

Новое направление в патогенетической терапии аллергических заболеваний: глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета

И.Г. Козлов, Н.В. Колесникова, Е.В. Воронина, С.В. Гурьянова, Т.М. Андропова
Российский государственный медицинский университет, Москва; Кубанская государственная медицинская академия, Краснодар; ЗАО «Пептек», Москва; Институт биоорганической химии РАН им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва

Введение

Несмотря на значительные успехи современной медицины, доля населения, болеющего аллергическими заболеваниями (АлЗ) и, в частности, атопической бронхиальной астмой (АБА), продолжает год от года увеличиваться. В настоящее время проблема АлЗ уже вышла за рамки медицины и приобрела ярко выраженный социально-экономический характер. Это связано, с одной стороны, с неблагоприятной санитарно-эпидемиологической обстановкой, особенно, в крупных мегаполисах, а с другой - с отсутствием адекватной лекарственной терапии данных заболеваний.

Существующая сегодня концепция фармакотерапии АБА и других АлЗ ставит своей задачей не лечение, а лишь контроль за их течением [Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2008 (update), GINA, 2008, 116 p.]. Широкий спектр стероидных противовоспалительных, иммуносупрессивных, антилейкотриеновых, мембраностабилизирующих, антигистаминных и бронходилатирующих препаратов направлен на уменьшение частоты и тяжести обострений, удлинение продолжительности ремиссий и повышение качества жизни пациентов.

Справедливости ради, следует отметить достигнутые в этой области значительные успехи, которые во многом связаны с организацией в 1993 году международного экспертного комитета - Global Initiative for Asthma (GINA, <http://www.ginasthma.org/>). Благодаря интенсивной работе экспертов GINA все перечисленные группы препаратов прошли сравнительные международные клинические испытания и продемонстрировали свою эффективность при АлЗ в соответствии со стандартами доказательной медицины. Однако по механизмам действия и самой «идеологии» они не способны оказать необратимое влияние на

патогенез аллергического воспаления, кардинально изменить «неправильную» реакцию иммунной системы пациента при контакте с аллергеном. Ряд препаратов, рекомендуемых GINA для контроля АлЗ (антигистаминные и бронходилатирующие), можно с высокой долей вероятности отнести к симптоматическим (хотя споры об их возможном патогенетическом действии продолжаются). Другие (антилейкотриеновые и мембраностабилизирующие) направлены на временное ограничение функции клеток, вовлеченных в аллергический процесс. Они обладают достаточно слабым терапевтическим действием, но не вызывают существенных побочных эффектов (положительное соотношение выгода/риск). Наконец, третьи - наиболее эффективные и в то же время имеющие высокий риск опасных побочных проявлений (стероидные противовоспалительные и иммуносупрессивные), блокируя и уничтожая в момент применения клетки-индукторы и эффекторы аллергии, не способны изменить сам характер иммунного ответа. При повторном контакте пациента с аллергеном в отсутствие препаратов этой группы клиническая симптоматика повторяется снова и снова.

Вместе с тем, на протяжении нескольких десятилетий стараниями ряда исследователей и врачей-энтузиастов происходит развитие и внедрение в практику альтернативной концепции терапии АлЗ, идеология которой основана на изменении характера реагирования иммунной системы пациента на контакт с аллергеном. Данное направление получило название аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и, по сути, представляет собой многоэтапную вакцинацию, с целью усиления толерантности к аллергенам и переключения иммунного ответа с реактивного типа на нормальный.

Клиническая эффективность АСИТ подтверждена многочисленными испытаниями, что доказывает принципиальную возможность воздействия на ключевые звенья аллергического воспаления и излечение больных с АлЗ. Широкому внедрению АСИТ в клиническую практику долгое время препятствовали технические и финансовые сложности, обусловленные необходимостью специальной подготовки медицинского персонала, длительностью и многоэтапностью инъекционных курсов, требующих частого контакта врача и пациента. В последние 2-3 года в данной области произошел прорыв, связанный с разработкой и успешными клиническими испытаниями пероральных (таблетированных) аллерговакцин, делающих АСИТ для пациента автономной («независящей» от врача) процедурой и, как следствие, существенно снижающих расходы на ее проведение. Несмотря на это многие проблемы АСИТ остаются нерешенными. К ним, в первую очередь, можно отнести:

- низкую эффективность (или полную неответаемость) при атопическом дерматите и крапивнице; высокий риск осложнений при лекарственной и пищевой аллергии
- необходимость тщательной аллергодиагностики с целью установления «таргетных» аллергенов
- сложности в выстраивании тактики и непредсказуемость последствий терапии при полиаллергических АлЗ

Кроме того, существование только одного способа лечения, имеющего к тому же некоторые ограничения, является явно недостаточным для принципиального изменения ситуации с терапией АлЗ. В связи с этим разработка новых иммунотерапевтических препаратов, способных воздействовать на этиопатогенез АБА и других АлЗ, является одной из важнейших задач современной медицины.

