Эффективность препарата галавит при внутримышечном введении у детей старше 6 лет с гнойными хирургическими заболеваниями

И.В. Бурков, А.Д. Царегородцев, С.И. Коренькова

Efficacy of intramuscular galavit in children aged above 6 years who have purulent surgical diseases

I.V. Burkov, A.D. Tsaregorodtsev, S.I. Korenkova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Галавит — иммуномодулятор, обладающий амбипотентными свойствами: он способен как ослабить избыточный синтез провоспалительных цитокинов, так и индуцировать выработку эндогенных противовоспалительных факторов. Точки приложения действия препарата — макрофаги (синтез цитокинов), нейтрофилы (фагоцитарные реакции), субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-киллеры, Т-хелперы), NK-клетки, синтез интерферонов-α, γ. Галавит способствует также восстановлению уровня иммуноглобулинов, оказывает антиоксидантное действие. При высокой терапевтической активности препарат характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием побочных реакций. Внутримышечное применение галавита при хирургической инфекции и ожоговых ранах способствует скорейшему снижению проявлений интоксикации, усиливает действие антибиотиков и инфузионной терапии, стабилизирует иммунный статус и купирует сопутствующую воспалительную патологию. Сочетание системного применения с местными аппликациями в виде болтушек и мазевых повязок существенно ускоряет очищение раны, рост мелкозернистых грануляций и активную эпителизацию.

Ключевые слова: дети, хирургическая инфекция, ожоговые раны, галавит, иммуномодуляция.

Galavit is an immunomodulator that has ambipotent properties: it is able both to reduce the excess synthesis of proinflammatory cytokines and to induce the elaboration of endogenous anti-inflammatory factors. The points of the drug's attack are macrophages (cytokine synthesis), neutrophils (phagocytic reactions), T-lymphocytic subpopulations (T-killers and T-helpers), natural killer (NK) cells, and synthesis of interferons- and - . Galavit also promotes the recovery of immunoglobulins and shows an antioxidative effect. By having a high therapeutic activity, the drug is well tolerated and it induces no adverse reactions. When intramuscular injected in surgical infection and burn wounds, Galavit causes the rapidest reduction in the manifestations of intoxication, potentiates the effect and antibiotics and infusion therapy, stabilizes immunity, and abolishes concomitant inflammatory diseases. Its systemic use in combination with topical applications as mashes and salve dressings substantially accelerates the clearance of a wound, the growth of fine-grained granulation, and active epithelization.

Key words: children, surgical infection, burn wounds, galavit, immunomodulation.

Трудности лечения больных с гнойно-септическими хирургическими осложнениями — актуальная проблема современной хирургии. Неблагоприятное течение гнойно-воспалительного процесса обусловлено наличием у пациентов различных состояний, приводящих к снижению уровня естественной противоинфекционной резистентности. Вероятность развития инфекционных осложнений, их тяжесть, особенности клинического течения и прогноз в значительной мере зависят от факторов, определяющих условия взаимодействия микроорганизма и микрофлоры [1—4]. Далеко не всегда агрессивность возбудителя выступает в качестве решающего момента. Чаще ситуацию, провоцирующую инфекционный процесс, создают нарушения жизнедеятельности организма, его реакция на внешние воздействия. Тогда как роль возбудителя оказывается вторичной, зависящей от общего статуса организма, в том числе от иммунитета, состояния гемостаза и неспецифической резистентности [5]. Изменение в одном из функциональных звеньев влечет за собой сдвиги в других [6—9].

Иммунодефициты, развивающиеся у больных после серьезных травм и операций, сопровождаются снижением числа и функциональной активности популяций лимфоцитов и дисбалансом в уровне основных классов иммуноглобулинов [10]. Следовательно, течение послеоперационного периода и исход заболевания зависят не только от качества выполненной операции, характера антибактериальной терапии и детоксикационных мероприятий, но и от состояния иммунных и адаптационных реакций организма [5, 11]. Иммунный статус при всех равных условиях может иметь решающее значение для те-

© Коллектив авторов, 2008

Ros Vestn Perinatol Pediat 2008; 4:78–83

Адрес для корреспонденции: 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

чения заболевания и возникновения того или иного осложнения [6, 12, 13].

Многие авторы показывают, что все гнойно-септические хирургические осложнения протекают на фоне иммунодефицита, а в терминальной стадии (полиорганной недостаточности) этот дефицит наиболее выражен. Важно подчеркнуть, что возможность выведения пациента из такого состояния в значительной степени определяет успех лечения [12, 14, 15]. Использование иммунотропных лекарственных средств с преимущественной направленностью действия на макрофагальное звено иммунного ответа считается наиболее целесообразным у больных с гнойно-септическими хирургическими осложнениями [6, 16—19]. По мнению М.И. Карсоновой и соавт. [15], это обусловлено двумя обстоятельствами. Во-первых, фагоцитоз играет решающую роль в элиминации условно-патогенных и патогенных внеклеточных бактерий. Во-вторых, активация фагоцитарных клеток моноцитарно-макрофагального происхождения вызывает естественную активацию всех компонентов иммунной системы (т.е. такую активацию, которая имеет место в ходе развития обычного иммунного ответа).

