

ЛИКОПИД®
В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ
СБОРНИК НАУЧНЫХ СТАТЕЙ

Москва
2018

Содержание

Введение	4
Клинико-иммунологическая эффективность производных мурамилдипептидов в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов	6
Выбор метода лечения хронического грибкового синусита	32
Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных риносинуситом	37
Клинико-иммунологическая эффективность Ликопида при консервативном лечении больных хроническим тонзиллитом и хроническим синуситом	51
Заключение	59
Приложение. Инструкции	60

Введение

В работах последнего десятилетия, изучающих патофизиологию заболеваний ЛОР-органов, все больший удельный вес приобретают научные взгляды на систему иммунитета, как ключевое звено патогенеза. Более распространенным и принятым становится лечение ЛОР патологии с использованием иммунокорректирующих препаратов. Иммунотерапию проводят как самостоятельную, так и в качестве пред- и послеоперационных этапах при хирургическом лечении, в комплексной терапии, при лучевом и химиовоздействии. Базой для проведения иммунотерапии служат многочисленные научные исследования.

Один из наиболее изученных препаратов этой группы, находящихся в настоящее время на вооружении врача, – это препарат Ликопид.

Препарат Ликопид® был разработан российскими учеными в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской Академии Наук и в 1989 году успешно доведен до лекарственной формы в результате совместной работы ученых и клиницистов России и Великобритании.

Международная дата регистрации препарата в Российской Федерации – 8 июня 1995 года.

Труд ученых «Разработка и создание биотехнологического производства препарата Ликопид® – нового иммунокорректирующего лекарственного препарата» был удостоен премии правительства РФ за 1996 год.

Современная производственная база АО «Пептек» позволяет выпускать препарат Ликопид® 1 мг и 10 мг по стандартам GMP.

Одно из важнейших научных достижений последних лет – это подробное описание механизмов действия действующего вещества препарата Ликопид® – глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) и выявление молекулярной мишени для этого вещества в иммунной системе. Сегодня препарат Ликопид® – один из немногих иммуномодуляторов с известным и доказанным механизмом действия!

По структуре Ликопид® – это синтетический аналог мурамилдипептида – биологически активного фрагмента клеточной стенки всех известных бактерий.

В естественных условиях ГМДП высвобождается из клеточной стенки бактерий при переваривании их макрофагами. Этот процесс в организме человека происходит непрерывно, за счет чего осуществляется поддержание иммунной системы в активном состоянии и постоянной готовности к защите от чужеродных воздействий. Будучи природным модулятором иммунной системы. Ликопид® активирует макрофагально-фагоцитарное, гуморальное и клеточное звенья иммунитета, его действие в наибольшей степени приближено к процессу естественной иммунорегуляции.

Способность Ликопада активировать иммунную систему связана с наличием в цитоплазме иммунокомпетентных клеток специфических NOD2 рецепторов для ГМДП. NOD2 рецепторы обнаружены, в основном, в фагоцитирующих клетках – моноцитах/макрофагах, гранулоцитах, дендритных и эпителиальных клетках, которые обеспечивают начальные и конечные фазы иммунного ответа.

Связывание ГМДП с NOD2 – рецепторами приводит к целой серии событий внутри клетки, которая заканчивается активацией фактора транскрипции NF- κ B. Этот регуляторный белок проникает в ядро и включает синтез множества факторов, индуцирующих и поддерживающих иммунный ответ и, в частности, провоспалительных цитокинов. Продукция цитокинов, в свою очередь, является пусковым механизмом для активации клеток, реализующих как врожденный, так и приобретенный иммунный ответ.

Обладая мощным и в то же время гибким, оптимизирующим влиянием на иммунную систему, Ликопид стимулирует ослабленные функции и подавляет «избыточно» выраженные воспалительные реакции, разрушительные для органов и тканей макроорганизма.

Активация иммунитета способствует успешному обезвреживанию инфекции и удалению токсинов, воспалительный процесс завершается в кратчайшие сроки и с минимальными повреждениями.

Клинико-иммунологическая эффективность производных мурамилдипептидов в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта и лор-органов

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Несмотря на значительный арсенал лекарственных средств и физиотерапевтических методов, болезни органов дыхания и ЛОР-органов занимают лидирующее место в структуре заболеваемости как у детей, так и у взрослых. Чаще всего они являются следствием респираторно-вирусной инфекции, но по существу – их осложнениями, среди которых ведущее место занимают риносинуситы, острые средние отиты и тонзиллофарингиты, которые в особо неблагоприятных случаях на фоне сепсиса и внутричерепных осложнений могут стать даже причиной летального исхода.

В последние годы все чаще отмечаются нетипично затяжные, не поддающиеся стандартным схемам лечения, с длительным периодом восстановления воспалительные заболевания ЛОР-органов, в связи с чем актуальна проблема часто и длительно болеющих (ЧДБ) лиц с хронизацией воспалительного процесса в околоносовых пазухах и полости носа и глотке, а также проблема неэффективности местной и системной противомикробной терапии за счет поливалентной антибиотикорезистентности [Кунельская Н. Л., Изотова Г. Н., Лучишева Ю. В. и др., 2015; Зыблева С. В., Новиков П. Д., 2012]. Основные патогенетические механизмы развития и хронизации воспалительных заболеваний ЛОР-органов во многом определяются неадекватным состоянием общих и, особенно, местных механизмов иммунной защиты [Попов Н. Н., Огневенко Е. В., 2010]. Это обусловлено тем, что рецидивирующие вирусные и бактериальные атаки при острых респираторных инфекциях вызывают значительное напря-

жение, а затем и истощение иммунной системы с последующим срывом компенсаторно-адаптационных механизмов и хронизацией процесса [Сорокин О. В., Маркова Е. В., Абрамов В. В. и др., 2007]. Особую группу высокого риска при острых респираторных заболеваниях составляют дети с иммунной недостаточностью, так как у них заболевание протекает тяжелее, а менее эффективная традиционная терапия обусловлена ростом резистентности основных возбудителей верхних дыхательных путей (ВДП). При этом сам инфекционный патоген может быть как причиной иммунологической недостаточности, так и ее следствием, в то время как клинические маркеры инфекционного синдрома отличает существенное разнообразие, вновь наиболее выраженное у детей, что обусловлено особенностями онтогенеза и незрелостью основных звеньев иммунитета [Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., 2001].

Все эти обстоятельства побуждают искать новые пути повышения эффективности лечения болезней уха, горла и носа и, в частности, обратить внимание на средства иммунотерапии, важным принципом которой является не замена традиционного лечения, а использование ее в качестве эффективного вспомогательного компонента базисной реабилитации [Караулов А. В., Мищенко Е. Б., Ликов В. Ф., 2004].

Сегодня принципиально новой концепцией в разработке инновационных лекарственных препаратов, оптимизирующих терапию инфекционных заболеваний, является активация врожденного иммунитета, рецепторы которого первыми взаимодействуют со структурными фрагментами вирусов, бактерий, грибов, простейших и паразитов, то есть неинфекционными эволюционно сохраняющимися компонентами микробов, известными как патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP) [Janeway C. A., 1989; Beutler B., 2004]. Основные группы PAMP-распознающих рецепторов включают Toll-подобные (TLR), NOD-подобные (NLR) рецепторы, лектиновые рецепторы С-типа (CLR), RIG-подобные рецепторы (RLR) и цитозольные ДНК-сенсоры [Palsson-McDermott E. M., O'Neill L. A., 2007; Broz P., Monack D. M., 2013]. Одним из основных видов PAMP является бактериальный пептидогликан (мурамилдипептид, МДП), как основной компонент клеточной стенки клеток большинства бактерий [Schleifer K. H., Kandler O., 1972] и основной природный агонист NOD2-рецепторов врожденного иммунитета, которые. NOD2-рецепторы

являются универсальными сенсорами пептидогликана: они распознают МДП, структуры которых одинаковы у пептидогликанов как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [Meshceryakova E., Makarov E., Philpott D. et al., 2007].

С учетом того, что сегодня эффективными иммуномодуляторами являются вещества, полученные методом химического синтеза, отличающиеся известным составом, строением, воспроизводимостью структуры и минимальным количеством примесей [Козлов И. Г., Тимаков М. А., 2009; Пинегин Б. В., Хаитов Р. М., 1996], перспективными корректорами дефектов врожденного иммунитета признаны агонисты их рецепторов, существующие в виде синтетических и природных минимальных биологически активных фрагментов (МБАФ) мурамилдипептидов (МДП) бактериальной клеточной стенки [Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: Immunomodulation.-National Academies Press, 2006]. В настоящее время синтезировано несколько десятков производных МДП с улучшенной фармакодинамикой, фармакокинетикой и биологической доступностью, обладающих иммуностимулирующей активностью и минимальными побочными эффектами по сравнению с исходным препаратом [Половинкина В. С., Марков Е. Ю., 2012]. Среди таковых производное МДП – N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланин-D-изоглютамин (ГМДП) обладает более высокой иммуностимулирующей активностью и значительно более слабой пирогенностью, чем МДП (Рис. 1) [Несмеянов В. А., 1998; Пинегин Б. В., Андропова Т. М., Карсонова М. А., 2005].

Лекарственной формой ГМДП является отечественный иммуномодулятор Липоид (ОАО «ПЕПТЕК», Россия, рег. номер ЛС-001438), который уже более 20 лет удачно совмещает в себе высокую биологическую активность и хороший профиль безопасности.

Несомненным преимуществом Липоида является известный механизм и молекулярная мишень его действия [Несмеянов В. А., 1998]: первичная активация фагоцитов происходит путем взаимодействия ГМДП (Липоида) и специфических внутриклеточно расположенных NOD2-рецепторов, что приводит к усилению экспрессии HLA-DR-антигенов, поглощения микроорганизмов и к завершению фагоцитарного акта за счет повышения активности лизосомальных ферментов и образования

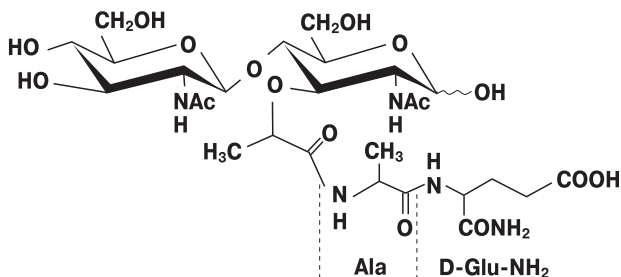


Рис. 1. Синтетический глюкозаминидипептид (ГМДП) – гликопептид, аналог минимального биологически активного фрагмента пептидогликана клеточной стенки $\Gamma(+)$ и $\Gamma(-)$ бактерий.

активных форм кислорода; к увеличению продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-12, КСФ), а также к усилению цитотоксичности по отношению к вирус-инфицированным и опухолевым клеткам [Meshceryakova E., Makarov E., Philpott D. et al., 2007; Хаитов Р. М., 1994; Нестерова И. В., Колесникова Н. В., Чудилова Г. А. и др., 1999]. Способность ГМДП вызывать внутриклеточную активацию фагоцитов, опосредованную NOD2-рецепторами, подтверждается недавними исследованиями Нестеровой И. В., Евглевского А. А., Чудиловой Г. А. и соавт. (2015) о том, что ГМДП в условиях *in vitro* вызывают увеличение реструктуризации хроматина ядра нейтрофильных гранулоцитов (НГ) как у условно здоровых лиц, так и у больных инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Тот факт, что в естественных условиях ГМДП высвобождается из клеточной стенки бактерий в результате ферментативного гидролиза патогенной микрофлоры (при инфицировании) и при деградации нормальной и условно-патогенной микрофлоры желудочно-кишечного тракта [Несмеянов В. А., 1998], позволяет считать действие Ликопида приближенным к естественной (природной) регуляции иммунитета. В этой связи представляет интерес установленный в последние годы факт о том, что связывание NOD-рецепторов с лигандами бактерий в желудочно-кишечном тракте оказывает позитивное влияние на иммунитет в бронхо-легочной системе и ЛОР-органах за счет усиления эффективного обезвреживания бактерий посредством увеличения продукции активных форм кислорода альвеолярными макрофагами [Clarke T. B., 2014].

Иммуномодулятор Ликопид хорошо совместим и успешно используется в комплексе с антибактериальными и противовирусными препаратами, потенцируя их действие и сокращая длительность терапии антибиотиками [Колесникова Н. В., Никулин Л. А., Кулагина М. Г. и др., 2003]. Способствуя индукции и активации как клеточного, так и гуморального адаптивного иммунного ответа, Ликопид обладает выраженной адъювантной и анти-инфекционной активностью [Андропова Т., Пинегин Б., 2006; Пинегин Б. В., Хаитов Р. М., 1996], стимулирует лейкопоэз, что используется в схемах комплексного лечения заболеваний, сопровождающихся нейтропенией [Мананова Э. Р., Фазылов В. Х., Гурьянова С. В., 2017]. Основными показаниями для назначения Ликопида являются хронические неспецифические заболевания респираторного тракта и ЛОР-органов в стадиях обострения и ремиссии, острые и хронические гнойно-воспалительные процессы, туберкулез, острые и хронические вирусные инфекции, бактериальные и кандидозные вагиниты, урогенитальные инфекции [Караулов А. В., Мищенко Е. Б., Ликов В. Ф., 2004; Виницкий Л. И., Бунатян К. А., Пинегин Б. В. и др., 1997; Колесникова Н. В., Никулин Л. А., Кулагина М. Г. и др., 2003; Колесникова Н. В., Первишко О. В., Никулин Л. А., 2005; Нестерова И. В., Ковалева С. В., Колесникова Н. В. и др., 2013].

Поскольку у больных с хроническими рецидивирующими инфекциями имеет место превалирование Th2-лимфоцитов в соотношении Th1/Th2, являющееся одним из патогенетических факторов персистенции и хронизации инфекции [Желтова О. И., Старостина Н. М., Тихонова М. А. и др., 2011], интерес представляют полученные в последние годы данные о способности ГМДП (Ликопида) нормализовать баланс Th1/Th2-лимфоцитов при аллергическом и инфекционно-аллергическом воспалении [Колесникова Н. В., Козлов И. Г., Гурьянова С. В. и др., 2016; Гурьянова С. В., Козлов И. Г., Мещерякова Е. А. и др., 2009; Колесникова Н. В., Коков Е. А., Кокова Л. Н. и др., 2010].

Как известно, основной клеточной мишенью ГМДП являются фагоцитирующие клетки [Pashenkov M. V., Popilyuk S. F., Alkhazova V. I. et al., 2010; Jeong Y. J., Kang M. J., Lee S. J. et al., 2014; Нестерова И. В., Колесникова Н. В., Чудилова Г. А. и др., 1999], однако в последние годы экспрессия NOD2-рецепторов, как агонистов ГМДП и МДП выявлена в В-лимфоцитах [Pettersson T., Jendholm J., Mansson A. et al., 2011], естественных клетках-

киллерах [Athie-Morales V., O'Connor G. M., Gardiner C. M., 2008], а также в эпителиальных клетках дыхательного тракта [Gomez M. I., Prince A., 2008], что указывает на их существенную роль в мукозальном иммунитете, обеспечивающем защиту респираторного тракта и других сайтов слизистых организма от инфекционных патогенов.

Изучение состояния врожденного иммунитета у лиц с острыми инфекционными заболеваниями ЛОР-органов свидетельствует о частом достоверном повышении содержания нейтрофильных гранулоцитов (НГ), экспрессирующих функционально значимые рецепторы адгезии и маркеры активации клеток, как признаки избыточной активации врожденного иммунитета, которая рано или поздно завершается истощением функциональной активности клеток, что и приводит к рецидивам заболеваний [Зыблева С. В., Новиков П. Д., 2012]. В свою очередь это является весомым аргументом для активной разработки методов коррекции в системе врожденного и адаптивного иммунитета у больных с различными заболеваниями ЛОР-органов.

Сегодня многими исследованиями показано, что активация врожденного иммунитета с помощью производных МДП является не только эффективным дополнением базовой традиционной терапии, но и даже заменой вакцинации стратегией иммунопрофилактики. При этом по сравнению с вакцинацией, стимуляция врожденного иммунитета имеет два преимущества: РАМР-опосредованный врожденный иммунный ответ имеет широкий спектр защиты, который охватывает большие группы микробов, тогда как вакцинация защищает только от микробов, содержащих антигены присутствующие в вакцине [Janeway C. A., 1989].

