

Оптимизация программы лечения детей с острыми неспецифическими лимфаденитами

С.В.Минаев¹, И.В.Винярская², В.В.Цуцьева¹, Н.В.Минаева³,
Е.В.Джабарова¹, С.И.Закаидзе¹, Ю.Н.Болотов¹

¹Ставропольская государственная медицинская академия;

²Научный центр здоровья детей РАМН, Москва;

³Ставропольский реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями здоровья

В открытом рандомизированном контролируемом исследовании эффективности глюкозаминилмурамилдипептида (Ликопид, Пептек, Россия) в составе комплексной терапии с острыми неспецифическими лимфаденитами шеи в стадии инфильтрации, приняли участие 128 детей в возрасте от 5 до 12 лет. Показано, что применение Ликопада привело к сокращению длительности болевого синдрома, антибактериальной терапии, длительности заболевания в целом. К 7-м суткам лечения достоверно был повышен уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 и снижен – провоспалительного цитокина ИЛ-2. Исследование качества жизни этой категории больных выявило, что применение глюкозаминилмурамилдипептида привело к повышению всех компонентов, особенно по шкалам физического и социального функционирования.

Ключевые слова: острый неспецифический лимфаденит, иммуномодулирующая терапия, глюкозаминилмурамилдипептид, Ликопид, ИЛ-4, ИЛ-2, качество жизни, дети

Optimization of the program of treatment of children with acute nonspecific lymphadenitis

S.V.Minaev¹, I.V.Vinyarskaya², V.V.Tsutsieva¹, N.V.Minaeva³, E.V.Djabarova¹, S.I.Zakaidze¹, Yu.N.Bolotov¹

¹Stavropol State Medical Academy;

²Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

³Stavropol Rehabilitation Center for Disabled Children and Adolescents

In an open randomized controlled study of the effectiveness of glucosaminil muramyl dipeptide (Licopid, Peptek, Russia) as part of complex therapy for acute nonspecific lymphadenitis of the neck at the stage of infiltration 128 children aged from 5 to 12 years took part. As was shown, the use of Licopid resulted in a shorter duration of pain syndrome, antibacterial therapy, and of disease in general. By day 7 of treatment, the level of the anti-inflammatory cytokine IL-4 enhanced significantly, and that of the proinflammatory cytokine IL-2 decreased. Studying the quality of life of this cohort of patients showed that the use of glucosaminil muramyl dipeptide lead to enhancement of all components, especially of the scores of physical and social functioning.

Key words: acute nonspecific lymphadenitis, immunomodulating therapy, glucosaminil muramyl peptide, Licopid, IL-4, IL-2, quality of life, children

Число обращений с лимфаденопатиями к врачам первичного звена на протяжении последних лет в России увеличилось среди детей в 4,6 раза, а среди взрослых пациентов в возрасте от 18 до 39 лет – в 6,8 раза [1, 2]. В то же время, этиологическую расшифровку в каждом втором случае не проводили, а сразу назначали антибактериальную терапию, что в 78,2% случаев имело низкий клинический

эффект и требовало дополнительного обследования и пересмотра тактики ведения пациента [3].

Наличие у пациента хронического аденоидита или тонзиллита обуславливает появление функциональной недостаточности железистого компонента лимфоэпителиальных структур и снижение выработки основных факторов местного иммунитета ротовой полости [4, 5]. Шейная группа лимфатических узлов (ЛУ) является регионарной для кольца Пирогова-Вальдейера, поэтому острые шейные лимфадениты на фоне хронических очагов ЛОР-органов представляют собой одно из самых частых хирургических заболеваний детского возраста. В связи с этим, весьма актуальной представляется разработка индивидуальных программ иммунореабилитации с оценкой их эффективности у пациентов с этим заболеванием [6].

Для корреспонденции:

Минаев Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Ставропольской государственной медицинской академии

Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310
Телефон: (8652) 357-870

Однако, несмотря на эффективность лечения лимфаденопатий, у детей могут возникать нарушения в физическом и психологическом статусах. Поэтому актуальным вопросом становится исследование качества жизни (КЖ) пациентов, которое оценивает все составляющие здоровья [7, 8].

До настоящего времени в России не проводились исследования параметров качества жизни (опросник PedsQL) у детей с острыми неспецифическими лимфаденопатиями, а также влияния различных методик лечения заболевания на показатели качества жизни [9, 10]. Изучение этих параметров будет способствовать своевременному проведению адекватных мероприятий психологического и терапевтического характера.

