR ⁺ -клетки, %		18,40±1,0	19,70±1,30	17,80±1,20	> 0,05	> 0,05	> 0,05
НСТ-тест	СПОНТ., %	7,20±0,24	9,20±0,46	10,20±0,58	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	СТИМ., %	62,20±0,32	68,40±0,90	58,40±0,90	> 0,05	> 0,05	< 0,05
РБТЛ с ФГА, %		66,0±1,20	69,0±1,20	66,0±1,0	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Соп.А, %		34,0±1,0	36,0±0,90	29,0±0,90	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Примечание: P₁ – достоверность различий показателей после АСИТ и после комплексной ИТ; P₂ – достоверность различий показателей после АСИТ и после рузама; P₃ – достоверность различий показателей после комплексной ИТ и после рузама; * – достоверность различий с показателями больных до лечения

характер наблюдался по результатам ИЛ-2, показатели которого во II группе больных оказались значительно выше, чем в I.

Таким образом, при сравнительной характеристике иммунологической эффективности I и II групп можно сделать вывод о том, что комплексная иммунотерапия оказывает более выраженное влияние на показатели клеточного иммунитета и цитокиновый профиль в отличие от АСИТ бактериальными аллергенами. Совершенно иная картина наблюдалась в других сравниваемых группах: между больными после АСИТ (I группа) и больными после лечения рузам (III группа). Так, отличия были получены по показателю РБТЛ с Соп.А.: у больных I группы они были достоверно выше, чем у больных III группы. Наибольшие различия наблюдались в показателях маркеров на лимфоцитах. Так, различия имеются в маркере CD20⁺: в I группе имеется тенденция к снижению данного показателя, тогда как в III группе наоборот – повышение. Продолжая характеризовать разнонаправленный характер изменений в этих группах, отметим достоверное повышение CD16⁺-клеток в I группе в отличие от показателя в III группе,

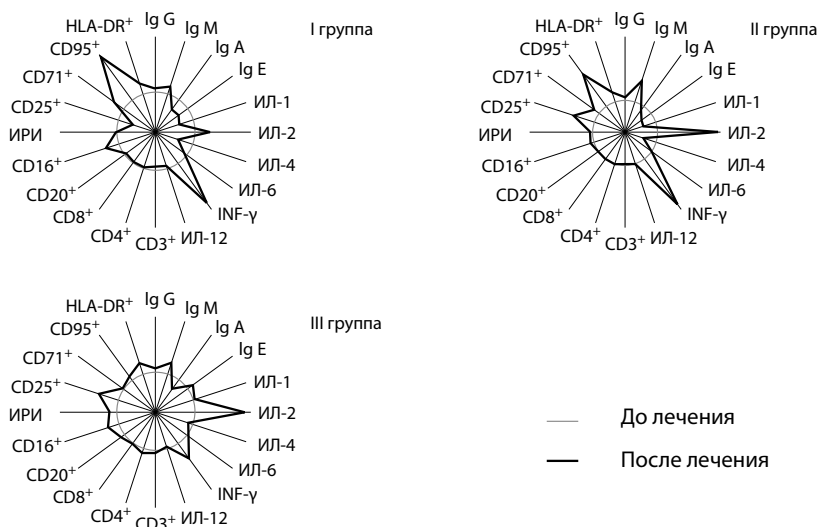


Рис. 3. Различия в показателях иммунной системы у пациентов с АЗДП после проведения различных видов ИТ

Таблица 3. Результаты тестирования некоторых сывороточных факторов у больных АЗДП в зависимости от вида проводимой ИТ

Показатель	Больные АЗДП			Достоверность различий		
	после АСИТ	после компл. ИТ	после рузама	P ₁	P ₂	P ₃
IgG, г/л	10,80±0,50	11,20±1,10	10,40±0,60	> 0,05	> 0,05	> 0,05
IgM, г/л	1,80±0,20	2,50±1,30*	1,90±0,80	> 0,05	> 0,05	> 0,05
IgA, г/л	2,0±0,10	2,0±1,20	2,0±0,70	> 0,05	> 0,05	> 0,05
IgE, МЕ/л	82,70±3,40*	78,40±2,50*	134,0±3,70	> 0,05	< 0,05	< 0,05
ИЛ-1, пг/мл	360,0±29,40*	326,0±17,40*	563,0±39,40	> 0,05	< 0,05	< 0,05
ИЛ-2, пг/мл	10,50±1,20	22,60±1,90*	16,50±1,20*	< 0,05	> 0,05	> 0,05
ИЛ-4, пг/мл	32,60±2,70*	28,90±1,80*	48,40±6,40	> 0,05	> 0,05	< 0,05
ИЛ-6, пг/мл	36,70±2,90	38,60±1,30	39,70±3,80	> 0,05	> 0,05	> 0,05
IFN-γ, пг/мл	15,20±1,20*	18,40±0,09*	9,40±1,20	> 0,05	< 0,05	< 0,05
ИЛ-12, пг/мл	10,80±1,10	11,20±0,09	9,80±0,90	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: P₁ – достоверность различий показателей после АСИТ и после комплексной; P₂ – достоверность различий показателей после АСИТ и после рузама; P₃ – достоверность различий показателей после комплексной и после рузама; * – достоверность различий с показателями больных до лечения

который практически остался без изменений. Подобные различия наблюдались и по показателям CD25⁺ и CD95⁺. Так в I группе количество активированных CD25⁺-клеток было достоверно ниже, чем в III группе. Противоположные данные были получены и по маркеру CD95⁺: в I группе имела тенденция к повышению данного маркера, тогда как в III группе – достоверное снижение.

Различия в сравниваемых группах мы нашли и по сывороточным факторам (табл. 3). Особо следует отметить уровень общего IgE, который в I группе достоверно снижался, а в III – наоборот, отмечено даже его повышение, разница между группами достоверна.

Разнонаправленный характер изменений наблюдался и по цитокинам ИЛ-1, ИЛ-4, IFN-γ. Так, в I группе после АСИТ количественное

содержание ИЛ-1 было достоверно снижено, тогда как в III группе после лечения ризум показатели ИЛ-1 остались без изменения (по сравнению с исходным уровнем). Аналогичные изменения наблюдались и по показателям ИЛ-4. Так, в I группе данный показатель снизился ($p < 0,05$), а в III группе остался без изменений (по сравнению с исходным уровнем). Между группами разница оказалась также достоверной.

Продолжая сравнительный анализ показателей I и III групп, можно отметить, что и по результатам определения IFN- γ получены достоверные различия в этих группах. Так, в I группе данный показатель достоверно повысился после проведенной АСИТ, в III группе – изменений мы не нашли (по сравнению с группой больных до лечения). Между группами разница оказалась достоверной ($p < 0,05$). Сравнивая показатели клеточного иммунитета II и III групп, следует отметить значительные отличия в этих группах. Так, достоверные отличия получены по показателям НСТ стимулированного, РБТЛ с Con.A, а также маркерам CD16⁺ кл. и активационному маркеру CD95⁺. Так, показатели стимулированного НСТ-теста во II группе были выше аналогичных показателей III группы, и показатели РБТЛ с Con.A также имели одинаковую тенденцию. Показатели натуральных киллеров (CD16⁺) во II группе были достоверно выше тех же показателей в III группе. Подобная тенденция наблюдалась и по маркеру CD25⁺, величина которого во II группе была также достоверно выше аналогичного показателя в III группе.

Более значительные отличия мы нашли в изучаемых группах по сывороточным факторам. В первую очередь следует обратить внимание на уровень общего IgE. Здесь прослеживался обратный характер реагирования в группах. Так, уровень общего IgE во II группе был достоверно ниже, чем в III.

Интересная тенденция наблюдалась по показателям цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-4. Так, во II группе наблюдалось более существенное снижение данных показателей по сравнению с аналогичными показателями в III группе. Тогда как результаты IFN- γ изменялись в обратной зависимости, а именно: во II группе количество данного показателя в 1,9 раза были выше в сравнении с III группой.

В ходе сравнительного изучения иммунологических изменений при проведении различных видов ИТ показано, что в сравниваемых группах имеются как общие закономерности, так и их различия в зависимости от вида проводимой ИТ.

Так, в I и II группах в изучаемых показателях было много общих закономерностей, чем различий. Так, при повышении в обеих группах CD16⁺ кл., параллельно повышались уровни IFN- γ и снижались показатели ИЛ-1 и ИЛ-4, а также общего IgE. Различия мы выявили только по показателю CD25⁺, который в I группе был достоверно ниже аналогичных данных во II группе. Иммунологическая эффективность в обеих группах оказалась практически одинаковой.

Самые значительные различия в показателях наблюдались между больными I и III групп. Так, в I группе показатели CD16⁺, CD25⁺ и CD95⁺, IFN- γ были повышены, а ИЛ-4 снижен, тогда как в III группе эти показатели не претерпевали существенных изменений. Иммунологическая эффективность у больных I группы оказалась выше, чем у больных III группы.

Сравнительное изучение иммунологических показателей у больных II и III групп после лечения показало повышение показателей CD16⁺-клеток, CD95⁺-клеток и IFN- γ , и снижение результатов ИЛ-1 и ИЛ-4 во II группе. В III группе аналогичные данные изменялись в обратном порядке. Иммунологическая эффективность во II группе была выше, чем в III группе. Следовательно, комплексная иммунотерапия оказывает более существенное влияние на иммунный статус больных в сравнении с рузамом. На рисунке 3 наглядно продемонстрированы различия в иммунных показателях у больных АЗДП после проведения различных видов ИТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования показали зависимость клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы у больных АЗДП от вида проводимой ИТ. Самая высокая клиническая эффективность получена при проведении комплексной ИТ.