Свидетельством этого в первую очередь являются работы, доказывающие клинко-иммунологическая эффективность Ликопида в превентивной иммунокоррекции у ЧДБ детей и взрослых, проживающих на экологически неблагоприятной территории, произведенной с учетом данных иммунологического обследования [Токмакова О. Г., Бахметьев Б. А., Кеворков Н. Н. и др., 2002]. Показано, что, несмотря на снижение в катамнезе частоты случаев ОРВИ при каждом используемом варианте лечения, статистически значимое уменьшение было зарегистрировано только при использовании базовой схемы с использованием Ликопида.

Наряду с этим, для достоверного уменьшения частоты, длительности и тяжести заболеваемости, и снижения числа детей относящихся к группе

ЧДБ, в фазе ремиссии рекомендован курс иммунопрофилактического использования Ликопида детям, посещающим дошкольные и школьные учреждения в соответствии с возрастом: по 1 мг в сутки в течение 10 дней детям 1,5-6 лет и по 2 мг в сутки в течение 10 дней детям 7-12 лет [Кириухин А. В., Парфенова Н. А., Максимова Т. А. и др., 2001]. Ретроспективная (через год) оценка использования Ликопида у ЧДБ детей показала выраженное (в 2-2,5 раза) снижение частоты и длительности заболеваемости, уменьшение числа детей, относящихся к группе ЧДБ, а также достоверное изменение структуры тяжести заболеваний в обеих возрастных группах за счет перехода средних форм заболеваний в легкие (Таблица 1).

Изучение эффективности различных схем назначения Ликопида у детей с повторными респираторными заболеваниями, трахеобронхитами, риносинуситами, тонзиллитами и отитами также продемонстрировало позитивную клинко-иммунологическую эффективность в виде снижения частоты ОРЗ и обострений сопутствующих заболеваний, наряду с достоверными иммуномодулирующими эффектами [Чувиров Д. Г., Ярцев М. Н., 2000]. При этом схема приема Ликопида в период ремис-

Таблица 1. Динамика заболеваемости в группах (в расчете на 100 детей)

Возрастная группа	Количество случаев острых респираторных вирусных инфекций		Показатель соотношения 1999 г/2000 г
	1999 г	2000 г	
Дети 1-3 лет	271,5	201,4	1,35
Дети 3-6 лет	133,5	143,0	0,93
Дети 1-7 лет (контроль)	168,9	159,2	1,06
Дети ЧДБ 1,5-6 лет, получавшие Ликопид	486,3	217,4	2,24
Дети 7-12 лет (контроль)	71,9	67,8	1,06
Дети ЧДБ 7-12 лет, получавшие Ликопид	412,1	177,6	2,34

Таблица 2. Сравнение клинической эффективности в группах

Показатели	Контрольная группа через 6 месяцев наблюдения	Через 3 месяца после курса Ликопида (1 схема)	Через 6 месяцев после курса Ликопида (2 схема)
Эффективность лечения (% число больных)			
Хорошая	13,3%	10%	40%
Удовлетворительная	40%	50%	50%
Без эффекта	46,7%	40%	10%
Индекс тяжести обострений (у 1 больного за месяц)	16±1,3	14±1,4	9±0,2
Частота ОРЗ (у 1 больного за месяц)	0,9±0,2	0,75±0,1	0,45±0,1
Частота обострений хронического фарингита (у 1 больного за месяц)	0,8±0,1	0,6±0,2	0,45±0,1
Частота обострений хронического отита (у 1 больного за месяц)	0,7±0,2	0,6±0,2	0,45±0,1

сии по 1 мг/сутки в течение 10 дней в каждом из 3-х месяцев оказалась более предпочтительной, чем 10-ти дневный прием Ликопида по 1 мг в день в течение 1 месяца, о чем свидетельствует более высокая оценка эффективности лечения (Таблица 2).

Наряду с благоприятными результатами оценки клинической эффективности, на местном уровне (в ротовой жидкости) отмечалось увеличение концентрации секреторного IgA, а в периферической крови – IgG, а также уровня содержания исходно сниженных CD4-позитивных Т-хелперов [Чувиров Д. Г., Ярцев М. Н., 2000].

Спустя год после профилактического использования Ликопида у детей ЧДБ (от 2 до 10 лет) с обострениями хронического бронхита и ОРВИ отмечена стойкая ремиссия у 50% детей, снижение частоты и длительности

обострений – у 45% детей, а также преимущественная нормализация исходно сниженных показателей врожденного (функциональная активность фагоцитов) и адаптивного (концентрация IgA и уровень содержания CD4(+)-лимфоцитов) иммунитета [Баранова И. Д., Снимщицова И. А., 2004]. При этом также использовался дифференцированный подход к назначению Ликопида в различных возрастных группах: детям с 2 до 6 лет Ликопид назначался по 1 мг в сутки в течение 10 дней, а детям с 7 до 10 лет – по 1 мг 2 раза в день в течение первого месяца, после чего всем детям независимо от возраста – по 1 мг в сутки по 10 дней 1 раз в месяц в течение 5 месяцев.

Сходные позитивные результаты получены при использовании различных реабилитационных схем, направленных на профилактику редких и частых обострений хронического тонзиллита у детей среднего школьного возраста, основанных на курсовом применении фито- («Курильский чай»), эубиотико- («Биовестин»), витаминотерапии («Джунгли с минералами»), а также их сочетания с иммунотерапией Ликопидом: отмечено значительное снижение частоты обострений хронического тонзиллита у детей с признаками вторичной иммунной недостаточности только при использовании Ликопида в комплексной терапии [Сорокин О. В., Маркова Е. В., Абрамов В. В. и др., 2007; Майоров Р. В., Черешнева М. В., Верзилин С. Д. и др. 2013].

Таким образом, проведение профилактической иммунокоррекции с использованием ГМДП (Ликопида) в организованных детских коллективах с охватом не менее 90% часто болеющих детей приводит к статистически значимому снижению частоты респираторных инфекций не только у часто болеющих детей, но и у их эпизодически болеющих сверстников.

У взрослых пациентов оценка безопасности и эффективности снижения сезонной заболеваемости острой респираторной инфекции (ОРИ) и обострения хронических неспецифических заболеваний дыхательных путей с помощью Ликопида показала, что применение его по 1 мг 3 раза в день сублингвально в течение 10 дней также приводит к снижению более чем на 50% сезонной заболеваемости ОРИ и к нормализации нарушенных параметров иммунного статуса у жителей, проживающих и работающих в условиях экологического неблагополучия [Серкова Н. А., Серков И. Л., Кулаков В. А., 2000]. Положительная динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета коррелировала с клиническими проявлениями

ями у пациентов: спустя год после иммунопрофилактики у 63% пациентов, получавших Ликопид, не отмечались заболевания респираторного тракта, в то время как в группе лиц, получавших плацебо этот процент составлял 8%. При оценке дополнительных критериев было выявлено достоверное улучшение ряда иммунологических показателей в группе обследуемых, получавших Ликопид, в отличие от группы сравнения, в которой исследуемые иммунологические показатели остались без изменений. После курса иммунотерапии наблюдалась нормализация уровня CD3(+)- и CD4(+)- лимфоцитов, показателей фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня IgA, снижение которых было выявлено до начала исследования, а кроме того – количество лиц, имевших повышенный уровень IgE, снизилось в 3 раза.

Наряду с доказанной эффективностью Ликопида в превентивной иммунокоррекции у детей и взрослых с рецидивирующими инфекционными заболеваниями респираторного тракта и ЛОР-органов сегодня известна его достоверная роль в оптимизации базовой терапии заболеваний. Так включение Ликопида в комплексную терапию детей с хроническим бронхитом (по 1 мг в сутки в течение 10 дней с первого дня заболевания) значительно повышает эффективность антибактериальной терапии, снижает вероятность рецидивов заболевания, увеличивает период ремиссии до 1,5-2 лет (Таблица 3) [Терещук В. И., 2005].

Разработанный авторами способ лечения детей с рецидивирующим бронхитом является патогенетически оправданным, поскольку наряду с позитивным клиническим эффектом наблюдается стимуляция противоинфекционного иммунитета за счет повышения активности фагоцитов и нормализации показателей гуморального звена иммунитета. Для закрепления положительных результатов иммунокоррекции детям с рецидивирующим бронхитом рекомендованы круглогодичные лечебно-профилактические мероприятия в виде 2 курсов Ликопида с интервалом 6 месяцев, или 3 курсов с интервалом в 4 месяца в зависимости от степени иммунной недостаточности.

Проведенный нами [Колесникова Н. В., Кокова Л. Н., Коков Е. А. и соавт., 2011] сравнительный анализ показателей иммунного статуса детей с инфекционно-воспалительным (ИВОБ) и атопическим (АТОБ) вариантом обструктивного бронхита показал как общую направленность патологи-

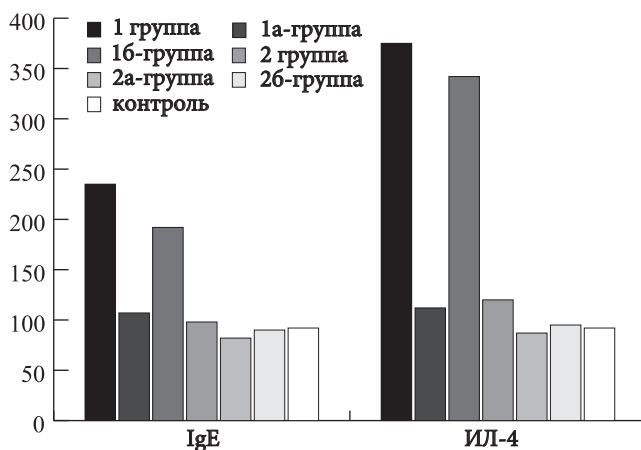
Таблица 3. Выраженность и сроки наступления клинического эффекта у детей с рецидивирующим бронхитом, получавших в комплексном лечении иммуномодулятор Ликопид

Критерии клинического эффекта	Ликопид + традиционное лечение, n=38	Традиционное лечение, n=54
Количество больных с лихорадкой	86,8%	87%
Сроки нормализации температуры тела, дни	2-4	4-6
В среднем, дни	2,9±0,9*	5,1±0,7
<i>Сроки исчезновения основных симптомов:</i>		
Интоксикации, дни	2,6±0,6*	4,7±0,5
Кашля, дни	4,3±1,0	6,0±0,9
Хрипы в легких, дни	3,3±1,5*	5,9±1,0
<i>Рецидив бронхита:</i>		
Через 1-2 месяца	0	0
3 месяца	0	1
4 месяца	1	7
Длительность рецидива > 2 недель	0	5
Перенесли ОРВИ за 4 месяца	5	14
Средняя длительность терапии, дни	8,5±0,4*	16,5±5,0

*- достоверность отличий между группами

ческих изменений иммунитета, так и достоверные межгрупповые отличия показателей иммунитета, на основании чего пациентам обеих клинических групп проводили сравнительную оценку стандартной этиотропной терапии и её сочетания с иммуномодулятором Ликопид по следующей схеме: по 1 мг Ликопида сублингвально 2 раза в день в течение 5 дней, далее – по 1 мг 1 раз в день – 15 дней (суммарная доза препарата – 25 мг). На фоне сочетанной иммуномодулирующей терапии у детей с ИВОБ и с АТОБ наблюдалась нормализация показателей различных звеньев иммунитета, тогда как при стандартной базисной терапии рецидивирующего ОБ имела место позитивная иммунологическая динамика была частичной и сохранялись нарушения клеточных (фагоцитарная активность) и гуморальных

(система комплемента) факторов врожденного иммунитета. Наряду с этим, отмеченная способность Ликопида нормализовать исходно повышенный уровень патогенетически значимого IgE и ИЛ-4 у детей с атопическим вариантом ОБ (Рис. 2), соответствовала ранее обнаруженному сходному эффекту Ликопида у детей с атопическим дерматитом [Колесникова Н. В., Коков Е. А., Андропова Т. М. и др., 2008], с бронхиальной астмой [Урбан Е. О., 2004], с аллергическими заболеваниями полости рта [Митропанова М. Н., Ханферян Р. А., Шульженко В. И., 2006]. Анализ собственных результатов исследования и данных литературы позволил предположить, что терапевтический эффект ГМДП при атопиях может быть обусловлен его патогенетическим действием на механизм аллергического воспаления, в частности, нормализацией баланса Th1/Th2. Подтверждением данного



- 1 группа – атопический вариант ОБ (АТОБ)
- 2 группа – инфекционно-воспалительный вариант ОБ (ИВОБ)
- 1а – АТОБ после традиционного лечения с Ликопидом;
- 16 – АТОБ после традиционного лечения;
- 2а-группа – ИВОБ после традиционного лечения с Ликопидом;
- 2б-группа – ИВОБ после традиционного лечения;
- Контроль – здоровые дети

Рис. 2. Иммунотропные эффекты Ликопида в отношении содержания в сыворотке IgE и ИЛ-4 при лечении детей с различными патогенетическими вариантами ОБ (в % от контроля)

предположения послужили культуральные исследования *in vitro*, которые позволили заключить, что механизм достоверных IgE-супрессирующих эффектов ГМДП (Ликопида) заключается в модулировании пролиферации ФГА- и анти-CD3-стимулированных мононуклеаров, а также в усилении продукции IFN γ , приводящего к ограничению синтеза ИЛ-4 Т-хелперами (Th2) и к соответствующему снижению сывороточной концентрации IgE [Колесникова Н. В. и соавт., 2010; Гурьянова С. В., Козлов И. Г., Меццержакова Е. А. и соавт., 2009].

Сведения об особенностях иммунного статуса детей, страдающих хроническим тонзиллитом с учетом половых особенностей, выявленные иммунологические маркеры нарастания тяжести патологического процесса, а также давно и хорошо известная иммунологическая роль небных миндалин обуславливают не только проведение реабилитационных мероприятий, направленных на профилактику иммунной недостаточности и снижение частоты обострения тонзиллита, но и для разработки новых методов его консервативного лечения [Сорокин О. В., Маркова Е. В.,

Таблица 4. Динамика показателей фагоцитарной активности нейтрофилов при консервативном лечении больных с хроническим тонзиллитом различными иммунокорректорами

Препарат	Число больных	Фагоцитарная активность (референтные значения 49-82),%		Фагоцитарный индекс (референтные значения 4,0-8,3), Ед.	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Витагмал	25	38,6 \pm 6,0	61,8 \pm 2,6	3,38 \pm 0,3	4,21 \pm 0,2
Ликопид	25		67,8 \pm 4,9		7,18 \pm 2,5
Имудон	25		43,5 \pm 3,0		4,12 \pm 0,8
Настой чистотела	25		66,5 \pm 4,2		7,4 \pm 0,9
Тимоген	25		44,4 \pm 5,1		3,6 \pm 0,2
Фурацилин	30		47,8 \pm 2,7		3,8 \pm 0,3

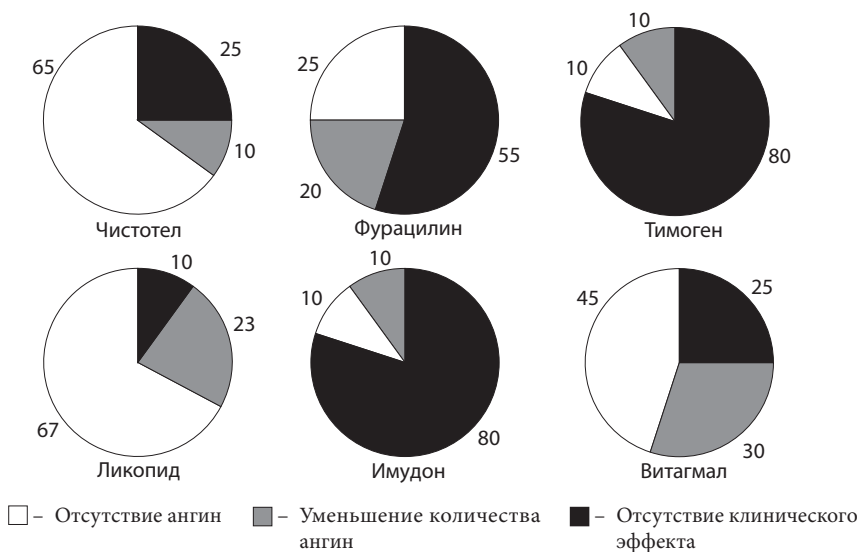


Рис. 3. Клиническая эффективность различных видов консервативного лечения хронического тонзиллита

Абрамов В. В. и др., 2007]. Установив первичность нарушений в системе фагоцитов в качестве основного патогенетического показателя для иммунокоррекции при хроническом тонзиллите Г. С. Мальцевой и соавт. (2002) проведено сравнительное изучение эффективности различных иммунокорректоров, обнаружившее, что по клиническим и иммунологическим критериям наиболее выраженным лечебным эффектом обладает иммуномодулятор Ликопид (Таблица 4, Рис. 3).