Иммунопатогенез АлЗ: предпосылки для иммунотерапии

Начиная с 50-х годов прошлого столетия, основное внимание иммунологов было направлено на изучение регуляции адаптивного иммунитета и, в частности, взаимоотношений между двумя его составляющими: клеточным и гуморальным ответом. За этот период точки зрения по этому вопросу несколько раз принципиально менялись.

Концепция, которая доминирует сегодня, предполагает существование двух популяций Т-лимфоцитов, осуществляющих регуляцию клеточного и адаптивного иммунного ответа путем продукции цитокинов, отвечающих за размножение и созревание реализующих финальные стадии иммунных реакций клеток-эффекторов. Эти клетки-регуляторы получили название: Т-хелперов.

Т-хелперы 1 типа (Th1) отвечают за развитие иммунного ответа по клеточному пути, который направлен против внутриклеточных патогенов (вирусы, некоторые виды бактерий - хламидии, микоплазмы, паразиты) и опухолевых клеток, в основном за счет формирования пула цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов. Основные цитокины, участвующие в реализации Th1 ответа - интерферон-гамма (ИФН- γ) и интерлейкин-12 (ИЛ-12).

Т-хелперы 2 типа (Th2) отвечают за реализацию иммунного ответа по гуморальному пути. Они регулируют размножение В-лимфоцитов и дифференцировку их в плазматические клетки, а также продукцию антиген-специфических

иммуноглобулинов (антител). Основные цитокины, секретируемые этими клетками - ИЛ-4, -6, -10 и -13.

Одно из главных положений современной концепции регуляции адаптивного иммунитета заключается в антагонизме между 2 популяциями Т-хелперов. Иначе говоря, активация Th1 приводит к подавлению активности Th2, и наоборот. Антагонизм осуществляется в основном за счет действия 2 цитокинов: ИФН- γ , продуцируемый активированными Th1, подавляет функцию Th2, а ИЛ-4, секретируемый активированными Th2, напротив, подавляет Th1.

Считается, что Th2 отвечают за целый ряд иммунопатологических состояний и, в частности, за развитие АлЗ. При этом сам по себе гуморальный ответ на проникновение аллергена не является проявлением некоей патологии. Он развивается в организме у каждого здорового человека и служит для элиминации «чужого». Однако в отличие от здорового человека, у которого аллерген вызывает синтез специфических иммуноглобулинов класса G, в организме больного АлЗ в силу дисбаланса Th2-цитокинов в ответ на проникновение аллергена начинают продуцироваться антитела класса E (IgE), что, в свою очередь, вызывает развитие иммунного ответа по реактивному типу (гиперчувствительность немедленного типа).

Осмысление клеточно-молекулярного механизма развития аллергопатологии как раз и создало предпосылки для развития АСИТ. Возникло предположение, что попытки «управлять» гуморальным иммунным ответом могут привести к эффективному воздействию на патогенез аллергического воспаления и излечению от АлЗ. Действительно, как уже упоминалось, изменение дозы, пути и кратности введения аллергена в организм больных АлЗ в стадию ремиссии (АСИТ) позволило в целом ряде случаев добиться переключения гуморального иммунного ответа с IgE на IgG тип и излечения пациентов от атопии.

Буквально «вчера» появилась еще одна возможность терапевтического «манипулирования» иммунным ответом у больных АлЗ. На сей раз речь идет об использовании препаратов, способных направленно менять активность Th и, в частности, сдвигать (поляризовать) иммунный ответ на аллергены в сторону Th1.

Наиболее перспективными «поляризаторами» иммунного ответа в настоящее время являются агонисты рецепторов врожденного иммунитета: синтетические и природные минимальные биологически активные фрагменты (МБАФ) патоген-ассоциированных молекул-образов (РАМР).

Подробная информация об этих молекулах, их механизмах действия и причинах поляризирующего воздействия на иммунную систему приведена в лекции «Ренессанс иммуностимулирующей терапии» данного тома. Здесь мы остановимся лишь на одном примере, иллюстрирующем ряд экспериментально-клинических исследований единственного зарегистрированного в России в качестве лекарственного препарата синтетического МБАФ - глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП, иммуномодулятор «Ликопид»).

