

ГОУ ВПО Российский Государственный
Медицинский Университет
Федерального агентства по здравоохранению
и социальному развитию

М.В. Дегтярева

Иммунитет новорожденных
в норме и при патологии.
Иммунотерапия Ликопидом
(обзор клинических исследований)

Лекция для практикующих врачей

МОСКВА 2010 г.

*ГОУВПО Федерального агентства по здравоохранению и социальному
развитию*

(заведующая кафедрой - профессор М.В.Дегтярева)

М.В.Дегтярева

Иммунитет новорожденных в норме и при патологии.

Иммунотерапия ликописом.

(обзор клинических исследований)

Лекция для практикующих врачей

Москва 2010

Иммунитет новорожденных в норме и при патологии.

Иммунотерапия ликолипидом.

(обзор клинических исследований)

М.В. Дегтярева

ГОУВПО Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Одной из важнейших проблем современной перинатологии является изучение процессов адаптации новорожденных детей к внеутробной жизни, снижение уровня заболеваемости и смертности, а также улучшение качества жизни и здоровья детей в последующие годы их жизни. Несмотря на успехи, достигнутые в этой области, уровень заболеваемости и смертности новорожденных детей при инфекционных заболеваниях бактериальной, вирусной и грибковой этиологии остается высоким. Широкое назначение антибиотиков новорожденным высокого риска в родильных домах, стационарах и в поликлинических условиях не сопровождается снижением частоты развития бактериальных инфекций, а в ряде случаев приводит к возникновению тяжелых форм грибковой инфекции. Генерализации инфекционных заболеваний различной этиологии у детей способствует широкое применение в отделениях реанимации и интенсивной терапии искусственной вентиляции легких, катетеризации центральных вен, большого количества других инвазивных процедур при недостаточно совершенной системе инфекционного контроля. Наряду с производством новых антибактериальных препаратов, перспективным направлением является изучение особенностей иммунной системы у новорожденных детей в норме и при патологии и разработка патогенетически обоснованных подходов к иммунокоррекции при осложненном течении неонатального периода [1,2,3,4].

У здоровых доношенных новорожденных детей в пуповинной крови имеется особое состояние активационно-пролиферативного звена иммунного реагирования, заключающееся, в частности, в угнетении ранних этапов врожденного иммунитета

(например, снижение продукции моноцитами ИЛ-1 /3 и ФНО- α) [5].

Фагоцитирующие клетки играют важнейшую роль в механизмах врожденного иммунитета, поскольку они обладают способностью поглощать и убивать патогенные бактерии. Это конечный результат процесса фагоцитоза, включающего в себя покрытие бактерий опсонинами, перемещение, хемотаксис фагоцитов к очагу инфекции, поглощение и воздействие внутриклеточных микробицидных продуктов фагоцита на имеющий слабую бактерицидную активность и являющийся предшественником перекиси водорода, и гидроксильный радикал, обладающий большей активностью. Токсичность перекиси водорода усиливается протеином гранул - миелопероксидазой и галогидным кофактором, таким как хлор. Кислород-независимые микробицидные факторы, такие как кислые и катионные белки, также участвуют в уничтожении бактерий полиморфноядерными лейкоцитами [2,3,6].

Особенности защитных механизмов у новорожденного ребенка таковы, что штаммы патогенных бактерий лучше прикрепляются к эпителиальным клеткам новорожденных, чем взрослых, вследствие отсутствия секреторного IgA и фибронектина в слюне и других секретах новорожденного ребенка. Более того, адгезия бактерий выше по отношению к клеткам инфицированных, чем здоровых новорожденных детей.

Дополнительными факторами, увеличивающими риск реализации инфекционного заболевания, могут быть вирулентность штамма, состояние защитного барьера слизистых оболочек, уровни комплемента, количество и функциональная активность фагоцитов.

Наиболее четко установленным дефектом фагоцитарной защиты в неонатальном периоде является неспособность новорожденного вырабатывать и направлять в очаг инфекции адекватное количество фагоцитов. При рождении сниженным является количество альвеолярных макрофагов, в постнатальном периоде их количество быстро увеличивается, но лишь у здоровых детей, а не при болезни гиалиновых мембран. Таким образом, в легочной ткани плода и новорожденного ребенка имеется ослабление местной

защиты в тот период, когда обычно происходит массивное воздействие бактериальных агентов.

В отличие от взрослых при инфекционном заболевании пул полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и их предшественников у новорожденного ребенка быстро истощается. К тому же количество нейтрофилов, которые достигают очага инфекции, и скорость, с которой они перемещаются, снижены у новорожденных по сравнению со взрослыми. Сниженная миграция *in vivo* коррелирует с некоторыми функциональными дефектами *in vitro*. Так, доказано, что нейтрофилы новорожденных детей характеризуются: 1) сниженным связыванием с определенными хемотаксическими факторами; 2) менее интенсивным прилипанием к поверхности спонтанно и в условиях стимуляции; 3) необратимой агрегацией клеток в ответ на хемотаксические факторы; 4) сниженной способностью к изменению формы, что уменьшает их способность мигрировать через фильтры с малым диаметром пор *in vitro* и, возможно, через эндотелиальные клетки капилляров *in vivo*; 5) замедленным движением к хемоаттрактантам. Продолжительность жизни полиморфноядерных лейкоцитов новорожденных детей также меньше, чем у взрослых. Нейтрофилы больных новорожденных выполняют все вышеуказанные функции менее эффективно, чем клетки здоровых детей.

