

Вопросы практической педиатрии

2009 • том 4 • № 4

Научно - практический журнал
Федерации педиатров стран СНГ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Возможности глюкозаминилмурамилдипептида в лечении atopических 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;

²Российский государственный медицинский университет, Москва;

³ЗАО «Пептек», Москва;

⁴Институт биорганической химии РАН им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Обчинникова, Москва

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

Ключевые слова: глюкозаминилмурамилдипептид, atopия, дети, лечение, atopический дерматит, бронхиальная астма, аллергенспецифическая иммунная терапия

Potential of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of atopical diseases in children

V.A.Revyakina¹, I.G.Kozlov², E.V.Voronina³, T.A.Filatova¹, A.G.Surkov¹, T.M.Andronova⁴

¹Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

² Russian State Medical University, Moscow;

³CJSC Peptek, Moscow;

⁴Academicians M.M.Shemyakin and Yu.A.Obchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow

The review presents current evidence on the importance of the immunotropic drug glucosaminil-muramyl-dipeptide (Licopid, «Peptek», Russia) in treatment of atopical diseases (atopic dermatitis, bronchial asthma) in children and adults.

Key words: glucosaminylmuramyl dipeptide, atop, children, treatment, atopical dermatitis, bronchial asthma, allergen-specific immune therapy

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 глюкозаминилмурамил-

дипептида (ГМДП) – представляет собой минимально биологически активный фрагмент бактериальной клеточной стенки [2, 3]. Липоид 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 atopическом 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 atopических 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 atopических и инфекционно-аллергических заболеваний участвовало 406 пациентов, из них 140 взрослых и 266 детей (без учета контрольной группы).

Для корреспонденции:

Козлов Иван Генрихович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6212

Статья поступила 28.04.2009 г., принята к печати 20.07.2009 г.

Применение Липоида при atopическом дерматите

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

Оценку влияния Липоида на способность мононуклеарных клеток здоровых детей и больных atopическими 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 Липоидом 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 Липоида 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 atopическим дерматитом (АД) средней степени тяжести в стадии обострения. Никто из пациентов не имел на момент об-

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

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

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

следования признаков клинической манифестации сопутствующей инфекции (бактериальная, вирусная, микотическая). Пациенты были разделены на 2 группы, равноценные по течению и распространенности кожного поражения, преимущественно проявлявшегося 2 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 «девятко»: 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, эксфолиация, 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 (C) пациентов (зуд, нарушение сна) оценивали в баллах от 0 до 10.

Включение Ликопида в комплексную терапию способствовало значимому снижению индекса SCORAD уже через месяц от начала лечения с 41,86 ± 2,56 до 9,68 ± 0,87 балла, а на 2-й месяц – до 3,36 ± 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 Ликопида 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 ± 0,52 до 2,30 ± 0,21 баллов через месяц от начала лечения, что соответствовало по шкале значению «умеренно выраженная», и до 1,00 ± 0,14 баллов – через 2 мес («слабо выраженная»).

Оценка субъективных ощущений показала более быстрое и выраженное их уменьшение при использовании в комбинации Ликопида. 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 Ликопид. Содержание в сыворотке крови IgE до лечения почти в 5 раз превышало показатели практически здоровых детей того же возраста (26,83 ± 5,47 кЕ/л) и составило 112,51 ± 28,6 кЕ/л.

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

Таким образом, клинко-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.

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

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

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

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 Ликопада в комплексную терапию АД тяжелого течения у взрослых [25]. Наблюдали 72 больных в возрасте от 17 до 60 лет, 44 из которых получали Ликопад 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 Ликопад. Так, после использования Ликопада 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 Ликопада.

Отдаленные результаты были изучены у 60 больных, из которых 19 получали 10 мг Ликопада, 18 – 1 мг препарата, а 23 – только традиционную терапию.

Частота обострений и их продолжительность уменьшились у 16 из 19 больных (Ликопад – 10 мг), у 11 из 18 (Ликопад – 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 Ликопада 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 Ликопада при бронхиальной астме

Предпосылками к углубленному изучению возможностей иммуностропной терапии с использованием Ликопада у больных с бронхиальной астмой (БА) послужили литературные данные о клинико-иммунологической его эффективности при атопических заболеваниях [27, 28]. Долгое время считалось, что улучшение течения БА на фоне приема Ликопада происходит вследствие нормализации пока-

зателей иммунного статуса и предотвращения ее инфекционных осложнений.