Учитывая сложность возникающих иммунных нарушений, целесообразным является применение иммуномодулирующих препаратов, направленных на ослабление иммуносупрессорного влияния группы эндогенных противовоспалительных медиаторов и дозированное увеличение продукции цитокинов с иммуностимулирующей активностью [13, 20—22].

Галавит — аминодигидрофталазиндион натрия, является единственным иммуномодулятором с противовоспалительным механизмом действия, направленным на модуляцию синтеза провоспалительных цитокинов гиперактивными макрофагами. Галавит способен как супрессировать избыточные проявления иммунного ответа (обратимое ингибирование гиперактивированных макрофагов на 6—8 ч), так и повышать иммунную реакцию при недостаточной ее активности [6, 7, 19]. Основные механизмы действия галавита осуществляются по следующим направлениям. Он регулирует активность макрофагов и синтез цитокинов (интерлейкина-1, -6, фактора некроза опухолей-α), усиливает неспецифическую защиту организма за счет усиления фагоцитарной активности нейтрофилов, повышает уровень иммуноглобулинов при их недостаточности, регулирует пролиферативную активность субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперы, Т-киллеры), регулирует пролиферативную активность NK-клеток (естественных киллеров), стимулирует синтез интерферонов-α и -γ [23].

Противовоспалительное действие препарата осуществляется за счет подавления избыточного синтеза активированными макрофагами противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей-α) и индукции синтеза противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-4, -10). В результате происходит снижение степени интоксикации, продолжительности и выраженности воспалительного процесса. При воспалении галавит обратимо на 6—8 ч ингибирует избыточный синтез фактора некроза опухолей-α, интерлейкина-1 и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода гиперактивированными макрофагами, определяющими степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функции макрофагов, снижению уровня аутоагрессии. Галавит стимулирует бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям, предотвращает развитие патологического процесса, оказывает протективное действие на проявление токсемии, способствует противомикробной защите, повышает уровень и аффинитет иммуноглобулинов [7]. Выраженное противовоспалительное действие препарата весьма выгодно отличает его от стимуляторов иммунитета, нередко дающих осложнения, и, с другой стороны, от нестероидных противовоспалительных препаратов и кортикостероидов с их многочисленными побочными эффектами.

Установлено, что галавит, помимо иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств, обладает антиоксидантной, анксиолитической и гепатопротекторной активностью [23, 24]. Применение галавита в комплексной терапии хронических инфекционно-бактериальных и вирусных инфекций сокращает длительность рецидивов и уменьшает частоту обострения заболевания [1, 12, 13, 18, 21, 22]. В результате проведенных за последние 10 лет исследований была доказана эффективность препарата в лечении острых, хронических воспалений и сепсиса, в профилактике послеоперационных гнойно-септических осложнений, в лечении психосоматических расстройств, гинекологических заболеваний, инфекций, передаваемых половым путем, и т.д. Исследования в хирургии продемонстрировали повышение эффективности комплексной терапии, снижение курсовых доз антибиотиков, гормонов и химиопрепаратов, сокращение срока пребывания больных в стационаре на 6—8 койко-дней.

Галавит не обладает токсическими свойствами, совместим со всеми лекарственными средствами, что позволяет применять его во всех возрастных

группах, в том числе и у детей с гнойной хирургической инфекцией. Противопоказаниями к применению препарата могут служить индивидуальная непереносимость, беременность и лактация.

Галавит утвержден Государственным фармакологическим комитетом 31 марта 1997 г. Перерегистрирован в 2000 и 2006 г. Регистрационный номер PN000088/02.

Нами проводился анализ эффективности применения галавита в отделении подростковой ожоговой травмы. В исследовании приняли участие 2 группы по 30 детей в возрасте от 6 до 18 лет обоего пола. 1-я группа (основная) включала больных, в комплексе лечения которых был использован галавит. Пациенты 2-й группы (группа сравнения) галавит не получали.