Таким образом, сниженная способность полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) новорожденных адекватно отвечать на хемотаксические стимулы обусловлена нарушениями адгезии, агрегации, способности к деформации и миграции и может ослаблять ответ нейтрофилов на внедрение инфекционных агентов. Находясь в очаге инфекции, нейтрофилы новорожденных детей, по-видимому, уничтожают бактерии менее эффективно из-за ограниченного количества опсонинов, высокой концентрации бактерий в очаге инфекции, ослабленной мобилизации костномозговых резервов ПЯЛ или из-за сниженной микробицидной активности нейтрофилов новорожденных детей. Быстро прогрессирующее инфекционное заболевание может впоследствии истощить и

без того ограниченный костномозговой резерв ПЯЛ. Развитие нейтропении при инфекционных заболеваниях новорожденных детей является неблагоприятным прогностическим признаком и коррелирует с высокой частотой летального исхода [1,2,3, 7].

Действие патологических факторов в перинатальном периоде существенным образом нарушает механизмы врожденного и адаптивного иммунитета у новорожденных и, особенно, недоношенных детей. Длительная внутриутробная гипоксия, вызывая повреждение тканей легкого, снижает дренажные функции бронхов, вызывает нарушение барьерных свойств слизистых оболочек бронхов и местной резистентности легочной ткани к инфекции, порождает количественный дефицит и недостаточную активность альвеолярных макрофагов на фоне малого количества специфических антител, полученных плодом трансплацентарно от матери, и сниженной способности к синтезу собственных иммуноглобулинов класса IgG [1.3].

Исследование основных показателей фагоцитарной и микробицидной функций нейтрофильных гранулоцитов (НГ) при респираторном дистресс-синдроме (РДС) у новорожденных детей позволило выявить наличие существенных дефектов, выраженность которых зависела от степени недоношенности ребенка [8]. Так, у доношенных новорожденных РДС сопровождался лейкоцитозом, нейтрофилезом, достоверным возрастанием абсолютного количества активно фагоцитирующих клеток и увеличением их переваривающей способности, снижением величины среднего цитохимического индекса и процента формазан-позитивных клеток, достоверным уменьшением уровня содержания неферментных катионных белков при сохранном коэффициенте мобилизации и высокой активности миелопероксидазы. Чем меньше был гестационный возраст детей, тем реже и в меньшей степени развивался нейтрофилез, снижалась стимуляция фагоцитарной функции.

У новорожденных 28-31 недели гестации имело место достоверное снижение

абсолютного количества функционально активных лейкоцитов и их переваривающей способности, уменьшение количества формазан-позитивных клеток как в спонтанном, так и в стимулированном НСТ-тесте, в среднем, на 80%, падение уровня содержания катионных белков по сравнению с доношенными детьми. Наибольшая депрессия содержания катионных белков в цитоплазме НГ, а также снижение показателей стимулированного НСТ-теста регистрировались при сроке гестации 32-34 недели.

М.Г.Кулагиной и соавт. [8] было установлено влияние искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на функциональное состояние НГ. Так, у доношенных новорожденных детей после длительной ИВЛ на фоне комплексной общепринятой терапии отмечалась достоверная лейко- и нейтропения с выраженным уменьшением количества активных фагоцитов и их переваривающей способности, причем выраженность этих изменений была пропорциональна срокам гестации. У детей 28-31 недели гестации после пролонгированной ИВЛ и традиционной терапии наблюдалось выраженное истощение в микробицидных системах НГ, о чем свидетельствовало резкое снижение показателей стимулированного НСТ-теста, коэффициента мобилизации, активности миелопероксидазы.

О.В.Первишко и соавт. [9] исследовали состояние иммунной системы у новорожденных детей с низкими массо-ростовыми показателями при физиологическом течении периода адаптации и выявили дефекты фагоцитарной активности и переваривающей способности нейтрофильных гранулоцитов (НГ). Было установлено, что у новорожденных детей с различными клиническими вариантами задержки внутриутробного развития (ЗВУР) при физиологическом течении периода адаптации наблюдается выраженное снижение количества функционально активных фагоцитов, их поглотительной и переваривающей активности, дефекты в показателях кислородзависимых и кислороднезависимых микробицидных систем, повышение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-1 /3 ФНО- Q.

У недоношенных новорожденных (34-37 недель гестации) при физиологическом течении раннего неонатального периода наблюдаются нарушения фагоцитарной активности НГ с низким уровнем катионных белков (КБ) и высокой активностью миелопероксидазы (МП), сопровождающиеся резким увеличением продукции ИЛ-1 /3, ИЛ-8, ФИО- а, Г-КСФ.

Наличие у маловесных новорожденных детей внутриутробной инфекции (внутриутробная пневмония в сочетании с конъюнктивитом и инфекцией кожных покровов) усугубляло выявленные дефекты со стороны нейтрофильных гранулоцитов. В 1-3 сутки течения внутриутробной инфекции у новорожденных с различными клиническими вариантами ЗВУР отмечаются выраженные дисфункции в системе НГ, выражающиеся в резком увеличении абсолютного количества этих клеток в периферической крови в сочетании с подавлением их фагоцитарной функции и выраженными дефектами кислородзависимых и кислороднезависимых микробицидных систем, резким возрастанием концентрации ИЛ-8.

