



DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-57-66

## ПОЗИТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ РАСЩЕЛИНАМИ ГУБЫ И НЁБА НА ЭТАПАХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

**М.Н. Митропанова**

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Одним из приоритетных направлений в лечении детей с врожденными расщелинами губы и нёба (ВРГН), страдающих высокой степенью частоты повторными острыми вирусными и бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов, является задача повышения эффективности этапной реабилитации при одновременном снижении послеоперационных осложнений и восстановлении функциональной активности нарушенных звеньев иммунной системы. Разработана программа иммуномодулирующей терапии препаратом Ликопид в до- и послеоперационном периоде, показавшая позитивное влияние на состояние всех исследуемых звеньев иммунной системы, а также клинический эффект, выражающийся в снижении частоты ОРВИ, уменьшении количества обострений хронических очагов бактериальной инфекции ротовой полости и носоглотки, регрессии количества послеоперационных осложнений, сокращении времени пребывания в стационаре, в снижении не только количества курсов антибактериальной терапии, но и длительности применения антибактериальных препаратов. Включение в программу этапной реабилитации детей с ВРГН иммуномодулирующей терапии позволило значительно оптимизировать лечебную тактику — в первую очередь, своевременно оказать хирургическую помощь детям с данной патологией, избежать негативных клинических последствий на этапе восстановления после проведенного хирургического лечения и в то же время повысить резистентность к респираторным инфекциям.

**Ключевые слова:** врожденная расщелина губы и нёба, комплексная реабилитация, бактериальная инфекция, иммунокомпromетированные дети, клеточный и гуморальный иммунитет, иммуностропная терапия, ГМДП

*Ответственный за переписку:*

Митропанова Марина Николаевна, к.м.н., доцент, зав. кафедрой детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: [mmitropanova@mail.ru](mailto:mmitropanova@mail.ru)  
ORCID 0000-0001-8222-7679

Комплексное лечение детей с врожденными расщелинами губы и нёба (ВРГН) сложное и многоэтапное и является до конца нерешенной проблемой. На сегодняшний день основной метод лечения ВРГН хирургический, однако, несмотря на постоянное совершенствование техники операции и ухода за больными после пластики, частота осложнений еще значительна.

Процесс коррекции врожденного порока и последующих этапов реабилитации часто усложняется разнообразной сочетанной патологией, в том числе заболеваниями респираторного тракта и ЛОР-органов. Патология твердого нёба создает условия для формирования дисбиотиче-

ских изменений и служит предпосылкой для развития острой и хронической бактериальной инфекции в рото-носоглотке [1—4]. Клинический анализ состояния детей с ВРГН, находившихся под нашим наблюдением, показал, что на протяжении двух и более лет дети переносили 10 и более эпизодов осложненных и неосложненных ОРВИ в год с продолжительностью острого периода от 4 до 14 и более дней, что является клиническим индикатором иммунокомпromетированности [5, 6], что, в свою очередь, не позволяло своевременно проводить этапное хирургическое лечение, а послеоперационный период характеризовался высокой частотой осложнений. В этой

связи возникает необходимость оптимизации комплексного этапного лечения детей ВРГН. В связи с этим приобретают актуальность вопросы иммунокоррекции при инфекционно-воспалительных процессах путем использования иммунотропных препаратов направленного действия, отличающихся способностью модулировать клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета [6].

Среди таковых особое место занимает [7—9] Ликопид — высокотехнологичный полусинтетический препарат нового поколения мурамилдипептидов, разработанный учеными Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, активным действующим началом которого является глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) — синтетический аналог универсального фрагмента — пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий, включая микроорганизмы нормальной микрофлоры слизистых оболочек макроорганизма [10], основной мишенью которого являются фагоцитирующие клетки [11, 12]. В результате специфического взаимодействия ГМДП с внутриклеточно расположенными NOD2-рецепторами происходит активация фагоцита с последующим синтезом провоспалительных цитокинов [13—15]. Рецептор врожденного иммунитета NOD-2 экспрессируется практически во всех тканях животных и человека, но в наибольшей степени — в клетках врожденного иммунитета (нейтрофильных гранулоцитах, моноцитах, макрофагах, натуральных лимфоцитах-киллерах), а его внутриклеточная локализация объясняет его преимущественное влияние на клетки, способные к фагоцитозу. Понимание молекулярных механизмов работы той или иной молекулы, включая «молекулу» лекарственного препарата, обеспечивает безопасное его применение и делает его препаратом выбора для увеличения экспрессии HLA-DR-антигенов, усиления поглощения микроорганизмов и завершенности фагоцитарного акта, усиления микробицидной функции и цитотоксичности по отношению к вирус-инфицированным и опухолевым клеткам, а также для увели-

чения продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12, КСФ) [13—15].

**Цель исследования:** оптимизация этапного лечения детей с врожденными расщелинами губы и нёба, страдающих высокой степенью частоты повторными острыми вирусными и бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов, базируясь на выявленных нарушениях функционирования иммунной системы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим клиническим наблюдением находилась группа 1 детей в возрасте от 4 до 6 лет (20 мальчиков и девочек) с врожденной расщелиной губы и нёба, имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом — группа сравнения клинической эффективности комплексного лечения.

Группу 2 составили 30 детей с врожденной расщелиной губы и нёба (с непроведенным своевременно хирургическим лечением — после хейлопластики, велоластики на этапах уранопластики), имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом, находившихся на разных этапах хирургического лечения в отделении челюстно-лицевой хирургии детской Краевой клинической больницы г. Краснодара (ЧЛХ ДККБ). Всем детям этой группы проведено исследование состояния иммунной системы до и после применения иммунотропной терапии Ликопидом, в т.ч. и после проведения хирургического лечения.

Группу контроля составили 20 условно-здоровых детей обоего пола, соответствующего возраста.

Проведено тестирование состояния Т-клеточного (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), В лимфоцитов (CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>), естественных киллерных клеток (ЕКК) — (CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), определялся уровень сывороточных IgA, IgG, IgM звеньев по сравнению с группой контроля. Исследование фагоцитарной функции НГ проводили в соответствии с методическими рекомендациями [10], тестировали содержание активно-фагоцитирующих нейтрофилов — относительное (%ФАН) и абсолютное количество

(ФАН абс.); для характеристики объема захваченного бактериального материала (*Staphylococcus aureus*, штамм 209) определяли фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ); для оценки киллинговой активности и уровня переваривания определялся процент переваривания (%П), индекс переваривания (ИП). Активность микробицидных систем НГ, с оценкой их способности к реализации цитотоксического и цитолитического потенциала, тестировалась с использованием функциональных нагрузочных тестов в системе *in vitro*. В зависимости от уровня активности NADPH-оксидазы в спонтанном и стимулированном NBT-тесте (индукция *Staphylococcus aureus*, штамм 209) определялся средний цитохимический индекс (СЦИ), рассчитывался коэффициент мобилизации (КМ): %ФПКст (NBTст.) / %ФПКсп (NBTсп.).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, StatPlus 2009 с применением непараметрических тестов Вилкоксона и Манна—Уитни. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) (Me[Q1; Q3]). Достоверность различия определяли при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа детей 1 (20 мальчиков и девочек) в возрасте от 4 до 6 лет с врожденной расщелиной губы и нёба, имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом: повторные ОРВИ от 10 и более раз в год, осложняющиеся частыми обострениями (до 10 и более в год) хронической бактериальной инфекции в виде хронического ринита, хронического тонзиллита, хронического гайморита, хронического фаринготрахеита. Дети получали в год от 6 до 8 и более курсов антибактериальной терапии, в т.ч. парентерально применялись цефалоспорины последнего поколения. Проведение различных этапов хирургического лечения часто осложнялось нагноением и/или расхождением швов, длительными курсами антибактериальной терапии, длительным периодом пребывания в стационаре, затяжным периодом реабилитации.

Группа детей 2 (30 девочек и мальчиков в возрасте от 4 до 6 лет) с врожденной расщелиной губы и нёба, имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом: повторные ОРВИ от 10 и более раз в год, осложняющиеся частыми обострениями (до 10 и более в год) хронической бактериальной инфекции в виде хронического ринита, хронического тонзиллита, хронического гайморита, хронического фаринготрахеита. Дети получали в год от 6 до 8 и более курсов антибактериальной терапии, в т.ч. парентерально применялись цефалоспорины последнего поколения.

Таким образом, в обеих исследуемых группах детей имели место клинические критерии иммунодефицита с инфекционным синдромом (табл. 1).

Оценка состояния иммунной системы у детей группы 2 с врожденной расщелиной губы и нёба, находившихся на этапном лечении, показала наличие дефектов как клеточного, так гуморального иммунитета. Со стороны гуморального иммунного ответа выявлено увеличение сывороточного IgA и неизмененные по отношению к контролю уровни IgM и IgG на фоне отсутствия количественных изменений  $CD3^+CD19^+$  лимфоцитов. Характер субпопуляционного состава лимфоцитов отличался от контрольной группы снижением абсолютного содержания  $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), количество цитотоксических  $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов было достоверно повышено в относительном ( $p < 0,05$ ) и абсолютном содержании ( $p < 0,05$ ). Данные изменения приводят к нарушению соотношения лимфоцитов с хелперной и цитотоксической активностью, что приводит к снижению ИРИ в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). При анализе количественных и функциональных показателей фагоцитарной активности НГ на фоне снижения количества активно фагоцитирующих НГ и процессов поглощения киллинговая и переваривающая способности НГ были в пределах контрольных значений. В то же время выявлена активация спонтанных НАДФ-оксидаз с сохранением ответа на дополнительную антигенную нагрузку.

Таблица 1 / Table 1

**Частота встречаемости клинических признаков иммунодефицита с инфекционным синдромом в группах 1 и 2 детей с врожденными расщелинами верхней губы и нёба и эффективность проведенной иммунотерапии в группе 2 /**

**Frequency of appearance of clinical signs of immunodeficiency with infectious syndrome in group 1 and group 2 of children with congenital cleft lip and palate and the effectiveness of the performed immunotherapy in group 2**

Клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом / Clinical signs of immunodeficiency against the background of the infectious syndrome	Частота встречаемости (%) в группе 1, не получавшей иммунотерапию ликолипидом / Frequency of appearance (%) in group 1, patients in which have not been undergone the lycopide immunotherapy	Частота встречаемости (%) в группе 2 до проведения иммунотерапии ликолипидом / Frequency of appearance (%) in group 2, before the lycopide immunotherapy
Повторные ОРВИ от 10 и более раз в год / Acute respiratory viral reinfections of 10 and more times per year	86,6 ± 3,3	90 ± 3,4
ОРВИ с осложненным течением (до 10 и более в год) / Acute respiratory viral infections of the complicated course (less than 10 times per year)	83,2 ± 3,2	87,1 ± 3,6
Обострения хронической бактериальной инфекции (хронического ринита, хронического тонзиллита, хронического гайморита, хронического фаринготрахеита) / Complications of the chronic bacterial infection (chronic rhinitis, chronic tonsillitis, chronic antritis, chronic pharyngotracheitis)	80,4 ± 2,3	83,3 ± 2,7
Количество курсов антибактериальной терапии, в т.ч. парентерально (применялись цефалоспорины последнего поколения) / Courses of antibacterial therapy including the parenteral application (usage of cephalosporines of the next generation)	10,2 ± 0,12	11,2 ± 0,14

Таблица 2 / Table 2

**Программа комплексного лечения на этапах хирургической реабилитации иммунокомпromетированных детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба /**

**The program of the complex treatment on stages of the surgical rehabilitation of immunocompromised children suffering from the congenital cleft lip and palate**

Группа детей / Group	Антибактериальная терапия / Antibacterial therapy	Схема иммунотерапии / Scheme of immunotherapy
Группа 2 — дети в возрасте от 4 до 6 лет сВГРН хирургическое лечение проведено не своевременно (после хейлопластики, велоластики на этапах уранопластики) / Group 2 — 4—6 years old children with the congenital cleft lip and palate; the surgical treatment has been not performed at the proper time (after the cheiloplasty and the palatal plastics on stages of the uranoplastics)	Группа цефалоспоринов (лифаксон, цефаксон, азаран, цефтриаксон и др.). Доза препарата и длительность применения определялась возрастом ребенка, его весом, сопутствующей соматической патологией и характером послеоперационных осложнений / Group of cephalosporines (lyphaxon, cephaxon, azaran, cephtriaxon and others). Dosage of the remedy and the intake duration have been determined by the child age, weight, accompanying somatic pathology and the character of postoperative complications	Глюкозаминилмурамилдипептид (ликолипид) 1 мг/сутки сублингвально: — до хирургического лечения в течение 10 дней; — после хирургического лечения повторный 10 дневный курс через 20 дней после оперативного вмешательства / Glucosaminylmuramildipeptide (Lycopid) 1 mg/day sublingually: — before the surgical treatment for 10 days; — after the surgical treatment the secondary course for 10 days in 20 days after the surgical intervention

Данная дискордантность иммунного ответа на патогены обуславливает необходимость включения иммуотропной терапии в комплекс этапных реабилитационных мероприятий с целью увеличения эффективности реабилитации пациентов с расщелинами губы и нёба, заключающейся в профилактике ранних и отдаленных послеоперационных осложнений, повторных респираторных инфекций, обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, возможности реставрации нарушений в иммунной системе, что необходимо для своевременного осуществления следующего этапа лечения [16—19].

Нами разработана программа иммунотерапии детей с ВРГН с включением ликопида (ГМДП) с учетом выявленных особенностей клинического статуса пациентов и нарушений в иммунной системе.

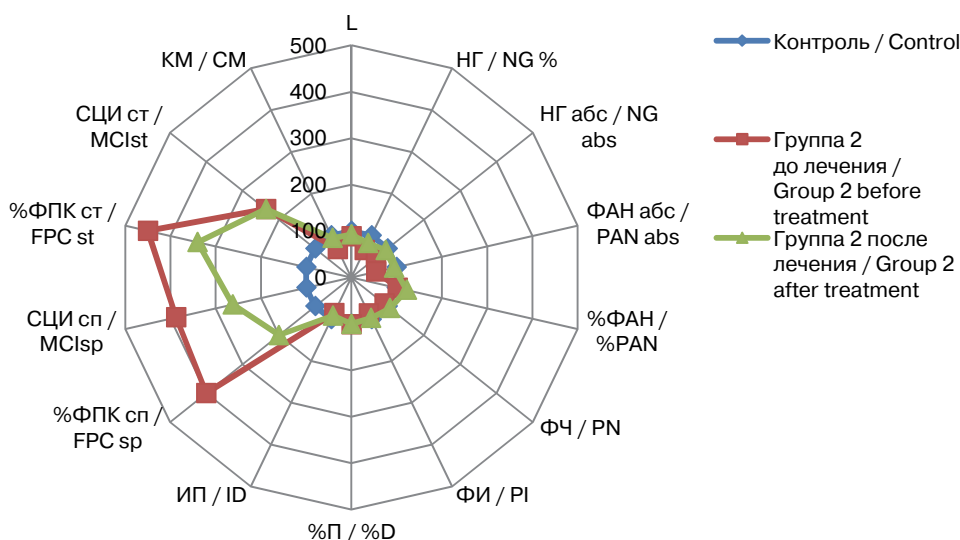
У детей группы 2 для коррекции наиболее дефектной системы НГ был использован иммуномодулирующий препарат ГМДП 1 мг/сутки сублингвально до хирургического лечения в течение 10 дней и после хирургического лечения повторный 10 дневный курс через 20 дней после оперативного вмешательства (см. табл. 2).

Антибактериальная терапия назначалась эмпирически с учетом современных сведений о резистентности возбудителей к некоторым антибактериальным препаратам. В последующем проводилась коррекция антибактериальной терапии по результатам бактериологического исследования (посева микрофлоры полости рта, полости носа и носоглотки) и определения чувствительности к антибиотикам. Препаратами выбора были антибактериальные средства из группы цефалоспоринов (лифаксон, цефаксон, цефалоспорин, азаран, цефтриаксон и др.). Доза препарата и длительность применения определялась возрастом ребенка, его весом, сопутствующей соматической патологией и характером послеоперационных осложнений.

Анализ количественных и функциональных характеристик НГ у детей 2 группы показал, что в результате проведения комплексного этапного лечения с включением иммунотерапии ГМДП

произошло увеличение ранее сниженного абсолютного количества активно работающих НГ (ФАН абс) с  $1,02 \times 10^9$  [0,91; 1,57] до показателей контрольной группы ( $1,75 \times 10^9$  [1,23; 1,89] после лечения против  $1,867 \times 10^9$  [1,45; 1,9] в контроле) с улучшением процессов захвата бактериального антигена, имеющих тенденцию к снижению до лечения ФЧ и ФИ ( $p_{1,2} > 0,05$ ). При этом киллинговая и переваривающая способности НГ были в пределах контрольных значений. В то же время микробицидная функция НГ характеризовалась снижением активности спонтанных NADPH-оксидаз, которая оставалась выше контроля после лечения (%ФПКсп. с 8 [4; 12] до 4 [4; 7,8] против 2 [1; 2,5] в контроле, СЦИсп с 0,31 [0,16; 0,41] до 0,21 [0,15; 0,21] против 0,08 [0,06; 0,09] в контроле), при этом отмечено восстановление резервных возможностей НГ в ответ на дополнительную антигенную нагрузку (КМ — 1,13 [1; 1,25] до лечения 1,57 [1,07; 3,3] после лечения против 1,67 [0,95; 2] в контроле) (см. рис. 1).

После проведения иммуотропной терапии ГМДП у детей группы 2 отмечены изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов в виде увеличения абсолютного содержания  $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов в пределах показателей соответствующей контрольной группы ( $p > 0,05$ ) и снижением цитотоксических  $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов до показателей здоровых детей как в относительном ( $p > 0,05$ ), так и абсолютном содержании ( $p > 0,05$ ), что привело к восстановлению соотношения лимфоцитов с хелперной и цитотоксической активностью, о чем свидетельствует ИРИ ( $p > 0,05$ ). В данной группе детей, имеющих незначительное снижение до лечения относительного содержания  $CD3^-CD16^+CD56^+$  лимфоцитов (ЕКК), исследуемые показатели достигли контрольных величин по окончании комплексного лечения ( $p > 0,05$ ). Повышенный уровень сывороточного IgA снизился до уровня здоровых детей, а уровни сывороточных IgM и IgG остались неизменными по отношению к контролю на фоне отсутствия количественных изменений  $CD3^-CD19^+$  лимфоцитов ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 3).



**Рис. 1.** Показатели фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей группы 2 с врожденной расщелиной губы и неба на фоне комплексного лечения (процент от контроля) /

**Fig. 1.** Indices of phagocytal and microbicidal activity of the neutrophilic granulocytes in group 2 children with congenital cleft lip and palate against the background of the complex treatment (% from control)

Таблица 3 / Table 3

**Состояние иммунной системы у детей группы 2 с врожденными расщелинами губы и нёба до и после проведения иммунотерапии ликопидом /**

**The state of the immune system in group 2 children with congenital cleft lip and palate before and after Lycopid treatment**

Показатели, характеризующие состояние иммунной системы / Indices of the immune system state	Контрольная группа Me [Q1; Q3] / Control group Me [Q1; Q3]		Группа 2 до лечения Me [Q1; Q3] / Group 2 before treatment Me [Q1; Q3]		Группа 2 после лечения Me [Q1; Q3] / Group 2 after treatment Me [Q1; Q3]	
	%	абс / abs	%	абс / abs	%	абс / abs
L		6,5 [5,3; 7,05]		5,65 [5,31; 7,45]		6 [5,7; 7]
Лимфоциты / Lymphocytes	39 [38,5; 40,55]	2,53 [2,38; 2,83]	45 [41,5; 52,25]	2,69 [1,96; 3,59]	42 [38,5; 44,5]	2,52 [2,19; 3,12]
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup>	68,7 [68,55; 74,85]	2,03 [1,63; 2,58]	68,35 [64,08; 72,1]	1,76 [1,37; 2,59]	68,5 [66,8; 72,85]	1,73 [1,47; 2,27]
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	39,7 [34,6; 47,65]	1,43 [0,77; 1,63]	35,3 [34,58; 36,4]	0,93 [0,69; 1,5]	39,1 [35,1; 46,4]	0,99 [0,77; 1,45]
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	26,5 [25,55; 29,5]	0,67 [0,57; 0,86]	29,75 [28,2; 34,88]	0,86 [0,7; 1,06]	26,9 [25,1; 31,4]	0,68 [0,53; 0,90]
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	1,5 [1,16; 2,02]		1,19 [0,96; 1,33]		1,45 [1,22; 1,74]	
CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup>	17,4 [11,25; 22,25]	0,39 [0,34; 0,49]	18,6 [14,55; 22,55]	0,46 [0,38; 0,55]	17,2 [12,1; 22,8]	0,43 [0,27; 0,71]
CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	14,9 [8,8; 16,35]	0,33 [0,22; 0,41]	11,1 [8,5; 16,03]	0,31 [0,24; 0,42]	13,9 [14,2; 14,35]	0,35 [0,31; 0,45]
IgA	1,31 [1,04; 1,57]		1,94 [1,74; 2,14]		1,5 [1,2; 1,66]	
IgM	1,04 [1,01; 1,12]		1,01 [0,82; 1,57]		1,14 [0,99; 1,24]	
IgG	13,06 [11,92; 13,55]		12,12 [11,5; 14,61]		12,9 [11,6; 13,3]	
НГ / NG	64,5 [54; 70,5]	3,38 [3,11; 4,03]	42 [40; 51]	2,28 [2,1; 3,34]	53 [48; 55]	3,18 [2,74; 3,85]
ФАН / PAN	45 [44; 48,5]	1,86 [1,45; 1,9]	46 [42; 49]	1,02 [0,91; 1,57]	55 [45; 49]	1,75 [1,23; 1,89]

**Клиническая эффективность проведения иммунотерапии Ликопидом у детей группы 2 с врожденными расщелинами верхней губы и неба /****Clinical effectiveness of Lycopid immunotherapy in group 2 children with congenital cleft lip and palate**

Позитивные клинические эффекты иммунотерапии Ликопидом / Positive clinical effects of Lycopid immunotherapy	Частота встречаемости в группе 2 / Frequency of appearance, group 2
Снижение частоты ОРВИ / Decrease in frequency of ARVI	в 70,4±2,7% случаев / in 70,4±2,7% cases
Уменьшение количества обострений хронических очагов бактериальной инфекции / Decrease number of acute conditions of chronic bacterial infections	в 66,5±3,23% случаев / in 66,5±3,23% cases
Уменьшение количества послеоперационных осложнений (нагноение швов, расхождение швов) / Decrease amount of postoperative complications (suppuration and opening of sutures)	в 100% случаев / in 100% cases
Более быстрое заживление послеоперационной раны / Faster healing of the postoperative wound	в 100% случаев / in 100% cases
Сокращение времени пребывания в стационаре (с 10—12 до 6—7 дней) / Shortening of the hospital stay (from 10—12 to 6—7 days)	на 27,4±0,8% по сравнению с группой 1 (p < 0,05) / compare with group 1
Снижение длительности применения антибактериальных препаратов (в днях) / Decrease duration of intake for antibacterial remedies (days)	у 94± 4,8% по сравнению с группой 1 (p < 0,05) / compare with group 1
Улучшение эффектов реабилитации / Improvement of the rehabilitation effects	в 100% случаев / in 100% cases

Данные изменения свидетельствуют о восстановлении функционирования системы НГ, адекватном ответе клеточного и гуморального иммунитета на вирусную и бактериальную нагрузку. Наряду с этим улучшился клинический статус пациентов с ВГРН, характеризующийся более гладким послеоперационным периодом. Включение в комплексное лечение иммуномодулирующей терапии ГМДП продемонстрировало выраженный клинический эффект, выражающийся в снижении частоты ОРВИ в 70,4 ± 2,7% случаев, а также частоты обострений хронических очагов инфекции верхних дыхательных путей в 66,5 ± 3,23% случаев, уменьшении количества послеоперационных осложнений (нагноение швов, расхождение швов) у всех пациентов этой группы — 100% случаев, более быстрое заживление послеоперационной раны у всех пациентов, сокращении времени пребывания в стационаре на 27,4 ± 0,8% по сравнению с группой 1 (p < 0,05), не получавшей иммунотерапию ГМДП, снижении длительности применения антибакте-

риальных препаратов у 94 ± 4,8% детей по сравнению с группой 1 (p < 0,05), эффективность реабилитации улучшилась в 100% случаев (см. табл. 4).

Кроме того, сокращение в 2,5—3 раза частоты осложненных и неосложненных ОРВИ и их длительности позволило своевременно проводить этапную хирургическую реабилитацию, сократить в 1,3 раза количество койко-дней и длительность антибактериальной терапии во время оперативного лечения, а также профилактировать развитие как ранних, так и отдаленных послеоперационных осложнений.

**Выводы:**

1. Дети, страдающие ВГРН, имеют клинические признаки иммунокомпрометированности, что ассоциировано с дисбалансом функционирования иммунной системы: снижением количества естественных киллерных клеток, дефектом фагоцитарной функции на фоне гиперактивации кислородзависимых микробицидных систем НГ.

2. Проведение иммуномодулирующей терапии препаратом Ликопид в до- и послеоперационном периоде продемонстрировало позитивный, в т.ч. и протективный, клинический эффект, выражающийся в снижении частоты ОРВИ, уменьшении количества обострений хронических очагов бактериальной инфекции ротовой полости и носоглотки, регрессии количества послеоперационных осложнений, сокращении времени пребывания в стационаре, в снижении не только количества курсов антибактериальной терапии, но и длительности применения антибактериальных препаратов.

3. Разработанная тактика иммуномодулирующей терапии позитивно повлияла на состояние всех исследуемых звеньев иммунной системы, при этом преобладали восстановление количества естественных киллеров, нормализация фагоцитарной активности НГ и значительное нивелирование гиперактивности кислородзависимых микробицидных систем НГ.

4. Включение в программу этапной реабилитации детей с ВРГН иммуномодулирующей терапии позволило значительно оптимизировать лечебную тактику — в первую очередь, своевременно оказать хирургическую помощь детям с данной патологией, избежать негативных клинических последствий на этапе восстановления после проведенного хирургического лечения и в то же время повысить резистентность к респираторным инфекциям.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Koenders M., Lubberts E., Oppers-Walgreen B et al. Blocking of IL17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and IL-1 // *Am. J. Pathol.* 2005. Vol. 167. P. 141—149.
2. Marcus R., Feldman D., Nelson D. et al. Fundamentals of osteoporosis. 3rd ed. Vol. 1. San Diego: Elsevier. 2008. P. 1941.
3. Marie-P.J. Osteoblasts and bone formation / *Advances in organ biology: molecular and cellular biology of bone.* Stamford, CT (USA): JAI Press. 1999. № 5B. P. 401—427.
4. Seibel M.J., Robins S.P., Bilezikian J.P. Dynamics of bone and cartilage metabolism. 2nd ed. San Diego: Elsevier. 2006. P. 919.
5. Митропанова М.Н. Особенности функционирования иммунной системы у детей с врожденными расщелинами губы и нёба на этапах хирургического лечения // *Стоматология детского возраста и профилактика.* 2017. Том XVI. № 2(61). С. 79—83.
6. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Malinovskaj V.V. The positive transformation of the phenotype, the functional activity of neutrophilic granulocytes in children with recurrent respiratory infections as treatment results of interferon and immunomodulation therapy // *Allergy, asthma & immunophysiology: recent advances in understanding and management — Medimond International Proceedings.* 2015. P. 69—72.
7. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. М.: Capricorn Publishing Inc. 2004.
8. Караулов А.В., Кокушков Д.В. Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекции дыхательных путей у детей // *Детские инфекции.* 2007. № 6 (4). С. 68—74.
9. Нестерова И.В., Клещенко Е.И., Ковалева С.В. и др. Проблемы лечения вирусно-бактериальных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей // *Российский аллергологический журнал.* 2011. № 2. С. 86—93.
10. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Евлевский А.А. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии: методические рекомендации. Краснодар, 2017. 50 с.
11. Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Карсонова М.А. Препараты мурамилдипептидного ряда — иммунотропные лекарственные средства нового поколения. В кн.: Юбилейный сборник научных статей «Ликопид» в комплексной программе иммунодефицитных состояний». М., 2005. С. 19—36.
12. Несмеянов В.А. Глюкозаминилмурамилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности // *Международный журнал иммунореабилитации.* 1998. № 10. С. 19—29.
13. Хаитов Р.М. Главная мишень иммуномодулирующего действия ГМДП (Ликопида) // *Иммунология.* 1994. № 2. С. 47—50.
14. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosavinyl-N-acetylmuramyl peptides // *Vaccine.* 2007. № 25. P. 4515—4520.



15. *Clarke T.B.* Early Innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via Nod-like receptor ligands // *Infect Immun*. 2014. № 82(11). P. 4596—4606.
16. *Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Парфенов В.В., Кольцов В.Д.* Оптимизация тактики интерфероно- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями // *Педиатрия*. 2014. Т. 93. № 3. С. 66—72.
17. *Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Абрамова Н.А.* Иммунотерапия: лечение и профилактика вирусных инфекций у часто и длительно болеющих взрослых и детей // *Аллергология и иммунология*. 2012. Т. 1 (1). С. 20—27.
18. *Нестерова И.В., Ковалева С.В., Колесникова Н.В. и др.* Эффективность программы интерфероно- и иммунотерапии у детей с ассоциированными повторными острыми вирусными респираторными, рецидивирующими герпесвирусными инфекциями и хроническими заболеваниями ЛОР-органов // *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 2 (2). С. 213—216.
19. *Nesterova I.V, Kovaleva S.V., Kolesnikova N.V, Kleshchenko E.I., Shinkareva O.N, Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kokova L.N.* Optimization of interferon- and immunotherapy in immunocompromised children with associated viral infections // *Allergy, asthma & immunophysiology: from basic science to clinical management. — Medimond International Proceedings*. 2013. P. 101—104.

Поступила 05.01.2018

Принята 15.02.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-57-66

## POSITIVE EFFECTS OF THE IMMUNOMODULATORY THERAPY IN REHABILITATION OF CHILDREN WITH CONGENITAL CLEFT LIP AND CLEFT PALATE ON STAGES OF THE SURGICAL TREATMENT

M.N. Mitropanova

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

**Abstract.** One of the priority areas in the treatment of children with congenital cleft lip and palate (CLP), suffering a high frequency of repeated acute viral and bacterial infections of the respiratory tract and ENT organs is the task of increasing the effectiveness of stage rehabilitation while reducing postoperative complications and restoring the functional activity of impaired segments of immune system. In the study was developed program of immunomodulatory Likopid therapy in the pre- and postoperative period, which showed a positive effect on the state of all the immune system elements, as well as the clinical effects, which is expressed in decreasing the frequency of acute respiratory viral infection, reducing the number of exacerbations of chronic foci of bacterial infection of the oral cavity and nasopharynx, regression of the number of postoperative complications, reducing hospital stay, reducing not only the number of courses of antibiotic therapy, but also the duration of antibiotic usage. Inclusion in the program of stage-by-stage rehabilitation of children with congenital CLP immunomodulatory therapy allowed to significantly optimize therapeutic tactic, first of all to provide timely surgical care to children with this pathology and to avoid negative clinical consequences during the recovery phase after surgical treatment, and at the same time increase resistance to respiratory infections.

**Key words:** congenital cheilognathopalatoschisis, complex rehabilitation, bacterial infection, immunocompromised children, cellular and humoral immunity, immunotropic therapy, glucosaminylmuramyldipeptide (GMDP)

*Correspondence Author:*

Marina Mitropanova, PhD, MD, Associate Professor, Head. Department of Pediatric Dentistry, Orthodontics and Oral and Maxillofacial Surgery, FGBOU VO “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 350063, Krasnodar, 4, Sedin str. E-mail: mmitropanova@mail.ru

ORCID: 0000-0001-8222-7679

## REFERENCES

1. Koenders M., Lubberts E., Oppers-Walgreen B e.a. Blocking of IL17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and IL-1. *Am. J. Pathol.* 2005. Vol. 167. P. 141—149.
2. Marcus R., Feldman D., Nelson D. et al. *Fundamentals of osteoporosis*. 3rd ed., Vol. 1. San Diego: Elsevier. 2008. P. 1941.
3. Marie-P.J. Osteoblasts and bone formation. *Advances in organ biology: molecular and cellular biology of bone*. Stamford, CT (USA): JAI Press, 1999. № 5B. P. 401—427.
4. Seibel M.J., Robins S.P., Bilezikian J.P. *Dynamics of bone and cartilage metabolism*. 2nd ed. San Diego: Elsevier. 2006. P. 919.
5. Mitropanova M.N. Functioning peculiarities of the immune system in children suffering from the congenital cheilognathopalatoschisis on stages of the surgical treatment. *Pediatric Dentistry and Prevention*. 2017. Vol. XVI, 2(61). pp 79—83.
6. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Malinovskaj V.V. The positive transformation of the phenotype, the functional activity of neutrophilic granulocytes in children with recurrent respiratory infections as treatment' results of interferon and immunomodulation therapy. Allergy, asthma & immunophysiology: recent advances in understanding and management (Singapore — April 26—29, 2015). *MEDI-MOND International Proceedings*, 2015. P. 69—72.
7. Nesterova I.V., Malinovskaya V.V., Tarakanova V.A., Kovaleva S.V. *Interferon- and immunotherapy in practical treatment of children and adults suffering from frequent and prolonged diseases*. M.: Capricorn Publishing Inc. 2004. 160 c.
8. Karaulov A.V., Kokushkov D.V. Immunomodulators: classification, principles and practical usage by the infections of the respiratory tract in children. *Infantile infections*. 2007. № 6 (4). P. 68—74.
9. Nesterova I.V., Kleshchenko E.I., Kovaleva S.V. et al. Concerns of treatment of the virobacterial infections in immunocompromised children suffering from frequent and prolonged diseases. *Russian allergological journal*. 2011. № 2. P. 86—93.
10. Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Lomtadze L.V., Kolesnikova N.V., Evglevskiy A.A. *Methods of the complex evaluation of the functional activity of neutrophilic granulocytes in their normal and pathological state: methodological recommendations*. Krasnodar, 2017. 50 p.
11. Pinegin B.V., Andronova T.M., Karsonova M.A. Remedies of muramildipeptide chain — immunotropic medications of the next generation. In: *Anniversary collection of scientific articles «Lycopide in the complex program of immunodeficiency disorders»*. Moscow: 2005. P. 19—36.
12. Nesmeyanov V.A. Glucosmuramildipeptide: on the way to understanding the molecular mechanism of biological activity. *International journal of immunorehabilitation*. 1998. № 10. P. 19—29.
13. Haitov R.M. The main aim of immunomodulatory action of the GMDP (Lycopide). *Immunology*. 1994. № 2. P.47—50.
14. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivates of N-acetylglucosavinyl-N-acetilmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007. № 25. P. 4515—4520.
15. Clarke T.B. Early Innate Immunity to Bacterial Infection in the Lung Is Regulated Systemically by the Commensal Microbiota via Nod-Like Receptor Ligands. *Infect Immun*. 2014. № 82(11). P. 4596—4606.
16. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kleshchenko E.I., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Shinkareva O.N., Parfenov V.V., Koltzov V.D. The strategy optimization of the interferon- and immunotherapy in rehabilitation of immunocompromised children suffering from the respiratory and herpetic viral reinfections. *Pediatrics*. 2014. V. 93. № 3. P. 66—72.
17. Savenkova M.S., Afanasyeva A.A., Abramova N.A. Immunotherapy: treatment and prevention of viral infections in children and adults suffering from frequent and prolonged diseases. *Allergology and immunology*. 2012. № 1 (1). P. 20—27.
18. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kolesnikova N.V and others. Effectiveness of program in interferon and immunotherapy in children suffering from the associated acute viral respiratory reinfections, herpetic viral reinfections and chronic diseases of the ENT-organs. *Russian allergological journal*. 2013. № 2 (2). P. 213—216.
19. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kolesnikova N.V., Kleshchenko E.I., Shinkareva O.N., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Kokova L.N. Optimization of interferon- and immunotherapy in immunocompromised children with associated viral infections. *Allergy, asthma & immunophysiology: from basic science to clinical management. Medimond International Proceedings*. 2013. P. 101—104.

Received 05.01.2018

Accepted 15.02.2018