

Федеральное государственное учреждение
**«Республиканская клиническая инфекционная больница
Федерального агентства
по здравоохранению и социальному развитию»**

**ПРИМЕНЕНИЕ ЛИКОПИДА
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ,
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И
ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ,
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

Методические рекомендации

Составители: Ю.А.Фомин, Ю.В.Аспель, С.А.Облеухова, Т.Г.Сурнина



Утверждаю
Главный врач РКИБ
ВОРОНИН Е.Е.

«16» _____ 2005г

Прогнозы 1960-70гг о возможной ликвидации туберкулеза в нашей стране к настоящему времени не оправдались.

За последние годы не только не произошло снижение заболеваемости, но и с начала 1990-х годов, в связи с резким ухудшением социальной и эпидемиологической ситуации в России, отмечается значительный рост заболеваемости туберкулезом.

Особое значение вновь приобрела проблема лечения больных туберкулезом, особенно детей, которое, как правило, бывает длительным и не всегда эффективным. Это объясняется как изменением свойств возбудителя (развитием лекарственной резистентности), так и снижением реактивности иммунной системы.

В настоящее время принято расценивать хронические, вялотекущие, рецидивирующие инфекции как вторичные иммунодефицитные состояния, даже если отсутствуют какие-либо изменения в иммунном статусе больного.

Поэтому комплексная эффективная терапия детей, больных туберкулезом, обязательно должна включать препараты, обладающие выраженными иммуномодулирующими свойствами.

Иммуномодуляторы должны:

- быть безопасными, хорошо переноситься больными, не вызывать серьезных побочных эффектов;
- воздействовать на все звенья иммунной системы: макрофагально-фагоцитарное, гуморальное, клеточное;
- обладать иммунокорректирующими свойствами, то есть, повышать иммунитет при иммунодефиците и угнетать чрезвычайно мощную иммунную реакцию;
- обладать четким механизмом действия на молекулярном и клеточном уровне;
- иметь удобную лекарственную форму.

В 1991 году группой ученых из Института биоорганической химии Российской Академии наук были разработаны методики синтеза глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) – вещества, которое входит в состав клеточной стенки практически всех известных бактерий, в том числе и нормальной микрофлоры человека.

На основе ГМДП был создан синтетический препарат – Ликопид.

ГМДН – природный модулятор иммунной системы, поэтому его воздействие на организм человека наиболее близко к естественной иммунокор-

рекции. Этим и объясняется хорошая переносимость препарата Ликопид. В то же время этот полусинтетический препарат с высокой концентрацией ГМДП свободен от примесей, которые могут вызвать побочные реакции.

Ликопид вызывает активизацию всех звеньев иммунной системы. В первую очередь сказывается стимулирующее воздействие на макрофагально-фагоцитарное звено иммунитета, дефект которого имеет решающее значение в патогенезе хронических инфекций бронхолегочной системы. Активизируются все основные функции макрофагов с последующей стимуляцией Т- и В-лимфоцитов.

Необходимо отметить способность Ликопида непосредственно стимулировать гуморальное и клеточное звенья иммунитета.

Положительным свойством Ликопида является также возможность стимулировать выработку секреторных иммуноглобулинов класса А, и, таким образом, повышать местную защиту от патогенных агентов (как вирусных, так и бактериальных).

Показано значение Ликопида и при нарушении лейкопоеза, так как он стимулирует синтез моноцито/макрофагами колониестимулирующих факторов.

Вследствие активации схемы цитохрома Р-450 Ликопид обладает гепатопротективным действием и улучшает детоксикационную функцию печени.

К настоящему времени Ликопид успешно используется в клинической практике при многих инфекционных и других заболеваниях, связанных с иммунодефицитными состояниями.

В том числе доказана эффективность препарата в комплексном лечении взрослых больных туберкулезом. Отмечен выраженный положительный клинический эффект (сокращение сроков бацилловыделения и сокращение сроков закрытия полостей распада) и иммунологический (увеличение числа Т-лимфоцитов и N-киллеров) эффект.