Острый период внутриутробной инфекции в группе недоношенных новорожденных характеризуется увеличением абсолютного количества НГ с нарушениями поглотительной и переваривающей способности активных фагоцитов, увеличением коэффициента мобилизации, активности миелопероксидазы, снижением содержания катионных белков и увеличением сывороточных концентраций ИЛ-1 jS , ИЛ-8, ФНО- O , Г-КСФ [9].

Выявленные изменения в функционировании системы нейтрофильных гранулоцитов и дисбаланс сывороточных концентраций цитокинов при РДС, ЗВУР и пневмониях бактериальной и смешанной этиологии у новорожденных детей различного гестационного возраста свидетельствовали о необходимости применения иммунокоррекции препаратами, действие которых направлено на улучшение функций фагоцитирующих ктеток.

С этой точки зрения среди иммуотропных препаратов существенный интерес для врачей-педиатров и неонатологов представляет иммуномодулятор Ликопид, являющийся синтетическим аналогом основного фрагмента пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий (мурамилдипептида), сочетающего высокий профиль безопасности с высокой иммуномодулирующей активностью [6,10,11-12].

История открытия и синтеза молекулы, являющейся действующим веществом Ликопида, относится к 70-м годам прошлого века, когда в Институте Пастера во Франции E.Lederer успешно выделил структурный фрагмент пептидогликана микобактерии - мурамилдипептид (МДП), в Институте биоорганической химии АН СССР им. М.Шемякина из *Lactobacillus bulgaricus* был синтезирован аналог - глюкламинилмурамилдипептид (ГМДП). По структуре Ликопид является синтетическим аналогом мурамилдипептида - минимального биологически активного фрагмента пептидогликана клеточной стенки Грам (+) и Грам (-) бактерий [10,15].

В естественных условиях гликопептиды (ГМДП) высвобождаются из клеточной стенки бактерий как при инфицировании организма, так и при деградации нормальной кишечной микрофлоры. Таким образом, действие Ликопида в наибольшей степени приближено к процессу естественной иммунорегуляции.

В ходе многочисленных экспериментальных работ стало явным весомое преимущество ГМДП перед МДП - низкая пирогенность, отсутствие токсичности при сохраненной иммуномодулирующей активности, что говорило о потенциальных «задатках» лекарственного препарата.

Параллельно с разработкой ГМДП в качестве лекарственного препарата и клиническими исследованиями, в академическом институте биоорганической химии шел поиск ответов на вопрос о механизмах взаимодействия ГМДП с макроорганизмом. Поначалу полагали, что это может быть рецептор, находящийся на поверхности клетки.

В 1991 году в лаборатории иммунохимии ИБХ РАН группа ученых под руководством

профессора В.А. Несмеянова в Институте биоорганической химии имени М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова посредством разрушения клетки и дальнейшего поиска рецептора обнаружила рецептор с полной специфичностью к мурамилдипептидам внутри клетки [16].

Но природа этого рецептора оставалась неясной в течение десятилетия, пока группы исследователей в Институте Пастера во Франции и в Японии не получили сходные результаты, идентифицировав внутриклеточный рецептор к мурамилдипептидам как молекулу, называемую NOD2 (домен нуклеотидсвязывающей олигомеризации) - это белок обнаруживаемый в цитоплазме фагоцитирующих клеток. Белки этого семейства были впервые идентифицированы у растений и нематод, их наличие было связано с устойчивостью к инфекциям [17,18].

Распознавание мурамилдипептидов белком NOD2 является строго стереоспецифичным. Бактерии, прошедшие в организм через естественные барьеры кожи и слизистых оболочек, поглощаются фагоцитами и погружаются в фаголизосому, что ведет к их деградации. Результатом взаимодействия ПУДП С лиганд-связывающим доменом белка NOD2 является активация фактора транскрипции NF- κ B, что индуцирует выработку цитокинов - ИЛ-1, ФИО- α , ИЛ-12 и др. Цитокины, в свою очередь, вызывают активацию эффекторных функций фагоцитов (фагоцитоз, переваривающая активность, продукция активных форм кислорода) и стимулируют Т-лимфоциты.

Согласно классификации иммуотропных препаратов, распознаваемых рецепторами врожденной ИММУННОЙ системы. Ликопид содержит минимальный биологически активный фрагмент (ГМДП) и относится к 3-му поколению агонистов сигнальных паттерн-распознающих рецепторов [15]. Интересной особенностью фармакокинетики ГМДП является почти полный метаболизм препарата в организме. Это, с одной стороны, исключает нефротоксичность препарата, а, с другой, еще раз подтверждает его принадлежность к минимальным биологически активным фрагментам.

В результате успешно проведенных в Великобритании и в России клинических испытаний I-III Фазы под патронажем Государственного Научного Центра - Института иммунологии Министерства Здравоохранения Российской Федерации, в 1995 году Ликопид приобрел статус лекарственного препарата, разрешенного к медицинскому применению. По сумме клинических испытаний тремя годами позже Ликопид разрешен к применению в педиатрической практике [19].