Предварительное лечение препаратом Липоквид значительно снижало частоту побочных реакций при проведении АСИТ. В то же

время оба метода лечения в равной степени влияли на механизмы аллергического воспаления, снижая кожную реактивность. Лечение препаратом рузам, по нашим данным, оказалось менее эффективным, и препарат практически не обладал гипосенсибилизирующим действием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хаитов Р. М., Ильина Н. И. Аллергология. Клинические рекомендации. М., 2006, 228 с.
2. Ochling A. Бактериальная инфекция в этиологии бронхиальной астмы. Патофизиол. и экспер. терапия. 1999, № 1, с. 6–11
3. Crystal-Peters J., Neslusan C., Crown W. H. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalization and emergency department visit // *Allergy and Clin. Immunol.* 2002.– Vol. 109, № 1.– P. 57–62.
4. Minov J. B., Ezova N., et al. Asthma and the upper airways / J. B. Minov, J. Karadzinska-Bislumovska, // 22 Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Allergy as a Global Problem (EAACI 2003) (Paris 7–11 June, 2003). Paris, 2003:– p. 114.
5. Астафьева Н. Г., Удовиченко Е. Н. Бронхиальная астма и аллергический ринит: фармакоэпидемиологический анализ сочетанной патологии. *Росс. Аллергол. журнал.* 2005, № 3, с. 45–49
6. Гущин И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль М., Фармарус Принт, 1998.
7. Михеева Г. Н., Лесков В. П., Ильина Н. И., Атауллаханов Р. И. Отечественные иммуномодуляторы в иммунореабилитации больных бронхиальной астмой (БА) *International Journal on Immunorehabilitation.*– 1997.– № 7.– с. 105.
8. Гурина О. П., Гурина О. П., Тимохина В. И., Подосинников И. С., Блинов А. Е. и др. Эффективность применения препарата рибомунил при инфекционно-зависимой бронхиальной астме у детей. *Медицинская иммунология: С-Пб.*, 2003, с. 228–229
9. Осипова Г. Л. Поликомпонентная вакцина ВП-4 в терапии аллергических заболеваний ЖМЭИ, 2003, № 2, с. 36–42
10. Федосеева В. Н., Молотилев Б. А., Ларина О. Н., Федоскова Т. Г. Бактериальная аллергия Пенза, 2004, 214 с.
11. Адо А. Д., Алексеева В. И., Федосеева В. Н. и др. Некоторые особенности различных штаммов *Neisseria perflava* в патогенезе инфекционной астмы. *Сов. мед.* 1976, № 7, с. 63–67

Материал опубликован:

Имунопатология, аллергология, инфектология. 2008, №4:32-38

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, С СОПУТСТВУЮЩИМ СИНДРОМОМ ВТОРИЧНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л. П. Сизякина, Е. О. Урбан

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра клинической иммунологии и аллергологии*

Данная работа основана на материале клинико-лабораторного, инструментального, аллергологического и иммунологического обследования 55 детей с диагнозом бронхиальная астма (БА) и сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности, проявляющимся частыми ОРВИ, рецидивирующим лабиальным герпесом, хронической ЛОР-патологией. Общее количество эпизодов инфекций от 6 до 14 раз в год.

Возраст больных колебался от 6 до 16 лет. Длительность заболевания составила от 2 и более лет. Средняя длительность заболевания $4,3 \pm 1,6$ года.

Для проведения исследования отбирались пациенты со среднетяжелым течением БА, однако, по выраженности клинических проявлений заболевания, а также изменениям показателей функциональной активности бронхов, данная категория больных не была однородна. В связи с этим всех детей разделили на две условные подгруппы. В первую подгруппу вошли пациенты с менее выраженными проявлениями бронхообструктивного синдрома, во вторую подгруппу – с более выраженными клиническими проявлениями заболевания и значительными изменениями показателей функции внешнего дыхания.

Общее количество эпизодов инфекций от 6 до 14 раз в год. Средняя частота респираторных заболеваний составила $11,7 \pm 1,16$ случаев в год.

В течение всего периода наблюдения дети получали базисную противовоспалительную терапию в зависимости от степени выраженности клинико-функциональных проявлений бронхообструктивного

синдрома. Так, пациенты первой подгруппы получали базисную терапию: ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и/или препараты кромогликат натрия и недокромил натрия. Все пациенты (100%) второй подгруппы получали ИГКС, суточная доза препарата определялась индивидуально с учетом клинических проявлений, а также по результатам пикфлоуметрии. В качестве симптоматических средства больные использовали ингаляции β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, беротек, беродуал) по потребности.

Первую (контрольную) группу составили больные в количестве 25 детей, получавшие только стандартную терапию БА: противовоспалительную (ИГКС и/или кромоны), а также симптоматическую (β_2 -агонисты короткого действия, препараты метилксантинового ряда, бронхолитики, отхаркивающие средства).

Во вторую группу 30 детей вошли больные, получавшие дополнительно к стандартной терапии отечественный препарат мурамилдипептидного ряда – Ликопид. Иммунокоррекция Ликопидом проводилась по схеме: 1 мг 2 раза в сутки на 10 дней, 2 курса с интервалом 1 месяц.

Оценку результатов наблюдения осуществляли на протяжении 6 месяцев.

В контрольной группе детей со среднетяжелым течением БА, осложненной синдромом ВИН практически не изменило частоту и тяжесть интеркуррентных инфекций (у 100% обследуемых больных). В то время как курсы медикаментозной иммуномодулирующей терапии дали положительные клинические результаты, которые выразались в достоверном снижении количества эпизодов ОРВИ в год – с $8,6 \pm 1,07$ и $10,2 \pm 1,15$ исходно, до $6,4 \pm 0,7$ и $7,1 \pm 0,2$ после лечения в I и II подгруппах соответственно.

Проведение иммунокорректирующей терапии привело к значительному уменьшению продолжительности обострения бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ – до $2,9 \pm 0,09$ и $5,1 \pm 0,09$ дней в подгруппе с лучшим контролем над заболеванием и в подгруппе с более тяжелым течением соответственно. Уменьшение выраженности инфекционного синдрома отчетливее прослеживалось у детей с лучшим контролем над течением заболевания. В то время как в кон-

трольной группе частота ОРВИ и продолжительность обострения бронхообструктивного синдрома оставалась на прежнем уровне.

В опытной группе отмечался позитивный сдвиг микробного пейзажа, удельный вес нормальной микрофлоры заметно возрос более чем в 1,75 раза в I подгруппе, в 2 раза – во II подгруппе.

Положительная динамика клинических проявлений БА была сопоставима с результатами группы пациентов, получавших только комбинированную базисную терапию.

Сравнительный анализ показателей функционального состояния бронхов в процессе лечения как в контроле, так и на фоне иммунокорректирующей терапии, выявил достаточно быстрое и стойкое восстановление бронхиальной проходимости. Так, ПОВ возрос у детей на фоне Ликопида на 22,5% и 31,2% – в I и II подгруппах соответственно. ЖЕЛ увеличилась в 1,3 раза в обеих подгруппах.

Во всех группах, включая контрольную, как до лечения, так и после преобладали среднетяжелые приступы. Тяжелые до лечения наблюдались в 2 раза чаще, чем легкие. Во всех группах удельный вес легких приступов возрос примерно в 2 раза, в то время как число тяжелых в 2 раза сократилось. Структура приступов у детей с различной степенью выраженности клинических проявлений была сопоставима (табл. 1).

Благодаря проведению иммунокоррекции, у части пациентов стало возможным сначала снизить дозу ИГКС, а затем перейти на базисную терапию препаратами кромоглинового ряда. Включение в схему

Таблица 1. Влияние различных схем лечения на структуру приступов по степени тяжести (%)

Группы		Тяжесть приступов		
		Легкие	Средней тяжести	Тяжелые
Контрольная	до	8,8	74,9	16,3
	после	24,4	67,3	8,3
Ликопид	до	9,7	70,3	20,0
	после	21,1	68,9	10,0

Таблица 2. Динамика соотношения препаратов базисной терапии (ИГКС и кромоны) у детей со среднетяжелой БА в группах (%)

Группы		ИГКС	Кромоны
Контрольная	до	70,2	29,8
	после	64,9	35,1
Ликопид	до	73,3	26,7
	после	53,3	46,7

лечения β_2 -агониста пролонгированного действия позволило лишь нескольким (6 человек) пациентам контрольной группы отказаться от ингаляционной стероидной терапии. В то время, как на фоне иммунокорректирующей терапии процент детей, которым представилось возможным отменить ИГКС, был достоверно выше (табл. 2).

Проведение превентивной иммунокоррекции у детей со среднетяжелым течением БА привело к восстановлению Т-клеточного звена иммунной системы за счет улучшения процессов дифференцировки с преобладанием зрелых форм, увеличению количества CD4⁺- лимфоцитов. За счет перераспределения иммунорегуляторных субпопуляций возрастает ИРИ ($2,3 \pm 0,13$ в I подгруппе; $1,8 \pm 0,19$ во II подгруппе). Принципиально важным моментом в действии иммунокорректирующей терапии является возрастающая ФГА-стимулированная пролиферативная активность лимфоцитов.

Достоверные позитивные изменения в аллергениндуцированной пролиферации лимфоцитов отмечены в группах больных получавших иммунокоррекцию Ликопидом, в то время, как у пациентов контрольной группы данный показатель существенных изменений не претерпевал (в группе «Ликопид» – $1,6 \pm 0,3$ и $1,5 \pm 0,2$ – до лечения; $0,6 \pm 0,2$ и $0,8 \pm 0,2$ – после лечения в I и II подгруппе соответственно).