В формировании иммунной защиты слизистой оболочки носа ведущая роль отводится нейтрофилам, секреторным антителам класса А (sIgA) и интерферонам [Васяева А. А., Арефьева Н. А., Азнабаева Л. Ф., 2008]. Секреторные антитела – sIgA и sIgM – образуют первую линию иммунологической защиты слизистой оболочки небных миндалин, инактивируя и связывая соответствующие поверхностные рецепторы бактерий, а также независимо от комплемента ускоряя их фагоцитоз [Кологривова Е. Н., Руф Е. К., Бобкова Н. В. и др., 2000]. Иммунологическими маркерами острого бактериального риносинусита является абсолютный лейкоци-

тоз и нейтрофилез с одновременным снижением кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, их способности к продукции IL-8, а также дефицит sIgA, IL-4, IL-5 на фоне повышенной продукции IL-10 и IFN γ , тогда как у пациентов с хронизацией острого бактериального риносинусита наблюдается снижение содержания IgG, sIgA в секрете, IL-18 и IFN γ – в сыворотке крови и повышение продукции IL-8 [Федин А. В., Баранова Н. И., Дружинина Т. А. и др., 2014]. Согласно данным О. В. Сорокина и соавт. (2007), изменения параметров иммунного статуса напрямую связаны с частотой обострения хронического тонзиллита: так в группе с редкими его обострениями (1-2 раза в год) имеет место активация как гуморального, так и клеточного звена иммунитета, связанная с персистенцией бактерий, а в группе часто болеющих детей (обострения более 3 раз в год) обращает на себя внимание активация гуморального иммунитета, тогда как прогрессирующее снижение количества CD4(+)-лимфоцитов является маркером нарастания тяжести заболевания.

В этой связи представляют интерес данные, полученные при консервативном лечении больных хроническим тонзиллитом и хроническим риносинуситом при включении в базовую терапию иммуномодулятора Ликопида [Филатова С. В., Пинегин Б. В., Симонова А. В. и др., 2001]. Авторами установлена положительная динамика содержания В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных киллеров, сывороточного IgG, титров специфических антител в крови, а также функциональной активности нейтрофилов, доказывающая, что препарат проявляет себя как эффективный иммуномодулятор, способствуя возрастанию до нормальных значений исходно сниженных и снижению исходно повышенных показателей. Результаты сравнительной клинико-иммунологической оценки включения Ликопида в состав комбинированного консервативного лечения взрослых пациентов с хроническим тонзиллитом и синуситом свидетельствуют о более выраженном положительном эффекте данного иммуномодулятора у больных с хроническим тонзиллитом (хороший эффект – у 31% и 10%; отсутствие эффекта – у 9% и 40% пациентов, соответственно). По мнению авторов особого внимания заслуживают больные с обострением гнойного гайморита, которым вследствие неэффективного консервативного лечения была проведена радикальная операция на гайморовых пазухах. У этих пациентов на фоне иммуномодулирующей

терапии Ликопидом в 2 раза ускорился регенеративный процесс, почти полностью отсутствовали отеки и наблюдалось более раннее заживление послеоперационной раны по сравнению с теми, кто не получал Ликопид в комплексной терапии [Филатова С. В., Пинегин Б. В., Симонова А. В. и др., 2001].

Изучение иммунной системы ЧДБ показало, что даже в период клинического благополучия и при отсутствии признаков ОРЗ выявляются изменения в межклеточном взаимодействии: при повышенном содержании провоспалительных цитокинов, индуцированная их продукция является недостаточной, что свидетельствует об истощении резервных возможностей иммунной системы организма. Снижение количества гранулоцитов, моноцитов, натуральных киллеров и макрофагов, экспрессирующих молекулы межклеточной адгезии (CD11b), а также уменьшение количества эндотелиальных клеток, экспрессирующих рецепторы к риновирусам, как и недостаточность резервных возможностей синтеза интерферона-гамма во многом объясняет повышение чувствительности детей к повторным респираторным вирусным инфекциям и склонность их к развитию бактериальных осложнений [Самсыгина Г. А., Коваль Г. С., 2009]. Вирусные инфекции играют значительную роль в формировании как острой, так и хронической патологии ЛОР органов, причем особенно четко эта зависимость прослеживается в детском возрасте, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями ребенка, а также иммуносупрессирующим воздействием вирусного агента на фоне значительной уязвимости иммунной системы ребенка. В этой связи продемонстрирована способность вирусов Эпштейна-Барр способствовать формированию не только острой или хронической патологии органов лимфоидного кольца (аденоидитов и тонзиллитов), но и развитию рецидивирующего, упорного течения экссудативного среднего отита (ЭСО), и убедительно доказана высокая клинико-иммунологическая эффективность сочетанной противовирусной и иммуномодулирующей (Ликопид) терапии длительно текущих рецидивирующих форм ЭСО у детей [Савенко И. В., Субботина М. Д., Комарова Е. А., 2008].

Известна высокая эффективность сочетанного применения Ликопида с интерфероновыми препаратами при рецидивирующих ОРВИ, сопровождающихся частыми обострениями хронических заболеваний ЛОР-органов. Так комбинация иммуномодулятора Ликопида с препаратом

рекомбинантного интерферона-альфа (Вифероном) способствовала ликвидации обострений у 61% больных рецидивирующими заболеваниями дыхательных путей и ЛОР-органов с нормализацией показателей клеточного и гуморального иммунитета [Скачкова М. А., Федотова И. А., 2003].

Наличие дефектов в системе интерферонов и других нарушений механизмов иммунной противовирусной защиты, включая расширенное тестирование системы нейтрофильных гранулоцитов (НГ), побудило И. В. Нестерову и соавт. (2013) разработать программы оптимизированной иммуномодулирующей терапии, учитывающие дифференцированные подходы к реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными ОРВИ, сопровождающихся частыми обострениями хронических заболеваний ЛОР-органов. В частности, при выявлении дефектного функционирования системы НГ у детей клинической группы наряду с коррекцией и модуляцией интерферонового статуса, проведением противовирусной терапии для элиминации герпесвирусов, назначалась терапия Ликопидом по 2 мг в сутки двумя 10-дневными прерывистыми курсами, чередующимися с курсами инозина пранобекса. Выявлено, что в группе детей, получавших комбинированную терапию с ГМДП (Ликопидом), увеличилось количество активно фагоцитирующих НГ до величин возрастной нормы, восстановилась их поглотительная функция, улучшилась интенсивность и завершенность фагоцитарного акта с активацией резервной NADPH-оксидазной активности по отношению к таким показателям до лечения. Немаловажно и то, что использование комплексной терапии с Ликопидом привело к значительному сокращению (в 2,5-4 раза) количества детей с рецидивами орофациальной формы ВПГ I/II типа инфекции, а случаи возникновения обострений инфекции были единичными на более поздних сроках наблюдения (через 8-10 месяцев). Таким образом, использование иммунотерапии с включением ГМДП (Ликопида) позволяет в первую очередь модулировать дефектное функционирование системы НГ у детей с ассоциированными повторными респираторными и различными гнойно-воспалительными инфекциями, сочетающееся с достоверной клинической эффективностью.

Разработанная комплексная интерфероно- и иммунотерапия с использованием Ликопида у иммунокомпрометированных пациентов с повторными ОРВИ и герпесвирусными инфекциями использовалась

авторами для восстановления нормального функционирования не только нейтрофильных гранулоцитов (НГ), но и естественных киллерных клеток (ЕКК) [Нестерова И. В., Сепиашвили Я. Р., 2010]. На фоне проводимой терапии не усилилась индуцированная продукция IFN α и IFN γ , восстановилось функционирование ЕКК, НГ и состояние гуморального иммунитета у большинства (73,2%) обследуемых, а также убедительно продемонстрирована позитивная клиническая эффективность сочетанной иммунотропной терапии в виде снижения частоты ОРВИ до 2-3 в год, уменьшения ее длительности (в 3-3,5 раза) и тяжести проявлений (в 2-3,5 раза), с трехкратным увеличением длительности ремиссии при повторных ОРВИ.

Инфекция часто ограничивается верхними дыхательными путями, но может перерасти в тяжелую инфекцию и нижних дыхательных путей (бактериальную пневмонию), как ведущую причину госпитализации младенцев во всем мире [Hall C. B., Weinberg G. A., Iwane M. K., et al., 2009]. Между тем известно, что критические ситуации неонатального и младенческого периода формируют здоровье дыхательных путей в долгосрочной перспективе [Renz H., Brandtzaeg P., Hornef M., 2011; Lloyd C. M., Marsland B. J., 2017]. Основанием для иммунокоррекции в составе комплексной терапии при пневмониях у новорожденных детей были выявленные данные об особенностях иммунопатогенеза неонатальных пневмоний: достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α) 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 β оказывать праймирующее действие на функциональную активность нейтрофилов у детей с пневмониями (*in vitro*) [Дегтярева М. В., Володин Н. Н., Бахтикян К. К. и др., 2000a]. Авторами уже в 1997-1999 годах было доказано, что 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 улуч-

шению состояния больных детей, нормализации показателей иммунитета, уменьшает риск хронизации инфекционного процесса [Дегтярева М. В., Володин Н. Н., Бахтиян К. К. и др., 2006б].

В 2001-2004 годах нами было проведено изучение клинико-иммунологической эффективности Ликопида при включении его в комплексную терапию РДС у новорожденных детей различного гестационного возраста [Колесникова Н. В., Никулин Л. А., Кулагина М. Г. и др., 2003], позволившее выявить отчетливые иммуномодулирующие эффекты Ликопида, проявляющиеся даже в группе новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении, получающих длительную ИВЛ в связи с тяжелой дыхательной недостаточностью, обусловленной РДС. Наряду с этим применение Ликопида у новорожденных с РДС приводило к сокращению продолжительности ИВЛ на 33%, тяжести заболевания, а также к сокращению количества курсов антибиотикотерапии.

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, цитокинового баланса у новорожденных с задержкой внутриутробного развития [Колесникова Н. В., Первишко О. В., Никулин Л. А., 2005], при нарушениях микробицидной функции нейтрофилов новорожденных с диабетической фетопатией [Колесникова Н. В., Мустафа М., Никулин Л. А., 2006].

Проведенные исследования в целом обосновывают целесообразность включения иммуномодулятора Ликопид в комплексную программу традиционной терапии (респираторной и антибактериальной) респираторного дистресс-синдрома новорожденных, а также для профилактики возникновения и лечения инфекционно-воспалительных осложнений, сопровождающихся выраженными дисфункциями в системе фагоцитов. 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. При всех указанных выше патологических состояниях проведение иммунотерапии Ликопидом позволило сократить сроки лечения детей, улучшить качество

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные патогенетические механизмы развития и рецидивирования воспалительных заболеваний ЛОР-органов во многом определяются неадекватным состоянием общих и особенно местных механизмов иммунной защиты, что обуславливает целесообразность поиска путей повышения эффективности лечения болезней уха, горла и носа и, в частности, за счет средств иммунотерапии. Среди препаратов, сочетающих высокую эффективность и безопасность, привлекает внимание иммуномодулятор Ликопид, созданный на основе глюкозаминилмурамилдипептида, который является его активным действующим началом. Он обладает рядом достоинств (Таблица 5), выделяющих его среди других препаратов с аналогичным действием и дающих основание рекомендовать его к широкому применению в условиях стационара и поликлиники.

Обладая мощным и в то же время гибким, оптимизирующим влиянием на иммунную систему, Ликопид стимулирует ослабленные функции

Таблица 5. Достоинства экзогенного иммуномодулятора Ликопид
(Пинегин Б. В., Андропова Т. М., Карсонова М. А., 2005)

Высокая эффективность
Естественный иммуномодулятор
Не содержит примесей, вызывающих аллергию
В терапевтических дозах – апирогенен
Хорошо переносится больными, не вызывает серьезных побочных реакций
Изученность механизма действия
Хорошо сочетается с препаратами других групп
Простая и удобная лекарственная форма – таблетки (сублингвально)
Может применяться в амбулаторной практике
Идеально подходит для профилактики инфекций

и подавляет «избыточно» выраженные воспалительные реакции, разрушительные для органов и тканей макроорганизма. Так как это вещество входит в состав клеточной стенки всех известных бактерий, Ликопид можно считать природным модулятором системы иммунитета, а воздействие его на организм человека приближено к процессу естественной иммунорегуляции. Ликопид оказывает иммуномодулирующее действие за счет активации клеток фагоцитарной системы иммунитета (нейтрофилов и макрофагов), которые путем фагоцитоза уничтожают патогенные микроорганизмы, секретируют медиаторы естественного иммунитета – цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, колоний-стимулирующий фактор, гамма интерферон), которые, воздействуя на широкий спектр клеток-мишеней, вызывают дальнейшее развитие не только реакций врожденного иммунитета, но и адаптивной специфической защитной реакции организма, стимулируя лейкопоэз, детоксикационные и регенераторные процессы. Активация иммунитета способствует успешному обезвреживанию инфекции и удалению токсинов, воспалительный процесс завершается в кратчайшие сроки и с минимальными повреждениями.

Естественное происхождение, доказанное многочисленными исследованиями сочетание высокой клинико-иммунологической эффективности и безопасности, удобная лекарственная форма применения делают Ликопид идеальным препаратом для лечения и профилактики инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андропова Т., Пинегин Б. Мурамилдипептиды – иммуностропные лекарственные средства нового поколения // Венеролог. 2006. – № 6. – С. 11-15.
2. Баранова И. Д., Снимщикова И. А. Эффективность бактериальных иммуномодуляторов у детей с хроническими заболеваниями респираторного тракта // Ученые записки. – 2004. – Т. 2: «Здравоохранение. Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии», Орел. С. 21-25.
3. Васяева А. А., Арефьева Н. А., Азнабаева Л. Ф. Адаптационные реакции слизистой оболочки верхних дыхательных путей при остром воспалении // Российская ринология. – 2008. – № 4. – С. 4-7.
4. Виноцкий Л. И., Бунатян К. А., Пинегин Б. В. и др. Отечественный иммуномодулятор нового поколения Ликопид в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений в хирургической клинике // Вестн. Росс. акад. мед. наук. – 1997. – № 11. – С. 46-49.

5. Гурьянова С. В., Козлов И. Г., Мещерякова Е. А. и др. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при atopической бронхиальной астме // Иммунология. – 2009. – № 5. – С. 305-308.
6. Дегтярева М. В., Володин Н. Н., Бахтиян К. К. и др. Особенности продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции // Медицинская иммунология. – 2000а. – Т. 2, № 1. – С. 69-76.
7. Дегтярева М. В., Володин Н. Н., Бахтиян К. К. и др. Применение «Ликопида» у новорожденных детей различного гестационного возраста с затяжным течением пневмонии // Медицинская картотека. – 2000б. – № 3. – С. 24-26.
8. Желтова О. И., Старостина Н. М., Тихонова М. А. и др. Особенности иммунитета больных с хроническими рецидивирующими инфекциями // Иммунология. – 2011. – № 4. – С. 205-209.
9. Зыблева С. В., Новиков П. Д. Иммунный статус детей с рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 1. – С. 6-11.
10. Караулов А. В., Мищенко Е. Б., Ликов В. Ф. Дифференцированные подходы к комплексному применению иммуномодуляторов и пробиотиков у больных с часто рецидивирующими вирусными инфекциями // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2004. – № 1. – С. 19-25.
11. Кирюхин А. В., Парфенова Н. А., Максимова Т. А. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Ликопидом // Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 5. – С. 27-29.
12. Козлов И. Г., Тимаков М. А. Иммунотерапия: вчера, сегодня, завтра // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 140-149.
13. Кологривова Е. Н., Руф Е. К., Бобкова Н. В. и др. Клеточный состав осадка смешанной слюны у пациентов с хроническими воспалительными процессами на слизистых оболочках // Цитология. – 2000. – № 5. – С. 441-443.
14. Колесникова Н. В., Коков Е. А., Андропова Т. М. и др. Регуляция мурамилдипептидами синтеза иммуноглобулина Е в эксперименте и клинике // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 50-56.
15. Колесникова Н. В., Козлов И. Г., Гурьянова С. В. и др. Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении atopических заболеваний // Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 15-20.
16. Колесникова Н. В., Коков Е. А., Кокова Л. Н. и др. Экспериментальная оценка механизмов IgE-супрессирующих эффектов мурамилдипептидов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 1 (115). – С. 48-51.
17. Колесникова Н. В., Мустафа М., Никулин Л. А. Иммунотропные эффекты ликопида при нарушениях микробицидной функции нейтрофилов новорожденных с диабетической фетопатией // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2006. – № 1. – С. 79-83.