Хронологически первые результаты по оценке безопасности и клинической эффективности иммуномодулятора ЛИКОПИД в неонатологии были получены на базе отделения патологии новорожденных Детской Городской Клинической Больницы имени Н.Ф.Филатова (заведующий отделением - М.В.Кыштымов) сотрудниками кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей РГМУ под руководством академика РАМН, профессора Н.Н.Володина [4, 5, 20]. Основанием для применения Ликопида в составе комплексной терапии при пневмониях у новорожденных детей были полученные в результате тщательных исследований следующие сведения об особенностях иммунопатогенеза неонатальных пневмоний, а именно:

- доказанное достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 jS и ФНО- а) в сыворотке крови у детей в разгаре пневмонии по сравнению со здоровыми новорожденными детьми;

- снижение показателей фагоцитоза у детей с пневмониями по сравнению с таковыми у детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС);

- способность рекомбинантного ИЛ-1 /3 оказывать праймирующее действие на функциональную активность нейтрофилов у детей с пневмониями (in vitro) [4,5,20].

Клиническим показанием для назначения препарата Ликопид доношенным и недоношенным новорожденным детям явилось затяжное течение пневмонии, менингита, бактериальной и грибковой инфекции органов мочевой системы, инфекционно- в о спалите льных заболеваний другой локализации, гипореактивное течение

неонатального сепсиса, В этих случаях при проведении второго и более курса антибактериальной терапии, подобранной по результатам микробиологического исследования с учётом чувствительности возбудителя к антибиотикам, отсутствовали четкие клинично-лабораторные признаки послеоперационном периоде для профилактики гнойных осложнений и формирования келоидных рубцов, ускорения заживления ран первичным натяжением.

В рамках данной работы был получен первый систематизированный опыт проведения иммунотерапии Липидом новорожденным детям, страдающим тяжелыми инфекционными заболеваниями бактериальной и смешанной этиологии. Авторы данной работы назначали Липид в составе комплексной инфузионной, этиотропной и посиндромной терапии новорожденным детям с пневмонией не ранее 14 суток жизни под контролем кислотно-щелочного состояния, величины гематокрита, гемоглобина, электролитного состава и биохимических показателей сыворотки крови, микробиологического мониторинга. Липид назначали новорожденным детям в дозе 0,5 мг (¹А таблетки) 2 раза в день в течение 7-10 дней. Препарат растворяли в 5-10 мл теплой кипяченой воды и давали внутрь с ложки, через соску или зонд за 20-30 минут до кормления. Впоследствии с хорошим эффектом было апробировано введение указанной дозы Липида в виде порошка на слизистую оболочку ротовой полости детей.

При изучении безопасности препарата было отмечено, что у 4 из 33 пролеченных новорожденных детей различного гестационного возраста (12,1%) в первые дни лечения Липидом отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр, которое самопроизвольно проходило в течение 12-24 часов. Ни в одном случае при применении Липида не наблюдалось побочных реакций, требующих дополнительной медикаментозной коррекции. Не отмечалось аллергических реакций, осложнений, что подтвердило безопасность применения препарата у новорожденных детей различного гестационного возраста. Все дети хорошо усваивали препарат, не срыгивали его.

Применение Ликопида в комплексной терапии пневмонии и других инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей различного гестационного возраста приводило к сокращению длительности пневмонии (по клинико-лабораторным данным и результатам рентгенографии грудной клетки) на 2-3 дня ($9 \pm 0,6$ дней в группах детей, получавших Ликопид по сравнению с $12 \pm 0,9$ днями у новорожденных детей из контрольной группы, $p < 0,05$). На фоне терапии Ликопидом сокращалась продолжительность периода, когда состояние больного ребенка расценивалось как тяжелое, с $14,5 \pm 1,8$ до $11,6 \pm 0,9$ дней, уменьшалось количество необходимых антибактериальных препаратов (курсов антибактериальной терапии). Длительность антибактериальной терапии уменьшалась с $16,1 \pm 1,5$ дней в контрольной группе до $13,5 - 0,8$ дней у детей, получавших Ликопид в дополнение к базисной терапии.

В группах детей, получавших Ликопид, достоверно реже возникали показания к проведению терапии кортикостероидными гормонами, к переливаниям свежзамороженной плазмы с заместительной целью и с целью дезинтоксикации. Было выявлено укорочение периода катетеризации центральных вен: в контрольной группе наличие подключичного катетера для проведения инфузионной терапии и парентерального питания было обязательным в течение $12,3 \pm 3,4$ дней, а в группах новорожденных детей, получавших Ликопид на фоне базисной терапии, этот период укорачивался до $6,7 \pm 2,3$ дней ($p < 0,05$).

Таким образом, применение Ликопида в составе комплексной терапии неонатальных инфекций не только повышало эффективность лечения инфекционных заболеваний бактериальной этиологии у новорожденных детей, но и ограничивало влияние факторов риска и предотвращало развитие нозокомиального кандидоза.