Проводя сопоставительный анализ динамики изменений уровня основных маркеров аллергического воспаления, выявлено снижение уровня общего IgE у всех пациентов, принимавших Ликопид – на 28,6% в подгруппе с лучшим контролем над заболеванием и на 34% в подгруппе с более тяжелым течением.

Между содержанием основного маркера атопии – IgE и уровнем сывороточного IL-4 отмечена прямая корреляционная связь. Так, отмечается достоверное снижение данного медиатора на фоне применения Ликопида в 1,6 и 1,2 раза соответственно в I и II подгруппах. Снижение уровня общего IgE и IL-4 сопровождалось изменением соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов (Th1/Th2) – достоверное уменьшение уровня Th2 наблюдалось у детей на фоне лечения Ликопидом, уровень Th1 статистически достоверных изменений не претерпел. Показатели контрольной группы оставались на исходном уровне.

Сравнительный анализ показателей гуморального звена в процессе проведения иммунокорректирующей терапии выявил достоверное повышение CD20⁺-лимфоцитов, как по относительному, так и по абсолютному показателю, что сопровождалось более интенсивным процессом антителогенеза IgG. В динамике продукции IgM существенных изменений не выявлено ни в одной группе, в то время, как повышение уровня IgA наблюдалось у всех пациентов опытной группы. Уровень ЦИК достоверно снижался на 32,1% и 28,9% в I и II подгруппах соответственно. Существенных изменений в динамике показателей гуморального звена иммунной системы у больных контрольной группы не происходило.

Полностью материал опубликован:

Урбан Е. О. Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности//Автореф. дисс... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2004. 24 с.

ОЦЕНКА ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Н. Д. Титова¹, В. И. Новикова²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

²Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Резюме. Применение глюкозаминилмурамилдипептида (Ликопида) для терапии аллергической бронхиальной астмы, ассоциированной с инфекцией, у детей уменьшало длительность обострений астмы, обусловленных инфекцией, повышало уровень секреторного IgA, снижало уровень общего IgE, уменьшало частоту дисиммуноглобулинемий, понижало уровень IgE-антител к грибковым аллергенам, модифицировало цитокиновый профиль с Tх2 (ИЛ-4, ИЛ-5) на Tх1 (ИЛ-2, ИНФγ).

Бронхиальная астма – гетерогенное заболевание с различными фенотипами и эндотипами [1, 2]. Однако общими ее признаками являются гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов к аллергенам и неспецифическим факторам, которые индуцируют хроническое воспаление с обструкцией дыхательных путей и приступами удушья [1, 2, 3, 4].

Основой аллергического процесса при астме служит преобладание активности Tх2, продуцирующих провоспалительные цитокины – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и другие, над Tх1, синтезирующими ИЛ-2, интерферон-γ (ИНФ-γ) [1, 4, 5]. Этот дисбаланс объясняется «гигиенической» гипотезой [6], согласно которой у детей, предрасположенных к аллергии, имеется недостаточная стимуляция Tх-1 типа микробными антигенами. Это приводит к снижению экспрессии CD14 и образраспознающих РАМР рецепторов для липополисахаридов на макрофагах и моноцитах и продукции ИЛ-12 и ИЛ-18, угнетающих активность Tх2-лимфоцитов. Видимо поэтому активация макрофагов-моноцитов бактериальными иммуномодуляторами может подавлять аллергические реакции [7, 8, 9].

В связи с этим, при астме полезными могут быть препараты бактериального происхождения, такие как глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид), стимулирующие образраспознающие NOD-2 рецепторы макрофагов. Установлено, что он влияет на соотношение Tх/Tх2 в эксперименте [10]. По структуре Ликопид является синтетическим аналогом гликопептидов бактериальной стенки, обладает иммуномодулирующей активностью, способен стимулировать развитие клеточного иммунного ответа, активирует лейкопоэз, фагоцитоз, усиливает антиинфекционный иммунитет у детей [10, 11]. Совокупность вышеуказанных эффектов Ликопида дала основание для применения его при различных заболеваниях у детей [12, 13, 14].

Цель данной работы – оценка клинико-иммунологической эффективности глюкозаминилмурамилдипептида (Ликопида) при аллергической бронхиальной астме, ассоциированной с инфекцией, у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое сравнительное исследование было включено 53 ребенка с аллергической бронхиальной астмой в возрасте 6–15 лет, находившихся на лечении в аллергологическом отделении Витебской детской областной клинической больницы.

Критерии включения в исследование были следующие:

- Возраст детей – 5–14 лет мужского и женского пола с верифицированным диагнозом аллергической БА легкого персистирующего и среднетяжелого течения.
- Информированное согласие родителей ребенка.
- Отсутствие сопутствующей патологии.

Критерии исключения из исследования:

- Приступный период заболевания.
- Наличие сопутствующей патологии.
- Лечение системными глюкокортикостероидами.

Диагноз бронхиальной астмы у всех пациентов был верифицирован после клинического и аллергологического обследования, включавшего анамнез, кожные пробы, определение уровня общего IgE в сыворотке крови, обследование на наличие антител классов IgE на бытовые аллергены домашней пыли, шерсть животных, перо подуш-

ки, грибковые аллергены. У большинства из них были отрицательные или слабо положительные («+» и «++» у 19 детей) кожные пробы на бытовые аллергены (у 5-ти – и ++++) и отсутствовали или были низкими (I–II класс) уровни IgE-антител к этим аллергенам у 32 детей (только у 6 – III класс).

Среди клинических симптомов наиболее типичным признаком бронхиальной астмы у детей было наличие приступов экспираторного удушья, которые развивались в холодный период года (осень, весна) на фоне какого-либо простудного заболевания (ОРЗ, ОРВИ), или в связи с обострением очага хронической инфекции (ЛОР-патология). Эти периоды острых респираторных инфекций в общей сложности наблюдались от 6 до 10 раз в течение года. Всем детям проводилась базисная противоастматическая терапия в возрастных дозах (бронхолитики, интал, ингаляционные кортикостероиды) и комбинированные препараты согласно рекомендациям [2, 4]. 15 детей проживали в сырых помещениях с наличием плесневых грибов.

В связи с рецидивами респираторных инфекций и хронической инфекции, некоторым детям назначали антибактериальную терапию. Так как давность заболевания у большинства составляла более 2–4-х лет, неотложная помощь оказывалась имевшимися дома аэрозольными симпатомиметиками и добавлением ингаляционных кортикостероидов. Базисная терапия бронхиальной астмы у части детей была дополнена фитотерапией, ЛФК, методами физиолечения, иглорефлексотерапией. В анамнезе детей отмечалась повторная заболеваемость, начиная с периода раннего детского возраста (обструктивные бронхиты, рецидивирующие бронхиты).

В анамнезе родителей и близких родственников отмечались аллергические заболевания в 40% случаев. Социально-гигиенические условия детей наблюдаемой группы было удовлетворительным. Как родители, так и больные дети прошли занятия в астма-школе.

Принято считать, что условием развития атопического заболевания является наследственная предрасположенность к атопии и повышенной продукции IgE [3, 5]. Однако, учитывая связь обострений БА с инфекцией, можно полагать, что у наших детей пусковым фактором может быть комплекс инфекционных стимулов на фоне аллергии.

Поэтому основным фенотипом бронхиальной астмы у детей был смешанный – атопическо-инфекционный.

Данные клинического обследования, частота и тяжесть приступов удушья, нарушение функции внешнего дыхания, резистентность к проводимой базисной терапии уровень контроля позволили оценить тяжесть течения бронхиальной астмы у наблюдаемых детей как легкую персистирующую у 35 и среднетяжелую персистирующую у 18 детей.

Дети были рандомизированы с помощью таблиц случайных чисел (с четным числом – в опытную группу, с нечетным – в контрольную) на две группы: 1-я группа – 24 ребенка (14 с легкой персистирующей и 10 со средне-тяжелой астмой) получали Ликопид, 2-я группа – 29 детей (20 – с легкой персистирующей и 9 со средне-тяжелой) с такой же астмой – нет. Обе группы получили одинаковую базисную терапию согласно клиническим протоколам.

Ликопид назначали 24 детям (6–14 лет, 13 мальчиков, 11 девочек) 1-й группы по 1 мг в течение 20 дней 1 раз в сутки. Контрольную 2-ю группу сравнения составили 29 детей (5–14 лет, 15 мальчиков, 14 девочек) больных астмой, получавшие вместо Ликопида глицин по 1 таб. 1 раз в сутки в течение 20 дней, оказывающий положительный эффект на метаболизм.

Клинико-лабораторное обследование детей проводили до начала лечения и в динамике через 7 дней, 1 месяц и 6 месяцев.

Определение общего IgE, иммуноглобулинов и цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО α , ИНФ- γ) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментных тест-систем Вектор-Бест и «Протеиновый контур».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного лечения Ликопидом уменьшалась частота обострений респираторных инфекций у детей с БА и средняя продолжительность этих обострений после проведенного лечения более чем в 2 раза за период наблюдения (табл. 1). Причем в группе, получавшей Ликопид, эти показатели были лучше, чем в контрольной. У боль-

шинства детей этот период совпал с сезонами осень-зима. Во-вторых, у 19 из 24 детей уменьшилась тяжесть удушья во время приступов бронхиальной астмы. В-третьих, у большинства пациентов отмечен анаболический эффект, который проявился улучшением аппетита и уменьшением симптомов хронической интоксикации, отмечалась прибавка в массе тела до соответствия границ возрастных нормативов.