18. Колесникова Н. В., Никулин Л. А., Кулагина М. Г. и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения Липоида у новорожденных с дыхательными расстройствами, находившихся на длительной искусственной вентиляции легких // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 2. – С. 30-36.
19. Колесникова Н. В., Первишко О. В., Никулин Л. А. Применение препарата липоид у новорожденных с задержкой внутриутробного развития на фоне инфекционного процесса // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 4. – С. 11-16.
20. Колесникова Н. В., Кокова Л. Н., Коков Е. А. и др. Иммунологическая эффективность липоида при различных вариантах обструктивного бронхита у детей // Астма. – 2011. – № 4. – С. 131-134.
21. Кунельская Н. Л., Изотова Г. Н., Лучишева Ю. В. и др. Коррекция местного иммунитета в ЛОР-практике // Медицинский совет. – 2015. – № 3. – С. 40-44.
22. Майоров Р. В., Черешнева М. В., Верзилин С. Д. и др. Эффективность применения иммунокорректирующих препаратов для профилактики респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 255-262.
23. Мальцева Г. С., Попов Е. Л., Власова В. В. и др. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита // Российская оториноларингология. – 2002. – № 2 (2). – С. 37-44.
24. Манапова Э. Р., Фазылов В. Х., Гурьянова С. В. Цитопении и их коррекция при противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с генотипом I // Problems of Virology. – 2017. – V.62(4). – P. 174-178.
25. Митропанова М. Н., Ханферян Р. А., Шульженко В. И. Иммуотропные эффекты липоида при аллергических заболеваниях полости рта у детей // Российский иммунологический журнал. – 2006. – № 9. – С. 86.
26. Несмеянов В. А. Глюкозаминилмурамилдипептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности // Международный журнал иммунореабилитации. – 1998. – № 10. – С. 19-29.
27. Нестерова И. В., Евглевский А. А., Чудилова Г. А. и др. Особенности реструктуризации хроматина и изменение уровня относительной экспрессии генов ИЛ8, ИЛ1 β , и ФНО α нейтрофильных гранулоцитов под влиянием глюкозаминилмурамилдипептида и интерферона-гамма у больных хроническим гайморитом в системе *in vitro* // Иммунология. – 2015. – № 6. – С. 363-367.
28. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Колесникова Н. В. и др. Эффективность программы интерфероно- и иммунотерапии у детей с ассоциированными повторными, рецидивирующими герпесвирусными инфекциями и хроническими заболеваниями ЛОР-органов // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 213-216.
29. Нестерова И. В., Колесникова Н. В., Чудилова Г. А. и др. Иммуномодулирующие эффекты липоида при экспериментальной депрессии нейтрофильных гранулоцитов // Иммунология. – 1999. – № 6. – С. 60-61.

-
30. *Нестерова И. В., Сепиашвили Я. Р.* Интерферонотерапия и иммуномодулирующая терапия при дефектах индуцированной продукции интерферонов у иммунокомпрометированных лиц с вирусными инфекциями // *Международный журнал по иммунореабилитации.* – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 104-105.
 31. *Пинегин Б. В., Андропова Т. М., Карсонова М. А.* Препараты мурамилдипептидного ряда – иммуноотропные лекарственные средства нового поколения // *Юбилейный сборник научных статей «Ликопид в комплексной программе иммунодефицитных состояний»:* М., 2005. – С. 19-36.
 32. *Пинегин Б. В., Хаитов Р. М.* Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // *Клиническая медицина.* – 1996. – № 8. – С. 7-12.
 33. *Половинкина В. С., Марков Е. Ю.* Иммуноадьювантные свойства мурамилдипептида // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – 2012. – № 1. – С. 149-153.
 34. *Попов Н. Н., Огневенко Е. В.* Характер иммунных расстройств у лиц с ЛОР-патологией и способы их коррекции // *Вестник Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина.* – 2010. – № 898. Сер.: Медицина. Вып. 19. С. 88-96.
 35. *Савенко И. В., Субботина М. Д., Комарова Е. А.* Эпштейна-Барр вирусная инфекция как этиологический и патогенетический фактор формирования экссудативного среднего отита в детском возрасте // *Вестник оториноларингологии.* – 2008. – № 4. – С. 86-90.
 36. *Самсыгина Г. А., Коваль Г. С.* Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии // *Лечащий врач.* – 2009. – № 1. – С. 10-15.
 37. *Серкова Н. А., Серков И. Л., Кулаков В. А.* Использование нового отечественного иммуномодулятора Ликопида для снижения сезонной заболеваемости // *Иммунология.* – 2000. – № 3. – С. 62-63.
 38. *Скачкова М. А., Федотова И. А.* Эффективность использования ликопида и виферона у детей с рецидивирующими трахеобронхитами // *Иммунология Урала.* 2003. № 1(3). С. 115.
 39. *Сорокин О. В., Маркова Е. В., Абрамов В. В. и др.* Особенности иммунного статуса у детей с хроническим тонзиллитом // *Медицинская Иммунология.* – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 621-626.
 40. *Токмакова О. Г., Бахметьев Б. А., Кеворков Н. Н. и др.* Эффективность различных схем иммунопрофилактики у детей разного возраста // *Иммунология Урала.* – 2002. – № 1(2). – С. 99.
 41. *Терещук В. И.* Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующего бронхита у детей и роль иммунокоррекции // *Автореф... дис. канд мед. наук, М. 2005. 25с.*
 42. *Урбан Е. О.* Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности // *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2004. 24 с.*
 43. *Федин А. В., Баранова Н. И., Дружинина Т. А. и др.* Иммунологические аспекты патогенеза острого бактериального риносинусита: выявление критериев

- хронизации процесса // Иммунология, аллергопатология и инфектология. – 2014. – № 4. – С. 56-60.
44. Филатова С. В., Пинегин Б. В., Симонова А. В. и др. Клинико-иммунологическая эффективность консервативного лечения липоидом пациентов с хроническим тонзиллитом и хроническим синуситом // Вестн. отоларингол. – 2001. – № 5. – С. 26-28.
 45. Хаитов Р. М. Главная мишень иммуномодулирующего действия ГМДП (Липоида) // Иммунология. – 1994. – № 2. – С. 47-50.
 46. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 4-6.
 47. Чувиров Д. Г., Ярцев М. Н. Клинико-иммунологическая эффективность применения Липоида у детей с повторными инфекциями верхних дыхательных путей // Иммунология. – 2000. – № 2. – С. 48-50.
 48. Athie-Morales V., O'Connor G.M., Gardiner C.M. Activation of human NK cells by the bacterial pathogen-associated molecular pattern muramyl dipeptide // J. Immunol. – 2008. – V. 180. – P. 4082-4089.
 49. Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signaling // Nature. 2004. V.430. P. 257-263.
 50. Broz P., Monack D.M. Newly described pattern recognition receptors team up against intracellular pathogens // Nat. Rev. Immunol. – 2013. – V.13. – P. 551-565.
 51. Clarke T.B. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via Nod-like receptor ligands // Infect Immun. – 2014. – № 82(11). – P.4596-4606.
 52. Gomez M.I., Prince A. Airway epithelial cell signaling in response to bacterial pathogens // Pediatric Pulmonology. 2008. – V.43. – P. 11-19.
 53. Hall C.B., Weinberg G.A., Iwane M.K. et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children // The New England Journal of Medicine – 2009. – № 360 (6). – P. 588-598.
 54. Janeway C.A. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. – 1989. – № 54 (Pt 1). – P. 1-13.
 55. Jeong Y.J., Kang M.J., Lee S.J. et al. NOD2 and RIP2 contribute to innate immune responses in mouse neutrophils // Immunology. – 2014. – V. 143. – P. 269-276.
 56. Lloyd C.M., Marsland B.J. Lung homeostasis: influence of age, microbes, and the immune system // Immunity. – 2017. – № 46(4). – P. 549-561.
 57. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D. et al. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides // Vaccine. – 2007. – № 25. – P. 4515-4520.
 58. Palsson-McDermott E.M., O'Neill L.A. Building an immune system from nine domains // Biochem. Soc. Trans. – 2007. – V.35. – P. 1437-1444.
 59. Pashenkov M. V., Popilyuk S. F., Alkhazova B.I. et al. // Muropeptides trigger distinct activation profiles in macrophages and dendritic cells // Int. Immunopharmacol. 2010. – V.10. – P.875-882.

60. *Petterson T., Jendholm J., Mansson A. et al.* Effects of NOD-like receptors in human B lymphocytes and crosstalk between NOD1/NOD2 and Toll-like receptors // *J. Leukoc. Biol.* – 2011. – V. 89. – P.177-187.
61. *Renz H., Brandtzaeg P., Hornef M.* The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – № 12(1). – P. 9-23.
62. *Schleifer K.H., Kandler O.* Peptidoglycan types of bacterial cell walls and their taxonomic implications // *Bacteriol. Rev.* – 1972. – V.36. – P.407-477.

Выбор метода лечения хронического грибкового синусита

Кафедра оториноларингологии Казанской медицинской академии

Первые описания микозов околоносовых пазух относятся к концу XIX века. В 1883 году P. Shubert, а затем в 1889 году J. Mackenzie и H. Siebermann опубликовали наблюдения грибковых поражений верхнечелюстных пазух, вызванных грибами рода *Aspergillus*. Аспергиллез лобной пазухи был впервые описан в 1933 году W. Adams. Все авторы подчеркивали исключительную редкость подобных наблюдений.

За последнее десятилетие распространенность грибкового синусита значительно возросла. Результаты исследования Mayo Clinic (1999, США) показали присутствие грибов в смывах из околоносовых синусов у 96% пациентов с хроническим синуситом. По данным отечественных авторов, более чем у половины больных хроническим синуситом выявлены грибы или грибково-микробные ассоциации (Д. И. Заболотный и др., 2003; В. Н. Красножен и др., 2003). У многих пациентов наблюдаются стертые, субклинические формы.

Спектр грибковой микрофлоры значительно варьирует. Наиболее частой причиной развития микозов полости носа и околоносовых синусов являются грибы рода *Candida*, *Aspergillus*, многие авторы придают значение грибам рода *Penicillium*. Плесневые микромицеты *Alternaria*, *Rhizopus*, *Absidia* встречаются реже. Нередко хронический синусит бактериальной этиологии предшествует грибковой инфекции.

Грибковые синуситы подразделяются на несколько категорий: аллергический, грибковое тело (мицетома) и инвазивные формы.

Аллергический грибковый синусит чаще всего вызывается грибами рода *Aspergillus*, а также *Fusarium*, *Curvularia* и другими. Нередко такие больные имеют ассоциированную бронхиальную астму. Диагностические критерии этого вида синусита включают КТ- или МРТ-картину, темно-зеленый или черный материал из пазух густой консистенции (арахисового

масла), называемый «аллергический муцин», который обычно содержит немного гифов, отсутствует инвазия, нет предрасположенности к системному заболеванию. Нередко обнаруживаются кристаллы Шарко-Лейдена, которые являются продуктами распада эозинофилов.

Обычно выявляются аллергические реакции на грибки, хотя этот вопрос дискутируется. Это заболевание является аналогом аллергического бронхолегочного аспергиллеза (J. W. Miller et al., 1981). Термин «аллергический грибковый синусит» характеризует не вновь появившееся, неизвестное ранее заболевание, а скорее более подробно объясняет патогенез одной из наиболее тяжелых форм полипозного синусита, грибковая этиология которой ранее была неизвестна. По наблюдениям А. С. Лопатина (1999), данная форма заболевания не является редкостью в центральной части России, но она обычно трактуется как банальный полипозный процесс или полипозный синусит в сочетании с бронхиальной астмой, а сложность лабораторного подтверждения грибковой аллергии, нехватка необходимых диагностикумов и неосведомленность специалистов являются причиной недостаточно точной постановки диагноза.

Грибковое тело чаще всего выявляется в верхнечелюстной пазухе и может клинически проявляться наподобие других синуситов, включая зловонный насморк. Кроме патологических изменений при лучевых методах диагностики, в околоносовых синусах обнаруживается густой гной или напоминающее глину вещество. Аллергический муцин отсутствует, но плотные гифы, как правило, обнаруживаются. Инвазии также нет, а только воспалительные изменения в слизистой оболочке пазухи. При эндоскопическом осмотре пазухи грибковые тела могут варьировать по диаметру от 1 мм и менее до размера самой пазухи. Они могут иметь серовато-черный цвет. Удаление грибкового тела возможно только при хирургическом вмешательстве.

Инвазивный синусит может развиваться быстро и обычно требует хирургического лечения, нередко и срочного, а также назначения противомикозной терапии. Встречаются и такие формы инвазивного грибкового синусита, которые вызывают проптоз. Это форма хронического инвазивного грибкового синусита, которая сочетается с развитием косметических дефектов лица в результате эрозии кости. В качестве причин, вызывающих развитие грибкового синусита, наиболее часто стоят

состояния, сопровождающиеся системным или локальным иммунодефицитом, беременность, ранний детский возраст, сахарный диабет, СПИД, онкологические заболевания, аутоиммунные процессы и др. Длительная антибактериальная терапия, прием цитостатиков, глюкокортикостероидов также способствуют развитию иммунодефицита. Неоспорим тот факт, что кроме антимикозной терапии в этих случаях необходима системная или топическая иммунокоррекция. Грибковое тело (мицетома) чаще имеет одонтогенную природу и нередко вызывается присутствием пломбирочного материала в верхнечелюстной пазухе.

В Риноцентре горбольницы № 16 г. Казани было обследовано в 2005 году 36 пациентов с хроническим синуситом грибковой этиологии – 25 женщин и 11 мужчин в возрасте 25-60 лет. Обследование включало сбор анамнеза, клиническое исследование ЛОР-органов, эндоскопию полости носа и синусов, рентген-компьютерное сканирование околоносовых пазух, бактериологическое и культуральное микологическое исследование секрета из полости носа и околоносовых синусов, цитологическое исследование мазков-отпечатков из полости носа у пациентов с аллергическим грибковым синуситом.

В результате обследования было выявлено 19 пациентов с мицетомой верхнечелюстной пазухи. Диагноз был установлен клинически и рентгенологически и затем подтвержден в ходе хирургического вмешательства. Микологическое исследование выявляло грибы рода *Aspergillus* (*Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*). Кроме хирургического лечения эти пациенты получали системную противогрибковую терапию препаратом Ламизил в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 10 дней и иммуномодулятор из группы топических бактериальных лизатов ИРС-19 для коррекции местного иммунитета. У всех пациентов наблюдали хороший результат и отсутствие рецидива в ближайшем и отдаленном периоде.

Неинвазивная форма хронического грибкового ринита была выявлена у 3 пациентов, у 6 наблюдался грибковый синусит, ассоциированный с бактериальной инфекцией. Клинически в характере заболевания отмечались некоторые особенности: упорное, мало поддающееся антибактериальной терапии течение, вязкий секрет в полости носа при риноскопии. Рентгенологическая картина выявляла в той или иной степени отек слизистой оболочки одной или нескольких околоносовых пазух, наличие в них

патологического содержимого. У всех пациентов при микологическом исследовании выявлен дрожжеподобный гриб рода *Candida* (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*). Бактериальное исследование выявляло ассоциации микробов: *S.aureus*, *S.pneumoniae*, анаэробы. Эти пациенты получали консервативную терапию, включающую лаваж полости носа и (или) синусов изотоническим раствором хлорида натрия, пероральный прием Ламизила. В качестве иммунокорректора назначался местно ИРС-19, при более тяжелом течении проводилась системная иммунокорригирующая терапия препаратом Ликопид в дозе 1 мг в течение 10 дней.

Диагноз аллергического грибкового синусита нами был выставлен 8 пациентам с риносинусальным полипозом. Клиническая и рентгенологическая картина не отличалась от других случаев полипозного риносинусита. В мазках, отпечатках слизи из полости носа было обнаружено повышенное содержание эозинофилов (8-16%), кристаллы Шарко-Лейдена. Риноскопически в процессе хирургического вмешательства между полипами и в полипозной массе выявлялся тягучий мукозный секрет. Микозной инвазии не было отмечено. Микологическое исследование выявляло присутствие грибов рода *Fusarium*, *Aspergillus* и *Candida* в незначительном количестве. Таким больным производилось хирургическое вмешательство, включающее удаление полипов при помощи микродебридера, назализация клеток решетчатого лабиринта, освобождение соустьев околоносовых пазух с целью адекватной аэрации. Противомикотическая терапия пациентам не проводилась. Был назначен лаваж полости носа изотоническим раствором хлорида натрия, топические кортикостероиды (Назонекс) в сочетании с топическим иммуномодулятором (ИРС-19). В настоящее время проводится наблюдение этой группы пациентов для оценки отдаленных результатов лечения.