Цель исследования – улучшение результатов лечения детей с острыми неспецифическими лимфаденитами шеи.

Пациенты и методы

Под наблюдением находилось 128 детей в возрасте 5–12 лет с острыми неспецифическими лимфаденитами шеи в стадии инфильтрации. Открытое рандомизированное контролируемое исследование было выполнено на базе детских городских поликлиник и стационара Ставрополя в период с 2009 по 2010 гг.

Рандомизацию пациентов проводили с помощью программы Statistica (StatSoft, USA) с использованием метода случайных чисел.

В исследование не включали пациентов со специфическими лимфаденитами (лимфопрлиферативные, аутоиммунные, онкологические и др.); при переходе инфильтративного процесса в абсцедирование, а также в том случае, если в течение предшествующих 4 недель пациент получал иммуномодулирующую терапию.

Пациенты были распределены в 2 группы: 64 – основная, 64 – группа сравнения. Соотношение мальчиков и девочек было примерно одинаковым и составляло 1,2:1. Средний возраст больных составлял $7,6 \pm 0,2$ лет.

Оценка воспалительной реакции со стороны ЛУ выявила различные степени их увеличения. При поступлении у большинства пациентов имела место 2-я степень увеличения: ЛУ имели диаметр от 1,5 до 2,5 см (у 70,3% детей в основной и у 65,6% – в группе сравнения).

Детям обеих групп проводили эмпирическую антибактериальную терапию (АБТ) в течение первых 2–3 суток, которую впоследствии корректировали в зависимости от чувствительности выделенной из зева и ЛУ микрофлоры; назначали нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики и местное лечение.

В качестве АБТ применяли препарат амоксициллин + клавулановая кислота в форме суспензии форте (312 мг) по 5 мл 3 раза в сутки. Продолжительность АБТ составляла – 5–9 сут.

Сроки проведения терапии зависели от течения заболевания, которое оценивали на 5-, 7- и 9-е сутки на основании следующих критериев: исчезновение лихорадки и болевого синдрома; уменьшение или нормализация размеров ЛУ; снижение уровня лейкоцитов С-реактивного белка, а также отрицательные результаты микробиологического исследования мазков из носоглотки.

Дети основной группы получали иммуномодулятор – глюкозаминилмурамилдипептид (Липопид, ЗАО «Пептек», Россия, ЛС-001438) в дозе 0,001 г сублингвально 2 раза в сутки в течение 10 суток.

Кроме этого, у 32 пациентов (группа сравнения – 16 детей и основная группа – 16) проводили изучение действия глюкозаминилмурамилдипептида на цитокиновый статус. Определение нормального уровня цитокинов (контрольная группа): интерлейкина-2 (ИЛ-2) и ИЛ-4 осуществляли в 30 образцах крови практически здоровых детей, проходивших обследование перед малыми хирургическими операциями с помощью твердофазового иммуоферментного метода. Для количественного определения в исследуемом материале цитокинов применяли наборы реагентов ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Анализ проводили с неразбавленными образцами. Используемые наборы реагентов позволили определить в исследуемом материале концентрации ИЛ-2 в интервале 15,6–1000 пг/мл и ИЛ-4 от 20 до 500 пг/мл.

Для изучения качества жизни (КЖ) во время исследования дети и их родители заполняли русскоязычные версии опросника PedsQL, разработанные отдельно для возрастных групп: от 5 до 7 и от 8 до 12 лет [9, 11]. Тестирование проводили в начале заболевания (при обращении в лечебное учреждение) и через 1 месяц после начала лечения. Для оценки болевого синдрома у детей ежедневно использовали «шкалу лиц» – Smiley Faces Scale. Эта шкала включает 5 изображений человечков с различным выражением лица в зависимости от интенсивности испытываемой боли.

Все расчеты и графическое выражение полученных результатов производили на IBM PC с использованием программ Microsoft Excel 2003 и STATISTICA v.6.0 (StatSoft, USA).

Результаты исследования и их обсуждение

Лимфадениты подчелюстной и подбородочной области, а также области шеи были следствием одонтогенных (периостит, острый периодонтит, острый перикоронит и обострение хронического периодонтита) и неодонтогенных воспалительных процессов. Неодонтогенные лимфадениты преобладали у детей дошкольного возраста (рино-, отогенные и прочие симптоматические лимфадениты, развивающиеся на почве стоматитов, гингивитов, глосситов или воспалительных заболеваний уха).