Динамика общего IgE в сыворотке крови наблюдаемых детей с бронхиальной астмой представлена в табл. 2. При исследовании уровня показателей общего IgE через 2 месяца после проведенного лечения Ликопидом у 17 детей отмечалось его снижение в 2 раза ($p < 0,05$), однако у 7 детей оно отсутствовало (табл. 2). В контрольной группе достоверного снижения уровня IgE не наблюдалось.

Таблица 1. Уменьшение частоты обострений респираторных инфекций при бронхиальной астме у детей после применения Ликопида (через 6 мес) ($M \pm m$)

Показатели	До лечения		После лечения	
	Опытная (n=24)	Контрольная (n=29)	Ликопидом (n=24)	Контрольная (n=29)
Средняя частота (разы) обострений у одного ребенка	7,2±1,2	6,8±1,3	3,1±1,4* **	5,1±1,2
Средняя длительность обострений (в днях)	78,3±8,4*	76,5±7,3*	28±6,4* **	46±8,2*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с периодом «до лечения»; ** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2. Показатели общего IgE в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой после лечения Ликопидом ($M \pm m$)

Группы	Дети с БА	Показатели IgE в КЕ/л	
		До лечения	После лечения
Ликопид (n=24)	n=17	225±36*	103±46* **
	n=7	88±36	90±54
Контрольная (n=25)		178±46	161±44

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с периодом «до лечения»; ** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

До лечения у 16 детей 1-й группы и у 18-ти 2-й группы выявлялись IgE-антитела к грибковым аллергенам. После лечения Ликопидом у 6 из 16 детей 1-й группы IgE-антитела к аллергенам грибов не выявлялись, а у 5-ти их уровень снизился с III класса до II класса ИФА, т.е. у 11 из 16 детей ($p < 0,05$) отмечено уменьшение IgE-антител к грибковым аллергенам. У 3-х детей 2-й группы (без Ликопида) уровень антител снизился, а у 2-х увеличился. Следовательно, после лечения Ликопидом уровень IgE-антител к аллергенам грибов понижался ($p < 0,05$). IgG-антитела к аллергенам грибов выявлялись у 17 детей 1-й группы и 22 детей 2-й группы. После лечения Ликопидом у 6 детей 1-й группы их уровень увеличился, а у 4-х – уменьшился. Существенных изменений уровня IgG-антител после лечения во 2-й группе не обнаружено.

В сыворотке крови больных до лечения выявлены различные виды дисиммуноглобулинемий: снижение уровней IgA (у 32% больных), IgG (у 18%), IgM (в 21% случаев), повышение уровней IgG (у 16% больных), IgA (у 20%), IgM (в 21% случаев); суммарно у 63% больных опытной и 62% контрольной групп отмечены дисиммуноглобулинемии. У детей, получивших курс Ликопида, по сравнению с контрольной группой уменьшалась частота дисиммуноглобулинемий (табл. 3). Наиболее часто (98%), отмечалось повышение IgG, а также увеличение Ig A.

Одновременно выявлено увеличение уровня секреторного IgA в слюне больных после приема Ликопида, тогда как оно было достоверным в контрольной группе (рис. 1).

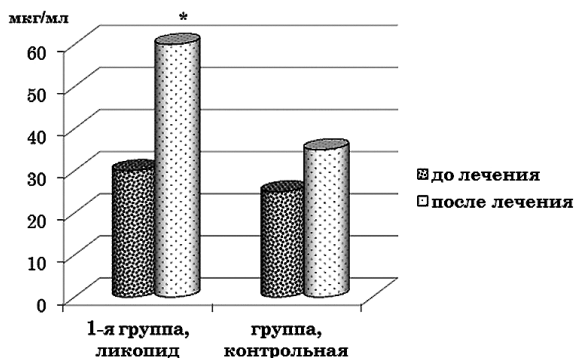


Рис. 1. Повышение уровня секреторного IgA в слюне детей с бронхиальной астмой.

Таблица 3. Уменьшение частоты дисиммуноглобулинемий у детей с бронхиальной астмой под влиянием Ликопида

Основная группа (n=24)		Контрольная группа (n=29)	
До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
63±4,5%	22±5,1% *	62±5,4%	52±6,3%

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с периодом «до лечения».

Исследование в динамике уровня цитокинов в сыворотке крови у 15 детей 1-й группы (опытной) и у 11 детей 2-й группы (контрольной) показало, что в 1-й группе уже через неделю после приема Ликопида понижался уровень провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ-5, а через месяц их уровни уменьшались в большей степени (рис. 2). Во 2-й группе только через месяц снижался уровень ФНО α , а ИЛ-5 – недостоверно (рис. 2). Уровень ИЛ-4 в 1-й группе под влиянием Ликопида через неделю уменьшался, а еще больше – через 4 недели (рис. 2). Снижение его уровня во 2-й группе было недостоверным. Исходный уровень ИЛ-2 имел тенденцию к повышению через 7 дней, а через 4 недели достоверно повысился ($p < 0,05$).

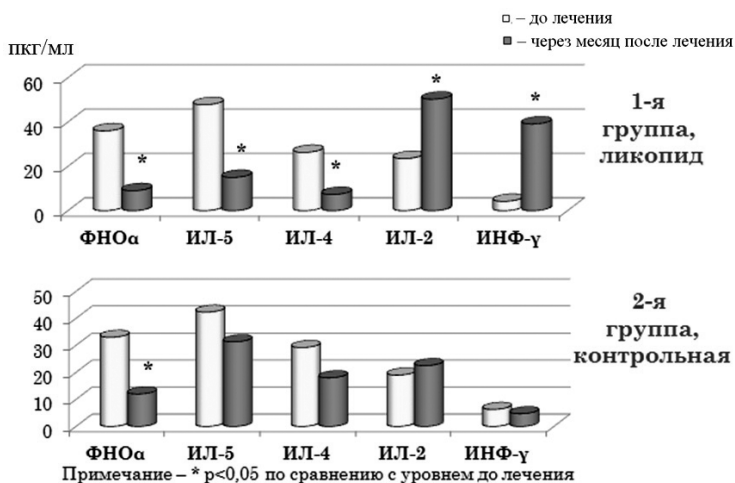


Рис. 2. Снижение уровней цитокинов Тх2 (ИЛ-5, ИЛ-4) и увеличение цитокинов Тх1 (ИЛ-2, ИНФ- γ) под влиянием Ликопида

Похожая динамика наблюдалась с ИНФ γ – уже через 7 дней его уровень увеличился и это увеличение сохранилось через месяц (рис. 2). Полученные данные указывают на изменение цитокинового профиля у больных, получавших Ликопид, с «проаллергического», – гуморального – Тх2 (ИЛ-4, ИЛ-5) на клеточный – Тх1 (ИЛ-2, ИНФ- γ). Угнетение Тх2 сопровождалось ингибированием аллергических реакций, так как уменьшались основные маркеры атопии – IgE-общий, IgE-антитела к аллергенам грибов.

Известно, что бактериальные иммуномодуляторы улучшают клиническое течение аллергических заболеваний и бронхиальной астмы [7, 8, 9]. Результаты применения Ликопада у детей с аллергической бронхиальной астмой, характеризовавшейся обострениями на фоне инфекций, показывают значимую клиническую и лабораторную эффективность препарата. Так как Ликопид усиливает активность макрофагов, активирует Т- и В-систему иммунитета, при включении его в комплекс лечения пациентов с астмой, происходит не только стимуляция иммунитета, но и наблюдается повышение толерантности к аллергенам, так как снижается продукция Ig E. Клиническая противоишемическая эффективность Ликопада установлена при многих заболеваниях [11, 12, 13, 14]. Однако его действие не ограничивается

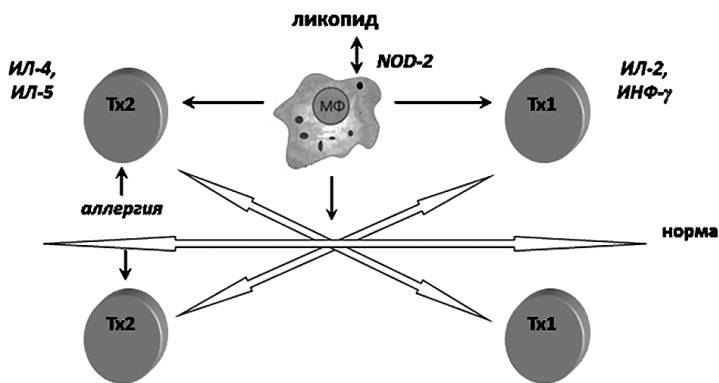


Рис. 3. Фенотипическая иммунокоррекция Ликопидом цитокинового профиля при аллергической бронхиальной астме у детей с одновременным снижением длительности обострений инфекций, общего IgE, повышением уровня секреторного IgA.

стимуляцией противоинфекционного иммунитета и нами выявлен его иммунорегулирующий эффект при астме, заключающийся в изменении профиля цитокинов с провоспалительного, аллергического (ИЛ-4, ФНО α , ИЛ-5) на антиаллергический (ИНФ γ , ИЛ-2), очевидно, за счет стимуляции T χ 1 в противовес T χ 2.

Липоид, являющийся лигандом цитоплазматических паттернраспознающих рецепторов – NOD-2 [10] макрофагов, активирует T χ 1, что определяет подавление аллергии и стимулирует противоинфекционный иммунитет.