Таким образом, грибковые поражения околоносовых синусов являются достаточно частыми у пациентов с хроническим синуситом. Наблюдаются различные формы грибковых синуситов, требующие индивидуального подхода к лечению. Для повышения эффекта проводимого лечения больным с хроническими грибковыми синуситами и смешанными формами в сочетании с бактериальной инфекцией необходимо помимо антимикозных и антибактериальных препаратов назначать топические или системные иммуномодуляторы. Дальнейшие исследования в этой

области помогут приблизиться к решению проблемы хронических грибковых синуситов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Заболотный Д. И.* Диагностика и лечение грибковых синуситов / Д. И. Заболотный, И. С. Зарицкая, О. Г. Вольская // Успехи медицинской микологии. Материалы первого всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М., 2003. – Т. 2. – С. 286-288.
2. *Красножен В. Н.* Роль плесневых и дрожжевых грибов в формировании хронических риносинуситов / В. Н. Красножен, З. Х. Калимуллина, Н. И. Глушко // Успехи медицинской микологии. Материалы первого всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М., 2003. – Т. 2. – С. 246-247.
3. *Кунельская В. Я.* Микозы в оториноларингологии. – М.: Медицина, 1989. – 320 с.
4. *Лопатин А. С.* Грибковые заболевания околоносовых пазух / А. С. Лопатин // Рос. Ринология. – 1999. – № 1. – С. 46-48.
5. *Elloy P. et al.* Mucotic sinusitis. Acta otorhinolaryngol. Beld. – 1997. – V. 51 (4). – P. 339-352/

Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных риносинуситом

¹ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону;

²ФГУП «Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России,
Санкт-Петербург

Воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух занимают первое место среди патологии верхних дыхательных путей [5]. Хронизации процесса способствует появление латентно протекающих и стертых форм риносинуситов [7]. Латентные формы риносинусита проявляются отсутствием такого важного клинического симптома, как лицевая боль, что не всегда свидетельствует о легком течении заболевания [6, 8]. Одним из основных факторов патогенеза латентного течения риносинусита является иммунная недостаточность [1]. В свою очередь, болевое раздражение является частью единой эволюционно сложившейся защитной системы, в которой болевые стимулы могут модулировать иммунный ответ, а активация иммунокомпетентных клеток через систему медиаторов влияет на возбудимость болевых путей [18]. Активация рецепторов боли, передача и модуляция болевого сигнала обеспечивается медиаторами воспаления. Универсальным медиатором болевого раздражения и воспалительного процесса является субстанция P (SP) [17]. Помимо нервных клеток, источником субстанции P могут являться макрофаги, эозинофилы, лимфоциты, дендритные клетки и моноциты [12, 16]. Активность воспалительной реакции коррелирует с уровнем субстанции P в сыворотке крови [15]. Снижение уровня субстанции P при воспалительном процессе свидетельствует об иммунодефиците и проявляется отсутствием болевого симптома [18].

Целью исследования стало определение эффективности назначения иммуномодулирующей терапии у больных с латентным течением риносинусита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было пролечено 148 больных риносинуситом с отсутствием болевого симптома, находившихся на лечении в базовых отделениях кафедры болезней уха, горла, носа Ростовского государственного медицинского университета. Возраст обследуемых составил от 16 до 78 лет. Среди них мужчин было 62 (41,9%), женщин – 86 (58,1%).

Оценка болевого симптома выполнялась с помощью «Многомерного вербально-цветового болевого теста» (МвЦБТ) [2]. Всем больным было выполнено полное клиничко-лабораторное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, эндоскопию ЛОР-органов, рентгеновское исследование, гемограмму, иммунограмму. Параметры общего анализа крови определяли с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 70 (ABX). Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществлялось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16 («Сорбент», Москва) согласно методике производителя. Состояние гуморального иммунитета оценивали по уровню сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgM, IgG, IgA), который определяли методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al. с использованием моноспецифических сывороток и стандартов ФГУП «НПО МИКРОГЕН». Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови определяли методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000). Определение секреторного IgA в слизистой носа производилось тест-системой «IgA-секреторный – ИФА-БЕСТ ЗАО «Вектор-Бест-Юг». Фагоцитарный индекс и фагоцитарное число определяли во взвеси лейкоцитов со стандартными частицами латекса диаметром 1,35 мкм («Иммуноскрин», Москва). Уровень цитокинов (пг/мл) IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IFN γ определяли методом иммуноферментного анализа наборами реактивов ЗАО «Вектор-Бест-Юг» и ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Всем больным проведено исследование уровня субстанции P (SP) в сыворотке крови. Уровень субстанции P (пг/мл) в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа наборами Peninsula Laboratories, LLC фирмы Bachem Group (USA), Cat. No. S-1153.

По характеру патологического процесса больные были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с катаральным риносинуситом (n = 63), 2-я – с гнойным риносинуситом (n = 85). Контрольную группу составили

здоровые молодые люди в возрасте 20-32 лет, не страдающие хроническими заболеваниями.

Для коррекции вторичного иммунодефицита в стандартную схему лечения риносинусита у части больных 1-й группы (подгруппа 1а, n = 35) с первого дня включали иммуномодулирующий препарат Реаферон-ЕС-липид – интерферон-альфа рекомбинантный, заключенный в липосомы и лиофильно высушенный (производитель ЗАО «Вектор-Медика», Россия). Препарат вводили внутрь по 500 тыс. МЕ2 раза/сут. в течение 10 дней. В лечение остальных пациентов 1-й группы (подгруппа 1б, n = 28) иммуномодулятор включен не был. Для восстановления дренажа и аэрации околоносовых пазух проводили местную противовоспалительную терапию, используя топический кортикостероид – Мометазона фуруат в виде 2-х ингаляций (по 50 мкг) в каждую половину носа два раза в день (общая суточная доза 400 мкг) в течение 7 дней. Использование топических глюкокортикостероидов в качестве местной противовоспалительной терапии рекомендовано всеми современными стандартами лечения синуситов (Приказом МЗ РФ № 1201н от 20.12.2012 «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при остром синусите», ЕРОС-2012, IDSA-2012, др.) [1]. Не создавая терапевтической концентрации в крови, топические стероиды не вызывают системного иммуносупрессорного эффекта, а имеют положительное влияние на мукозальный иммунитет, уменьшая анаэробный гликолиз при клеточном метаболизме, предупреждая деградацию иммуноглобулинов.

Для снятия отека в полости носа назначали деконгестант – Ксилометазолин в виде капель для носа 3 раза в день в течение 5 дней. Для эвакуации экссудата из полости носа использовали ирригационную терапию, которую проводили изотоническими солевыми растворами. Таким образом, схема лечения больных 1а подгруппы включала: Реаферон-ЕС-липид – внутрь, местно (в полость носа) – Мометазона фуруат, Ксилометазолин, назальные души; схема лечения больных 1б подгруппы включала: местно (в полость носа) – Мометазона фуруат, Ксилометазолин, назальные души. Для коррекции вторичного иммунодефицита в стандартную схему лечения гнойного риносинусита у части больных 2-й группы (подгруппа 2а, n = 44) с первого дня в стандартную схему включили иммуномодулирующий препарат Ликопид (производитель ЗАО «Пептек», Россия). Ликопид – полусинтетиче-

ский иммуномодулятор, содержит в своем составе полный синтетический аналог природного пептидогликана (глюкозаминилмурамилдипептида), являющегося минимальным биологически активным повторяющимся фрагментом структуры клеточной стенки бактерий. Ликопид назначали сублингвально по 2 мг 3 раза/сут. в течение 10 дней. В лечение остальных пациентов 2-й группы (подгруппа 2б, n = 41) иммуномодулятор включен не был. В качестве этиотропной терапии все больные 2-й группы получали системную антибактериальную терапию – Амоксициллин/Клавуланат перорально в дозе 2 г/сут. в течение 5 дней. Таким образом, схема лечения больных 2а подгруппы включала: Амоксициллин/Клавуланат – внутрь, Ликопид – сублингвально, местно (в полость носа) – Мометазона фураат, Ксилометазолин, назальные души; схема лечения больных 2б подгруппы включала: Амоксициллин/Клавуланат – внутрь, местно (в полость носа) – Мометазона фураат, Ксилометазолин, назальные души. Эффективность лечения ежедневно оценивали по клиническим признакам: улучшению самочувствия больных, восстановлению носового дыхания, уменьшению экссудата в полости носа; проводили болевое тестирование. Лабораторные показатели определяли при поступлении больных и на 7-й день лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех больных с латентным течением и отсутствием болевого симптома при риносинусите до начала лечения определяли уровень субстанции Р. Дифференциальное разделительное значение показателя уровня субстанции Р, при котором отсутствие болевого симптома свидетельствует о медиаторных нарушениях, было определено с использованием ROC-анализа и составило 98,3 пг/мл или приближенное значение 100 пг/мл. При достижении этой величины чувствительность метода соответствовала 83,95%, а специфичность – 100%. Площадь под ROC-кривой (AUC) имела высокое значение $0,914 \pm 0,024$ (z statistic 17,2 при $p < 0,0001$) при выраженной доверительной вероятности.

Тяжесть течения воспалительного процесса в 1 группе больных с катаральным риносинуситом и уровнем субстанции Р менее 100 пг/мл была обусловлена клеточным иммунодефицитом. У больных были выявлены нарушения процессов дифференцировки лимфоцитов: уменьшение количества CD3-, CD4-, CD16-клеток и увеличение CD8 (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей иммунного статуса у больных с катаральным риносинуситом до и после лечения (1 группа), m±m

Показатель	До лечения	7-й день лечения		Достоверность различий между 1а и 1б подгруппами
	1 группа (n = 63)	1а подгруппа (n = 35)	1б подгруппа (n = 28)	
Лейк., 10 ⁹ /л	9,455±0,155	6,545±0,245	7,825±0,134	p < 0,001
Эозин.,%	1,132±0,174	2,212±0,124	1,081±0,13	p < 0,05
П/яд. нейтр.,%	4,022±0,190	4,328±0,127	4,455±0,185	p > 0,1
С/яд. нейтр.,%	57,225±0,845	58,112±1,012	58,156±0,563	p > 0,1
Лимф.,%	33,535±0,612	35,125±0,515	32,379±0,542	p > 0,1
Моноц.,%	4,063±0,311	5,103±0,324	4,935±0,321	p < 0,1
СОЭ	9,228±0,045	7,224±0,055	7,168±0,068	p > 0,1
CD3,%	36,933±2,312	55,815±3,115	41,022±1,933	p < 0,0001
CD3, 10 ⁹ /л	0,455±0,015	0,635±0,014	0,478±0,045	p < 0,0001
CD4,%	21,932±1,654	40,262±1,864	29,646±1,124	p < 0,0001
CD4, 10 ⁹ /л	0,404±0,011	0,530±0,013	0,453±0,015	p < 0,05
CD8,%	26,736±0,555	17,465±0,602	24,848±0,415	p < 0,0001
CD8, 10 ⁹ /л	0,428±0,007	0,272±0,009	0,345±0,009	p < 0,001
CD16 (NK), %	6,061±1,117	13,775±2,018	9,663±2,014	p < 0,05
CD20, %	14,926±0,711	15,474±0,622	16,787±0,626	p > 0,1
ФЧ, ед.	5,883±0,247	4,932±0,247	6,362±0,315	p < 0,05
ФП, %	56,667±1,025	62,255±1,064	65,045±0,988	p < 0,05
IgA, г/л	1,857±0,112	1,242±0,157	1,445±0,105	p < 0,01
IgG, г/л	10,853±0,342	12,507±0,412	12,772±0,317	p > 0,1
IgM, г/л	1,693±0,095	1,162±0,105	2,388±0,067	p < 0,0001
S IgA, мг/мл	0,152±0,017	0,163±0,015	0,143±0,011	p > 0,1
ЦИК, ед.	47,732±4,897	51,061±6,468	52,858±1,155	p > 0,1

Таблица 2. Динамика цитокинового профиля у больных с катаральным рино-синуситом до и после лечения (1 группа), $m \pm m$

Цитокины	Контрольная группа, пг/мл	До лечения	7-й день лечения		Достоверность различий между 1а и 1б подгруппами
		1 группа (n = 63) пг/мл	1а подгруппа (n = 35)	1б подгруппа, (n = 28)	
IL-1 β	3,644 \pm 0,61	1,224 \pm 0,35	11,346 \pm 1,23	2,105 \pm 0,81	p < 0,0001
IL-4	1,749 \pm 0,23	12,950 \pm 0,91	6,445 \pm 0,26	11,142 \pm 0,42	p < 0,0001
IL-6	10,347 \pm 1,23	12,385 \pm 1,18	14,487 \pm 0,95	10,757 \pm 1,30	p < 0,001
IL-8	11,688 \pm 1,37	10,522 \pm 1,09	13,503 \pm 0,70	10,485 \pm 1,51	p < 0,05
IL-10	3,806 \pm 0,29	63,852 \pm 2,32	25,048 \pm 1,16	48,667 \pm 0,18	p < 0,0001
TNF α	0,176 \pm 0,04	0,320 \pm 0,05	1,901 \pm 0,16	0,181 \pm 0,02	p < 0,001
IFN γ	6,338 \pm 0,80	1,630 \pm 0,51	14,882 \pm 1,40	8,590 \pm 0,20	p < 0,0001

Нарушение дифференцировки Т-лимфоцитов было подтверждено дисбалансом цитокинов (**табл. 2**). Низкие концентрации IFN γ и высокие концентрации IL-4 у этих больных свидетельствуют о смещении направленности дифференцировки Th1/Th2 в сторону Th2-пути. Это подтверждается и высокой концентрацией IL-10.

Клинические признаки воспалительного процесса (отек и инфильтрация слизистой оболочки полости носа, восстановление носового дыхания, отсутствие экссудата в полости носа) в 1а подгруппе больных были купированы к 5-6 дню лечения. Клинические признаки риносинусита в 1б подгруппе сохранялись в среднем на 3-4 дня дольше. Тестирование с помощью МвцБТ подтвердило отсутствие болевого симптома у всех пациентов 1-й группы в течение всего курса лечения.

Лабораторные показатели повторно определяли на 7-й день лечения. Исследование показателей иммунного статуса выявило достоверные отличия в результатах 1а и 1б подгрупп (**табл. 1**). В 1а подгруппе отмечена положительная динамика в отношении количества CD3, CD4, CD16-клеток и уменьшение CD8. В 1б подгруппе эти показатели изменились незначительно. Цитокиновый профиль пациентов 1а и 1б подгрупп

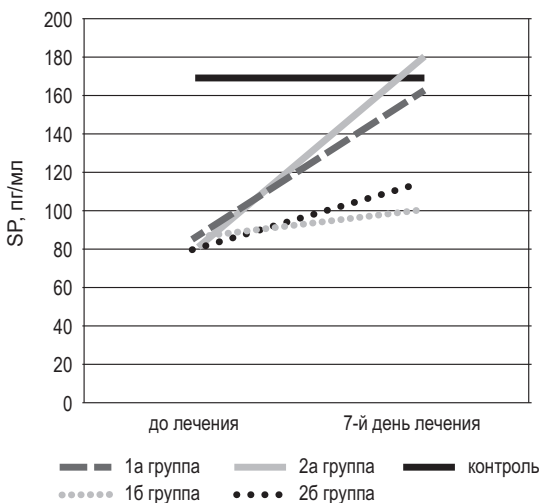


Рис. 1. Динамика изменений уровня субстанции Р (пг/мл) в сыворотке крови больных до и после лечения

также имел статистически достоверные отличия. В подгруппе 1а резко возросли концентрации IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF, IFN γ ; концентрация IL-4 и IL-10 снизилась (табл. 2). Изменение цитокинового профиля больных 1б подгруппы имело слабую положительную динамику по уровню IL-10 и IFN γ и отсутствие динамики по остальным цитокинам.

Уровень субстанции Р на 7-й день лечения на фоне иммуномодулирующей терапии в 1а подгруппе стал увеличиваться и достиг показателей здоровых лиц. В подгруппе 1б динамика этого показателя практически отсутствует (рис. 1).

У больных 2 группы с гнойным риносинуситом до лечения показатели иммунитета выявили иммунодефицит по всем направлениям: страдает клеточное звено, гуморальное и фагоцитоз (табл. 3).

Цитокиновый баланс у пациентов 2 группы до лечения смещен в сторону противовоспалительных цитокинов, причем концентрации всех цитокинов резко снижены (табл. 4). У больных нарушены механизмы дифференцировки Т-лимфоцитов: снижена концентрация IL-4, IFN γ . В результате имеется тяжелое течение гнойного воспалительного процесса на фоне функциональной несостоятельности иммунной системы.