Ни у одного новорожденного ребенка из основной группы после курса Ликопида не было обнаружено осложнений грибковой и грибково-бактериальной этиологии. У детей с грибковой инфекцией органов мочевой системы, возникшей до начала лечения

ликопидом посевы мочи становились стерильными в течение 7-10 дней от начала противогрибковой и иммунокорректирующей терапии, а при длительном наблюдении в катамнезе на первом году жизни не возникало рецидивов грибковой инфекции.

Ликопид назначали также новорожденным детям в раннем послеоперационном периоде после частичных резекций желудка или кишечника по поводу врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта или перфорации вследствие энтероколитов. У всех наблюдаемых детей заживление операционной раны происходило первичным натяжением, без инфекционно-воспалительных осложнений. Отмечались более быстрое восстановление физиологических рефлексов новорожденных и, в первую очередь, сосательного, более быстрая прибавка массы тела и перевод ребенка на энтеральное питание с отменой инфузионной терапии.

При исследовании лабораторных показателей было выявлено, что у детей различного гестационного возраста, получавших Ликопид, в конце курса лечения отмечались достоверно более высокие сывороточные концентрации альбумина и более низкие концентрации общего билирубина, непрямой и прямой его фракции, по сравнению с детьми, получавшими только базисную терапию.

У новорожденных детей различного гестационного возраста с затяжным течением пневмонии при применении Ликопида в динамике отмечались купирование воспалительных изменений и нормализация количества лейкоцитов периферической крови с достоверным уменьшением до возрастной нормы абсолютного и относительного числа палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, достоверным увеличением абсолютного и относительного количества лимфоцитов.

Применение Ликопида в комплексной терапии инфекционных заболеваний бактериальной этиологии у новорожденных детей приводило к активации и усилению внутриклеточного метаболизма клеток моноцитарно-макрофагального ряда, что

подтверждалось достоверным увеличением уровня спонтанной хемилюминесценции (ХЛ) по окончании лечения по сравнению с контрольной группой. Активация макрофагов приводила к активации, пролиферации и дифференцировке основных субпопуляций лимфоцитов.

Отмечали достоверное увеличение абсолютного и относительного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3), нормализацию иммунорегуляторного индекса (ИРИ = CD4/CD8), достоверное увеличение сывороточного уровня IgM к концу курса лечения Ликопидом по сравнению с показателями иммунного статуса до начала терапии.

У больных новорожденных детей, получивших курс Ликопида, по сравнению с больными из контрольной группы при завершении иммунотерапии наблюдалось достоверное увеличение как спонтанной, так и индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) нейтрофилов, индекса стимуляции ХЛ, а также относительного и абсолютного количества CD3 лимфоцитов (табл. 1).

Таблица 1: Показатели иммунного статуса новорожденных детей с пневмониями в группах на 15-25 сутки жизни (собственные данные).

Показатели	Группы новорожденных		P
	Базисная терапия + Ликопид	Базисная терапия	
CD3 (%)	70,4±4,1	44,6±3,2	<0,001
CD3 абс. (x10 ⁹ /л)	2,7±0,1	1,6±0,2	<0,001
CD4 / CD8	2,8±0,2	1,6±0,3	<0,05
ХЛ спонтанная	14,1±1,8	1,3±1	<0,001
ХЛ индуцированная	180,4±64,8	19,4±14,6	<0,05
ХЛ инд. ХЛ спонт.	50,5±9,4	27,1±6,8	<0,05

Таким образом, применение Ликопида в комплексной терапии новорожденных детей различного гестационного возраста с затяжным течением инфекционных заболеваний является безопасным, приводит к сокращению длительности пневмонии, укорочению периода катетеризации центральных вен и длительности

антибактериальной терапии, потенцирует действие антибиотиков, способствует более быстрому улучшению состояния больных детей, нормализации показателей иммунитета [4, 5, 20]. Было установлено, что при его использовании в комплексной терапии неонатальных бактериальных инфекций:

- достоверно уменьшается частота возникновения осложнений грибковой и грибково-бактериальной этиологии, рецидивов кандидозов;
- уменьшается риск хронизации инфекционного процесса;
- снижается потребность в применении дополнительных антибиотиков и противогрибковых препаратов глюкокортикоидных гормонов в переливаниях свежесзамороженной плазмы, что свидетельствует о фармакоэкономической эффективности такого видалечения.

Дальнейшее изучение клинико-иммунологической эффективности Ликопада при включении его в комплексную терапию *респираторного дистресс-синдрома (РДС)* у новорожденных детей различного гестационного возраста (29-35 недель гестации) было проведено М.Г.Кулагиной и соавт. [8].

Включение Ликопада в комплекс лечебных мероприятий доношенным и недоношенным новорожденным с РДС по 0,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней привело к нормализации большинства изучаемых показателей, включая группу детей с экстремально низкой массой тела при рождении, получавших длительную ИВЛ в связи с тяжелой дыхательной недостаточностью, обусловленной РДС. Иммунотерапия Ликопадом вызвала полное восстановление показателей микробицидной и фагоцитарной функции.