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

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 Ликопад *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 интактных, так и митоген-стимулированных мононуклеары существенно снижали секрецию ИЛ-4 в присутствии исследуемых концентраций Ликопада. 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 Ликопада 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 Ликопада отсутствовало.

Ликопад 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 Ликопада 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 Ликопада 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 Ликопад 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).

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

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

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

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)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эпизоды ОРВИ, в год	6,7 ± 0,18	2,2 ± 1,9*	6,49 ± 0,29	3,7 ± 2,0	6,36 ± 0,5	3,61 ± 2,2
Индекс снижения, %		- 67,2 ± 1,3*		- 43,0 ± 1,5		- 42,9 ± 1,7
Курсы антибиотиков, в год	3,7 ± 1,6	0,8 ± 1,0*	3,2 ± 1,5	1,9 ± 1,1*	3,3 ± 1,4	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

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 (n = 243)	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*
ОФВ ₁	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

Сравнительный анализ динамики показателей клеточно-го звена иммунной системы выявил значимое увеличение популяции зрелых 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 Ликопада 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, Ликопад оказывает патогенетическое воздействие на механизм аллергического воспаления, переключая иммунный ответ с Th2-типа на Th1-, снижая уровень основных маркеров атопии – IgE и ИЛ-4.

Изучение эффективности применения Ликопада 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 Ликопад 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⁺, IgM.

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 Ликопада 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.

Есть сообщения и о назначении Ликопада при профессиональной БА (воздействие металлов-аллергенов, формальдегида и др.) среднетяжелого течения с рецидивирующими инфекционно-воспалительными процессами [30]. Автор у 40 пациентов, средний возраст которых составил 50,58 ± 6,96 лет, применяла Ликопад 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 Ликопада выражался в урежении или полном прекращении приступов удушья, уменьшении интенсивности кашля и количества отделяемой мок-

роты, 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 IgE.

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 аллергенами 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 немедленного 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 количе-

ство 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. Снизились 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 IgE.

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.

Литература

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 глюкозаминилмурамил-дипептида (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 атопической бронхиальной астме. Принято в печать в ж-л «Иммунология», 2009.
9. Колесникова Н.В., Кулагина М.Г., Никулин Л.А. и др. Иммунокоррекция ликопидом нарушений фагоцитарной и микробицидной функций нейтрофиль-

- ных 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 липолида 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 Липолидом. *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. Чувилов Д.Г., Ярцев М.Н. Клинико-иммунологическая эффективность применения Липолида 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. Липолид (глюкозаминилмурамил-дипептид) в комплексной терапии больных атопическим дерматитом на основе исследования опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999; 18.
 27. Михеева Г.Н. Отечественный синтетический иммуномодулятор липолид 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. Липолид в комплексном лечении инфекционно-зависимой бронхиальной астмы у детей. *МАТЕРИА МЕДИКА*, 2004; 1: 73–9.
 30. Тарасова О.В. Клинико-иммунологические эффекты липолида 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 липолидом 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 липолидом. В кн.: Сборник трудов 2-ой 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.

Информация о соавторах:

Ревакина Вера Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая аллергологическим отделением НИИ питания РАМН
 Адрес: 117296, Москва, Каширское шоссе, 21
 Телефон: (499) 613-7101

Воронина Елена Валентиновна, медицинский директор ЗАО «Пептек»
 Адрес: 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
 Телефон: (495) 330-74-56

Филатова Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник аллергологического отделения НИИ питания РАМН
 Адрес: 117296, Москва, Каширское шоссе, 21
 Телефон: (499) 613-7101

Сурков Александр Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии НИИ питания РАМН
 Адрес: 117296, Москва, Каширское шоссе, 21
 Телефон: (499) 613-7101

Андропова Татьяна Михайловна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии пептидов Института биоорганической химии РАН им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
 Адрес: 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
 Телефон: (495) 335-6177