В нашем исследовании проведено изучение клинической эффективности Ликопида в комплексном лечении больных туберкулезом детей, и его влияние на иммунологические и гематологические показатели.

Под наблюдением находилось 20 детей, больных туберкулезом органов дыхания.

Диагноз туберкулеза внутригрудных лимфоузлов (ТВГЛУ) был поставлен у 12 больных (60,0%), первичного туберкулезного комплекса (ПТК) – у 8 (40,0%). Осложненное течение заболевания было диагностировано у четырех детей с ПТК и у двух – с ТВГЛУ. Все пациенты получали специфическую противотуберкулезную терапию и Ликопид.

Контрольную группу составили 20 детей, сходных с группой исследования по возрасту и нозологическим формам туберкулеза, которые получали только специфическую противотуберкулезную терапию.

Ликопид назначался по схеме 1 мг/1 раз в сутки в течение 10 дней. Повторный курс препарата проводился с интервалом в две недели. Препарат назначался одновременно с противотуберкулезными лекарствами.

Химиотерапия туберкулеза проводилась по общепринятым схемам: «изониазид + этамбутол + пиразинамид», «изониазид + пиразинамид + стрептомицин», «изониазид + рифампицин + стрептомицин».

Перед началом курса комбинированной схемы терапии всем пациентам было проведено стандартное обследование для больных туберкулезом органов дыхания – обзорная рентгенография и томография органов грудной клетки, клинико-биохимические анализы крови, микроскопия и микробиологическое исследование мокроты, иммунограмма. Показатели клеточного звена иммунитета у обследованных детей определялись методом проточной лазерной цитометрии. В основном мы ориентировались на динамику процентного содержания CD4-лимфоцитов. Этот показатель наиболее удобен, так как он не зависит от возраста ребенка и от показателей гемограммы.

У 70,0% больных детей была выявлена сопутствующая патология. Наиболее часто встречались патология ЛОР-органов (60,0%) и аллергии (13,0%).

Клиническая картина заболевания при различных формах туберкулеза была представлена как в виде синдрома общей интоксикации, так и локальной симптоматикой, обусловленной вовлечением в специфические процессы внутригрудных лимфоузлов, легких. Симптомы интоксикации были выражены у 60,0% детей с ПТК и ТВГЛ: снижение аппетита, повышение температуры тела, головная боль, бледность кожных покровов, нейровегетативные нарушения. У 20,0% больных отмечался сухой кашель длительно – до 6 месяцев. Динамика клинико-лабораторных и рентгенологических показателей приведена в таблице 1.

Таблица 1

Динамика клинико-лабораторных и рентгенологических показателей у детей с туберкулезом органов дыхания на фоне применения Ликопида

Признаки заболевания	Группа исследования	Контрольная группа
Значительное уменьшение инфильтративных изменений в легких	До 3 месяцев у 80,0% больных	До 3 месяцев у 50,0% больных
Отсутствие симптомов интоксикации	Через 3 недели	Через 6 недель
Нормализация гематологических показателей (количество лейкоцитов)	Через 3 недели	Через 6 недель

Оценка эффективности терапии у детей определялась по следующим критериям: уменьшение симптомов интоксикации (стойкая нормализация температуры тела, улучшение аппетита и прибавка массы тела), положительная динамика рентгенологических изменений ВГЛУ, легочной ткани.

Как показано в таблице 1, у детей, получающих комбинированную противотуберкулезную терапию с применением Ликопида, достоверно быстрее исчезли явления интоксикации, уменьшились инфильтративные изменения в легких, нормализовалась лейкограмма.

Динамика некоторых иммунологических показателей приведена в таблице 2, рисунке 1.

Установлено, что уровень CD4-лимфоцитов до начала исследования достоверно в сравниваемых группах не отличался: у 70,0% детей отмечено умеренное иммунодефицитное состояние. Через 1 месяц от начала комбинированной противотуберкулезной терапии с применением Ликопида уровень CD4-лимфоцитов был в пределах нормы у 80,0% детей группы исследования, тогда как в контрольной группе – только у 30,0%. Через 3 месяца у всех детей группы исследования уровень CD4-лимфоцитов нормализовался. В то же время, в контрольной группе этот показатель к контрольному сроку нормализовался только у 50,0% больных.