Острые одонтогенные лимфадениты чаще всего были связаны с патологическими изменениями в области моляров и премоляров нижней челюсти, реже – моляров и боковых резцов верхней челюсти. Это обуславливало более частое поражение поднижнечелюстных и подподбородочных ЛУ, являющихся основными коллекторами лимфооттока от этих участков поражения. В большинстве случаев в воспалительный процесс вовлекался 1 ЛУ, реже – 2.

По нашим данным, среди 128 детей с острыми неспецифическими лимфаденитами состояли на диспансерном учете у различных специалистов 99 (77,3%) пациентов. При этом среди хронических заболеваний наиболее часто встречались заболевания ЛОР-органов, выявленные у 84 (65,6%) детей: хронический аденоидит отмечался у 35 (41,7%) детей.

Таблица 1. Показатели цитокинового статуса у детей с острым неспецифическим лимфаденитом до начала лечения ($M \pm m$)

Цитокины, пкг/мл	Группы пациентов		
	контрольная ($n = 30$)	основная ($n = 16$)	сравнения ($n = 16$)
ИЛ-2	$23,3 \pm 0,4$	$494 \pm 29,3^*$	$437,3 \pm 31,6^*$
ИЛ-4	$24,9 \pm 1,9$	$29,2 \pm 2,5$	$26,7 \pm 2,2$

*различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы.

а сочетанная патология ЛОР-органов – хронический тонзиллит с аденоидитом – у 34 (40,5%).

В основной группе длительность заболевания была в среднем на 1 сутки короче ($9,2 \pm 0,4$ сут), чем в контрольной группе ($10,1 \pm 0,3$ сут). Боль также исчезала быстрее в основной группе, нежели в группе сравнения ($3,3 \pm 0,2$ и $4,2 \pm 0,4$ сут соответственно, $p < 0,05$).

Длительность антибактериальной терапии была сокращена в основной группе до $6,1 \pm 0,3$ сут, а в группе сравнения – $7,6 \pm 0,4$ сут ($p < 0,01$).

Лабораторные исследования выявили более быструю нормализацию показателей общего анализа крови в основной группе; кроме того, в этой группе уровень С-реактивного белка на 7-е сутки лечения был достоверно ниже, чем в группе сравнения ($2,9 \pm 0,4$ и $7,04 \pm 0,9$ мг/л соответственно) ($p < 0,01$).

Цитокиновый статус у детей с острыми неспецифическими лимфаденитами до начала лечения представлен в табл. 1. Как видно из таблицы, у детей обеих групп был резко повышен уровень провоспалительного цитокина ИЛ-2 в крови ($494 \pm 29,3$ и $437,3 \pm 31,6$ пкг/мл, в основной группе и группе сравнения соответственно) по сравнению со здоровыми детьми.

Динамика изменений цитокинового статуса в обеих группах представлена на рис. 1 и 2. На фоне применения глюко-

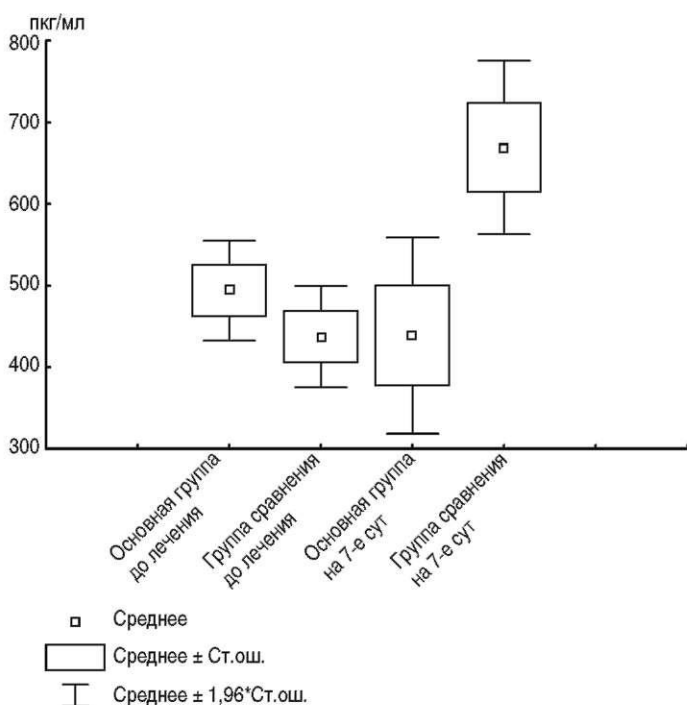


Рис. 1. Динамика изменений концентрации ИЛ-2 у детей с острыми неспецифическими лимфаденитами ($n = 32$) на фоне комплексной терапии с включением глюкозаминилмурамилдипептида.

