

# Применение иммуномодулирующей терапии у детей с гнойно-воспалительными заболеваниями

С.В. Минаев, Р.А. Моторина, С.В. Тимофеев

## Use of immunomodulatory therapy in children with pyoinflammatory diseases

S.V. Minayev, R.A. Motorina, S.V. Timofeyev

Ставропольская государственная медицинская академия

Включение ликопида в комплексную терапию детей с локальной формой острого гематогенного остеомиелита позволило добиться более ранней (в среднем на  $6 \pm 0,5$  сут) активизации больных, нормализации температуры тела, снижения СОЭ, лейкоцитоза, нормализации формулы крови. Назначение ликопида приводило к сокращению сроков лечения. Достоверное снижение уровня в крови провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), С-реактивного белка свидетельствовало об уменьшении интенсивности воспалительного процесса. Кроме того, на фоне приема ликопида у детей отмечено более быстрое заживление послеоперационных ран при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей, что позволило снизить длительность применения антибактериальной терапии в среднем на 5 дней. Лечение ликопидом снижало частоту септических осложнений в 2,7 раза (с 50 до 18,75%), а также частоту летальности в 2,4 раза (с 15 до 6,25%).

*Ключевые слова:* дети, гнойно-воспалительные заболевания, ликопид.

The addition of lycopid to the complex therapy of children with the local form of acute hematogenic osteomyelitis allowed their earlier (by an average of  $6 \pm 0.5$  days fewer) activation, body temperature normalization, reductions in ESR and leukocytosis, and blood count normalization. The use of lycopid caused a treatment time reduction. The significant decrease in the blood levels of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ ) and C-reactive protein suggested that the intensity of the inflammatory process became less. Furthermore, a rapid healing of postoperative wounds was noted in lycopid-treated children with pyoinflammatory diseases of soft tissues, which reduced the duration of antibacterial therapy by an average of 5 days. Treatment with lycopid decreased the frequency of septic complications by 2,7 times (from 50 to 18,75%) and mortality rates by 2,4 times (from 15 to 6,25%).

*Key words:* children, pyoinflammatory diseases, lycopid.

Гнойно-воспалительные заболевания — самая распространенная причина госпитализации детей в хирургический стационар. Наиболее распространенными нозологиями из этой группы являются инфекции кожи и мягких тканей, остеомиелит, аппендицит, перитонит. Кроме того возможно развитие гнойных осложнений после травм и оперативных вмешательств, в том числе сепсиса, очагов хронической инфекции. Дети обоего пола болеют одинаково часто. Большая часть госпитализированных детей подвергаются оперативному вмешательству [1—4].

В начале 70-х годов прошлого века появилась уверенность в том, что с помощью противомикробных средств все бактериальные инфекции излечимы. Этот оптимизм был разрушен появлением резистентных ко многим антибиотикам микроорганизмов. Новые виды терапии и предупреждения инфекций становятся все более актуальными, особенно в связи с появлением полирезистентных возбудителей и уменьшением количества новых

антибактериальных средств [5—9].

Проблема вторичных иммунодефицитных состояний на сегодняшний день является одной из актуальных в педиатрии. В последние годы отмечается неуклонное увеличение числа часто и длительно болеющих детей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, рецидивирующими гнойными инфекциями кожи, заболеваниями вирусной этиологии. Установлено, что ведущую роль в патогенезе затяжных и хронических воспалительных процессов играют нарушения в иммунной системе [10, 11]. Несмотря на постоянное совершенствование тактики антибактериальной терапии и использование в педиатрической практике новых антибактериальных препаратов, летальность при раннем неонатальном сепсисе продолжает составлять около 30% [12, 13].

Важным моментом в профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей, в том числе у новорожденных и детей раннего возраста, является сочетание этиотропной терапии и рациональной иммунокоррекции, которые позволяют добиться максимального клинического эффекта в короткие сроки, существенно снизить риск развития осложнений и минимизировать количество побочных эффектов. Обычно препараты, применяемые для коррекции иммунных нарушений при гнойно-воспалительных заболеваниях, обеспечивают лишь пассивную иммунизацию. Крайне важным является использование препаратов, стимулирующих собствен-

© Коллектив авторов, 2009

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2009; 5:93–97

Адрес для корреспонденции: Минаев Сергей Викторович — д.м.н., проф., зав. каф. детской хирургии Ставропольской государственной медицинской академии

Тимофеев Сергей Владимирович — к.м.н., доцент каф. детской хирургии СтГМА

Моторина Раиса Александровна — асп. каф. детской хирургии СтГМА 355017 Ставрополь, ул. Мира, 310

ную иммунную систему пациента. В качестве подобного средства возможно использование препарата ликопид.