ГМДП в терапии больных АБА и атопическим дерматитом

ГМДП (лекарственная форма - ликопид) представляет собой минимальный биологически активный фрагмент пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Он оказывает выраженное модулирующее действие на клетки иммунной системы, являясь активатором врожденной и адаптивной систем иммунитета. В литературе также описаны противоопухолевое действие ГМДП и его защитные возможности в условиях экспериментального септического шока.

Недавними исследованиями установлено, что ГМДП является высокоспецифическим лигандом NOD2 рецептора врожденного иммунитета и способен вызывать активацию фактора транскрипции NF-κB и продукцию широкого спектра иммунорегуляторных цитокинов. В связи с этим значительный интерес представляют работы по изучению влияния ликопида на патогенетический механизм аллергического воспаления, а именно на изменение соотношения Th1/Th2 клеток и уровень маркеров атопии при БА и атопическом дерматите (АД).

Предпосылками к углубленному изучению возможностей иммуотропной терапии с использованием ликопида у больных с БА послужили литературные данные о его клинико-иммунологической эффективности при АлЗ. Долгое время считалось, что улучшение течения ряда инфекционно-аллергических заболеваний на фоне приема ликопида происходит за счет нормализации иммунологических показателей и предотвращения вследствие этого инфекционных осложнений основного заболевания.

В общей сложности в перечисленных контролируемых исследованиях по изучению эффективности ликопида в лечении атопических и инфекционно-аллергических заболеваний участвовало 406 пациентов, из них 140 взрослых и 266 детей (без учета контрольной группы).

Клиническим исследованиям предшествовала экспериментальная часть работ, в которых изучалось влияние препарата на основные маркеры атопии при IgE-опосредованных заболеваниях.

В исследовании, выполненном *in vivo*, 80 беспородных белых мышей были разделены на 5 групп. В 1-й группе (контроль) определяли фоновый уровень гомоцитотропной активности сыворотки крови в отсутствие инъекции аллергена. 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 ГМДП из расчета 4 мкг/кг массы тела. На 10-е сутки (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 сутки после введения аллергена амброзии было обнаружено достоверное повышение содержания в сыворотке мышей гомоцитотропных IgE-антител (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 сутки ($1,06 \pm 0,09$ МЕ/мл); превышение контрольного уровня сохранялось.

Введение мышам через 24 ч после сенсibilизации ГМД1 вызывало на 10-е сутки достоверное снижение уровня IgE-антител до $0,44 \pm 0,03$ МЕ/мл; обнаруженный эффект сохранялся и спустя 15 суток.

Для изучения продукции IgE, ИФН- γ (Th1-цитокин), ИЛ-4 (Th2-цитокин) мононуклеарами периферической крови *in vitro* использовали венозную кровь 12 пациентов с АлЗ в стадии обострения (поллинозы, БА, АД) 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, тесты на исключение 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 ГМДП на способность мононуклеарных клеток здоровых детей и больных АлЗ 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 ГМДП

имело место увеличение концентрации ИФН- γ в супернатанте при тенденции к снижению содержания ИЛ-4 (табл. 1).

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

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

Примечания: *p < 0,01; **p < 0,001

В рамках второй части исследований была использована венозная кровь 7 пациентов в возрасте от 22 до 42 лет с верифицированным диагнозом АБА средней степени тяжести, не получавших на протяжении последних 3 месяцев системных и ингаляционных кортикостероидов или каких-либо других иммунетропных препаратов. Длительность заболевания составила от 3 мес. до 1,5 лет. Контрольная группа включала 11 здоровых доноров. Обнаружено, что ГМДП *in vitro* в диапазоне концентраций 0,05-5 мкг/мл модулирует пролиферацию ФГА- и анти-СПЗ-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 ГМДП. Необходимо отметить, что активность препарата реализуется только в отношении активированных (аллергенами или митогенами) лимфоцитов и не распространяется на нестимулированные клетки.

В отличие от здоровых пациентов, интактные мононуклеары пациентов с АБА имели уровень спонтанной продукции ИФН- γ , равный в среднем 150 пг/мл, что может свидетельствовать о состоянии преактивации этих клеток. Добавление ГМДП к этим клеткам 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 эффект ГМДП существенно возрастал - с 1700 до 5500 пг/мл. У здоровых доноров описанное выше действие ГМДП на интактные клетки отсутствовало.