заминилмурамилдипептида к 7-м суткам лечения имело место достоверное повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 до $44,9 \pm 6,5$ пкг/мл и снижение уровня ИЛ-2 ($p < 0,05$).

Под действием глюкозаминилмурамилдипептида происходит изменение Т-хелперного баланса – продукции ИЛ-4 мононуклеарными клетками у больных. Известно, что главными продуцентами ИЛ-4 являются именно Th2, а обнаруженное понижение продукции этого цитокина под действием глюкозаминилмурамилдипептида служит еще одним доказательством изменения Th-баланса в сторону повышения активности Th1 [12, 13].

С другой стороны, под действием глюкозаминилмурамилдипептида усиливается продукция интерферона- γ (ИФН- γ), что можно рассматривать как не связанное с повышением активности Th1, тем более что в предшествующих работах был показан ИФН- γ -стимулирующий эффект препарата в отношении макрофагов при инфекционно-воспалительных процессах [14]. Так, сравнение количественных показателей позволяет заключить, что глюкозаминилмурамилдипептид через воздействие на клетки врожденного иммунитета (очевидно, через изменение цитокинового профиля этих клеток) приводит к усилению цитокин-продуцирующей активности Th1 [15].

В проведенном нами исследовании динамика изменений показателей цитокинов соответствовала остроте воспалительного процесса, клиническому состоянию больных и адекватности лечебных мероприятий. Определение уровня цитокинов позволило контролировать эффективность проводимой терапии.

В начале заболевания у детей в возрасте 5–7 лет было отмечено снижение до $68,3 \pm 7,5$ баллов интегрального показателя качества жизни ($M \pm \sigma$). В наибольшей степени это

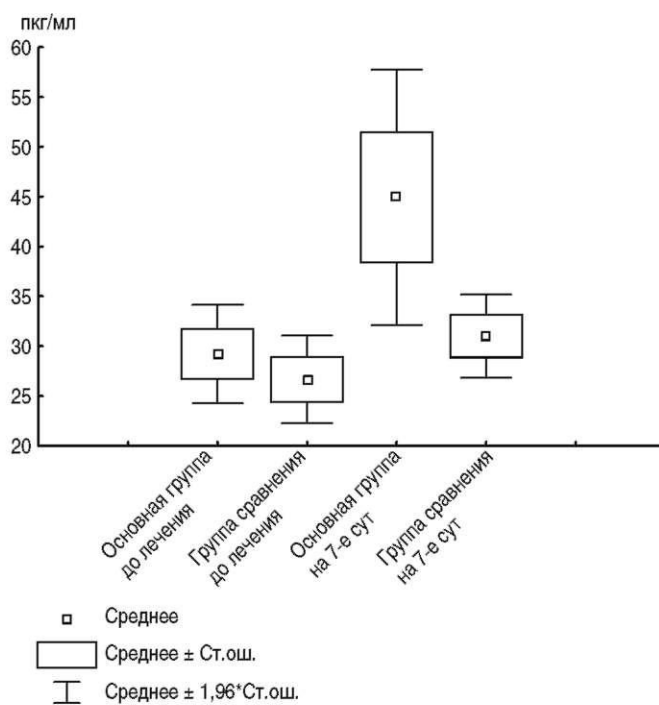


Рис. 2. Динамика изменений концентрации ИЛ-4 у детей с острыми неспецифическими лимфаденитами ($n = 32$) на фоне комплексной терапии с включением глюкозаминилмурамилдипептида.

было связано со снижением физического и социального функционирования, а также менее значимым снижением функционирования в детском саду.

После проведенного лечения у детей обеих групп было зафиксировано повышение всех компонентов качества жизни. В основной группе было отмечено улучшение качества жизни по шкале «Функционирование в детском саду» ($58,4 \pm 15,7$ и $66,8 \pm 6,3$ баллов). У детей в группе сравнения положительная динамика была менее значимой.

У школьников имел место более выраженный «разрыв» между значениями физического и социального видов функционирования, а показатели эмоционального и школьного функционирования были значительно ниже. Исследование качества жизни школьников в процессе лечения выявило повышение всех компонентов качества жизни в основной группе и в группе сравнения по шкалам физического (с $68,2 \pm 15,3$ до $76,8 \pm 9,5$ баллов) и социального функционирования (с $65,8 \pm 15,6$ до $76,1 \pm 17,1$ баллов), однако у детей в группе сравнения положительная динамика параметров качества жизни была менее выражена. Кроме этого, после лечения показатель школьного функционирования составил в группе сравнения $54,7 \pm 19,7$ баллов, а в основной – $68,5 \pm 17,9$ баллов.