Большинство (52 ребенка) детей страдали термическими поражениями с площадью ожогов до 10% поверхности тела, глубиной поражения кожных покровов I—III АБ степени. Кроме того, наблюдались 4 ребенка с рецидивирующим фурункулезом, 1 — с хроническим остеомиелитом, 2 — с гангренозным аппендицитом, оментитом и 1 — с перитонитом. Половина пациентов обеих групп на момент поступления в стационар имели отягощенный преморбидный фон, заболевания в стадии ремиссии в анамнезе (ОРВИ, острый отит, бронхиальная астма, атопический дерматит, патология почек — гидронефроз, нефропатия). Ни у кого из детей с термическими поражениями не было отмечено первичного иммунодефицита как в анамнезе, так и при первичном определении иммунного статуса во время обследования. У пациентов обеих групп при первичном исследовании клинических и биохимических анализов крови и мочи также не было отмечено патологических показателей. Распределение детей 1-й и 2-й групп по нозологическим формам представлено в табл. 1.

Галавит вводился в возрастных дозировках 1 раз в сутки: детям с 6 до 11 лет — 50 мг в сутки, детям с 12 лет и старше — 100 мг в сутки. Основной путь введения препарата — внутримышечный, а также, учитывая характер поражения, проводилось местное применение препарата в повязках. Галавит назначали на фоне традиционного хирургического лечения. Перед внутримышечным введением порошок (во флаконах по 50 или 100 мг) растворяли в 2—3 мл физиологического раствора или воды для инъекций, а для повязок — в 20 мл раствора фурацилина с соблюдением правил асептики. Режим дозирования и продолжительности лечения устанавливался индивидуально, в зависимости от возраста ребенка, характера, тяжести и длительности заболевания. Перед применением галавита и в динамике всем пациентам проводили соматическое обследование, клинические и биохимические анализы крови и мочи, исследовали иммунный статус, посевы на микрофлору из раны.

При термических поражениях галавит вводили ежедневно в течение 5 дней, а затем в тех же возрастных дозировках через день. Общий курс лечения составил от 7 до 10 инъекций. Одновременно препарат применялся в повязках на раны IIIБ степени в возрастных дозировках (50 или 100 мг) через день. Курс местной терапии — от 5 до 10 перевязок.

В результате применения галавита из 11 детей, которым было показано оперативное лечение (некрэктомия с последующей аутодермопластикой), оперированы только 3 ребенка, что отличается от группы сравнения, где были оперированы 13 детей. Динамика температурной кривой у детей 1-й группы была более благоприятной (рис. 1). Средние сроки полной самостоятельной эпителизации в 1-й группе составили 9—11 дней, что в 2 раза короче таковых при традиционном лечении (15—21 день).

При микробиологическом исследовании посевов из ран выявлялся рост *St. aureus*, который при контрольном исследовании (3-и и 5-е сутки) исчезал на 3-и сутки после начала применения галавита

Таблица 1. **Распределение больных 1-й и 2-й групп по нозологическим формам**

Нозология	Число больных		Всего
	1-я группа	2-я группа	
Термические поражения кожи I—III АБ степени с площадью ожогов до 10% поверхности тела	26	26	52
Фурункулез	2	2	4
Гангренозный аппендицит	1	1	2
Перитонит	0	1	1
Хронический остеомиелит	1	0	1
Отягощенный преморбидный фон	14	15	29