Таблица 2

Динамика CD4-лимфоцитов у детей с туберкулезом органов дыхания на фоне применения Ликопида

	Количество CD4-лимфоцитов (%)	
	Группа исследования	Контрольная группа
До начала терапии	22,5 ± 3,4	22,7 ± 3,5
Через 1 месяц	24,6 ± 2,5	22,9 ± 2,3
Через 3 месяца	28,7 ± 2,3	23,7 ± 2,4

Россия в настоящее время по темпам прироста ВИЧ-инфицированных больных занимает одно из лидирующих мест в мире.

Быстро увеличивается количество ВИЧ-инфицированных женщин детородного возраста, в том числе и беременных.

Так, только за 2004 год зарегистрировано более 4000 родов от ВИЧ-инфицированных женщин, а общее количество детей, рожденных такими женщинами, превысило 13 000.

В большинстве случаев заражение ребенка является следствием вертикальной передачи от ВИЧ-инфицированной матери. Частота передачи вируса колеблется в индустриальных странах от 15 до 35%. Наряду с этим, в 2000 году Россия вышла и в число стран с наиболее высокой заболеваемостью туберкулезом.

Данные обстоятельства существенно повышают вероятность увеличения случаев сочетанной патологии (ВИЧ-инфекция и туберкулез).

В настоящее время туберкулез диагностируется почти у 50% больных на разных стадиях ВИЧ-инфекции.

Особое значение приобретает проблема заболеваемости туберкулезом детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией в связи с положениями приказа МЗ

РФ № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ»:

- «Дети, рожденные от ВИЧ-позитивных матерей, не вакцинируются в родильных домах вакциной БЦЖ».

Вторую опытную группу составили 10 детей в возрасте от 3-х до 5 лет с перинатальной ВИЧ-инфекцией, у которых было выявлено туберкулезное поражение органов дыхания. Особенностью почти всех этих детей был недостаточный иммунологический ответ на комбинированную АРВТ. Поэтому, кроме АРВТ и антибактериальной противотуберкулезной терапии детям был назначен Ликопид в дозе 1 мг в сутки курсами по 10 дней.

Повторные курсы проводились после двухнедельного перерыва, и количество повторных курсов определялось в зависимости от иммунологических показателей.

Эпиданамнез по туберкулезу у детей был неизвестен (с рождения они остались без попечения родителей).

Диагноз туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией сложен из-за сходства клинических и рентгенологических проявлений. У них часто встречаются рецидивирующие инфекции бронхолегочной системы, повторные респираторные вирусные инфекции. Атипичная клинико-рентгенологическая картина этих заболеваний на фоне сниженного иммунитета в ряде случаев затрудняет дифференциальную диагностику с туберкулезом.

Диагностика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей основывается на клинико-рентгенологических и лабораторных данных (серологических, молекулярно-биологических).

Реакция Манту с 2ТЕ у всех детей была отрицательной, поэтому туберкулодиагностика углублялась постановкой РМ с 100ТЕ. Четверо детей были инфицированы МБТ, у остальных был установлен диагноз ТВГЛУ. осложненное течение туберкулеза было диагностировано у 2 больных (ателектаз легкого и бронхогенная диссеминация в легкие).

Распределение ВИЧ-инфицированных детей по стадиям заболевания (CDC 1995г) было следующим: В1 -2; В2 – 6; С2 – 2. Таким образом: все дети находились в манифестной стадии ВИЧ-инфекции (В и С), только у двух детей количество CD4-лимфоцитов было в пределах нормы; у 6 отмечалось умеренное снижение показателей, а у двух – значительное.

Девять детей до начала противотуберкулезной терапии и лечения Ликлопидом уже получали комбинированную АРВТ с положительным вирусологическим результатом; но у 8 из них не отмечался иммунологический эффект.

Переносимость терапии Ликлопидом у ВИЧ-инфицированных детей была хорошая. Нежелательных явлений не отмечалось. Отрицательной клинической динамики за период исследования ни у одного больного выявлено не было. Появление вторичных заболеваний и перехода в другую стадию болезни не обнаружено; отмечена положительная динамика рентгенологических изменений ВГЛУ.

Как и в группе детей с моноинфекцией (туберкулез) получен положительный эффект (таблица 3): на фоне применения Ликопида у детей с умеренным иммунодефицитом произошло повышение уровня CD4 лимфоцитов (до иммунологической категории 1). Причем показатели CD4 лимфоцитов в пределах возрастной нормы сохранялись у больных детей до конца исследования.

Таблица 3

Изменение уровня CD4-лимфоцитов у больных детей при комбинированной терапии с применением ликопида (%)

До начала лечения	Кол-во CD4-лимфоцитов
	21,2 ± 3,4
Через 4 недели	24,1 ± 2,5
Через 8 недель	26,4 ± 1,7
Через 12 недель	28,0 ± 2,6
Через 24 недели	35,2 ± 4,4
Через 48 недель	40,4 ± 3,6

Сделать вывод о влиянии Ликопида на уровень вирусной нагрузки (количество копий РНК ВИЧ в 1мл плазмы) не представляется возможным, так как комбинированная антиретровирусная терапия позволила у всех детей снизить уровень ВН ниже уровня определения (400 копий РНК/мл плазмы) (таблица 4).

Таблица 4

Динамика вирусной нагрузки у детей, получающих комбинированную терапию

Показатели вирусной нагрузки (кол-во копий РНК ВИЧ/мл плазмы)	Группа исследования (абс)				
	Скрининг	Через 4 нед	Через 12 нед	Через 24 нед	Через 48 нед
Менее 400	8	9	10	10	10
До 10.000	1	1	-	-	-
10.000 – 50.000	-	-	-	-	-
50.000 – 100.000	-	-	-	-	-
>100.000	1*				

* У ребенка одновременно начата комбинированная терапия (АРВТ, противотуберкулезная + ликопид)

Заключение:

- Ликопид в комплексном лечении детей, больных туберкулезом органов дыхания, дает положительный клинический эффект в виде более быстрого исчезновения симптомов интоксикации, ускорение рассасывания инфильтративных изменений в легких.
- Ликопид в проведенном исследовании показал выраженную лейкопоэтическую активность, что проявилось в достоверном увеличении общего числа лейкоцитов у детей при развитии лейкопении.
- Иммуномодулирующий эффект Ликопида проявился в повышении уровня CD4-лимфоцитов и восстановлении иммунного статуса детей.
- рекомендовано использовать Ликопид в комплексном лечении как детям, больным туберкулезом органов дыхания, так и ВИЧ-инфицированным детям с данной патологией.

Литература:

1. Дегтярева М.В., Володин Н.Н., Учайкин В.Ф. и др «Иммунотерапевтические возможности применения Ликопида в педиатрии» М. 2000, 22с
2. Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Швецов М.Ю. «Ликопид. Современный подход к профилактике и лечению иммунодефицитных состояний» М. Медицинская книга, 2004. 84с
3. Свистунова А.С., Аршинова С.С., Климова С.В. и др «Клиническая и иммунологическая эффективность иммуномодулятора Ликопида при туберкулезе легких» Иммунология. 2000 № 5. с.59-62
4. Сухов В.М., Гнездилова Е.В., Чернышева Н.С. и др «О целесообразности использования Ликопида в комплексной терапии туберкулезной инфекции» Terra medica nova, 2003 № 1. с.27-29.
5. В.В.Покровский, Т.Н.Ермак, В.В.Беляева и др «ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика и лечение» Москва 2003
6. А.Г.Рахманова, Е.Е.Воронин, Ю.А.Фомин «ВИЧ-инфекция у детей» «Питер» 2003