Действующее вещество ликопида — глюкозаминил-мурамилдипептид (ГМДП). Это соединение представляет собой минимальный биологически активный фрагмент пептидогликана, который входит в состав клеточной стенки всех бактерий и обладает иммуностимулирующей активностью [14–16]. В естественных условиях ГМДП высвобождается из клеточной стенки при переваривании макрофагами бактерий нормальной микрофлоры. Ликопид является полусинтетическим аналогом естественно-го продукта.

Главными мишенями действия ликопида в организме являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда. В этих клетках ликопид усиливает поглощение и переваривание микробов (микробицидная функция), образование активных форм кислорода, активность лизосомальных ферментов и другие функции. Ликопид обладает способностью стимулировать развитие как клеточного, так и гуморального иммунного ответа [17, 18].

В исследованиях отечественных и зарубежных ученых [19–22] было продемонстрировано, что рецептором для ГМДП является PRR-NOD2. Взаимодействие ГМДП — NOD2 абсолютно специфично — любые изменения в структуре ГМДП приводят к отсутствию связывания рецептором. Это доказывает, что ГМДП является истинным лигандом для NOD2 рецептора. Результатом взаимодействия является активация NF-κB (ядерный фактор каппа-B), что в свою очередь свидетельствует о сохранении у ГМДП биологической активности, характерной для пептидогликана (истинный агонист).

В отличие от лекарственных средств, содержащих пептидогликан, ликопид, содержащий ГМДП, пригоден для парентерального и энтерального введения. При его применении не выявлено серьезных побочных эффектов, даже при использовании в дозировках, в десятки раз превышающих терапевтические; пирогенная реакция слабо выражена [23]. Важным аспектом фармакокинетики ГМДП является то обстоятельство, что он полностью метаболизируется в организме и не выводится почками и печенью. Это, с одной стороны, исключает его нефротоксичность, а с другой, еще раз подтверждает принадлежность к минимальным биологически активным фрагментам [14].

В экспериментальных исследованиях показано, что ГМДП является сильным активатором врожденной и адаптивной иммунной системы. Детально исследована его способность индуцировать синтез цитокинов. Установлено, что ГМДП является мощным индуктором синтеза интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в культуре моноцитарно-макрофагальных клеток [24, 25]. Последнее обстоятельство послужило основанием для изучения его влияния на лейкопоз. Подкожное введение в течение 10 дней 1 мг ГМДП вызывало на 7-й день у экспериментальных животных выраженный лейкоцитоз, в основном за счет нейтрофилов. Введение ГМДП в дозе 100 мг/кг в течение 8 дней после

радиационного облучения или после введения циклофосфамида вызывало у мышей значительно более быстрое восстановление количества нейтрофилов, чем у контрольных животных [24, 25]. У животных, получавших ГМДП, уровень сывороточного колониестимулирующего фактора был значительно выше, чем у контрольных. Авторы считают, что лейкопозический эффект полностью связан со способностью ГМДП стимулировать синтез колониестимулирующего фактора, а также ИЛ-1, который, как известно, является мощным индуктором данного фактора.

Полученные данные легли в основу многочисленных клинических исследований, выполненных более чем на 1000 пациентах с различными гнойно-воспалительными заболеваниями [26–34].

В проведенных научных работах было показано, что ликопид потенцирует действие антибиотиков из группы полусинтетических пенициллинов, фторхинолонов, цефалоспоринов, полиеновых производных, а также выявлен синергизм в отношении противогрибковых препаратов [27, 30].

В ряде исследований [27, 29, 31, 32] отмечалось, что на фоне приема ликопида наступает более быстрое заживление послеоперационных ран при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей, что позволяет снизить длительность применения антибактериальной терапии в среднем на 5 дней. Положительная динамика в состоянии больных детей достигается быстрее, чем при использовании только традиционных средств. По окончании лечения у 90% детей с рецидивирующим фурункулезом отмечался хороший клинический эффект — снижение количества рецидивов заболевания более чем на 50% в течение 6 мес. после окончания лечения по сравнению с количеством рецидивов до лечения. Из них у 66% детей за время дальнейшего динамического наблюдения в катамнезе рецидивы не отмечались. Отрицательной динамики в исследованиях не зарегистрировано.