Таблица 3. Динамика показателей иммунного статуса у больных с гнойным риносинуситом до и после лечения (2 группа), $m \pm m$

Показатель	До лечения	7-й день лечения		Достоверность различий между 2а и 2б подгруппами
	2 группа (n = 85)	2а подгруппа (n = 44)	2б подгруппа (n = 41)	
Лейк., $10^9/\text{л}$	11,045 \pm 0,201	8,512 \pm 0,324	9,702 \pm 0,125	$p < 0,001$
Эозин., %	1,163 \pm 0,121	1,210 \pm 0,135	0,965 \pm 0,155	$p > 0,1$
П/яд. нейтр., %	7,745 \pm 0,214	5,926 \pm 0,267	6,311 \pm 0,315	$p < 0,01$
С/яд. нейтр., %	56,956 \pm 0,584	64,423 \pm 0,615	57,635 \pm 0,518	$p < 0,001$
Лимф., %	25,763 \pm 0,404	32,417 \pm 0,521	26,885 \pm 0,367	$p < 0,001$
Моноц., %	4,145 \pm 0,288	5,672 \pm 0,241	5,165 \pm 0,233	$p < 0,1$
СОЭ	9,846 \pm 0,108	7,812 \pm 0,123	8,775 \pm 0,085	$p < 0,001$
CD3, %	50,489 \pm 0,698	62,452 \pm 0,815	56,356 \pm 0,743	$p < 0,0001$
CD3, $10^9/\text{л}$	0,469 \pm 0,011	0,875 \pm 0,012	0,485 \pm 0,006	$p < 0,0001$
CD4, %	23,795 \pm 0,426	39,640 \pm 0,398	30,382 \pm 0,512	$p < 0,0001$
CD4, $10^9/\text{л}$	0,452 \pm 0,008	0,544 \pm 0,012	0,565 \pm 0,012	$p > 0,1$
CD8, %	30,780 \pm 0,315	24,852 \pm 0,412	29,834 \pm 0,308	$p < 0,0001$
CD8, $10^9/\text{л}$	0,461 \pm 0,010	0,402 \pm 0,012	0,441 \pm 0,013	$p > 0,1$
CD16 (NK), %	8,855 \pm 0,288	12,923 \pm 0,315	9,947 \pm 0,325	$p < 0,0001$
CD20, %	8,226 \pm 0,819	19,547 \pm 1,138	11,671 \pm 1,056	$p < 0,0001$
ФЧ, ед.	3,203 \pm 0,344	5,624 \pm 0,566	4,127 \pm 0,287	$p < 0,01$
ФП, %	46,942 \pm 1,341	60,611 \pm 2,147	47,989 \pm 1,865	$p < 0,0001$
IgA, г/л	0,925 \pm 0,055	1,734 \pm 0,039	1,492 \pm 0,040	$p < 0,01$
IgG, г/л	8,838 \pm 0,321	9,815 \pm 0,420	8,827 \pm 0,422	$p < 0,05$
IgM, г/л	1,535 \pm 0,064	2,103 \pm 0,095	2,283 \pm 0,058	$p > 0,1$
S IgA, мг/мл	0,107 \pm 0,005	0,187 \pm 0,006	0,104 \pm 0,008	$p < 0,01$
ЦИК, ед.	33,723 \pm 2,987	66,574 \pm 5,226	35,878 \pm 0,988	$p < 0,0001$

Таблица 4. Динамика цитокинового профиля у больных с гнойным риносинуситом до и после лечения (2 группа), $m \pm m$

Цитокины	Контрольная группа, пг/мл (n = 32)	До лечения 2 группа (n = 85)	7 день лечения		Достоверность различий между 1а и 1б подгруппами
			2а подгруппа (n = 44)	2б подгруппа (n = 41)	
IL-1 β	3,644 \pm 0,61	2,013 \pm 0,52	8,572 \pm 1,74	5,392 \pm 0,810	p < 0,0001
IL-4	1,749 \pm 0,23	1,125 \pm 0,26	4,763 \pm 0,43	2,862 \pm 0,348	p < 0,0001
IL-6	10,347 \pm 1,23	5,984 \pm 0,91	17,174 \pm 2,01	6,974 \pm 1,254	p < 0,0001
IL-8	11,688 \pm 1,37	10,065 \pm 1,43	11,376 \pm 1,30	11,113 \pm 1,513	p > 0,1
IL-10	3,806 \pm 0,29	6,919 \pm 0,57	3,264 \pm 0,32	5,845 \pm 2,577	p < 0,001
TNF α	0,176 \pm 0,04	0,308 \pm 0,04	0,912 \pm 0,05	0,189 \pm 0,062	p < 0,001
IFN γ	6,338 \pm 0,80	4,367 \pm 0,71	18,451 \pm 1,11	7,088 \pm 1,015	p < 0,0001

Клинические признаки воспалительного процесса в 2а подгруппе больных были купированы на 8-10-й день лечения. В 2б подгруппе клинические признаки риносинусита сохранялись в среднем на 3-4 дня дольше. Тестирование с помощью МвцБТ подтвердило отсутствие болевого симптома у всех пациентов 2-й группы в течение всего курса лечения.

Лабораторные показатели повторно определяли на 7-й день лечения. Исследование показателей иммунного статуса выявило достоверные отличия в результатах 2а и 2б подгрупп (**табл. 3**). Во 2а подгруппе отмечено увеличение абсолютного и относительного числа лимфоцитов, увеличение функциональной активности фагоцитов, усилена дифференцировка CD4-, CD20- и CD16-клеток, повышен синтез специфических антител. В 2б подгруппе эти показатели достоверно меньше. Цитокиновый баланс в 2а подгруппе во время лечения изменился в сторону провоспалительных цитокинов: увеличилась концентрация IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α ; при этом концентрация противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 не имела тенденции к снижению (**табл. 4**). Изменение цитокинового профиля больных 2б подгруппы имело слабую положительную динамику по уровню IL-4 и IFN γ и отсутствие динамики по остальным цитокинам.

Уровень субстанции Р на 7-й день лечения на фоне иммуномодулирующей терапии в 2а подгруппе увеличился до контрольных значений. В подгруппе 2б динамики этого показателя нет (**рис. 1**).

ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения у больных 1 группы были выявлены нарушения процессов дифференцировки лимфоцитов: уменьшение количества CD3-, CD4-, CD16-клеток и увеличение CD8. Низкие концентрации IFN γ (1,63 пг/мл) и высокие концентрации IL-4 (12,95 пг/мл) у этих больных свидетельствовали о смещении направленности дифференцировки Th1/Th2 в сторону Th2 [10]. Это подтверждается и высокой концентрацией IL-10 (63,852 \pm 2,327 пг/мл). Таким образом, у пациентов с низким уровнем субстанции Р (менее 100 пг/мл) и катаральным воспалением слизистой оболочки околоносовых пазух имеется клеточный иммунодефицит, подтвержденный дисбалансом цитокинов. При проведении иммуномодулирующего лечения у части больных этой группы (подгруппа 1а) резко возросла концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 β – в 9,29 раз, IL-6 – на 14,5%, IL-8 – на 22%, TNF α – в 5,9 раз; концентрация противовоспалительных цитокинов снизилась: IL-4 – в 2 раза, IL-10 – в 2,5 раза. У больных 1б подгруппы, которые получали лечение по стандартной схеме без иммуномодулятора, такой положительной динамики отмечено не было, а сроки клинического выздоровления были увеличены на 2-3 дня. Применение препарата Реоферон-ЕС-липид привело к нормализации направленности дифференцировки Th1/Th2 в сторону Th1, что проявилось в показателях иммунограммы этих пациентов на 7-й день лечения (**табл. 1**). У больных отмечалось увеличение процента CD8- и CD16-клеток и абсолютного числа CD3, CD4. В результате проведенного лечения симптомы воспалительного процесса купировались на 4-5-й день заболевания, больные были выписаны по срокам, сравнимым с группой больных, не страдающих иммунодефицитом, на 8-й день лечения.

В 2а группе больных с гнойным риносинуситом и выраженным иммунодефицитом применение иммуномодулятора Ликопид позволило получить схожие результаты. При исследовании иммунного статуса до лечения мы увидели иммунодефицит по смешенному типу: снижение количества Т- и В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия, снижение

показателей фагоцитоза. Показатели иммунитета выявили иммунодефицит по всем направлениям: страдает клеточное звено, гуморальное и фагоцитоз (табл. 3). У этих больных цитокиновый баланс был смещен в сторону противовоспалительных цитокинов, причем концентрация всех цитокинов была ниже, чем в контрольной группе здоровых людей. Низкие концентрации IL-1 β нарушают процессы презентации антигена и не запускают иммунный ответ. Именно недостаточность продукции IL-1 β является причиной нарушения развития адекватного иммунного ответа [10]. У наших больных дисбаланс цитокинов соответствует данным литературы о балансе цитокинов при затяжном течении гнойных риносинуситов: имеется недостаточность продукции IL-1 β , невысокая продукция хемотаксического фактора – IL-8, снижение функциональной активности фагоцитов и угнетение процессов T-клеточного иммунного ответа [3, 14]. Низкие концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и IFN γ не индуцируют синтез субстанции P, а высокие концентрации IL-10 блокируют рецепторы субстанции P – болевого симптома нет. Эти нарушения взаимно усугубляют течение воспалительного процесса.

Иммуномодулирующий препарат позволил увеличить функциональную активность фагоцитов, усилить пролиферацию T- и B- лимфоцитов, повысить синтез специфических антител. Цитокиновый баланс во время лечения изменился в сторону провоспалительных цитокинов: увеличилась концентрация IL-1 β – в 4,26 раз, IL-6 – на 2,87 раз, IL-8 – на 11%, TNF α – в 3 раза; при этом концентрация противовоспалительных цитокинов не имела тенденции к снижению IL-4 – увеличился в 4,25 раза, IL-10 – снизился незначительно на 25%. Применение иммуномодулирующего препарата Липоцид у этой группы больных позволило нормализовать Th2-опосредованный иммунный ответ, за счет стимуляции выработки IL-4 [9]. Улучшить клеточное звено, гуморальное и фагоцитоз, что проявилось в показателях иммунограммы этих пациентов на 7-й день лечения (табл. 3). У больных отмечалось увеличение процента CD8- и CD4-клеток и абсолютного числа B-лимфоцитов, фагоцитарного числа и показателя фагоцитоза, а также иммуноглобулинов G. Обычно сроки лечения больных риносинуситом с иммунными нарушениями составляют 12-14 дней [11].

Симптомы заболевания на фоне лечения купировались на 6-8-й день заболевания, больные были выписаны по срокам, сравнимым с группой

больных с гнойным риносинуситом, не страдающих иммунодефицитом, на 10-й день лечения. У больных 2б подгруппы, которые получали лечение по стандартной схеме без иммуномодулятора, сроки клинического выздоровления были увеличены до 14 дней.

Назначение иммуномодулирующей терапии привело к повышению уровня субстанции Р в сыворотке крови пациентов 1а и 2а подгрупп до показателя контрольной группы. Уровень субстанции Р у пациентов 1б и 2б подгрупп, получавших лечение по стандартной схеме без иммуномодуляторов практически не изменился, а цитокиновый профиль этих больных выявил после лечения низкие концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и IFN γ , которые не индуцируют синтез субстанции Р, и высокие концентрации IL-10, которые блокируют рецепторы субстанции Р, боли нет. Это позволяет предположить, что отсутствие болевого симптома и низкие значения субстанции Р были следствием иммунной недостаточности и могут являться маркером иммунодефицита.

ВЫВОДЫ

1. У больных с латентным течением риносинусита и отсутствием болевого симптома низкий уровень субстанции Р ($SP \leq 100$ пг/мл) в сыворотке крови свидетельствует об иммунной недостаточности и может служить показанием к иммуномодулирующей терапии.

2. Индивидуальный подбор патогенетически обоснованной схемы иммуномодулирующей терапии в лечении больных с латентным течением риносинусита при отсутствии болевого симптома позволяет эффективно купировать тяжелый воспалительный процесс, нормализовать иммунный ответ, предупреждать затяжное течение заболевания и развитие осложнений, сократить сроки лечения до 8-10 дней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Свистушкин В.М., под ред. Рязанцева С.В.* Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. СПб.: Полиформ Групп, 2014. 40 с. [*Abdulkerimov Kh.T., Garashchenko T.I., Koshel' V.I., Svistushkin V.M., Ryazantsev S.V., red.* Principles etiopathogenic therapy of acute sinusitis: guidelines]. St. Petersburg: Poliform Grupp, 2014. 40 p.

2. Адашинская Г.А., Мейзеров Е.Е. Многомерный вербально-цветовой тест // Боль, 2005. № 1 (6). С. 26-33. [Adashinskaya G. A., Meyzerov E. E. Multivariate verbal-color test. Bol' = Pain, 2005, no. 1 (6), pp. 26-33. (In Russ.)]
3. Азнабаева Л.Ф., Шарипова Э.Р., Арефьева Н.А., Симбирцев А.С., Викторова Т.В., Зайнуллина А.Г. Патогенетические особенности течения гнойного воспаления верхних дыхательных путей (риносинусита) в зависимости от генетического контроля продукции интерлейкина 1 β // Цитокины и воспаление, 2011. № 2. С. 50-55. [Aznabaeva L. F., Sharipova E. R., Aref'eva N. A., Simbirtsev A. S., Viktorova T. V., Zaynullina A. G. Pathogenetic features of the upper respiratory tract purulent inflammation (rhinosinusitis), depending on the genetic control of interleukin 1 β production. Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation 2011, Vol. 10, no. 2, pp. 50-55. (In Russ.)]
4. Андропова Т.М., Пинегин Б.В., Козлов И.Г. Ликопид (ГМПД) – современные представления. 5-е изд., доп. и перераб. Россия, 2009. 20 с. [Andronova T. M., Pinegin B. V., Kozlov I. G. Likopid (GMPD) – modern representations. 5th ed., ext. and rev.]. Russia, 2009. 20 p.
5. Бойко Н.В., Колесников В.Н., Левченко Е.В. Статистика причин затруднения носового дыхания // Российская ринология, 2007. № 2. С. 24-25. [Boyko N. V., Kolesnikov V. N., Levchenko E. V. Statistics reasons nasal breathing difficulties. Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology, 2007, no. 2, pp. 24-25. (In Russ.)]
6. Бойко Н.В., Стагниева И.В. Дифференциальная диагностика лицевых болей // Российская ринология, 2012. № 4. С. 39-41. [Boyko N. V., Stagnieva I. V. Differential diagnosis of facial pain. Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology, 2012, Vol. 20, no. 4, pp. 39-41. (In Russ.)]
7. Волков А.Г., Стагниева И.В. Острый и хронический фронтит: современный взгляд проблему // Вестник оториноларингологии, 2012. № 6. С. 98-102. [Volkov A. G., Stagnieva I. V. Acute and chronic sinusitis: the current view of the problem. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology, 2012, no. 6, pp. 98-102. (In Russ.)]
8. Волков А.Г., Стагниева И.В., Ерошенко А.Ю. Значимость локального болевого симптома при фронтите // Вестник оториноларингологии, 2010. № 4. С. 38-40. [Volkov A. G., Stagnieva I. V., Eroshenko A. Yu. Significance of local pain syndrome in patients with frontitis. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology, 2010, no. 4, pp. 38-40. (In Russ.)]
9. Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мещерякова Е.А., Алексеева Л.Г., Андропова Т.М. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при atopической бронхиальной астме // Иммунология, 2009. Т. 30, № 5. С. 305-309. [Guryanova S. V., Kozlov I. G., Meshcheryakova E. A., Alekseeva L. G., Andronova T. M. Investigation into the influence of glucosaminylmuramyl dipeptide on the normalization of Th1/Th2 balance in patients with atopic bronchial asthma. Immunologia = Immunology, 2009, Vol. 30, no. 5, pp. 305-309. (In Russ.)]