Таким образом, проведенное исследование показало значительное влияние заболеваний ЛОР-органов на возникновение острых неспецифических лимфаденитов в области шеи в детском возрасте. Учитывая высокий процент неспецифических лимфаденитов и снижение иммунитета при наличии хронических заболеваний лимфаденоидного глоточного кольца, патогенетически обоснованным методом лечения этих пациентов является применение иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида. Использование иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении острых неспецифических лимфаденитов у детей привело к сокращению длительности заболевания в основной группе до $9,2 \pm 0,4$ сут, а также повысило все компоненты качества жизни (особенно по шкалам физического и социального функционирования). Кроме этого, применение Ликопида вызвало достоверное повышение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 до $44,9 \pm 6,5$ пкг/мл и снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-2 до $438,8 \pm 61,4$ пкг/мл.

Литература

1. Динова Е.А., Щербина А.Ю., Румянцев А.Г. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий в практике врача. Трудный пациент 2007; 2(5): 15–4.
2. Богомилский М.Р., Пчеленок С.В. Шейные лимфаденопатии у детей. Вестник оториноларингологии 2004; 6: 52–6.
3. Железникова Г.Ф. Резистентность к возбудителю инфекции и иммунный ответ. Журн. микробиол. 2005; 2: 104–8.
4. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции. Руководство. СПб: 2003; 864.
5. Алексеева Е.И., Володин Н.Н., Козлов И.Г. и др. Иммунотерапевтические возможности применения Ликопида в педиатрии. Методическое пособие для врачей. М.: 2005; 28.
6. Heath P.T. et al. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. Arch Dis Child. 2009; 94 (9): 674–6.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в педиатрии. М.: Издание Российской академии естественных наук, 2008; 104.
8. Bellussi L., Mandala M., Passali F.M. et al. Quality of life and psycho-social development in children with otitis media with effusion. Acta Otorhinolaryngol. Ital. 2005; 25(6): 359–64.
9. Винярская И.В. Современное состояние проблемы изучения качества жизни в педиатрии. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2006; 3: 28–3.
10. Novik A.A., Ionova T.I., Kishtovich A.V., et al. Development of Russian version of the PedsQL Generic Core Scales. Qual. Life Res. 2001; 10(3): 289.
11. Varni J.W., Burwinkle T.M., Seid M. The PedsQL 4.0 as a school population health measure: feasibility, reliability and validity. Qual. Life Res. 2006; 15(2): 203–15.
12. Корженевский А.А. Клинико-иммунологические критерии оценки эффективности применения иммуномодуляторов в комплексной терапии гнойно-септических заболеваний. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.: 2009; 42.
13. Пинегин Б.В., Латышева Т.В. Иммунодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов. Лечащий врач 2001; 3: 48–2.
14. Колесникова Н.В., Коков Е.А., Андропова Т.М. и др. Регуляция мурамилдипептидами синтеза иммуноглобулина Е в эксперименте и клинике. Рос. аллергол. журнал 2008; 5: 48–6.
15. Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мещерякова Е.А., Алексеева Л.Г. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при атопической бронхиальной астме. Иммунология 2009; 5: 305–3.

Информация о соавторах:

Винярская Ирина Валериевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62
Телефон: (499) 783-5596

Цуцьева Виктория Владимировна, аспирант кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Ставропольской государственной медицинской академии
Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310
Телефон: (8652) 35-7870

Минаева Наталья Васильевна, заместитель директора Ставропольского реабилитационного центра для детей и подростков с ограниченными возможностями здоровья
Адрес: 355044, Ставрополь, пр. Кулакова, 5
Телефон: (8652) 56-3564

Закаидзе Софья Ильинична, аспирант кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Ставропольской государственной медицинской академии, детский хирург Детской городской поликлиники №1
Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310
Телефон: (8652) 35-7870; 35-7530

Джабарова Елена Владимировна, аспирант кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Ставропольской государственной медицинской академии, детский хирург Краевой детской клинической больницы
Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310
Телефон: (8652) 35-7870; 35-7530

Болотов Юрий Николаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Ставропольской государственной медицинской академии
Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310
Телефон: (8652) 35-7870