Ликопид назначали также новорожденным детям в раннем послеоперационном периоде при врожденных пороках развития желудочно-кишечного тракта или перфорации кишечной стенки при некротическом энтероколите. У всех наблюдавшихся детей заживление послеоперационной раны происходило первичным натяжением, без инфекционно-воспалительных осложнений. Отмечалось более быстрое восстановление физиологических рефлексов новорожденных и в первую очередь сосательного рефлекса. Происходила более быстрая прибавка массы тела и более ранний перевод ребенка на энтеральное питание с отменой инфузионной терапии. В группах детей, получавших ликопид, достоверно реже возникали показания к назначению кортикостероидных гормонов, к переливанию свежезамороженной плазмы с заместительной целью и с целью дезинтоксикации. Уменьшалась длительность катетеризации центральных вен: в контрольной группе наличие подключичного катетера для проведения инфузионной терапии и парентерального питания было обязательным в течение 12,3±3,4 дней, а в группах новорожденных детей, получавших ликопид

на фоне базисной терапии, этот период сокращался до  $6,7 \pm 2,3$  дней ( $p < 0,05$ ) [28, 30].

Применение ликопида для лечения и профилактики послеоперационных осложнений показало снижение их развития, однако только при профилактическом применении это снижение было статистически значимым [27, 32]. Лечение ликопидом снижало частоту септических осложнений в 2,7 раза (с 50 до 18,75%), а также, что особенно важно, частоту летальности — в 2,4 раза (с 15 до 6,25%). Это указывает на эффективность профилактики и лечения септического шока, который часто является причиной смерти. Назначение ликопида снижало частоту прогрессирования септических осложнений более чем в 2 раза (с 61 до 28,6%) и частоту летальности почти в 2 раза (с 27 до 14,3%) (патент №2139086) [33–35].

Включение ликопида в комплексную терапию детей с локальной формой острого гематогенного остеомиелита позволило добиться более ранней (в среднем на  $6 \pm 0,5$  сут), чем в группе без назначения иммуностропных препаратов, активизации больных, нормализации температуры тела, снижения СОЭ, лейкоцитоза, нормализации формулы крови [11, 36]. Назначение иммуностропной терапии приводило к уменьшению сроков лечения — длительность госпитализации детей в основной группе составила в среднем 21 день, тогда как у детей контрольной группы — 24 дня. Достоверное снижение уровня в крови провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), С-реактивного белка в основной группе свидетельствует об уменьшении интенсивности воспалительного процесса у детей с острым гематогенным остеомиелитом (табл. 1).

Сходные данные были получены при проведении иммуностропной терапии ликопидом у взрослых пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом [37]. Достоверное снижение сроков госпитализации и послеопе-

рационной гипертермии, наименьшее при данном характере воспалительного процесса количество оперативных вмешательств в расчете на одного пациента, снижение уровня летальности (табл. 2) позволили авторам рекомендовать ликопид в качестве препарата выбора при данной патологии.

В послеоперационном периоде иммунная система детей с гнойно-воспалительными заболеваниями в значительной степени ослаблена за счет патогенного действия инфекционных агентов. Кроме того, вторичный иммунодефицит усугубляется в результате применения антибактериальных препаратов. Важно отметить, что ликопид оказывал положительное действие на гематологические (увеличение количества лейкоцитов, прежде всего нейтрофилов) и биохимические показатели крови (уменьшение уровня мочевины, билирубина, креатинина). Это связано с тем, что ликопид является одним из мощных активаторов системы цитохрома Р-450 в печени. У больных, получавших данный препарат, по сравнению с больными, получавшими плацебо, наблюдалось статистически значимое увеличение уровня противовоспалительных цитокинов [29, 31].

Следует подчеркнуть, что ликопид сочетает в себе свойства высокоэффективного и безопасного иммуномодулятора, разрешенного к применению в том числе в неонатологии. Его клиническая эффективность при гнойно-воспалительных заболеваниях особенно высока, когда он применяется в комплексе с антибактериальными препаратами. В этом случае он существенно повышает эффект действия антибиотиков и снижает сроки лечения.