Применение иммунотерапии приводило к снижению частоты развития неонатальной пневмонии в среднем на 30%, а также продолжительности периода, когда состояние ребенка расценивалось как тяжелое (табл. 2). Включение Ликопада в комплексную терапию новорожденных с РДС привело к сокращению длительности

ИВЛ во всех группах в среднем на 33.1% , продолжительности пневмонии, длительности пребывания в стационаре (в среднем на 3-5 дней), к уменьшению длительности инфузионной и антибактериальной терапии, а также к улучшению общего состояния и прибавке массы тела, отмечаемым в среднем на 3-4 дня раньше, чем при использовании традиционной терапии (табл. 3). Важно отметить, что ни у кого из детей с РДС, получавших Ликопид, не возникло бронхолегочной дисплазии (БЛД), в то время как в группах сравнения развитие БЛД констатировали у 4 недоношенных новорожденных.

В целом, иммунотерапия Ликопидом приводила к снижению уровня летальности в группах - в основной группе не отмечено ни одного случая летального исхода, тогда как в контроле летальность составила в среднем 8,3%.

Таблица 2: Летальность и частота осложнений у новорожденных детей с РДС различного гестационного возраста на фоне длительной ИВЛ в группах (по данным Н.В. Колесниковой, М.Г.Кулагиной, 2004)

Группы новорожденных	Традиционная терапия			Ликопид				
	количество детей	частота осложнений (пневмонии)		летальность абс. (%)	количество детей	частота осложнений (пневмонии)		летальность абс.(%)
		абс.	%			абс.	%	
1 группа ⁽¹⁾ ГВ 38-40 нед.	30	25	83,3	2 (6,7%)	15	6	40,0	0
2 группа ⁽²⁾ ГВ 35-37 нед.	14	12	85,7	0	9	5	55,5	0
3 группа ⁽³⁾ ГВ 32-34 нед.	17	15	88,0	1 (5,9%)	12	8	66,7	0
4 группа ⁽⁴⁾ ГВ 29-31 нед.	11	11	100	3 (27,3%)	9	7	77	0
Всего:	72	63	87,5	6 (8,3%)	45	26	57,7	0

Примечание: ⁽¹⁾ - 1 группа включает в себя 45 новорожденных доношенных детей с РДС 1 типа и РДС 2 типа с нозокомиальной пневмонией; ⁽²⁾ - 2 группа включает в себя 23 недоношенных новорожденных с ГВ 37-35 недель с РДС 1 и РДС 2 типа; ⁽³⁾ - 3 группа включает в себя 29 недоношенных новорожденных с ГВ 34-32 недели, частичные ателектазы и болезнь гиалиновых мембран; ⁽⁴⁾ - 4 группа включает в себя 20 недоношенных новорожденных с ГВ 31 -29 недель.

Таблица 3: Клиническая эффективность Ликопада у новорожденных с РДС, осложнившимся развитием пневмонии (по данным Н.В. Колесниковой, М.Г. Кулагиной, 2004).

Группа		Длительность а/б терапии, сутки	Количество курсов а/б терапии	Длительность госпитализации, сутки	Длительность пневмонии, сутки	Длительность тяжелого состояния, сутки	Начало самостоятельного питания, сутки
1 группа ⁽¹⁾	К*	18,3±1,3	3,7±0,2	21,2±0,9	16,3±0,5	10,6±0,8	16,5±1,3
	Л**	14,2±0,7**	2,5±0,4**	17,5±0,8**	13,8±0,8*	7,0±0,4**	11,7±1,5**
2 группа ⁽²⁾	К	20,2±1,0	3,4±0,2	23,8±0,7	17,4±0,6	13,5±1,0	16,3±0,8
	Л	17,8±0,8*	2,6±0,3*	21,6±1,0*	14,8±0,6*	9,6±0,7*	11,8±1,1**
3 группа ⁽³⁾	К	28,5±1,8	4,1±0,2	34,3±3,5	27,0±1,7	24,6±2,4	29,7±2,8
	Л	24,0±1,12*	3,2±0,3*	27,2±1,5**	22,1±1,7*	18,2±1,0**	24,8±1,2*
4 группа ⁽⁴⁾	К	28,7±1,7	4,1±0,2	35,3±2,6	24,1±0,8	22,7±1,2	31,7±2,8
	Л	23,8±1,1*	3,5±0,3*	31,4±1,4*	19,8±1,1**	19,5±1,8*	26,16±1,2*

Примечание: ¹ - 1 группа включает в себя 45 новорожденных доношенных детей с РДС 1 типа и РДС 2 типа с нозокомиальной пневмонией; ² - 2 группа включает в себя 23 недоношенных новорожденных с ГВ 37-35 недель с РДС 1 и РДС 2 типа; ³ - 3 группа включает в себя 29 недоношенных новорожденных с ГВ 34-32 недели, частичные ателектазы и болезнь гиалиновых мембран; ⁴ - 4 группа включает в себя 20 недоношенных новорожденных с ГВ 31-29 недель; * - К-контрольная группа; ** - Л - основная группа

Следует обратить особое внимание на то, что в данной работе авторы сделали акцент на исследование возможности использовать Ликопад *превентивно* для профилактики вентилятор-ассоциированных нозокомиальных пневмоний у недоношенных детей, страдающих респираторным дистресс-синдромом и находящихся на ИВЛ. В связи с этим авторы предприняли успешную попытку назначения Ликопада с первой недели жизни [8] в отличие от более ранних работ, где авторы назначали Ликопад с лечебной целью уже по факту возникновения пневмоний с 3-ей недели жизни [5]. Применение Ликопада с РДС со 2-3 суток жизни позволяет устранить дефекты функционирования нейтрофильных гранулоцитов и существенно снизить частоту осложнений.