10. *Кетлинский С. А., Симбирцев А. С.* Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinskiy S. A., Simbirtsev A. S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.
11. *Стагниева И. В., Гукасян Е. В.* Оценка болевого симптома при заболеваниях носа и околоносовых пазух // Медицинский вестник Юга России, 2012. № 2. С. 70-73. [Stagnieva I. V., Gukasyan E. L. Facial pain in diseases of nose and paranasal sinuses. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia, 2012, no. 2, pp. 70-73. (In Russ.)]
12. *Стагниева И. В., Бойко Н. В.* Головная и лицевая боль при риносинусите // Медицинский вестник Юга России, 2014, № 3. С. 55-59. [Stagnieva I. V., Boyko N. V. Headache and facial pain in rhinosinusitis. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia, 2014, no. 3, pp. 55-59. (In Russ.)]
13. *Усова С. В., Бажутин Н. Б., Войтенко А. В., Таргонский С. Н.* Получение липосомального препарата рекомбинантного альфа-2b интерферона «РЕАФЕРОН-ЕС-ЛИПИИТ» и опыт применения его для экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Поликлиника, 2009. № 1. С. 110-112. [Usova S. V., Bazhutin N. B., Voytenko A. V., Targonskiy S. N. Obtaining liposomal formulation of recombinant interferon alfa-2b «REAFERON-ESLIPINT» and experience of its application for emergency prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. Poliklinika = Polyclinic, 2009, no. 1, pp. 110-112. (In Russ.)]
14. *Янов Ю. К.* Современные возможности оптимизации медикаментозной терапии острых синуситов // Российская оториноларингология, 2004. № 4. С. 10-15. [Yanov Yu. K. Modern possibilities of optimizing drug therapy of acute sinusitis. Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology, 2004, no. 4, pp. 10-15. (In Russ.)]
15. *Koon H. W., Pothoulakis C.* Immunomodulatory properties of substance P: the gastrointestinal system as a model. Ann. N. Y. Acad. Sci., 2006, Vol. 1088, pp. 23-40.
16. *Marriott I., Bost K. L.* Substance P receptor mediated macrophage responses. Adv. Exp. Med. Biol., 2001, no. 493, pp. 247-254.
17. *Otoigui S.* The biochemical origin of pain – Proposing a new law of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 – A unifying law of pain. Medical Hypotheses, 2007, Vol. 69, Is. 6, pp. 1169-1178.
18. *Ren K., Dubner R.* Interactions between the immune and nervous systems in pain. Nat. Med., 2010, Vol. 16, no. 11, pp. 1267-1276.

*С. В. Филатова, Б. В. Пинегин, А. В. Симонова, М. Е. Артемьев,
Н. М. Голубева*

Клинико-иммунологическая эффективность Ликопида при консервативном лечении больных хроническим тонзиллитом и хроническим синуситом

ГНЦ – Институт иммунологии МЗ РФ. Кафедра ЛОР-болезней Российского государственного медицинского университета, Москва

Для оценки клинико-иммунологической эффективности иммуномодулятора Ликопид были обследованы 50 больных: 30 с хроническим тонзиллитом (ХТ) и 20 с хроническим синуситом (ХС). Все больные получали Ликопид по 4 мг в сутки в течение 10 дней, а больным ХТ одновременно проводилось промывание лакун миндалин раствором диоксидина. Зарегистрирован положительный клинический эффект Ликопида у больных ХТ (у 31% – значительное улучшение, у 59% – улучшение и у 9% – без выраженного клинического эффекта) и менее выраженный клинический эффект у больных ХС (у 10% больных – значительное улучшение, у 50% – улучшение и у 40% – без выраженного клинического эффекта). Зарегистрирован также иммуномодулирующий эффект Ликопида у больных ХТ на основании положительной динамики таких иммунологических показателей, как В-лимфоциты, Т-лимфоциты, Т-хелперы, естественные киллеры, уровень сывороточного иммуноглобулина G и титры специфических антител, функциональная активность нейтрофилов, и менее выраженный соответствующий эффект у больных ХС.

Хронический тонзиллит (ХТ) и хронический синусит (ХС) – наиболее широко распространенные заболевания ЛОР-органов. В связи с существенным ухудшением экологической ситуации во многих регионах мира, в том числе и в России, наблюдается возрастание ЛОР-заболеваемости. Так, с 1926 г. по настоящее время частота встречаемости только вос-

палительных заболеваний носа и околоносовых пазух выросла в два раза [5]. Несмотря на достаточный арсенал лекарственных препаратов, антибактериальная терапия при указанных хронических инфекциях не всегда оказывается эффективной. Как правило, больные ХТ и ХС особенно подвержены повторным заболеваниям различными вирусными и бактериальными инфекциями, что свидетельствует о наличии у них вторичных иммунодефицитов. У больных ХС обнаруживается повышенный уровень IgE [10] и увеличение заболеваемости бронхиальной астмой.

У больных ХТ наблюдается изменение ряда иммунологических показателей [8], которые хотя и улучшались после оперативного вмешательства (тонзиллэктомии), но даже в течение года не достигали уровня, характерного для здоровых индивидуумов. Поэтому в настоящее время ведется разработка эффективных средств для коррекции вторичных иммунодефицитов. В клинической практике нашей страны начал широко использоваться Ликопид – иммуномодулятор, синтезированный российскими учеными по разработанным ими оригинальным методикам [3]. Этот препарат содержит глюкозаминилму-рамилдипептид (ГМДП), который является компонентом клеточной стенки бактерии *Lactobacillus bulgaricus*. ГМДП представляет собой минимальную повторяющуюся структурную единицу пептидогликана клеточных стенок практически всех известных бактерий. Показана клиническая эффективность Ликопида при лечении хронических неспецифических заболеваний легких [1], при лечении и профилактике гнойно-септических послеоперационных осложнений [7], поражений шейки матки, вызванных вирусом папилломы человека [1], псориаза [6] и при лечении детей с повторными инфекциями верхних дыхательных путей [8]. Несмотря на большой опыт использования Ликопида в клинической практике, вопрос о его эффективности при консервативном лечении хронического синусита и хронического тонзиллита остается открытым. Исследование клинико-иммунологических особенностей действия Ликопида на примере больных ХТ и ХС явилось целью настоящей работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследованы 50 человек, из них 30 больных хроническим тонзиллитом и 20 – хроническим синуситом, из которых у 10 больных были

одновременно диагностированы ХТ и хронический гайморит, а у 6 больных – одновременно хронический гемисинусит. На основе клинического обследования больных диагностированы две формы ХТ: простая у 14 человек, токсико-аллергическая форма 1 (ТАФ-1) – у 16. Из 20 больных ХС у 3 наблюдалось клиническое обострение гнойного процесса, у остальных при диагностической пункции верхнечелюстных пазух гноя не обнаружено. Возраст больных – от 15 до 46 лет (средний возраст $31,2 \pm 2,3$ года); мужчин – 16, женщин – 34.

Все больные получали Ликопид в течение 10 дней по 4 мг в сутки, другие лекарственные препараты не применяли. Одновременно с иммунорекоррекцией больных ХТ проводилась местная санация очага хронической инфекции путем промывания лакун миндалин 0,5–1% раствором диоксидина (через день в течение 3 нед.). Все пациенты наблюдались в течение года.

Были отобраны две контрольные группы. В первую вошли практически здоровые доноры из клиники Института иммунологии, во вторую – больные ХТ (10 человек), которые не получали Ликопид, а консервативное лечение проводилось только путем промывания лакун миндалин.

До и после лечения (через 5–20 дней) всем больным проводили иммунологическое обследование. Изучали популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов, функциональную активность нейтрофилов, уровень сывороточных иммуноглобулинов А, G, М и уровень специфических IgG-антител к следующим бактериальным антигенам, которые были выделены в НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова: белковый соматический антиген *Streptococcus pneumoniae*, ультразвуковые дезинтегранты *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, пептидогликан *Staphylococcus aureus*, а также его антиген-ная детерминанта – ГМДП. Определяли также уровень антистрепто-кокковых антител – антистрептолизин-О (АСЛО).

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов определяли с помощью отечественных моноклональных антител (МКАТ) фирмы «Сорбент»: ЛТ3 (CD3), ЛТ4 (CD4), ЛТ8 (CD8), ЛНК (CD16), ЗФ3 (CD72) на лазерном проточном цитометре Facs Calibur фирмы «Becton Dickinson» (США). Функциональную активность нейтрофилов определяли методом люминолзависимой хемилюминесценции. Уровень иммуноглобулинов – методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Титры антител к ус-

ловно-патогенным микроорганизмам определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Титры антител к стрептолизину-О определяли с помощью латекс-теста фирмы «Хема» (Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 97. Достоверность уровня различия сравниваемых величин оценивали с помощью критерия Стьюдента. Взаимосвязь изучаемых параметров оценивали с использованием коэффициента корреляции r при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе воздействия Ликопида на состояние больных хроническим тонзиллитом можно отметить его положительный эффект, проявляющийся в улучшении соответствующих субъективных и объективных клинических показателей. У 31% больных оно было значительным и выразилось в улучшении общего самочувствия, исчезновении дискомфорта, сухости, першения, покалывания и боли в горле, исчезновении неприятного запаха изо рта, а также в снижении частоты простудных заболеваний, отсутствии ангин и болей в суставах и сердце, если они отмечались до лечения. Наряду с перечисленными субъективными показателями у этих больных были зарегистрированы такие объективные изменения, как уменьшение отечности, инфильтрации, гиперемии передних небных дужек, исчезновение казеозных пробок в лакунах миндалин, сужение расширенных лакун, уменьшение и безболезненность шейных и подчелюстных лимфатических узлов и нормализация температуры тела у больных, которые до лечения отмечали субфебрилитет. У 59% больных ХТ наблюдалось улучшение, которое проявлялось в аналогичных, но не столь явных изменениях перечисленных объективных и субъективных показателей. И, наконец, у 9% больных не было обнаружено заметного клинического эффекта после лечения Ликопидом. Во второй контрольной группе ни у одного больного не было обнаружено значительного улучшения.

Рассмотрим результаты иммунологического обследования больных ХТ до и после курса лечения.

У этой категории больных средний уровень иммуноглобулина G достоверно ($p = 0,035$) повышался после проведенного курса лечения Ликопидом. Средний уровень иммуноглобулинов А и М до и после лечения

Ликопидом практически оставался без изменения, он лишь незначительно отличался от аналогичного среднего уровня в первой контрольной группе здоровых доноров (210 ± 20 и 150 ± 25 мг% соответственно). Если сравнить эти данные с соответствующими результатами во второй группе контроля, т.е. с больными ХТ, не получавшими Ликопид, то здесь не наблюдалось достоверного изменения среднего уровня ни для одного из изученных классов иммуноглобулинов.

При сравнительном определении среднего уровня основных популяций лимфоцитов до и после лечения Ликопидом было обнаружено, что только для CD16-клеток (естественных киллеров) он достоверно ($p = 0,028$) повышался от 128 ± 8 до 158 ± 9 (по абсолютному числу клеток/мкл). У 73% больных наблюдалось повышение и относительного процентного содержания указанных клеток, причем с еще более высокой степенью достоверности ($p = 0,0001$). В остальных исследованных популяциях лимфоцитов достоверного изменения среднего уровня не наблюдалось. Это обычное явление, характерное для сравнительной оценки большого числа иммунологических показателей по их средним значениям. Поэтому общепринято анализировать результаты для нескольких выбранных групп больных, имеющих значительно различающиеся исходные показатели. Мы в основном сравнивали две группы больных с исходно повышенными ($M + \sigma$) или исходно пониженными ($M - \sigma$) показателями.

Проведенное нами определение количества В-лимфоцитов (CD72) показало, что после лечения Ликопидом статистически достоверным оказалось увеличение В-лимфоцитов у больных с низким исходным уровнем. Причем статистическая достоверность регистрировалась по двум параметрам: по относительному процентному содержанию (у 87% больных, $p = 0,03$) и по абсолютному числу (у 93% больных, $p = 0,04$). Во второй контрольной группе можно отметить только тенденцию к увеличению среднего уровня указанного показателя.

Аналогично при анализе содержания Т-лимфоцитов CD3 после лечения Ликопидом зарегистрировано достоверное снижение абсолютного числа CD3-клеток у 43% больных, характеризующихся их высоким исходным уровнем ($p = 0,03$), и, наоборот, соответствующее достоверное повышение ($p = 0,01$) у 57% больных, у которых исходный уровень абсолютного числа CD3-клеток был ниже, чем в контрольной группе здоровых доноров.

При оценке влияния Ликопида на абсолютное число Т-хелперов (CD4) и Т-киллеров (CD8) было обнаружено, что у 63% больных, имеющих исходно сниженный уровень Т-хелперов, наблюдалось его достоверное повышение ($p = 0,02$) от 624 ± 31 клеток/мкл до 790 ± 54 клеток/мкл. Интересно отметить, что у больных во 2-й группе контроля было также зарегистрировано достоверное увеличение ($p = 0,023$) среднего уровня CD4 клеток: с $666 \pm 77,7$ до 918 ± 53 клеток/мкл. После лечения – это единственный показатель, по которому во второй контрольной группе зарегистрировано достоверное изменение. Содержание Т-киллеров достоверно повышалось ($p = 0,01$) у 83% больных, имеющих их низкий исходный уровень ($472 \pm 27,5$ клеток/мкл), до нормального уровня здоровых доноров $605 \pm 37,5$ клеток/мкл.

В активности нейтрофилов после лечения Ликопидом не выявлено достоверных изменений. Однако если сравнивать соответствующие индивидуальные показатели для каждого больного, можно отметить тенденцию к их нормализации: исходно повышенные значения снижались, а исходно пониженные возрастали. Во второй контрольной группе тенденции к нормализации не наблюдалось.

У больных ХС также имело место заметное положительное воздействие Ликопида, но менее выраженное по сравнению с больными ХТ, как в отношении клинических признаков, так и в отношении динамики изменения иммунологических показателей.

Таким образом, можно сделать общий вывод об эффективности Ликопида при консервативном лечении больных ХТ и ХС.

О положительном опыте применения других иммуномодуляторов при консервативном лечении гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов уже сообщалось в литературе. Так, В. Н. Горбачевский [2] использовал в терапии больных ХТ нуклеинат натрия и отметил его положительное влияние на динамику процесса. Довольно широко при ХТ использовался другой иммуномодулирующий препарат – левамизол. Наиболее подробно комплексное воздействие 0,01% раствора левамизола (для промывания лакун небных миндалин) совместно с парентеральным введением 1 мл 0,005% раствора продигиозана (микробного полисахаридного комплекса) при консервативном лечении больных ХТ изучалось В. А. Попа и А. С. Козлюком [4]. Авторы показали, что после

проведенного лечения значительно повысился ряд показателей гуморального и клеточного иммунитета, в частности уровень Т- и В-лимфоцитов. Недавно на кафедре оториноларингологии РГМУ были проведены испытания синтетического иммуномодулятора полиоксидония и показано его положительное влияние в комплексной терапии больных с острыми и хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями околоносовых пазух и среднего уха.

Как уже указывалось, Ликопид ранее не применялся для консервативного лечения ХТ и ХС, но не так давно получены данные о его положительном влиянии при консервативном лечении детей с повторными инфекциями верхних дыхательных путей [9]. Поскольку повторные инфекции, как правило, протекают с поражением ЛОР-органов, мы можем сопоставить результаты, полученные этими авторами, с нашими результатами. Авторы получили достоверное увеличение содержания сывороточного IgG у 30% больных, тогда как в нашей работе аналогичное достоверное возрастание уровня IgG наблюдалось у 100% больных ХТ, а у больных ХС наблюдалась четкая тенденция к его увеличению. Такую же корреляцию наших данных с данными Д. Г. Чувирова и соавт. [9] можно увидеть и в отношении содержания таких популяций лимфоцитов, как Т-хелперы (CD4-клетки). Так, по нашим данным, у 63% больных ХТ, имеющих исходный уровень Т-хелперов в районе нижней границы нормы, наблюдалось достоверное повышение его абсолютного значения, а у 75% больных ХС с исходно низким уровнем их относительного содержания отмечалось достоверное возрастание. По данным указанных выше авторов, наблюдалось соответствующее достоверное возрастание Т-хелперов у 29% больных с их низким содержанием, причем достоверность выявлялась как для абсолютных, так и для относительных значений указанных величин.

ВЫВОДЫ

1. Показан положительный клинический эффект Ликопида при консервативном лечении больных ХТ (у 31% больных – значительное улучшение, у 59% – улучшение и у 9% – без выраженного клинического эффекта) и менее выраженный положительный клинический эффект у больных ХС (у 10% больных – значительное улучшение, у 50% – улучшение и у 40% – без выраженного клинического эффекта).