ГМДП отчетливо снижал секрецию ИЛ-4 в культуре интактных и стимулированных мононуклеаров больных АБА, не вызывая подобной реакции в

клетках 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 ГМДП 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 ГМДП понижение продукции ИЛ-4, вырабатываемого Т_H2-лимфоцитами, может служить одним из признаков его влияния на изменение баланса Th1/Th2 в сторону повышения активности Th1.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что ГМДП (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 ГМДП реализуется только в отношении активированных (аллергенами или митогенами) лимфоцитов и не проявляется на интактных клетках (нестимулированные мононуклеары здоровых доноров).

Учитывая, что основной мишенью для ГМДП являются клетки врожденного иммунитета, экспрессирующие внутриклеточный рецептор NOD-2, очевидно, воздействие этого вещества на Т-хелперы носит непрямой характер и опосредуется через имеющиеся в популяции мононуклеаров моноциты и дендритные клетки, что приводит, в конечном счете, к усилению цитокин-продуцирующей активности Th1.

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.

Клиническая часть исследований представлена работами Н.Д. Новиковой, Д.К. Новикова (2003), Л.П. Сизякиной, Е.О. Урбан (2004).

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. 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 показателя в 2 раза у тех 17 детей, у которых он был увеличен, уменьшилось и 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, два курса с интервалом в 1 мес.; курсовая доза - 40 мг. Период наблюдения составил шесть месяцев.

В дальнейшем исследование проводили в двух подгруппах: пациентов с более легким и более тяжёлым течением, получавших базисную терапию и ликопид. Контрольную группу составили 25 детей с БА, принимавших только стандартные препараты и также разделенных на две подгруппы.

Применение только базисной терапии практически не изменило частоты и тяжести интеркуррентных инфекций. Сочетание её 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 лёгком и более тяжелом течении заболевания соответственно.

Помимо влияния на инфекционный синдром, на фоне иммунокорректирующей терапии ликопидом отмечена и положительная динамика клинических проявлений БА, сопоставимая с 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 T112-лимфоцитов сопровождалось падением уровней основных маркеров атопии - IgE и ИЛ-4 (табл. 2).

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

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

Сравнительный анализ динамики показателей клеточного 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 образования IgG-антител и снижением уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Показатели иммунного статуса у детей с БА, получавших базисную терапию, в том числе при включении в последнюю терапию в₂-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 оказывал 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 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 ребёнка, получавшие традиционный реабилитационный комплекс и ликопид 1 мг, были распределены на три группы в зависимости от проводимой дополнительно магнито-лазерной терапии. 141 ребенок 1-й группы получали 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. 3).

Таблица 3. Клиническая эффективность комплексного реабилитационного курса у детей с БА на санаторном этапе

Показатель	1 группа (n=141)		2 группа (n=51)		3 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	

Примечания: *p<0,05 - при сравнении показателей до лечения

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. 4).

Таблица 4. 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 группа (n=141)	2 группа (n=51)	3 группа (n=51)
ФЖЕЛ	103,9±0,45	85,32±5,23	100,87±6,34*	93,27±5,05*	94,07±4,05*
ОФV 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

Примечания: *p<0,05 - при сравнении с показателями до лечения; **p<0,05 - при сравнении с показателями группы 3

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 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 596,0±283,7 кЕ/л до реабилитационной терапии и 240,0±61,74 кЕ/л после неё.

Есть сообщения и о применении ликопида при профессиональной БА (воздействие металлов-аллергенов, формальдегида и др.) среднетяжелого течения с рецидивирующими инфекционно-воспалительными процессами. Так, у 40 пациентов, средний возраст которых составил 50,58±6,96 лет, применяли ликопид в курсовой дозе 14 мг (в течение 2,5-3 недель по схеме). У 60% пациентов назначение препарата уменьшило число эпизодов ОРВИ с 5 до 0-1 в год. В группе сравнения (без иммунокорригирующей терапии) частота респираторных инфекций оставалась на прежнем уровне. Клинический результат применения ликопида выражался в снижении частоты 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.

Заключая эту лекцию, хотелось бы отметить два существенных момента. В общем: более чем 100-летние усилия тысяч исследователей иммунной системы не пропали даром - имеющаяся сегодня платформа фундаментальных представлений о ее работе создает предпосылки к практическому воплощению знаний, а, именно, к разработке молекулярных диагностикумов и терапевтических подходов в отношении наиболее опасных и неизлечимых заболеваний человека. В частности: результаты исследований ГМДП (ликопида) при АлЗ рождают надежду на возможный позитивный исход «эпидемии аллергии», поразившей человечество в последнее столетие.