Таким образом, включение Ликопада в комплексную терапию РДС у новорожденных детей различного гестационного возраста, находящихся на ИВЛ,

оказывает выраженный иммуномодулирующий эффект в отношении фагоцитарной и микробицидной функций НГ, коррелирующий с клинической эффективностью в виде улучшения качества лечения, уменьшения риска хронизации патологических процессов и развития инфекционных осложнений, снижения летальности.

Сочетанное применение комплексной общепринятой терапии и Ликопида при выхаживании маловесных новорожденных детей также позволило выявить его отчетливые иммуномодулирующие эффекты в отношении фагоцитарной и микробицидной функций НГ у детей с гипотрофическим и гипопластическим вариантом задержки внутриутробного развития (ЗВУР) [9].

При этом проведение комплексного лечения без иммунотерапии способствовало положительной динамике только клинических симптомов инфекционного заболевания, тогда как показатели системы НГ и концентрации цитокинов не достигали уровня здоровых детей.

Включение Ликопида в состав комплексной терапии способствовало увеличению абсолютного содержания НГ, активных фагоцитов, величин поглотительной способности и показателей завершенности фагоцитарного акта до уровня контрольных значений [9].

Применение комплексной традиционной терапии приводило к клиническому выздоровлению, в то время как сывороточные концентрации цитокинов (ИЛ-1 /3 , ИЛ-8, ФНО- а , Г-КСФ) лишь имеют тенденцию к снижению, находясь на достоверно высоком уровне ($p < 0,05$) и не достигая уровня контроля. При сочетанной терапии Ликопид проявляет себя истинным иммуномодулятором: не оказывая влияния на неизменные параметры, в целом, нормализует дисбаланс изучаемых цитокинов во всех клинических группах, значения которых после лечения приближаются к уровню здоровых детей.

Применение Ликопида у маловесных новорожденных с признаками внутриутробной инфекции в виде пневмонии в сочетании с конъюнктивитом

и инфекцией кожных покровов, позволило получить выраженный *клинический и фармакоэкономический результат*. Происходило достоверно значимое, в среднем на 3-4 дня, снижение продолжительности курсов антибактериальной и инфузионной терапии, длительности пребывания в ПИТ и, в целом, снижение на 3-4 дня длительности пребывания в стационаре (табл. 4). Терапия с включением иммунокорректора приводила к более быстрому разрешению пневмонии, что подтверждалось результатами рентгенологического исследования.

Таблица 4: Сравнение клинической эффективности в группах (по данным Н.В. Колесниковой, О.В. Первишко, 2006).

Показатели	ЗВУР-1 ¹		ЗВУР-2 ²		НД ³	
	ТТ ⁴	ТТ+Л ⁵	ТТ	ТТ+Л	ТТ	ТТ+Л
Длительность госпитализации, сут	17,1±0,81	14,8±0,74*	18,9±0,94	15,9±0,73*	19,2±1,19	16,1±0,92*
Длительность пребывания в ПИТ, сут	12,5±0,68	9,2±0,70**	13,8±0,41	11,1±0,32*	14,4±0,74	11,9±0,48*
Длительность антибактериальной терапии, сут	13,7±0,89	10,3±0,58**	15,5±0,93	12,7±0,60*	16,9±1,11	13,2±0,33*
Длительность инфузионной терапии, сут	9,7±0,77	6,8±0,46* *	10,2±1,0	8,1±0,34* *	12,6±0,84	9,7±0,92* *
Длительность тяжелого состояния, сут	7,9±0,69	5,1±0,43**	8,8±0,74	5,9±0,41**	9,9±0,87	7,1±0,90* *
Летальность, абс. (%)	0	0	1 (14,2%)	0	1 (16,6%)	0

Примечания: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; ЗВУР1, птографический вариант; ЗВУР-2, гипопластический вариант; ³

НД, недоношенные дети; ⁴ТТ, традиционная терапия; ⁵ТТ+Л, традиционная терапия+Ликопид.

Важно отметить, что в отличие от групп, получавших Ликопид, при применении базисной терапии у 6 детей из 20 наблюдалась отрицательная динамика за счет нарастания дыхательных расстройств и интоксикации, вследствие чего дети были переведены на ИВЛ.

Помимо этого, трое новорожденных получали глюкокортикоидную терапию, двое - препараты крови и кровезаменителей. Между тем, в группах детей иммунотерапию ни одному ребенку не требовалась гормональная терапия и введение препаратов крови и кровезаменителей.

При применении Ликопида отмечен высокий профиль безопасности - не зафиксировано ни одного побочного явления, препарат не вызывал раздражения слизистых полости рта и желудочно-кишечного тракта.

Опыт применения Ликопида не ограничивается только ранним неонатальным периодом. Наблюдения *Закиной А.А. (2006)*, *Соболевой Н.Г. (2009)*, применявших Ликопид у детей с перинатальными герпесвирусными инфекциями показали высокий профиль безопасности и значимую клиническую эффективность в виде снижения выявления маркеров активной герпесвирусной инфекции и снижения заболеваемости респираторными инфекциями в отдаленные сроки наблюдений.