2. Установлен иммуномодулирующий эффект Ликопида при консервативном лечении больных ХТ на основании положительной динамики таких иммунологических показателей, как В-лимфоциты, Т-лимфоциты, Т-хелперы, естественные киллеры, уровень сывороточного иммуноглобулина G, титры специфических антител и функциональная активность нейтрофилов. Иммуномодулирующий эффект Ликопида менее выражен при лечении больных ХС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Андропова Т. М., Пинегин Б. В. Медицинская картотека МиР 1999; 3: 26–29.
- 2 Горбачевский В. Н. Клинико-иммунологическое изучение роли небных миндалин в защитных реакциях организма в условиях нормы и при хроническом тонзиллите: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев 1979.
- 3 Иванов В. Т., Хаитов Р. М., Андропова Т. М., Пинегин Б. В. Иммунология 1996; 2: 4–6.
- 4 Попа В. Л., Козлюк А. С. Вестник отоларингол. 1985; 4: 56–61.
- 5 Руководство по оториноларингологии (под ред. И. Б. Солдатова). М: Медицина 1997; 257.
- 6 Семенова И. Б. Журн. эпидемиол. и иммунобиол. 1998; 1: 100–104.
- 7 Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Бутаков А. А. и др. Иммунология 1994; 3: 47–50.
- 8 Черныш Л. В. Клинико-иммунологические аспекты хронического тонзиллита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СТ-Петербург 1996:7–10.
- 9 Чувиров Д. Г., Ярицев М. Н., Пинегин Б. В. Иммунология 2000; 2 48–50.
- 10 Arruda L. K., Mimika I. M., Sole D. et al. Pediatrics 1990; 85: 4: 553–558.
- 11 Пинегин Б. В., Митина Г. Н., Азикова Л. А., Харлова О. Г., Бугаев Л. В., Андропова Т. М.

Заключение

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

Приложение. Инструкции

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛИКОПИД® таблетки 1 мг

Торговое наименование: Ликопид®

Группировочное название: Глюкозаминилмурамилдипептид&

Химическое название: [4-О-(2-ацетиламино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-N-ацетилмурамил]-L-аланил-D-α-глутамиламид.

Лекарственная форма: таблетки.

Описание: Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого цвета с фаской.

Состав: Активное вещество: глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – 1,0 мг. Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат – 73,88 мг, сахар (сахароза) – 5,0 мг, крахмал картофельный – 19,0 мг, метилцеллюлоза – 0,12 мг, кальция стеарат – 1,0 мг.

Фармакотерапевтическая группа: Иммуномодулирующее средство.

Код АТХ: [L03A]

Фармакологические свойства

Действующее вещество таблеток Ликопид® – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – представляет собой синтетический аналог структурного фрагмента оболочки (пептидогликана) бактериальных клеток. ГМДП является активатором врожденного и приобретенного иммунитета, усиливает защиту организма от вирусных, бактериальных и грибковых инфекций; оказывает адьювантный эффект в развитии иммунологических реакций.

Биологическая активность препарата реализуется посредством связывания ГМДП с внутриклеточным рецепторным белком NOD2, локализованным в цитоплазме фагоцитов (нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток). Препарат стимулирует функциональную (бактерицидную, цитотоксическую) активность фагоцитов, усиливает презентацию ими антигенов, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает синтез специфических антител, способствует нормализации баланса Th1/Th2-лимфоцитов в сторону преобладания Th1. Фармакологическое действие осуществляется посредством усиления выработки ключевых интерлейкинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-12), фактора некроза опухолей альфа, гамма-интерферона, колониестимулирующих факторов. Препарат повышает активность естественных киллерных клеток.

Ликопид® обладает низкой токсичностью (ЛД50 превышает терапевтическую дозу в 106 000 раз и более). В эксперименте при пероральном способе введения в дозах, в 100 раз превышающих терапевтическую, препарат не оказывает токсического действия на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, не вызывает патологических изменений со стороны внутренних органов. Ликопид® не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия, не вызывает хромосомных, генных мутаций. В экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, получены данные о противоопухолевой активности Ликопида® (ГМДП).

Фармакокинетика:

Биодоступность препарата при пероральном приёме составляет 7-13%. Степень связывания с альбуминами крови слабая. Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) – 1,5 часа после приёма. Период полувыведения (t_{1/2}) – 4,29 часа. Активных метаболитов не образует, выводится в основном через почки в неизменном виде.

Показания для применения:

Препарат применяется у взрослых и детей (с 3-х лет) в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся вторичными иммунодефицитными состояниями:

Дети:

- хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей в стадии обострения и в стадии ремиссии;

- острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие);
- герпетическая инфекция.

Взрослые:

хронические инфекции дыхательных путей;

- острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие);
- герпетическая инфекция.

Профилактический прием (взрослые):

профилактика и снижение сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к глюкозаминилмурамилдипептиду и другим компонентам препарата;
- беременность и лактация;
- аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения;
- состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой ($>38^{\circ}\text{C}$) на момент приема препарата;
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- применение при аутоиммунных заболеваниях не рекомендуется вследствие отсутствия клинических данных.

Способ применения и дозы:

Ликопид® применяют внутрь или сублингвально натошак, за 30 минут до еды.

При пропуске приема препарата, если прошло не более 12 часов от запланированного времени, Вы можете принять пропущенную дозу; в случае, если прошло более 12 часов от запланированного времени приема, необходимо принять только следующую по схеме дозу и не принимать пропущенную.

Коррекции дозы у отдельных групп пациентов (лица пожилого возраста, пациенты с нарушением функции печени, пациенты с нарушением функции почек) не требуется.

Дети:

Острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие): по 1 таблетке 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней.

Хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в стадии обострения и в стадии ремиссии): Ликопид® принимают 3 курсами по 1 таблетке 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней, с перерывом между курсами в 20 дней.

Герпетическая инфекция: по 1 таблетке 3 раза в сутки внутрь или под язык в течение 10 дней.

Взрослые:

Хронические инфекции дыхательных путей: по 2 таблетки 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней.

Острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие): по 2 таблетки 2-3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

Герпетическая инфекция: по 2 таблетки 3 раза в сутки внутрь или под язык в течение 10 дней.

Профилактика (взрослые):

- для профилактики или снижения сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей Ликопид® принимают по 1 таблетке 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

Меры предосторожности при применении:

Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит сахарозу в количестве 0,00042 х.е. (хлебных единиц), что следует учитывать пациентам с сахарным диабетом.

Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит 0,074 грамма лактозы, что следует учитывать больным, страдающим гиполактазией (непереносимость лактозы, при котором в организме наблюдается снижение уровня лактазы – фермента, необходимого для переваривания лактозы).

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке:

Случаи передозировки препарата неизвестны.

Исходя из фармакологических свойств препарата, в случае его передозировки может наблюдаться подъем температуры тела до субфебрильных (до 37,9°C) значений. При необходимости проводится сим-

птоматическая терапия (жаропонижающие средства), назначаются сорбенты. Специфический антидот неизвестен.

Побочное действие:

Часто (1-10%) – в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,9°C), что не является показанием к отмене препарата.

Редко (0,01-0,1%) – кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений (>38,0°C). При повышении температуры тела больше 38,0°C возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов таблеток Ликопид®.

Очень редко (меньше 0,01%) – диарея.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:

Препарат повышает эффективность противомикробных препаратов, отмечается синергизм в отношении противовирусных и противогрибковых препаратов. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикостероиды снижают биологический эффект Ликопида®.

Возможность и особенности медицинского применения препарата беременными и женщинами в период грудного вскармливания:

Прием препарата Ликопид® 1 мг противопоказан женщинам в период беременности и грудного вскармливания.

Особые указания:

Не влияет на способность управлять автомобилем и сложными механизмами.

Срок годности:

5 лет.

Не применять после истечения срока годности.

Форма выпуска:

Таблетки по 1 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлоридной плёнки и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения:

В сухом защищённом от света месте, при температуре не выше 25°C.
Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек:

Отпускают без рецепта.

Владелец Регистрационного Удостоверения:

АО «Пептек», Россия

117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 16/10

тел./факс: + 7 (495) 330-74-56, www.peptek.ru, www.licopid.ru

Производитель:

1. АО «Пептек», Россия

117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 16/10

тел./факс: + 7 (495) 330-74-56

2. ЗАО «ЗиО-Здоровье»: Россия

142103, Московская область, г. Подольск, ул. Железнодорожная, дом 2

тел.: + 7 (495) 642-05-42 факс: + 7 (495) 642-05-43

Адрес производства:

1. АО «Пептек», Россия.

117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 16/10.

тел./факс: (495) 330-74-56

2. ЗАО «ЗиО-Здоровье»: Россия

142103, Московская область, г. Подольск, ул. Железнодорожная, дом 2

тел.: + 7 (495) 642-05-42, факс: + 7 (495) 642-05-43

По адресу, электронному адресу и телефону АО «Пептек» можно, при необходимости, получить дополнительные данные о препарате, сообщить о нежелательных побочных реакциях при приеме препарата (побочных эффектах) или направить рекламацию на его качество.

www.peptek.ru, www.licopid.ru

e-mail: peptek@peptek.ru, med_dir@peptek.ru

Тел./факс: +7 (495)330-74-56

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата
для медицинского применения

ЛИКОПИД® таблетки 10 мг

Торговое наименование: Ликопид®

Группировочное название: Глюкозаминилмурамилдипептид&

Химическое название: [4-О-(2-ацетиламино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-N-ацетилмурамил]-L-аланил-D-α-глутамиламид.

Лекарственная форма: таблетки.

Описание: Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого цвета с фаской.

Состав: Активное вещество: глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – 10,0 мг. Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат – 184,7 мг, сахар (сахароза) – 12,5 мг, крахмал картофельный – 40 мг, метилцеллюлоза – 0,3 мг, кальция стеарат – 2,5 мг.

Фармакотерапевтическая группа: Иммуномодулирующее средство.

Код АТХ: [L03A]

Фармакологические свойства

Действующее вещество таблеток Ликопид® – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – представляет собой синтетический аналог структурного фрагмента оболочки (пептидогликана) бактериальных клеток. ГМДП является активатором врожденного и приобретенного иммунитета, усиливает защиту организма от вирусных, бактериальных и грибковых инфекций; оказывает адьювантный эффект в развитии иммунологических реакций.

Биологическая активность препарата реализуется посредством связывания ГМДП с внутриклеточным рецепторным белком NOD2, локализованным в цитоплазме фагоцитов (нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток). Препарат стимулирует функциональную (бактерицидную, цитотоксическую) активность фагоцитов, усиливает презентацию ими антигенов, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повыша-

ет синтез специфических антител, способствует нормализации баланса Th1/Th2-лимфоцитов в сторону преобладания Th1. Фармакологическое действие осуществляется посредством усиления выработки ключевых интерлейкинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-12), фактора некроза опухолей альфа, гамма-интерферона, колониестимулирующих факторов. Препарат повышает активность естественных киллерных клеток.

Ликопид® обладает низкой токсичностью (ЛД50 превышает терапевтическую дозу более чем в 49 000 раз). В эксперименте при пероральном способе введения в дозах, в 100 раз превышающих терапевтическую, препарат не оказывает токсического действия на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, не вызывает патологических изменений со стороны внутренних органов. Ликопид® не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия, не вызывает хромосомных, генных мутаций. В экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, получены данные о противоопухолевой активности Ликопида® (ГМДП).

Фармакокинетика:

Биодоступность препарата при пероральном приёме составляет 7-13%. Степень связывания с альбуминами крови слабая. Время достижения максимальной концентрации (tmax) – 1,5 часа после приёма. Период полувыведения (t1/2)– 4,29 часа. Активных метаболитов не образует, выводится в основном через почки в неизменном виде.

Показания для применения:

Препарат применяется у взрослых в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся вторичными иммунодефицитными состояниями:

- острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей, включая гнойно-септические послеоперационные осложнения;
- инфекции, передающиеся половым путем (папилломавирусная инфекция, хронический трихомониаз);
- герпетическая инфекция (включая офтальмогерпес);
- псориаз (включая псориатический артрит);
- туберкулез легких;

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к глюкозаминилмурамилдипептиду и другим компонентам препарата;
- беременность и лактация;
- дети в возрасте до 18-ти лет;
- аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения;
- состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой ($>38^{\circ}\text{C}$) на момент приема препарата;
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- применение при аутоиммунных заболеваниях не рекомендуется вследствие отсутствия клинических данных.

Режим дозирования и способ введения:

Ликопид® применяют внутрь натощак, за 30 минут до еды.

Пациентам пожилого возраста рекомендуется начинать лечение с половинных доз (1/2 от терапевтической), при отсутствии побочных эффектов повышая дозу препарата до необходимой терапевтической.

При пропуске приема препарата, если прошло не более 12 часов от запланированного времени, Вы можете принять пропущенную дозу; в случае, если прошло более 12 часов от запланированного времени приема, необходимо принять только следующую по схеме дозу и не принимать пропущенную.

Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей острые и хронические, тяжелое течение, включая гнойно-септические послеоперационные осложнения: по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней;

Герпетическая инфекция (рецидивирующее течение, тяжелые формы): по 10 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней;

- **при офтальмогерпесе:** по 10 мг 2 раза в сутки в течение 3-х дней. После перерыва в 3 дня курс лечения повторяют.

Инфекции, передающиеся половым путем (папилломавирусная инфекция, хронический трихомониаз):

- при папилломавирусной инфекции: по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней,

-
- при хроническом трихомониазе: по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Псориаз: по 10-20 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней и далее пять приемов через день по 10-20 мг 1 раз в сутки.

При *тяжелом течении* псориаза и обширном поражении (включая псориатический артрит): по 10 мг 2 раза в сутки в течение 20 дней.

Туберкулез легких: по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Меры предосторожности при применении:

Каждая таблетка Ликопид® 10 мг содержит сахарозу в количестве 0,001 х.е. (хлебных единиц), что следует учитывать пациентам с сахарным диабетом.

Каждая таблетка Ликопид® 10 мг содержит 0,184 грамма лактозы, что следует учитывать больным, страдающим гиполактазией (непереносимость лактозы, при котором в организме наблюдается снижение уровня лактазы – фермента, необходимого для переваривания лактозы).

С осторожностью:

Ликопид® 10 мг применяется с осторожностью у лиц пожилого возраста, строго под контролем врача.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке:

Случаи передозировки препарата неизвестны.

Исходя из фармакологических свойств препарата, в случае его передозировки может наблюдаться подъем температуры тела до субфебрильных (до 37,9°C) значений. При необходимости проводится симптоматическая терапия (жаропонижающие средства), назначаются сорбенты. Специфический антидот неизвестен.

Побочное действие:

Часто (1-10%) – артралгии (боли в суставах), миалгии (боли в мышцах); в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,9°C), что не является показанием к отмене препарата. Чаще всего вышеописанные побочные эффекты наблюдаются при приеме таблеток Ликопид® в высоких дозах (20 мг).

Редко (0,01-0,1%) – кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений (>38,0°C). При повышении температуры тела

больше 38,0°С возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов таблеток Ликопид®.

Очень редко (меньше 0,01%) – диарея.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, **сообщите об этом лечащему врачу.**

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:

Препарат повышает эффективность противомикробных препаратов, отмечается синергизм в отношении противовирусных и противогрибковых препаратов. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикостероиды снижают биологический эффект Ликопида®.

Особые указания:

В начале приема Ликопида® 10 мг возможно обострение симптомов хронических и латентно-протекающих заболеваний, связанное с основными фармакологическими эффектами препарата.

У лиц пожилого возраста Ликопид® 10 мг применяется с осторожностью, строго под контролем врача. Пациентам пожилого возраста рекомендуется начинать лечение с половинных доз (1/2 от терапевтической), при отсутствии побочных эффектов повышая дозу препарата до необходимой терапевтической.

Решение о назначении препарата Ликопид® таблетки 10 мг пациентам с сочетанием диагнозов «псориаз» и «подагра» должен принимать врач при оценке соотношения риск/польза, вследствие наличия потенциального риска обострения подагрического артрита и отека сустава. В случае принятия врачом решения о назначении Ликопид® таблетки 10 мг в ситуации сочетания у пациента диагнозов «псориаз» и «подагра», лечение следует начинать с низких доз, при отсутствии побочных эффектов, повышая дозу до терапевтической.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:

Не влияет на способность управлять автомобилем и сложными механизмами.

Срок годности:

5 лет.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек:

Отпускают по рецепту.

Форма выпуска:

Таблетки по 10 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлоридной плёнки и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения:

В сухом защищённом от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Производитель:

АО «Пептек», Россия.

117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 16/10.

Тел./факс: (495) 330-74-56

Адрес производства:

АО «Пептек», Россия.

117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 16/10.

Тел./факс: (495) 330-74-56

www.peptek.ru,

www.licopid.ru

По указанному адресу, электронному адресу и телефону можно, при необходимости, получить дополнительные данные о препарате, сообщить о нежелательных побочных реакциях при приеме препарата (побочных эффектах) или направить рекламацию на его качество.