Учитывая развитие вторичного иммунодефицита при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей, патогенетически обоснованным является применение современных иммуномодуляторов, в частности ликопида, что позволяет уменьшить количество послеоперационных осложнений и снизить сроки лечения.

Таблица 1. Динамика маркеров острой фазы воспаления у детей с острым гематогенным остеомиелитом [36]

Показатель	7-е сутки		14-е сутки	
	группа, получающая ликопид	группа без иммунотерапии	группа, получающая ликопид	группа без иммунотерапии
ФНО- $\alpha$ , пкг/мл	$91,8 \pm 4,1$	$93,6 \pm 7,1$	$44,3 \pm 8,3^{**}$	$92,0 \pm 2,0$
ИЛ-1 $\beta$ , пкг/мл	$120,0 \pm 30,8$	$160,0 \pm 40,0$	$80,0 \pm 15,3$	$100,5 \pm 2,4$
СРБ, мг/л	$47,04 \pm 0,9$	$68,1 \pm 21$	$12,9 \pm 0,4^*$	$22,9 \pm 4,1$

Примечание. ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухолей- $\alpha$ ; СРБ — С-реактивный белок. Достоверные различия с контрольной группой: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

Таблица 2. Динамика клинических показателей хронического посттравматического остеомиелита на фоне иммунокоррекции ликопидом [37]

Терапия	Сохранение гипертермии после операции, сут	Длительность госпитализации, койко-дни	Число операций на одного больного	Исход заболевания, %	
				позитивный (выжили)	негативный (летальность)
Ликопид	$0,31 \pm 0,17^*$	$15,34 \pm 0,94^*$	$1,07 \pm 0,05$	100,0	0,0
Без применения иммунотерапии	$2,45 \pm 0,43$	$19,05 \pm 1,49$	$1,30 \pm 0,12$	97,4	2,6