Такое взаимодействие изменяет регуляцию иммунного ответа, приводит к активации T χ 1, ингибирует аллергические реакции (рис. 3). Применение агонистов-стимуляторов паттернраспознающих рецепторов является новым направлением в лечении аллергических заболеваний [13].

ВЫВОДЫ

1. Применение глюкозаминилмурамилдипептида (Липоида) для терапии аллергической бронхиальной астмы, ассоциированной с инфекцией, у детей уменьшало длительность обострений астмы, обусловленных инфекцией, повышало уровень секреторного IgA, снижало уровень общего IgE, уменьшало частоту дисиммуноглобулинемий, понижало уровень IgE-антител к грибковым аллергенам, модифицировало цитокиновый профиль с T χ 2 (ИЛ-4, ИЛ-5) на T χ 1 (ИЛ-2, ИНФ γ).

2. Препарат индуцирует направленную супрессивную иммунокоррекцию аллергического ответа, что указывает на целесообразность его применения при бронхиальной астме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global atlas of asthma. Cezmi A. Akdis, Ioana Agache, eds. EAACI, 2013: 179.
2. Балаболкин И. И., Булгакова В. А. Бронхиальная астма у детей. М.: ООО «Издательство «МИА», 2015: 141.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М.: Оригинал-макет, 2014; 19: 36.
4. Балаболкин И. И., Булгакова В. А., Смирнов И. Е. и др. Современный взгляд на развитие бронхиальной астмы у детей. Педиатрия 2014; Т. 93, № 3: 92–100.

5. *Rotagnani S.* Аллергия: болезнь с преобладанием Th2? Аргументы «за». Аллергические заболевания у детей и окружающая среда. Под ред. В. А. Ревякиной, О. К. Нетребенко. Москва, 2005, с. 50–71.
6. *Намазова Л. С., Балаболкин И. И., Ботвиньева В. В.* Терапия бактериальными иммуномодуляторами детей с аллергическими заболеваниями. В кн.: Рибосомальная иммунокоррекция в практике педиатра. Н. А. Коровина, ред. 4-е изд. М.: б/и, 2011: 168–176.
7. *Новиков Д. К., Новикова В. И.* Ликопид в комплексном лечении инфекционно-зависимой бронхиальной астмы у детей. *Materia Medica* 2004; № 1(41): 73–79.
8. *Новикова Н. Д., Новикова В. И., Новиков Д. К.* Применение Ликопида в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2003; № 4: 52–56.
9. *Гурьянова С. В. и др.* Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс ТН1/ТН2 при atopической бронхиальной астме. *Имунология* 2009; № 5: 305–308.
10. *Новиков Д. К., Сергеев Ю. В., Новикова В. И.* Характеристика иммунотерапевтических препаратов. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2002; № 4: 7–27.
11. *Володин Н. Н., Десярева М. В., Бахтиян К. К.* Опыт применения иммуномодулятора «Ликопид» у новорожденных детей различного гестационного возраста с затяжным течением пневмонии. *Медицинская картотека* 2000; 3: 24–26.
12. *Кирюхин А. В., Парфенова Н. А., Максимова Т. А. и др.* Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Ликопидом. *Российский педиатрический журнал* 2001; № 5: 27–29.
13. *Зуев Н. Н.* Обоснование применения Ликопида и ронколейкина для лечения хронического гранулярного цистита у детей. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2005; № 4: 23–27.
14. *Титова Н. Д.* Паттернраспознающие рецепторы и аллергия. *Российский аллергологический журнал* 2011; № 1: 32–39.

Авторы:

Новикова В. И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск, Беларусь;

Титова Н. Д., д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии Белорусской медицинской академии последипломного образования, Минск, Беларусь.

Материал опубликован:

Имунопатология, аллергология, инфектология 2017, №1:31-36

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Д. Ш. Мачарадзе, Т. А. Золотарева, Ю. А. Босенко

Консультативно-диагностический Центр № 124, Москва, Россия

Резюме. Существует много триггерных факторов atopического дерматита, течение которого может осложниться бактериальными, вирусными и грибковыми инфекциями кожи. Инфекции кожи могут наблюдаться и как самостоятельное заболевание. Такое течение atopического дерматита носит упорный тяжелый характер, рефрактерный к стандартной терапии. Своевременная идентификация кожных инфекций играет очень важную роль в предотвращении развития прогрессирующей и тяжелой формы atopического дерматита. В обзоре приводятся основные подходы к терапии инфекций кожи при atopическом дерматите у детей.

В международном согласительном документе по atopическому дерматиту (АтД) эксперты подчеркивают: «...инфекция может существенно изменить течение заболевания, в связи с чем необходимо по возможности быстро идентифицировать эту инфекцию и начать специфическую терапию для ее устранения» [1].

Чаще всего патогенные микроорганизмы осложняют течение АтД, однако они могут выступать и в роли самостоятельной этиологической причины (см. таблицу). Так, у взрослых больных АтД довольно легко могут возникнуть дерматофитии, что оправдывает проведение лечения антифунгинальными препаратами [2, 3].

По данным ретроспективного исследования материалов 6-месячного наблюдения за 1271 больным АтД (210 ребенка младшего возраста, 546 детей и 515 взрослых), были выявлены следующие осложнения: герпетические инфекции и/или дерматит Капоши у 2,4% детей раннего возраста, 2,5% детей старшего возраста и 3,5% взрослых; ассоциация АтД с *Molluscum contagiosum* имела место у 7% детей раннего возраста, 9% детей и 0,2% взрослых [4].

Кроме того, современные исследования подтверждают роль патогенных микроорганизмов в развитии и поддержании тяжелых форм АтД, особенно рефрактерных, к традиционной терапии [5–7].

Таблица. Наиболее частые инфекции, встречающиеся при АтД

Возбудитель	Заболевание
<i>Staphylococcus aureus</i>	Суперинфекция, фолликулит, фурункулез
<i>Herpes simplex virus type 1</i>	Простой герпес, герпетическая экзема
<i>Humane Papillomavirus</i>	Остроконечные кондиломы, <i>Verrucae vulgares</i> , <i>Verrucae planes</i>
<i>Molluscum contagiosum virus</i>	Контагиозный моллюск
<i>Malassezia furfur</i>	Дерматит головы и шеи (head and neck dermatitis)

Интенсивный зуд кожи довольно часто приводит к вторичному бактериальному инфицированию. Поскольку инфекционным микроорганизмом, определяемым на пораженных участках кожи почти у всех больных АтД, является *Staphylococcus aureus*, осложнения проявляются в виде таких бактериальных инфекций, как фолликулит, фурункул, псевдофурункулез, карбункул, везикулопустулез.

Из осложнений стрептококковой этиологии могут наблюдаться импетиго (фликтена, рожистое воспаление), анулярный стоматит [8, 9].

Встречаются также инфекции смешанной (стрепто-стафилококковой) этиологии (вульгарное импетиго), распространенные пиодермии, сопровождающиеся высокой температурой и интоксикацией организма. Высыпания в таких случаях могут скрывать кожную симптоматику АтД. Реже вторичная инфекция может быть вызвана грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*) и проявляться в виде паронихии, язв, инфекций межпальцевых промежутков [9].

Большинство вторичных инфекций кожи (пиодермии) в основном имеют поверхностное расположение, характеризуются легким или среднетяжелым течением и, как правило, не требуют госпитализации пациента.

Другая разновидность осложнений АтД – кожные микозы. Некоторые авторы указывают даже на прямую связь между степенью тяжести течения АтД и грибковой колонизацией кожных покровов [7, 10]. В частности, по данным Т. Г. Маланичевой и соавторов, обследовавших

60 детей в возрасте 3–15 лет с упорным рецидивирующим течением АтД, в 70% случаев была выявлена грибковая колонизация кожных покровов (преимущественно *Candida albicans* и *Rhodotorula rubra*) [7]. У таких больных преобладала распространенная форма заболевания, причем при тяжелом течении АтД грибковая колонизация встречалась чаще (*Candida albicans* – в 43,8%, мицелиальные дерматофиты – в 37,6% случаев).

В дерматологии патогенез таких заболеваний, как фолликулит, себорейный дерматит связывают с действием гриба *Malassezia furfur*. В последние годы *M. furfur* рассматривают также как триггерный фактор АтД у детей и взрослых. Считают, что при этом варианте АтД кожный процесс имеет характерную локализацию, главным образом на голове, шее и в области грудной клетки (в англо-язычной литературе так называемый «head and neck dermatitis», HND) [11, 12].

При диффузной форме АтД у взрослых больных нередко находят повышенный уровень контаминации кожи грибом *Candida albicans* и соответствующий аллерген-специфический IgE в крови [13]. Как правило, грибы *Candida* вызывают большое разнообразие клинических проявлений кандидоза: из поверхностных форм различают кандидоз углов рта (слизистой оболочки рта) и поверхностный кандидоз кожи [14, 15].

Герпетическая инфекция у пациентов с АтД нередко носит распространенный характер и протекает более тяжело, чем у здоровых детей. Источником инфекции могут быть не только больные герпесом, но и вирусоносители, не имеющие симптомов герпеса [16, 17]. Как правило, заражение вирусом простого герпеса 1-го типа происходит в детстве, после чего возбудитель латентно сохраняется в клетках тройничного узла [17].

Из других вирусных инфекций кожи могут наблюдаться вульгарные и другие виды бородавок, которыми заражаются в основном дети в возрасте старше 5 лет жизни, а также контагиозный моллюск [15, 18]. Сыпь при контагиозном моллюске может принять распространенный характер при расчесывании, или же локализоваться по всему туловищу, если такой пациент принимает топический кортикостероид [15, 19].

