

# Иммуномодулятор\_«Ликопид».

## Опыт применения у новорожденных детей

### различного гестационного возраста с затяжным течением пневмонии

Н.Н. Володин,  
доктор  
медицинских наук,  
профессор,  
М. В. Дегтярева  
кандидат  
медицинских наук,  
К. К. Бахтиян,  
А.В.Кривоножко

Российский  
государственный  
„медицинский  
университет

Москва, Россия

Препарат «Ликопид» был синтезирован в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова и представляет собой N-ацетилглюкозаминил-M-ацетилмурамилдипептид.

В настоящее время он разрешен для медицинского применения при ряде вторичных иммунодефицитов, в том числе и у детей раннего возраста. Ликопид является синтетическим аналогом гликопептидов бактериальной стенки, обладает высокой иммуномодулирующей активностью и слабой пирогенностью. Получены данные о его первичном влиянии на моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета. Под влиянием ликопида повышается способность клеток к адгезии, к поглощению микроорганизмов, к образованию активных форм кислорода, усиливается синтез различных медиаторов иммунного ответа — интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, колониестимулирующих факторов, что, в свою очередь, оказывает стимулирующее действие на продукцию антител и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Производные мурамилдипептида обладают выраженной способностью стимулировать цитотоксические свойства макрофагов по отношению к бактериальным и вирусинфицированным клеткам, потенцируют действие антибиотиков *in vivo* [1-2].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности применения препарата «Ликопид» у доношенных и недоношенных новорожденных детей с затяжным течением пневмонии, а также в каждой группе детей с сепсисом, получающих второй и более курс антибиотикотерапии. Настоящее исследование проводилось на базе отделения патологии новорожденных Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф.Филатова с помощью двойного слепого рандомизированного метода. Были сформированы две основные группы больных со сроком гестации 38-40 и 31-37 нед и контрольная группа ( $n = 15$  в каждой группе). В схеме лечения основной группы больных на фоне базисной антибактериальной и симптоматической терапии был использован препарат «Ликопид».

В соответствии с протоколом в исследование включались новорожденные мужского ( $n = 24$ ) и женского пола ( $n = 21$ ) с гестационным возрастом не менее 30 нед и весом при рождении не менее 1500 г, оцененные по шкале Апгар на первой минуте жизни более 4 баллов, без признаков массивной меконияльной аспирации, с ранней неонатальной инфекцией (пневмонией), у которых воспалительные изменения или очаги в легких (лабораторно и рентгенологически документированные в первые 7 сут жизни) сохранились дольше 21 сут жизни.

Все дети родились от матерей с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. На основании анализа оценки по шкале Апгар было установлено, что тяжелую асфиксию имели 3 детей, асфиксия средней степени тяжести отмечалась у 32 детей, легкая асфиксия имела место у 10 детей. У всех детей развилась двухсторонняя пневмония, а также

другие инфекционные осложнения — гнойный трахеобронхит, флебит пупочной вены, сепсис.

Все дети находились на ИВЛ в течение 1-7 сут. При микробиологическом исследовании смывов из трахеи на фоне искусственной вентиляции легких высевались грам-положительные кокки (*Staph. aureus*, *epidermidis*, *Streptococcus faecium* и др.) — в 9 случаях и грам-отрицательные палочки (*Ps. aeruginosae*, *Klebsiella pneumoniae* и пр.) — в 26 случаях. У 3 детей при посеве крови отмечался рост *Staph. epidermidis* и *Ps. aeruginosae*. Основным клиническим диагнозом у всех детей была двухсторонняя пневмония.

Ликопид назначался новорожденным детям с пневмонией бактериальной этиологии в дозе 0,5 мг (1/2 табл.) 2 раза в день в течение 7-10 дн.

По клинико-лабораторным данным и результатам рентгенографии грудной клетки было выявлено, что применение ликопида в комплексной терапии пневмонии и гнойного трахеобронхита у доношенных и недоношенных новорожденных детей с затяжным течением инфекционных заболеваний приводило к достоверно значимому сокращению длительности пневмонии ( $9 \pm 0,6$  дн в группах детей, получавших ликопид, по сравнению с  $12 \pm 0,9$  дн у новорожденных детей из контрольной группы,  $p < 0,05$ ). На фоне терапии ликопидом сокращалась продолжительность периода, когда состояние больного ребенка расценивалось как тяжелое (с  $14,5 \pm 1,8$  до  $11,6 \pm 0,9$  дн). Длительность антибактериальной терапии уменьшалась с  $16,1 \pm 1,5$  дн в контрольной группе до  $13,5 \pm 0,8$  дн в группах детей, получавших ликопид в дополнение к базисной терапии.