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Butler K.H.* Incision and drainage. *Clinical Procedures in Emergency Medicine*. 4th ed, 2004. P. 739—744.
2. *Klenerman L.* A history of osteomyelitis from the Journal of Bone and Joint Surgery: 1948 to 2006 // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2007. Vol. 89. № 5. P. 667—670.
3. *Klosterhalfen B.* Local and systemic inflammatory mediator release in patients with acute and chronic posttraumatic osteomyelitis // *J. Trauma*. 1996. Vol. 40. № 3. P. 372—378.
4. *Korakaki E.* Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis and septic arthritis in neonates: diagnosis and management // *Jpn. J. infect. Dis.* 2007. Vol. 60. № 2-3. P. 129—131.
5. *Железникова Г.Ф.* Резистентность к возбудителю инфекции и иммунный ответ // *Журн. микробиол.* 2005. № 2. С. 104—112.
6. *Arnold S.R.* Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Pediat. Orthop.* 2006. Vol. 26. № 6. P. 701—702.
7. *Al-Nammari S.S.* Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* versus Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* adult hematogenous septic arthritis // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2007. Vol. 27. P. 91—92.
8. *Arnold S.R.* Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Pediat. Orthop.* 2006. Vol. 26. P. 701—702.
9. *Gilbert D.N., Moellering R.C., Eliopoulos G.M.* *Stanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 35th ed., 2005. P. 66—70.
10. *Алексеева Е.И., Андропова Т.М., Володин Н.Н. и др.* Иммунотерапевтические возможности применения Ликопида в педиатрии / Методическое пособие для врачей. М., 2005. С. 11—23.
11. *Моторина Р.А.* Иммунологические изменения при гематогенном остеомиелите // *Мед. вестн. Сев. Кавказа*. 2007. Т. 7. № 3. С. 64—67.
12. *Хазиев А.Ф., Михайлова Н.А., Блинкова Л.П.* Взаимодействие  $\alpha$ -токсина *Staphylococcus aureus* с клетками эукариотов и их мишенями // *Журн. микробиол.* 2006. № 2. С. 110—114.
13. *Elizabeth S.* Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections // *J. Antimicrob. Chemotherapy*. 2004. Vol. 53. P. 928—935.
14. *Козлов И.Г.* Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета / Сб. научн. тр. «Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. 10-летний опыт клинической практики». М., 2005. С. 29—34.
15. *Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Карсонова М.И.* Препараты мурамилдипептидного ряда — иммунотропные лекарственные средства нового поколения / Сб. научн. тр. «Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. 10-летний опыт клинической практики». М., 2005. С. 6—18.
16. *Пинегин Б.В., Латышева Т.В.* Иммунодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов // *Лечащий врач*. 2001. № 3. С. 48—50.
17. *Хаитов Р. М., Кулаков А. В., Пинегин Б.В. и др.* Определение естественных антител к N-ацетилглюкозаминилурамилдипептиду в сыворотке крови здоровых людей // *Rus. J. Immunol.* 1996. № 1. С. 5—8.
18. *Chu R.S., Targoni O.S., Krieg A.M. et al.* CpG oligodeoxynucleotides act as adjuvants that switch on T helper 1 (Th1) immunity // *J. Exp. Med.* 1997. Vol. 186. № 10. P. 1623—1631.
19. *Никонова М.Ф.* Пролиферативный статус Th1- и Th2-клеток человека // *Иммунология*. 2006. № 4. С. 203—208.
20. *Симбирцев А.С.* Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета // *Иммунология*. 2005. № 6. С. 368—376.
21. *Vasselon T., Detmers P.A.* Toll receptors: a central element in innate immune responses // *Infect. Immun.* 2002. Vol. 189. № 14. P. 1033—1041.
22. *Wright S.D.* Toll, a new piece in the puzzle of innate immunity // *J. Exp. Med.* 1999. Vol. 189. № 4. P. 605—609.
23. *Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Швецов М.Ю.* Ликопид. Современный подход к профилактике и лечению иммунодефицитных состояний. М.: Медицинская книга, 2004. С. 23—31.
24. *Дегтярева М.В., Володин Н. Н., Бахтияр К.К. и др.* Особенности продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции // *Медицинская иммунология*. 2000. Т. 2. № 1. С. 69—76.
25. *Швидченко И.Н., Нестерова И.В., Синельникова Е.Ю.* Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов // *Иммунология*. 2005. № 1. С. 31—33.
26. *Алексеева Е.И., Жолобова В.С.* Реактивные артриты у детей // *Вопр. соврем. педиат.* 2002. Т.2. № 1. С. 51—56.
27. *Винницкий Л.И., Буятин К.А.* Отечественный иммуномодулятор нового поколения Ликопид в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений в хирургической клинике / Сб. научн. тр. «Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. 10-летний опыт клинической практики». М., 2005. С. 225—230.
28. *Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Кушнарёва М.В.* Актуальные проблемы пульмонологии новорожденных // *Рос. вестн. перинатол. и педиат.* 2001. № 5. С. 14—19.
29. *Карабинская А.В., Чернецова Л.Ф.* Ликопид в лечении рецидивирующего фурункулеза у детей // *Тюменский мед. журн.* 2000. № 2. С. 20—21.
30. *Кулагина М.Г.* Иммунопрофилактика и иммунокоррекция ликопидом инфекционно-воспалительных осложнений у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 2004. С. 24.
31. *Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В.* Комплексные механизмы развития хронического рецидивирующего фурункулеза и пути их коррекции // *Иммунология*. 2000. № 3. С. 28.
32. *Хаитов Р. М., Пинегин Б.В., Бутанов А.А. и др.* Иммуноterapia инфекционных послеоперационных осложнений с помощью нового иммуностимулятора гликопина // *Иммунология*. 1994. № 2. С. 47—50.
33. *Макиенок И.Б., Чернецова Л.Ф.* Оптимизация терапии пролежней у больных травматической болезнью // *Тюменский мед. журн.* 2003. № 1. С. 3—5.
34. *Эстон Р.* Возможности использования препарата ГМПД для профилактики и лечения гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде / Сб. научн. тр. «Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. 10-летний опыт клинической практики». М., 2005. С. 219—224.
35. Патент №2139086 от 14 октября 1992 г. «Способ лечения септического шока и применение мурамиловых соединений».
36. *Минаев С.В., Моторина Р.А., Лескин В.В.* Комплексное лечение острого гематогенного остеомиелита у детей // *Хирургия. Журн им. Н.И. Пирогова*. 2009. № 8. С. 58—61.
37. *Корженевский А.А.* Клинико-иммунологические критерии оценки эффективности применения иммуномодуляторов в комплексной терапии гнойно-септических заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. С. 42.

Поступила 20.06.09