О роли инфекций кожи, возникающих у больных АтД и осложняющих его течение, свидетельствуют данные многочисленных научных

исследований. Прежде всего это касается стафилококковых экзотоксинов, которых считают мощным триггером обострения АтД и даже причиной развития стероидной резистентности при его лечении [10, 20]. У большинства больных тяжелой формой АтД находят связь тяжести течения заболевания с уровнем специфических IgE к стафилококковым суперантигенам, а также антигенам грибов [10, 13, 20].

Считается, что инфекционные агенты могут модулировать аллергическое воспаление и способствовать его хронизации за счет воздействия на функции иммунных клеток воспаления (эозинофилы, макрофаги, дендритные клетки и др.), продуцирующих цитокины Th2-профиля [10].

Одной из серьезных причин осложнений АтД в виде бактериальной, грибковой или вирусной инфекций рассматривается также нарушение фагоцитирующей активности мононуклеарных клеток. Так, у больных АтД выявлено нарушение функций фагоцитоза не только при осложненных формах, но и при средней и тяжелой степени течения заболевания [21, 22]. Имеет место также снижение цитотоксичности, опосредуемой моноцитами и нейтрофилами [22, 23]. Нарушения в фагоцитирующем звене иммунитета поддерживаются стафилококками, секретирующими токсины и антифагоцитарные факторы (белок А, коагулаза), участвующие в процессе опсонизации [10].

В 2002 г испанские ученые описали 5 пациентов в возрасте 2–17 лет, страдающих упорным тяжелым течением АтД и частыми рецидивами дерматофитии: больные имели нормальные иммунологические показатели в крови, за исключением нарушения в фазе переваривания мононуклеарными фагоцитами [24].

У всех больных АтД прогноз течения заболевания прямо зависит от раннего диагностирования его осложнений и оптимального специфического лечения.

Основные принципы лечения осложненных форм АтД

В случае диагностирования у ребенка, страдающего АтД, активной бактериальной инфекции кожи лечение должно включать правильный уход за кожей (очищение и увлажнение) и применение пероральных и/или топических антибиотиков:

- при гнойничковых высыпаниях лучше применять местные ванночки с добавлением раствора перманганата калия до светло-розовой окраски, продолжительностью 15–20 мин;
- гнойничковые высыпания следует немедленно тушировать водными (детям до 2 лет) и спиртовыми растворами анилиновых красителей: жидкостью Кастеллани, фукорцином, раствором бриллиантовой зелени или другими антисептиками;
- очищение кожи проводят, используя непродолжительный прием ванны или душа с температурой воды 35–36 °С и мягкой моющей основой (рН=5,5), не содержащей щелочи (Мустела Стелатопия очищающий крем, мусс Атодерм и т.п.);
- после купания или ванны необходимо просушить кожу полотенцем, не растирая ее;
- затем необходимо увлажнение кожи в первые три минуты с применением увлажняющего крема (Мустела Стелатопия крем-эмульсия, Экзомега, Атодерм);
- при бактериальной инфекции с наличием экссудации и мокнутия используют примочки и дерматологические компрессы с антисептиками, с последующим наложением мазей, в состав которых входят антибиотики: Мупирацин, фузидиновая кислота, гентамицин, эритромицин; можно использовать комбинированный препарат – гидрокортизона с окситетрациклином аэрозоль;
- при неэффективности топических антибиотиков, а также при АтД, осложненном бактериальной инфекцией, протекающей с лихорадкой, интоксикацией, воспалительными изменениями крови, назначают антибиотик широкого спектра действия перорально (цефалоспорины, амоксициллин с клавулановой кислотой). Не рекомендуется применение лактамных антибиотиков, в том числе с пролонгированным действием, а также фторхинолонов, тетрациклина [9,25].

Во многих рандомизированных клинических исследованиях получены противоречивые данные об эффективности антибиотиков в лечении больных АтД, имеющих микробиологически подтвержденную колонизацию кожи стафилококком [4, 17, 26, 27]. Даже в случае применения высокоэффективных антибиотиков широкого спектра

действия достичь полной эрадикации очень сложно. Кроме того, колонизация появляется вновь вскоре после завершения лечения. Следует также учитывать возможность передачи *S. aureus* от родителей, находящихся в непосредственном контакте с больным ребенком, что способствует поддержанию инфицирования его кожи.

Для лечения осложненных форм АтД целесообразнее применять комбинированные препараты, содержащие топические кортикостероиды и антибактериальные средства. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (от 34 до 207 больных) сравнивали эффективность местного применения таких препаратов и монотерапию наружными кортикостероидами у больных АтД с клиническими признаками вторичной инфекции: клиническое улучшение наступило у 54–95% участников, причем без статистически значимых различий субъективных и объективных данных в зависимости от использования различных комбинированных препаратов [17]. Кроме того, колонизация кожи вновь наступала через 2–4 нед после завершения лечения комбинированными препаратами местных стероидов и антибиотиков. Пероральные антибиотики хотя и значительно снижают колонизацию *S. aureus*, существенного улучшения течения АтД при этом не вызывают [28].

С позиций доказательной медицины, эффективность широкого применения комбинаций антибактериальных средств и топических кортикостероидов не установлена [17].

Среди грибковых инфекций у детей раннего возраста чаще всего встречается кандидоз складок кожи. При распространении данного процесса вторично может развиваться кандидоз гладкой кожи; у детей старшего возраста наблюдаются кандидозные заеды, дерматофитии [9, 25].

Принято считать, что микотическая инфекция является одной из основных причин тяжелого течения АтД, в том числе рефрактерного к стандартной терапии, в связи с чем таких больных рекомендовано обследовать на выявление грибковой сенсibilизации [7, 13, 29]. У большинства больных с вариантом «head and neck dermatitis» (55%) при постановке проб уколом подтверждается положительная реакция на дрожжеподобный гриб рода *Pityrosporum ovale* (прежнее

название *M. furfur*) [30]. Антимикотическая терапия показана также больным АтД, имеющим кандидоз слизистой оболочки полости рта, аногенитальной области. Следует сказать, что у здоровых детей часто находят в кале грибы рода *Candida*, что не требует проведения специфического лечения.

Рефрактерность к традиционной противоаллергической терапии, по мнению авторов, требует расширения проводимого лечения и включения в его состав антимикотиков. В частности, применение флуконазола привело к существенному уменьшению выраженности кожной симптоматики у таких детей [7].

Однако, в целом, результаты антимикотической терапии у больных АтД, как и в случае применения антибиотиков [17], не позволяют сделать однозначный вывод об эффективности такого лечения. Останемся на некоторых особенностях лечения грибковой инфекции у детей с Ат Д.

Лечение поверхностных микозов кожи включает:

- предупреждение развития кандидоза, особенно у детей с соматической патологией, длительно получающих антибактериальную и гормональную терапию, а также имеющих диагноз первичного иммунодефицита (синдром Вискота-Олдрича, гипер-IgE синдром);
- диета с исключением сладостей, ограничением углеводов и богатой белками пищи;
- назначение витаминов (В2, В6, С и РР);
- проведение антимикотической терапии, которая зависит от характера поражения.

При острой форме поражения слизистой оболочки полости рта детям до 3 лет применяют натамицин в виде капель по 0,5–1 мл в сутки с помощью пипетки, в среднем 10 дней: старше 3 лет – 1% раствор клотримазола, которым смазывают 2–3 раза в день слизистую оболочку полости рта и язык после приема пищи; продолжительность лечения в среднем 7 дней, у взрослых – до 2 нед.

Натамицин в виде 2% крема – активен в отношении большинства патогенных дрожжевых грибов, особенно *Candida albicans*, менее – дерматофитам. Препарат наносят на пораженную поверхность кожи 1–4 раза в сутки в течение 2–3 нед. Он практически не подвергается

системной абсорбции. Препарат разрешен к применению на любом сроке беременности, в период лактации, у новорожденных детей.

С середины 1980-х годов для лечения всех форм кандидоза у детей и взрослых применяют флуконазол (капсулы по 50, 100, 150 и 200 мг). Суспензия флуконазола удобна при использовании у детей, легко приготавливается и может храниться при комнатной температуре. Препарат не обладает гепатотоксичностью, выводится почками преимущественно в неизменном виде. При хронической форме кандидоза слизистой полости рта его назначают детям из расчета 3–5 мг/кг массы тела в течение 1–3 нед, взрослым – по 50–100 мг 1 раз в сутки ежедневно, причем в первый день применяют удвоенную дозу.

При легких вариантах кандидоза кожи и слизистых оболочек с единичными локализациями можно ограничиться другими лекарственными препаратами наружного применения: 5–20% раствор тетрабората натрия (бура) в глицерине, мазипридон с микозолоном, клотримазол, бифоназол, кетоконазол и др. в виде мази, крема или раствора.

При кандидозе гладкой кожи крупных, мелких складок и других участков кожи противогрибковые кремы (клотримазол, бифоназол, эконазол и др.) наносят тонким слоем на очаги поражения и втирают 1–2 раза в день, лечение проводят до исчезновения клинических проявлений, затем следует продолжить применение крема еще в течение 7–10 дней для профилактики рецидива.

При распространенных формах кандидоза, тяжелом и упорном его течении, а также при неудачах наружной терапии назначают антимикотики системного действия (натамицин, флуконазол, дифлюкан, клотримазол, нистатин) в течение 2–3 нед в сочетании с антимикотическими средствами для местного применения.

При сочетанном поражении кожи больных АтД бактериальной и/или грибковой инфекцией (*S. aureus* и *Candida*) наиболее оптимальными препаратами выбора являются комбинированные средства: гидрокортизон с натамицином и неомицином, бетаметазон с гентамицином и клотримазолом.