За время пребывания в отделении патологии новорожденных ни одному ребенку, получавшему ликопид, не потребовалось проведение терапии кортикостероидными гормонами, в то время как в контрольной группе у 8 детей развились витальные показания к проведению гормональной терапии.

В группах детей, получавших ликопид, реже возникали показания к проведению переливаний свежзамороженной плазмы с заместительной целью и для дезинтоксикации: в среднем на 1 ребенка контрольной группы количество трансфузий свежзамороженной плазмы составляло  $4,6 \pm 0,8$ , в группе детей, получавших ликопид,  $3,2 \pm 0,7$ . Было выявлено сокращение периода катетеризации центральных вен: в контрольной группе наличие подключичного катетера для проведения инфузионной терапии и парентерального питания было обязательным в течение  $12,3 \pm 3,4$  дн, а в группах новорожденных детей, получавших ликопид на фоне базисной терапии, этот период укорачивался до  $6,7 \pm 2,3$  дн.

В конце курса лечения у детей различного гестационного возраста, получавших ликопид, отмечались достоверно более высокие сывороточные концентрации альбумина ( $p < 0,05$ ) и более низкие концентрации общего билирубина, не прямой и прямой его фракции, по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,05$ ).

У новорожденных детей различного гестационного возраста с затяжным течением пневмонии при применении ликопида в динамике отмечались ку-

Показатели	До начала В конце? лечения лечения	
	До начала	В конце?
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,1 +0,4	6,9+0,4
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,5 +0,8	2,0±0,9
Сегментоядерные нейтрофилы, %	43,6 ±2,8	28,7±6
Абсолютное количество нейтрофилов	3,91±0,3	1,8±0,6
Лимфоциты, %	37,4 +2,3	55,5±5,9
Абсолютное количество лимфоцитов	3,02+0,2	3,8±0,3
CD3, %	51,2 +4	70,4+4,1
CD3, абс.	1,5 ±0,2	2,2±0,5
C 04/ CD8		
IgM	2,8 +0,2	1,8+0,1
	86.4 +6.8	63.4+5.9
Уровень спонтанной.хемилюми- несценции	14,1 +1,8	5,4+2

Различия достоверны: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
СОЗ, %	70,4+4,1	44,6+ 3,2
CD3, абс.	2,7+0,1	1,6+ 0,2
CD4 / CD8	2,8±0,2	1,6+ 0,3
Уровень спонтанной хемилюминесценции		
Уровень стимулированной хемилюминесценции	180,4+64,8	19,4±14,6
Индекс стимуляции ХП	50,5±9,4	27,1+ 6,8

пирование воспалительных изменений и нормализация количества лейкоцитов периферической крови с достоверным уменьшением до возрастной нормы абсолютного и относительного числа палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, достоверным увеличением абсолютного и относительного количества лимфоцитов. Применение ликопида в комплексной терапии инфекционных заболеваний бактериальной этиологии у новорожденных детей приводило к активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда, что подтверждалось достоверным увеличением уровня спонтанной хемилюминесценции по сравнению с контрольной группой. Было выявлено достоверное увеличение абсолютного и относительного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3), нормализация иммунорегуляторного индекса (CD4 / CD8), достоверное увеличение сывороточного уровня IgM к концу курса лечения ликопидом по сравнению с показателями иммунного статуса до начала терапии (табл. 1-2).

Ни в одном случае не отмечались побочные эффекты, непереносимость, гипертермические реакции, осложнения, что подтверждает безопасность применения препарата у новорожденных детей различного гестационного возраста.

Таким образом, иммуномодулирующий препарат «Ликопид» можно рекомендовать для использования в комплексной терапии инфекционных заболеваний бактериальной этиологии (пневмоний, трахеобронхитов и сепсиса) у новорожденных детей в дозе по 0,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней.