

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77298>

От теории к практике: иммунотерапия гнойно-воспалительных заболеваний и гнойно-септических осложнений

© Н.Ю. Алексеева¹, Д.А. Дымников², И.А. Соловьев², О.В. Калюжин³

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия;

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Недостаточность противoinфекционной защиты является одной из причин возникновения гнойно-воспалительных заболеваний кожи, мягких тканей и гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде. Имунокорректирующая терапия является исключительно актуальной в хирургической практике и может применяться как для профилактики, так и лечения послеоперационных осложнений. В этой связи особое внимание заслуживают низкомолекулярные фрагменты пептидогликана клеточной бактерий — мурамилпептиды.

В исследование были включены 65 больных с гнойно-воспалительными заболеваниями, из них 35 мужчин в возрасте 23–55 лет с хронической рецидивирующей пиодермией (остеофолликулит, фолликулит, сикоз, фурункулез), и 30 больных в возрасте от 18 до 65 лет с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, главным образом абсцессами и флегмонами различной локализации без выраженной сопутствующей патологии. В обследовании принимали участие 26 пациентов с гнойно-септическими осложнениями в послеоперационном периоде. Их разделили на 2 равные группы: в 1-й группе (основной) больные получали полимурамила внутримышечно по 200 мг ежедневно в течение 5 сут дополнительно к лечению; во 2-й (сравнения) — только стандартное лечение. Клинические симптомы пиодермии оценивали с 0-го по 7-й день, затем на 14-е сут, через 1 и 6 мес исследования. У всех больных отбирали образцы крови для гематологических и иммунологических исследований. Ежедневно отслеживали сроки появления грануляций.

Включение полимурамила в комплексное лечение пиодермии ускоряло регрессию основных клинических проявлений заболевания и способствовало индукции стойкой ремиссии. У больных с инфекциями мягких тканей применение полимурамила увеличивало степень регрессии глубины и площади раны и ускоряло появление грануляций. Клиническая эффективность полимурамила у пациентов с гнойно-септическими осложнениями в послеоперационном периоде коррелировала со снижением уровня С-реактивных белков и прокальцитонина. Исследование подтверждает эффективность полимурамила в лечении гнойно-воспалительных заболеваний и гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде и его высокий иммуномодулирующий потенциал (8 рис., 2 табл., библиограф.: 5 ист.).

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания; гнойно-септические осложнения; заживление ран; иммуномодулятор; инфекции мягких тканей; лейкоциты; лимфоциты; мурамилпептиды; пиодермии; полимурамил; регрессия симптомов; тромбоциты; фагоцитоз; цитокины.

Как цитировать:

Алексеева Н.Ю., Дымников Д.А., Соловьев И.А., Калюжин О.В. От теории к практике: иммунотерапия гнойно-воспалительных заболеваний и гнойно-септических осложнений // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 3. С. 19–26. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77298>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77298>

From theory to practice: immunotherapy of purulent-inflammatory diseases and purulent-septic complications

© Nataliya Yu. Alekseeva¹, Denis A. Dymnikov², Ivan A. Solovyev², Oleg V. Kalyuzhin³¹ Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia;² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Lack of anti-infective protection is one of the reasons for the occurrence of purulent-inflammatory diseases of the skin, soft tissues and purulent-septic complications in the postoperative period. Immunocorrective therapy is extremely relevant in surgical practice, and it can be used both for the prevention and treatment of postoperative complications. In this regard, special attention should be paid to low molecular weight fragments of peptidoglycan of cellular bacteria – muramyl peptides.

The study included 65 patients with purulent inflammatory diseases, of which 35 men aged 23–55 years with chronic recurrent pyoderma (ostiofolliculitis, folliculitis, sycosis, furunculosis), and 30 patients aged 18 to 65 years with purulent inflammatory diseases of soft tissues, mainly abscesses and phlegmons of various localization without pronounced concomitant pathology. The examination included 26 patients with purulent-septic complications in the postoperative period. The patients included in the study were divided into 2 equal groups: 1 is the main group, in which patients received intramuscularly Polimuramil 200 mg daily for 5 days in addition to treatment; Comparison group 2, in which patients received only standard treatment. The clinical symptoms of pyoderma were assessed from day 0 to day 7, then on day 14, after 1 and 6 months of the study. Blood samples were taken from all patients for hematological and immunological studies. The timing of the appearance of granulations was monitored daily.

The inclusion of Polimuramil in the complex treatment of pyoderma accelerated the regression of the main clinical manifestations of the disease and promoted the induction of stable remission. In patients with soft tissue infections, Polimuramil increased the degree of regression of the depth and area of the wound and accelerated the appearance of granulations. The clinical efficacy of Polimuramil in patients with purulent-septic complications in the postoperative period correlated with a decrease in CRP and procalcitonin levels. The study confirms the effectiveness of Polimuramil in the treatment of purulent-inflammatory diseases and purulent-septic complications in the postoperative period and its high immunomodulatory potential (8 figs, 2 tables, bibliography: 5 refs).

Keywords: cytokines; immunomodulator; leukocytes; lymphocytes; muramylpeptides; phagocytosis; platelets; Polimuramil; purulent-inflammatory diseases; purulent-septic complications; pyoderma; regression of symptoms; soft tissue infections; wound healing.

To cite this article:

Alekseeva NYu, Dymnikov DA, Solovyev IA, Kalyuzhin OV. From theory to practice: immunotherapy of purulent-inflammatory diseases and purulent-septic complications. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(3):19–26. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77298>

Received: 13.07.2021

Accepted: 03.08.2021

Published: 10.08.2021

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной медицины гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) и гнойно-септические осложнения (ГСО) занимают одно из ведущих мест среди инфекционных заболеваний, и особенно среди хирургических инфекций.

Частота гнойных осложнений в хирургических отделениях составляет от 26 до 55 % и продолжает нарастать. Летальность вследствие возникших ГСО различной локализации достигает 30–40 % [1]. Об актуальности проблемы ГСО у хирургических больных и путях их профилактики свидетельствуют материалы и решения многих отечественных и международных конгрессов [2].

Огромный клинический опыт, накопленный хирургией в области теории и практики лечения ГВЗ кожи и мягких тканей, а также ГСО, свидетельствует, что даже самые эффективные лекарственные средства в процессе их применения снижают свою активность и начинают вызывать неожиданные побочные эффекты [3].

Недостаточность противoinфекционной защиты является одной из причин возникновения хирургической инфекции и рецидивирующего течения. У большинства больных выявляются иммунные нарушения: угнетение неспецифических факторов местной и системной защиты, функциональной активности клеток врожденного иммунитета. Поэтому проблема иммунокорректирующей терапии является исключительно актуальной в хирургической практике, и она может применяться как для профилактики, так и лечения ГВЗ и послеоперационных осложнений [3].

В качестве одной из наиболее перспективных групп иммуномодуляторов рассматриваются мурамилпептиды — компоненты пептидогликана клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Они способны восстанавливать эффективность противoinфекционной защиты и, кроме того, снижать выработку флогенных медиаторов, индуцированных патогенами [4]. У большинства грамотрицательных и отдельных грамположительных бактерий олигопептидная цепь мурамилпептидов содержит остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты, благодаря чему внутриклеточными сенсорами этих гликопептидов являются не только рецепторы NOD2, но и NOD1. Иммуномодулятор полимурамил состоит из трех мурамилпептидных остатков, уже испытан и разрешен к применению у больных с хирургическими инфекциями, а также с вторичным иммунодефицитом, проявляющимся ГВЗ кожи и мягких тканей [5]. Вместе с тем некоторые параметры клинической эффективности полимурамила при ГСО в послеоперационном периоде, в частности влияние на динамику линейных размеров раны и сроки появления в них грануляций, ранее четко не описаны. Кроме того, для уточнения механизмов действия этого препарата требовались дальнейшие исследования гематологических сдвигов, вызванных его курсовым применением.

Цель исследования. Оценить эффективность иммуномодулятора полимурамила в комплексной терапии пациентов с ГВЗ и ГСО в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось как открытое рандомизированное испытание. В него были включены 65 больных с ГВЗ: на Клинической базе многопрофильной профессорской клиники СитиМед центра ООО «Экология Здоровья» (г. Челябинск) 35 мужчин в возрасте 23–55 лет с обострением хронической рецидивирующей пиодермии (остеофолликулит, фолликулит, сикоз, фурункулез) и на Клинической базе отделения гнойной хирургии МАУ «Городская клиническая больница № 14» (г. Екатеринбург) 30 больных в возрасте от 18 до 65 лет с ГВЗ мягких тканей различной локализации без выраженной сопутствующей патологии. В обследовании принимали участие 26 пациентов с ГСО в послеоперационном периоде, находившиеся на стационарном лечении в клинике военно-морской хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова с 01.09 по 30.12.2020 г. Включенных в исследование пациентов разделили на 2 равные группы:

1) основная группа, в которой больные получали полимурамил внутримышечно по 200 мг ежедневно в течение 5 сут дополнительно к лечению, проводимому в соответствии со Стандартом оказания медицинской помощи больным в зависимости от нозологии, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (включающим вскрытие и дренирование гнойного очага под наркозом, антибактериальную, противовоспалительную терапию и перевязки в послеоперационном периоде);

2) группа сравнения, в которой больные получали только стандартное лечение, указанное выше.

Группы были сопоставимы по возрасту, половому составу, микробиологическому спектру посевов из ран и нозологическим формам ГВЗ кожи, мягких тканей и по ГСО.

При пиодермиях клинические симптомы оценивали ежедневно с 0-го по 7-й день, затем на 14-е сут, через 1 и 6 мес исследования. Критерием клинической эффективности являлось наличие/отсутствие морфологических элементов (число пустул/фурункулов) при пиодермии.

У пациентов ГВЗ мягких тканей в 1-й (непосредственно перед началом лечения) и 5-й дни наблюдения выполняли измерение линейных размеров раны: длина (l), ширина (d) и глубина в см, с расчетом площади раны ($S = l \times d \text{ см}^2$). При этом оценивали динамику средних значений площади и глубины раны, в том числе в процентном отношении. В ходе ежедневных перевязок определяли сроки появления грануляций в ранах.

Оценка эффективности полимурамила у больных с ГСО в послеоперационном периоде проводилась по ряду показателей: уровень лейкоцитов и лимфоцитов крови, уровень воспалительных маркеров (С-реактивные белки, прокальцитонин) и скорость очищения и заживления нагноившихся послеоперационных ран с 1-е по 7-е сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные данные, доказывают, что нежелательных явлений, связанных с лечением, и случаев непереносимости полимурамила и других лекарственных препаратов не зарегистрировано.

При пиодермии выраженность основных симптомов изменялась в течение 1-го мес наблюдения в обеих группах, но к 6–7-м сут проявлялись клинические преимущества лечения, включающего внутримышечные инъекции полимурамила; эти преимущества становились еще более заметными на 14-е сут и через 1 мес от начала исследования и сохранялись в течение полугода.

Добавление полимурамила к стандартному лечению обострения пиодермии вызывало выраженную

тенденцию к увеличению доли больных, у которых зарегистрировано значительное улучшение, и к снижению числа пациентов без эффекта на 14-й день, а также через 1 и 6 мес исследования (табл. 1).

Полимурамил существенно изменял динамику числа пустул/фурункулов. Если у больных группы сравнения математически подтвержденное снижение количества морфологических элементов пиодермии наблюдалось только с 7-го дня исследования (рис. 1), то у пациентов, получавших в комплексном лечении полимурамил, статистически значимое уменьшение числа пустул/фурункулов отмечали уже с 3-го дня исследования (рис. 2).

Через 6 мес от начала исследования количество морфологических элементов пиодермии у пациентов основной группы было значительно ниже, чем у больных группы сравнения (рис. 1 и 2).

В результате проведенного лечения у больных ГВЗ мягких тканей средняя глубина и средняя площадь ран уменьшились на порядок в обеих группах. Вместе с тем включение полимурамила в комплексное лечение ГВЗ мягких тканей увеличивало степень регрессии размеров раны. Кроме того, в основной группе отмечены более ранние сроки появления грануляций в ранах (табл. 2).

Таблица 1. Общая оценка клинической эффективности лечения пиодермии

Оценка эффекта		Стандартное лечение + полимурамил (n)	Стандартное лечение (n)
14-й день	значительное улучшение	8	5
	улучшение	9	7
	без эффекта	1	5
Через 1 мес	значительное улучшение	9	4
	улучшение	7	8
	без эффекта	2	5
Через 6 мес	значительное улучшение	6	4
	улучшение	10	8
	без эффекта	2	5

Таблица 2. Влияние полимурамила на динамику средней площади и глубины ран и сроки появления грануляций у больных гнойными инфекциями мягких тканей

Показатель	Время исследования	Основная группа	Группа сравнения	$P_{(1-2)}$
		1	2	
Площадь ран, см ²	1-й день	23,19 ± 8,31	20,67 ± 6,68	
	5-й день	1,78 ± 0,54*	3,28 ± 1,25*	
Изменение площади ран, %		-91,97 ± 2,19	-83,19 ± 6,19	0,020
Глубина ран, см	1-й день	3,28 ± 0,64	3,19 ± 0,68	
	5-й день	0,37 ± 0,15*	0,62 ± 0,25*	
Изменение глубины ран, %		-88,3 ± 4,72	-79,72 ± 8,48	0,034
Сроки появления грануляций, сут		2,80 ± 1,27	3,38 ± 0,74	0,048

Примечание. * — $p_{(1-5\text{-й день})} = 0,001$.

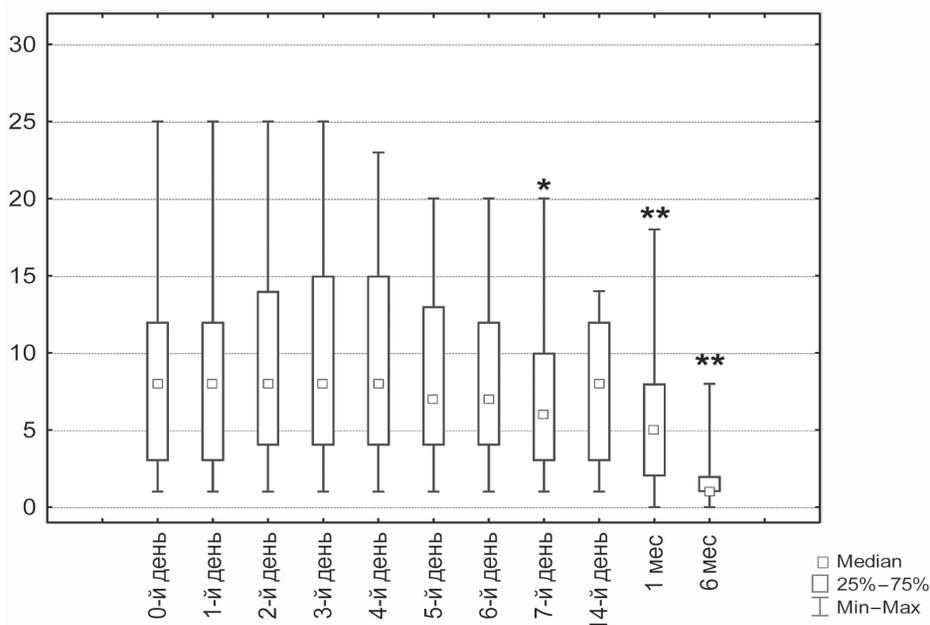


Рис. 1. Число пустил/фурункулов у больных, получавших стандартное лечение. Статистическая значимость отличий от показателей в 0-й день исследования (критерий Уилкоксона): * — $p = 0,024$, ** — $p < 0,01$

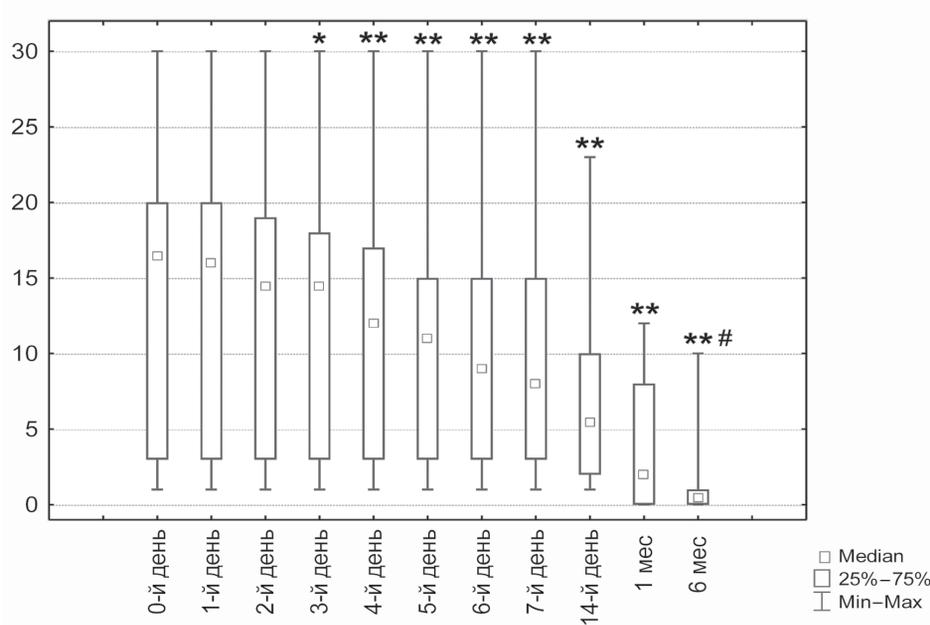


Рис. 2. Число пустил/фурункулов у больных, получавших полимурамил в дополнение к стандартному лечению. Статистическая значимость отличий от показателей в 0-й день исследования (критерий Уилкоксона): * — $p = 0,028$; ** — $p < 0,01$. Значимость отличий от показателей больных, получавших стандартное лечение (см. рис. 1) (критерий Манна-Уитни): # — $p = 0,048$

Установлено, что в основной группе пациентов с ГСО в послеоперационном периоде и пациентов онкологического профиля, где наряду со стандартными принципами лечения ран использовался полимурамил, отмечалось быстрое купирование воспалительных реакций в организме. При сравнении уровня лейкоцитов крови в исследуемых группах отмечено, что снижение лейкоцитоза наблюдалось в обеих группах вне зависимости от состава лечебного комплекса (рис 3).

Однако у пациентов основной группы отмечено выраженное повышение уровня лимфоцитов крови (в процентном соотношении), что говорит об эффективности стимуляции собственного иммунитета при использовании в составе комплексной терапии полимурамила (рис. 4).

При проведении анализа полученных показателей отмечено, что снижение уровня СРБ отмечается в обеих группах. Однако в основной группе, где в состав

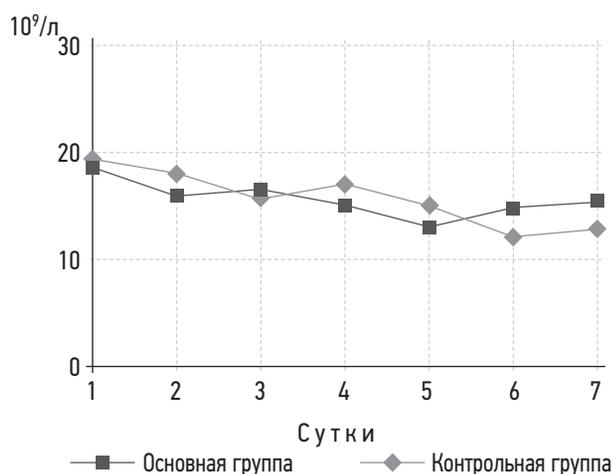


Рис. 3. Динамика изменения уровня лейкоцитов крови у больных с признаками синдрома системного воспалительного ответа (ССВО)

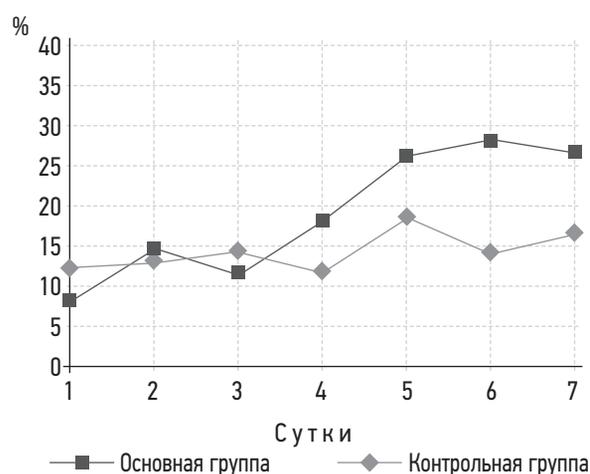


Рис. 4. Динамика изменения уровня лимфоцитов крови у больных с признаками ССВО

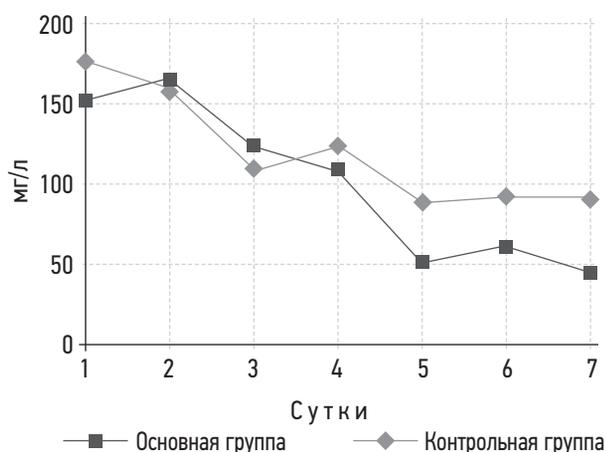


Рис. 5. Динамика изменения уровня С-реактивных белков у пациентов с развившимся в послеоперационном периоде сепсисом

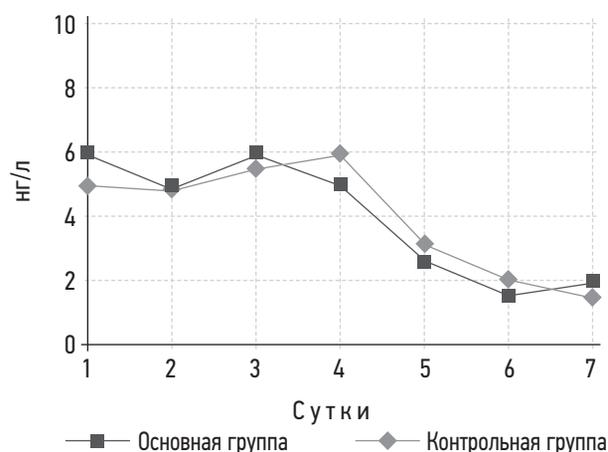


Рис. 6. Динамика изменения уровня прокальцитонина у пациентов с развившимся в послеоперационном периоде сепсисом

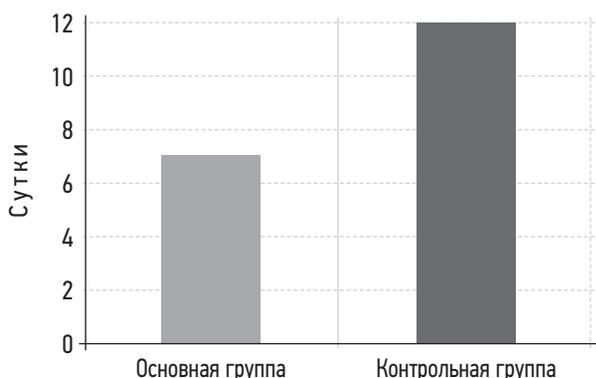


Рис. 7. Средняя длительность очищения раны от некротических тканей

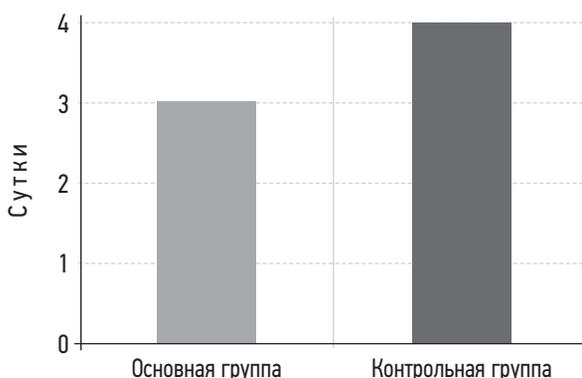


Рис. 8. Средняя длительность заживления раны

комплексной терапии входил полимурамил, отмечалось более выраженное снижение уровня СРБ (рис. 5).

При проведении анализа полученных показателей отмечено, что снижение уровня прокальцитонина отмечается в обеих сравниваемых группах. Значимых различий в динамике не выявлено (рис. 6).

Установлено, что в основной группе, где наряду со стандартными принципами лечения ран использовался иммуномодулятор, не отмечено существенного ускорения сроков очищения ран. Однако учитывая вызываемый эффект стимуляции собственного иммунитета, отмечено ускорение заживления ран у пациентов основной группы (рис. 7, 8).

ВЫВОДЫ

Нежелательных явлений, связанных с проводимым лечением, и случаев непереносимости полимурамила в период исследования не зарегистрировано. Включение пятидневного курса внутримышечных инъекций этого препарата по 200 мкг ежедневно в комплексное лечение обострений хронической рецидивирующей пиодермии у мужчин ускоряет регрессию основных клинических проявлений этого заболевания и способствует формированию индукции стойкой ремиссии. Включение композиции природных мурамилпептидов, содержащих остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты, в лечение ГВЗ мягких тканей ускоряло регрессию площади и глубины ран, а также появление в них грануляций. Исходя из результатов исследования оправдано применение исследованного препарата (ПМ зарегистрирован как ЛС) при лечении пациентов с ГСО в послеоперационном периоде, онкологического профиля, со сниженным иммунитетом. Возможно

применение полимурамила в полевых условиях. Иммуномодулятор полимурамил может применяться в медицинских организациях Минобороны России в комплексной терапии пациентов с ГСО в послеоперационном периоде.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран // Сибирское медицинское обозрение. 2013, № 1 (79). С. 18–24.
2. Шабловская Т.А., Панченков Д.Н. Современные подходы к комплексному лечению гнойно-некротических заболеваний мягких тканей // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2013. Т. 6, № 4. С. 498–517.
3. Нестеренко А.Н. Иммунный дистресс как патогенетически и танатогенетически значимый синдром при тяжелом сепсисе и септическом шоке: клинико-патоморфологическое обоснование

ранней заместительной иммунокоррекции // Медицина неотложных состояний. 2013. № 6 (53). С. 94–112.

4. Караулов А.В., Калюжин О.В. Сфера применения мурамилпептидов в рамках основных подходов к иммунотерапии/иммунопрофилактике инфекционных болезней // Физиология и патология иммунной системы. 2013. Т. 17, № 5. С. 3–15.

5. Пашенков М.В., Будихина А.С., Голубева Н.М., и др. Результаты II/III фазы клинических испытаний иммуномодулятора полимурамил при гнойной хирургической инфекции // Иммунология. 2012. Т. 33, № 4. С. 199–203.

REFERENCES

1. Vinnik YS, Markelova NM, Tyuryumin VS. Modern methods of septic wounds treatment. *Sibirskoe meditsinskoye obozreniye*. 2013;1(79):18–24. (In Russ.)
2. Shablovskaya TA, Panchenkov DN. Modern approaches to the complex treatment of purulent-necrotic soft tissue diseases. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2013;6(4):498–517. (In Russ.)
3. Nesterenko AN. Immune distress as pathogenetic and thanatogenetic relevant syndrome in severe sepsis and septic shock: clinical and pathomorphological substantiation of early replacement

immunocorrection. *Emergency medicine*. 2013;6(53):94–112. (In Russ.)

4. Karaulov AV, Kalyuzhin OV. Sphere of muramyl dipeptide application within the major approaches to immunotherapy/prophylaxis of infectious diseases. *Fiziologiya i patologiya immunnoy sistemy*. 2013;17(5):3–15. (In Russ.)

5. Pashenkov MV, Budikhina AS, Golubeva NM, et al. Results of a phase II/III clinical trial of an immunomodulator polymuramyl in patients with purulent surgical infections. *Immunologiya*. 2012;33(4):199–203. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Юрьевна Алексеева**, канд. мед. наук, доцент; адрес: 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8А; eLibrary SPIN: 7980-3666; AuthorID: 603200; e-mail: alex-69Nat@mail.ru

AUTHORS INFO

***Nataliya Yu. Alekseeva**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; address: 8A, Stasova str., Penza, 440060, Russia; eLibrary SPIN: 7980-3666; AuthorID: 603200; e-mail: alex-69Nat@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Денис Александрович Дымников, канд. мед. наук;
eLibrary SPIN: 6945-7148; AuthorID: 918201;
e-mail: dym82@mail.ru

Иван Анатольевич Соловьев, докт. мед. наук;
eLibrary SPIN: 6703-4852; AuthorID: 440352;
e-mail: ivsolov@yandex.ru

Олег Витальевич Калюжин, докт. мед. наук;
eLibrary SPIN: 5067-6554; AuthorID: 603200;
e-mail: kalyuzhi@list.ru

AUTHORS INFO

Denis A. Dymnikov, M.D., Ph.D. (Medicine);
eLibrary SPIN: 6945-7148; AuthorID: 918201;
e-mail: dym82@mail.ru

Ivan A. Solovyev, M.D., D.Sc. (Medicine);
eLibrary SPIN: 6703-4852; AuthorID: 440352;
e-mail: ivsolov@yandex.ru

Oleg V. Kalyuzhin, M.D., D.Sc. (Medicine);
eLibrary SPIN: 5067-6554; AuthorID: 603200;
e-mail: kalyuzhi@list.ru