Натамицин – противогрибковый антибиотик группы макролидов; неомицин – антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении грамположительных бактерий: *St. aureus*, *Enterococcus*; грамо-

трицательных бактерий *Klebsiella*, *Proteus*, *Escherichia*; гидрокортизон – высокоактивный топический стероид. Комбинированный препарат, состоящий из этих действующих начал известен под названием пимафукорт, который разрешен к применению у детей, начиная с 1 года.

В состав комбинированного препарата тридерм входит 0,05% бетаметазона дипропионат (глюкокортикостероид), 1% клотримазол (фунгицид) и 0,1% гентамицин, обладающий высокой местной антибактериальной активностью в отношении патогенной флоры кожных покровов. Тридерм в форме мази наносят на кожу туловища и конечностей, а на нежные участки кожи (в области складок, предплечья) – в форме крема. В педиатрической практике в основном используют крем тридерм. Препарат наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день, курс лечения в среднем составляет 7–12 дней.

Детям с АтД, имеющим грибковую колонизацию кожи, в составе комплексной противоаллергической терапии показан прием флуконазола в суточной дозе 5 мг/кг в течение 7–10 дней перорально.

Наружная терапия кортикостероидами является основой лечения АтД, однако их мощное противовоспалительное действие может повысить чувствительность к бактериальной и грибковой инфекциям, что является препятствием к длительному использованию топических кортикостероидов при наличии этих инфекций [8, 25]. Кроме того, дети более чувствительны к топическим кортикостероидам из-за их высокой кожной абсорбции [4]. Следует также напомнить о том, что применение только монотерапии топическими антибиотиками или фунгицидными препаратами способствует сенсбилизации кожи, обострению аллергического воспаления с развитием кандидозной инфекции [4, 25]. Во всех случаях врачам следует правильно подбирать лекарственные средства больным, страдающим АтД, соответственно течению заболевания и состоянию кожи [8, 13, 25].

Рассмотрим лечение некоторых других вирусных инфекций, которые могут осложнять течение Ат Д.

Лечение герпеса

Обязательным компонентом этого лечения является контроль факторов, провоцирующих заболевание (простудные заболевания, усталость, повышенная инсоляция, психологический стресс и т.д.).

Местное применение противовирусного препарата ацикловир следует начинать при появлении первых симптомов заболевания (покалывание кожи).

При рецидивирующем простом герпесе, герпетическом гингивостоматите, а также при герпетической экземе Капоши противовирусные препараты назначают перорально или внутривенно (ацикловир внутрь в дозе из расчета 15 мг/кг массы тела 5 раз в сутки в течение 7 дней; внутривенно – из расчета 20 мг/кг в сутки). При лечении инфекции ЦНС и генерализованных форм заболевания необходимо применять высокие дозы ацикловира (60 мг/кг/сутки) в три приема в течение 21 дня.

В случае рецидивов простого герпеса, связанных с повышенной инсоляцией, эффективно применение солнцезащитных кремов.

С позиций доказательной медицины эффективность других противовирусных препаратов, кроме ацикловира, для местного применения при лечении герпеса не доказана [17].

Лечение бородавок

Необходимым условием лечения является удаление бородавок (хирургическое иссечение, электро- и диатермокоагуляция, криодеструкция).

Взрослым больным назначают аппликации кондилина (0,5% раствора подофиллотоксина) строго на кондилому 2 раза в сутки в течение 3 дней, далее делается 4-дневный перерыв; возможен повторный 3-дневный курс лечения. Общая продолжительность лечения не должна превышать 5 недель. Может быть также использован комбинированный препарат салициловой и молочной кислот и полидоканела (колломак). Препарат назначают два раза в день в течение 3–5 дней; по показаниям курс повторяют через 7–10 дней [18].

Лечение контагиозного моллюска

Заболевание проходит самостоятельно. Для ускорения лечения высыпания вскрывают в асептических условиях прокалыванием стерильной иглой (иглу вводят сбоку, параллельно коже) и тушируют 5% спиртовым раствором йода. После обучения родители ребенка могут

выполнять эту процедуру дома самостоятельно. Лечение включает проведение криодеструкции. Следует специально подчеркнуть, что необходима изоляция больного ребенка [15, 19].

Коррекция вторичной иммунной недостаточности

В случае диагностирования у больных АтД персистирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекций, а также при наличии очагов хронической инфекции, плохо поддающихся стандартной терапии, следует провести коррекцию вторичной иммунной недостаточности.

В педиатрической практике наиболее широко применяется Ликопид – иммуномодулятор, воздействующий на разные клетки иммунной системы, в том числе на систему фагоцитоза. Действующим веществом Ликопида является глюкозаминилмурамилдипептид, синтетический аналог минимального компонента бактериальной клеточной стенки. Основными клетками-мишенями для Ликопида являются нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки. Прием препарата вызывает индукцию фагоцитоза, повышение концентрации иммуноглобулинов, цитокинов, интерферона. Кроме того, Ликопид обладает адьювантной активностью. В клинических исследованиях показана высокая терапевтическая эффективность Ликопида при острых и хронических инфекциях респираторного тракта, туберкулезе, герпетической инфекции, воспалительных заболеваниях кожи и псориазе [31].

С. Ю. Резайкина впервые выявила у больных АтД выраженное снижение функциональной активности нейтрофильного фагоцитоза (изменение кислородного метаболизма нейтрофилов), которое восстанавливалось при приеме Ликопида [21]. В результате применения Ликопида в комплексной терапии больных со средне-тяжелой и тяжелой степенью течения АтД существенно снизилась частота обострений заболевания и наблюдалась выраженная коррекция измененных лабораторных показателей.

Детям в возрасте от 1 года до 16 лет Ликопид назначают внутрь в виде таблеток по 1 мг. При лечении хронических инфекций дыхательных путей и гнойно-воспалительных заболеваниях кожи Ликопид назначают внутрь в дозе 1 мг 1 раз/сут в течение 10 дней. При

лечении герпетической инфекции препарат назначают внутрь в дозе 1 мг 3 раза/сут в течение 10 дней.

Противопоказания к применению Ликопида: беременность, индивидуальная непереносимость препарата. Из побочных эффектов препарата в отдельных случаях возможно повышение температуры тела до 37,9 °С (подъем температуры является кратковременным, проходит самостоятельно и не требует отмены препарата). Взрослым Ликопид назначают внутрь за 30 мин до еды (таблетки 10 мг) и сублингвально (таблетки 1 мг) в зависимости от степени тяжести заболевания [32].

По данным Л. В. Лусс, включение в комплексную терапию больных АТД и бронхиальной астмой, протекающих в сочетании с признаками вторичной иммунной недостаточности и торпидностью к проводимой терапии, другого иммуномодулятора – полиоксидония, позволяет добиться высокого клинического эффекта [33].

Таким образом, своевременная диагностика инфекций кожи у больных АТД, а также оптимальная наружная, симптоматическая и иммуномодулирующая терапия позволяют значительно улучшить клиническую симптоматику болезни и качество жизни таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ellis C., Luger T., Abeck D. et al.* Новые клинические данные и современные стратегии лечения атопического дерматита. Аллергология, 2003, № 4, с.50–58.
2. *Clemmensen O., Hjorth N.* Treatment of dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type 1 sensitivity to *Pityrosporum orbiculare*. *Semin Dermatol.*, 1983, v. 2, p. 26–29.
3. *Kolmer H., Taketomi E., Hazen K. et al.* Effect of combined antibacterial and antifungal treatment in severe atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, v. 98, p.702–707.
4. *Furie M., Terao H., Rikihisa H. et al.* Therapeutics clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.*, 2003, v. 148, p. 128–132.
5. *Hauk P., Hamid Q., Chrousos G., et al.* Induction of corticosteroid insensitivity in human PMBCs by microbial superantigens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, v. 105, p. 782–787.
6. *Jahreis A., Beckheinrich P., Hausteim U-F.* Effects of two novel cationic staphylococcal proteins (NP-tase and p70) and enterotoxin B on IgE synthesis and

- interleukin-4 and interferon-production in patients with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.*, 2000, v. 142, p. 680–687.
7. Маланичева Т. Г., Глушко Н. И., Софронов В. В., Саломыков Д. В. Особенности течения и терапии атопического дерматита у детей с грибковой колонизацией кожных покровов. *Педиатрия*, 2003, № 5, с. 70–72.
 8. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М., МФОЗ-МиР, 2000, с. 80.
 9. Ревякина В. А. Принципы терапии осложненных форм атопического дерматита у детей. *Вопр. совр. педиатрии*, 2003, № 1(3), с. 57–60.
 10. Leung D. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J. Allergy Clin. Invest*, 2000, v. 105, p. 860–876.
 11. Schmid-Grendelmeier P, Fischer B, Wutrich B. IgE to *Malassesia furfur*. M. *sympodialis* – a serologic marker for the atopic eczema. *Dermatitis syndrome?* *Allergy Clin. Immunol.*, 2002, v. 14, p. 140.
 12. Jensen-Jarolim E., Poulsen L., With H. et al. Atopic dermatitis of the face, scalp and neck: type 1 reaction to the yeast *Pityrosporum ovale*? *J Allergy Clin Immunol.*, 1992, p. 89, v. 44–51.
 13. Феденко Е. С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии. *Consilium Med*, 2001, т. 3 № 4, с. 176–183.
 14. Степанова Ж. В. Кандидоз слизистых оболочек и гладкой кожи. *Consilium Med*, 2001, т. 3 № 4, с. 173–175.
 15. Зверькова Ф. А. Болезни кожи у детей. СПб. Сотис, 1994, с. 236.
 16. Гребенюк В. Н. Простой герпес. *Рус. мед. журн*, 1997, № 5, с. 721–727.
 17. Доказательная медицина. Ежегодный справочник. М., Медиа Сфера, 2002, с. 1400.
 18. Потекаев Н. Н., Шуганина Е. А. Заболевания кожи, обусловленные вирусом папилломы человека, и перспективы терапии колломаком. *Леч. врач*, 2003, № 4, с. 27.
 19. Дж. Мерта. Справочник врача общей практики. М., Практика, 1230 с., Пер. с англ. Мак-2роу-Хилл Либри, Италия.
 20. Wedi B., Wiczorek D., Stunkel T. et al. Staphylococcal exotoxins exert proinflammatory effects through inhibition of eosinophil apoptosis, increased surface antigen expression (CD11b, CD45, CD54, and CD69), and enhanced cytokine-activated oxidative burst, thereby triggering allergic inflammatory reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, v. 109, p. 477–784.
 21. Резайкина С. Ю. Липоид (глюкозаминилмурамилдипептид) в комплексной терапии больных атопическим дерматитом на основе исследования опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1999, 17 с.
 22. Mrowietz U., Konter U., Traut R. et al. Atopic dermatitis: influence of bacterial infections on human monocyte and neutrophil granulocyte functional activities. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, v. 82, p. 1027–1036.