Таким образом, особенности функционирования системы иммунной защиты новорожденных, нарушение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета у недоношенных детей и у детей с инфекционной и неинфекционной патологией диктует необходимость применения иммунотропной терапии.

Применение Ликопида в составе комплексной терапии состояний, сопровождающихся патологией фагоцитарного звена (неонатальных пневмоний, инфекций органов мочевыводящей системы бактериальной и грибковой этиологии, при выхаживании новорожденных детей с различными формами синдрома задержки внутриутробного развития), позволило сократить сроки лечения, и улучшить качество,

уменьшить риск развития инфекционно-воспалительных осложнений у новорожденных детей различного гестационного возраста и улучшить фармакоэкономические параметры лечения.

Профилактическое назначение Ликопида с первой недели жизни было эффективным для предотвращения развития пневмоний у недоношенных детей, страдающих респираторным дистресс-синдромом и нуждающихся в длительном проведении искусственной вентиляции легких и для профилактики гнойных осложнений в послеоперационном периоде.

Список литературы

1. Avery G. B., Fletcher M. A., MacDonald M. G. "Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn", 5th Edition. 1999.
2. Behrman R.E., Kliegman R. M., Jenson H. B. "Nelson Textbook of Pediatrics."17¹⁰ Edition. International Edition. 2004.
3. Stiehm E. R., Ochs H. D., Winkelstein J. A. "Immunologic Disorders in Infants and Children". 5th Edition. 2004.
4. Володин Н. Н., Дегтярева М. В., Дегтярев Д. Н. и соавт. Особенности иммунологической адаптации у новорожденных детей в норме, при респираторном дистресс - синдроме и при пневмонии бактериальной этиологии. //International Journal on Immunorehabilitation. -1999.- №11.- с.82.
5. Дегтярева М. В. Функциональное состояние иммунной системы новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении неонатального периода: природа иммунной адаптации. // Автореф. лисс. ... доктора мед. наук. М., 2000. 40с.
6. Колесникова Н. В. Регуляция ф)Ткционирования системы нейтрофильных гранулоцитов в эксперименте. // Автореф. дисс. ...доктора биол. наук. Новосибирск. 1999. 30 с.
7. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Клебанов Г. И., Никанкина Л. В. и соавт. Отсутствие прайминга лейкоцитов новорожденных. . Иммунология. -2000.-.№3,- 12-15 с.
8. Кулагина М. Г. Иммунопрофилактика и иммунокоррекция липидом инфекционно-воспалительных осложнений у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. //Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. -Краснодар. 2004. 24 с.
9. Первшко О. В., Колесникова Н. В., Никулин Л. А. Влияние липида на микробицидную активность нейтрофильных гранулоцитов новорожденных с задержкой внутриутробного развития и локализованной гнойной инфекцией. .7 Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.-2006.-№3.- 69-71 с.
10. Пинегин Б.В., Андропова Т. М., Карсонова М. И. Препараты мурамилдипептидного ряда - иммуотропные лекарственные средства нового поколения. //В Юбилейном сборнике научных трудов "Липид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. 10-летний опыт клинической практики. 1996-2005". Москва. 2005. 6-18 с.

11. Пинегин Б. В., Кулаков А. В., Макаров Е. А. Определение естественных антител к N-ацетил-глюкозаминил-X-ацетилмурамилдипептиду в сыворотке крови здоровых людей. // Иммунология. -1995. -№1. - С.42-45.
12. Хаитов Р. М. Главная мишень иммуномодулирующего действия ГМДП (ликопида). //Иммунология.-1994.-№2.-47-50 с.
13. Нестерова И. В., Колесникова Н. В., Чудилова Г. А. Иммуномодулирующие эффекты липоида при экспериментальной депрессии нейтрофильных гранулоцитов. //Иммунология.- 1999. №6.- 60-61 с.
14. Lederer E. Natural and synthetic immunomodulators derived from the mycobacterial cell wall. //Advances in Immunomod. -Roma - Milan: Pythagora Press. 1988. - P.9-36.
15. Козлов И. Г. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета. //В сборнике научных трудов "Липоид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. 10-летний опыт клинической практики. 1996-2005". Москва. 2005.6-18 с.
16. Несмеянов В. А. Глюкозаминилмурамоилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности. //International Journal on Immunorehabilitation.-1998- №Ю.-19-28р.
17. Girardin S. E., Travassos L. H., Herve M., Blanot D., Boneca I. G. et al. Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nod1 and Nod2. //J. Biol. Chem.-2003.- 278 (43),p.41702-41708.
18. Inohara N., Ogura Y., Fontalba A., Gutierrez O., Pons F. et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: Implications for Crohn's disease. //J. Biol. Chem. - 2003. - 278 (8), p.5509-5512.
19. Алексеева Е. И., Андропова Т. М., Володин Н. Н., Козлов И. Г. и соавт. "Иммунотерапевтические возможности применения Липоида в педиатрии". Методическое пособие для врачей. Москва, 2005.
20. Дегтярева М. В., Володин Н. Н., Бахтиян К. К., Солдатова И. Г. и соавт. Особенности продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции. //Медицинская иммунология.-2000.-Т.2,№1.- 69-76 с.

МОСКВА 2010 г.