23. Kragballe K., Borregaard N. Mechanisms of decreased antibody-dependent cytotoxicity mediated by monocytes and neutrophils in atopic dermatitis. *Acta Derm. Venerol.*, 1981, v. 61, p. 11–15.
24. Forte W., Santos de Menezes M., de Oliveira C. et al. Atopic dermatitis with mononuclear phagocytic activity deficiency. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*, 2002, v. 30, p. 263–266.
25. Смирнова Г.И. Современные подходы к лечению и реабилитации атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией. *Аллергол. и иммунол. в педиатрии*, 2004, № 1, с. 34–39.
26. Ainley-Walker P., Patel L., David T. Side to side comparison of topical treatment in atopic dermatitis. *Arch. Dis. Child*, 1998, v. 79, p. 149–152.
27. Breuer K., Aussler S., Kapp A., Werfel T. *Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.*, 2002, v. 147, p. 55–61.
28. Boguniewicz M., Sampson H., Bina P. et al. Effects of antibiotic treatment on *S. aureus* colonization in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, v. 103, p. 179.
29. Breuer K., Kapp A., Werfel T. Der Einfluss infektiöser Mikroorganismen auf den Verlauf der atopischen Dermatitis. *Allergologie*, 2002, v. 25, p. 256–263.
30. Broberg A., Faergemann J. Topical antimycotic treatment of atopic dermatitis in the head/neck area. A double-blind randomised study. *Acta Derm. Venerol.*, 1995, v. 75, p. 46–49.
31. Иммуномодулятор Ликопид в комплексном лечении заболеваний. Сборник научных трудов. Часть 11, М., 2004, с. 131.
32. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России 2004: 0–561.
33. Лусс Л.В. Принципы применения иммуномодулирующей терапии у больных атопическими заболеваниями, протекающими в сочетании с синдромом вторичной иммунной недостаточности. *Аллергол. и иммунол.*, 2002, № 3, с. 159–163.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЛИКОПИД В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Н. Д. Новикова, В. И. Новикова, Д. К. Новиков

Витебский медицинский университет, Витебск, Беларусь

Под нашим наблюдением находились 24 ребенка с бронхиальной астмой (БА) в возрасте 8–12 лет, которую мы характеризовали как неатопическую, иммунодефицитную, инфекционно-зависимую.

Из клинических симптомов наиболее типичным признаком бронхиальной астмы у детей было наличие приступов экспираторного удушья, которые, как правило, развивались на фоне какого-либо простудного заболевания (ОРЗ, ОРВИ) или в связи с обострением очага хронической инфекции (ЛОР-патология, желчевыводящая система). Дети имели приступы бронхиальной астмы только в период острых респираторных инфекций, в общей сложности это составляло от 6 до 10 раз в течение года. Четверо детей имели приступы бронхиальной астмы не только в сезон острых респираторных заболеваний, а практически ежемесячно, несмотря на то, что всем им проводилась базисная противоастматическая терапия в возрастных дозах и полными курсами (бронхолитики, интал, ингаляционные кортикостероиды).

Данные клинического обследования, характеристика приступов удушья, функция внешнего дыхания, пикфлоуметрические показатели, резистентность к проводимой базисной терапии позволили оценить тяжесть течения бронхиальной астмы у детей от среднетяжелой ($n=14$) до тяжелой формы ($n=10$).

Учитывая связь обострений у наших детей с инфекцией, можно считать, что в данных случаях пусковым фактором может быть комплекс инфекционных стимулов. В связи с этим, является обоснованным и логичным использование в комплексе терапии основного заболевания адьювантного иммунокорректора. Ликопид применялся нами с конца приступного периода по 1–2 мг (в зависимости от массы

тела и возраста) в течение 10 дней 2 раза в сутки и далее в поддерживающей дозе – 1 прием в сутки в течение 10 дней. Контрольную группу составляли 29 детей больных астмой, получавшие обычное лечение без Ликопида.

В результате проведенного лечения Ликопидом первое, что надо отметить, – это *уменьшение частоты повторной заболеваемости* после проведенного основного и поддерживающего курсов лечения более чем в 2 раза за полгода (табл. 1). У большинства больных детей этот период совпал с сезонами осень-зима. Во-вторых, у 19 из 24 детей уменьшилась степень удушья во время приступов бронхиальной астмы, улучшились показатели пикфлоуметрии. В-третьих, у всех пациентов отмечен анаболический эффект, который проявился улучшением аппетита и уменьшением симптомов хронической интоксикации, а у детей с иммунодефицитами отмечалась прибавка в массе тела до соответствия нижним границам возрастных нормативов.

При оценке клинической эффективности Ликопида сравнили данные утренней пикфлоуметрии 10 детей, педантично контролировавших проходимость бронхов до применения бронхорасширяющих препаратов. У всех детей показатели пикфлоуметрии улучшились.

Динамика общего IgE в сыворотке крови наблюдаемых детей с бронхиальной астмой представлена в таблице 2. При исследовании уровня показателей общего IgE через 2 месяца после проведен-

Таблица 1. Уменьшение частоты обострений бронхиальной астмы у детей после применения Ликопида

	Опытная группа (Ликопид)		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Средняя частота обострений у одного ребенка	7,2±1,2	3,4±1,4*	6,8±1,3	5,1±1,2
Отсутствие обострений	0	3	0	2
Средняя длительность обострений (дни)	78,3±8,4	31±6,4*	76,5±7,3	46±8,2*

* p < 0,05

Таблица 2. Показатели общего IgE в сыворотке крови детей с БА после лечения Ликопидом

Группы	Количество	Показатели IgE в КЕ/л	
		До лечения	После лечения
Ликопид (n=24)	n=17	225±36	103±46*
	n=7	88±36	90±54
Контроль (n=29)	n=29	258±48	251±54

* p < 0,05

ного лечения Ликопидом отмечалось его снижение в 2 раза (p < 0,05) у 17 детей, у которых он был увеличен.

У 8 детей со сниженным уровнем CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов (42±4,2 и 28±7,1 соответственно) отмечалось восстановление показателей (54±0,1 и 39±4,2 соответственно, p < 0,05) до нормы. В сыворотке крови больных до лечения выявлены различные виды дисиммуноглобулинемии: снижение уровней IgA (у 32% больных), IgG (у 18%), IgM (в 21% случаев), повышение уровней IgG (у 16% больных), IgA (у 20%), IgM (в 21% случаев); суммарно у 63% больных опытной и 62% контрольной групп отмечены дисиммуноглобулинемии. У детей, получавших Ликопид, уменьшалось количество дисиммуноглобулинемий по сравнению с контрольной группой (с 63±4,5% до 22±5,1%), тогда, как в контроле этот показатель был заметно менее выражен – с 62±5,4% до 52±6,3%. Наиболее часто (98%), отмечалось повышение IgG, а также увеличение Ig A. Одновременно выявлено увеличение секреторного IgA в слюне больных.

Исследование в динамике уровня цитокинов в сыворотке крови показало, что в первую неделю после приема Ликопида увеличивается уровень ИЛ-1 и ФНО-α, однако в период ремиссии их уровни понижаются и увеличивается количество ИЛ-2 и интерферона-γ.

Полученные нами данные по применению Ликопида у больных с бронхиальной астмой, характеризовавшейся четкой инфекционной зависимостью, показывают значимую клиническую и лабораторную эффективность препарата. Подобные результаты получены нами при

лечении детей, больных бронхиальной астмой, с использованием Рибомунила в комплексе с базисной терапией астмы. Однако следует заметить, что вакцинация Рибомунилом занимает больше времени, а перестройка иммунного профиля касается в основном иммуноглобулинов классов М, G, А и в меньшей степени других показателей. Так как Ликопид усиливает поглощение и переваривание микробов, активность макрофагов, активирует Т- и В-систему иммунитета, при включении его в комплекс лечения пациентов с аллергопатологией, происходит не только стимуляция иммунитета, но и повышение толерантности к аллергенам и снижение продукции Ig E.

Полностью материал опубликован:

Новикова Н.Д., Новикова В.И., Новиков Д.К. Применение Ликопида в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей//Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2003, № 4. С. 52–56