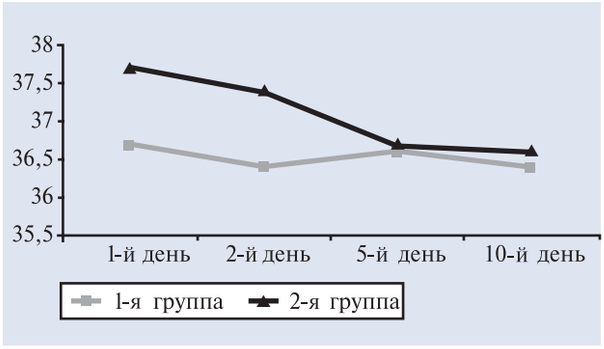


Рис. 1. **Температурная кривая у детей 1-й и 2-й групп в динамике лечения.**

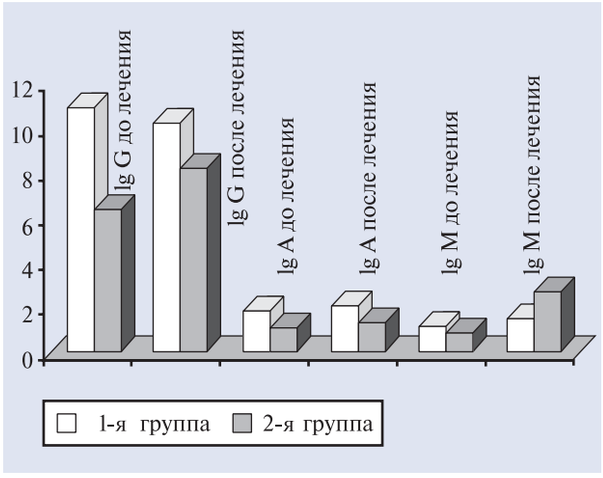


Рис 2. **Показатели иммунного статуса у детей обеих групп до и после лечения.**

внутримышечно и в повязках, а в группе сравнения — на 5-е сутки. Стадия образования фибрина в ране и фибринолиза у детей основной группы протекала не так бурно и ярко и в 2 раза быстрее в отличие от группы сравнения, вследствие чего ускорился процесс эпителизации, и это позволило нам в большинстве случаев отказаться от оперативного лечения. При этом отмечено резкое снижение зуда в ранах, характерного для термических поражений. Болевой синдром купировался уже на 2-е сутки от начала применения галавита (табл. 2). Двигательная активность появлялась на 3—5-е сутки в отличие от группы сравнения — на 8—10-е сутки.

Число койко-дней в основной группе снизилось в 2 раза (см. табл. 2). Во время применения галавита ни у одного из пациентов не было отмечено побочных реакций. У детей, имеющих сопутствующую патологию, ее признаки исчезали на 3—5-й день лечения, в чем, вероятно, проявился иммуномодулирующий эффект препарата. Также не было отмечено отрицательной динамики со стороны показателей клинического анализа крови и мочи, биохимических анализов крови пациентов.

При фурункулезе, хроническом остеомиелите, гангренозном аппендиците, перитоните галавит применялся у детей в возрасте старше 12 лет. Препарат назначали внутримышечно по 100 мг 1 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней, а затем в той же дозировке через день. Общий курс лечения составил от 7 до 18 инъекций в зависимости от патологии. Результаты оценки клинической эффективности галавита при данной патологии оказались аналогичны предыдущим показателям. Отмечена более ранняя нормализация температурной реакции, уменьшение выраженности болевого послеоперационного синдрома. Двигательная активность в зависимости от патологии и тяжести заболевания появлялась на 2—8-й день, в группе сравнения — на 5—15-й день.

В обеих группах показатели иммунного статуса детей оставались стабильными (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате клинического испытания галавита выявлена высокая терапевтическая эффективность и безопасность препарата, его хорошая переносимость, отсутствие побочных реакций. Установлено, что галавит стимулирует

Таблица 2. **Заключительная оценка эффективности терапии**

Показатель	Основная группа (галавит)	Группа сравнения
Гипертермия выше 37°С	Нет (36,6±0,2°С)	2 дня (37,6±0,3°С)
Озноб	Нет	1—2 дня
Наличие гнойного отделяемого	3 дня	5 дней
Начало эпителизации ран	5-е сутки	7—10-е сутки
Заживление раны	10-е сутки	15—20-е сутки
Купирование болевого синдрома	2-е сутки	5-е сутки
Длительность пребывания в стационаре	7—10 дней	15—21 день

репарацию тканей. Выявлена отчетливая тенденция к уменьшению признаков воспаления в раневой поверхности, очищению ее, ускорению роста мелкозернистых грануляций с последующей активной эпителизацией ран при местном применении галавита (в повязках). Отмечено уменьшение зуда, характерного для ожоговой травмы, а также снижение роста гипертрофических рубцов в зоне термических поражений. Полученные результаты свидетельствуют, что галавит повышает эффективность проводимой комплексной терапии, снижает курсовые дозы применяемых антибиотиков, сокращает длительность пребывания пациента в стационаре.

Основной путь введения препарата — внутримышечный. Предварительно порошок растворяют в 2—3 мл физиологического раствора или воды для инъекций с соблюдением правил асептики. При термических поражениях или других заболеваниях кожи галавит используют в виде болтушки или мазевых повязок. При заболеваниях бронхолегочной системы возможно применение в виде ингаляций.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая иммуномодулирующий эффект галавита, показано его применение в составе комплексной терапии у детей с термическими поражениями, особенно при наличии сопутствующей патологии (ОРВИ, отит, воспалительные заболевания придаточных пазух носа, тонзиллит, дерматиты в стадии ремиссии).
2. Галавит показано применять у детей в возрасте от 6 лет и старше.
3. Галавит рекомендуется назначать в возрастных дозировках по схеме:

детям в возрасте 6—11 лет по 50 мг ежедневно №5, затем по 50 мг через день №10—15;

детям в возрасте 12—18 лет — по 100 мг ежедневно №5, затем по 100 мг через день №10—15.

Препарат вводится внутримышечно в ягодичную мышцу 1 раз в сутки.

При перевязках желательно добавление препарата в повязки с болтушкой или в водорастворимые мазевые повязки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Буянова С.Н., Щукина Н.А., Пескова Е.О., Никогосян С.Д.* Опыт применения галавита у гинекологических больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза. Рос вестн акуш-гинекол 2004; 6: 46—50.
2. *Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдеенко А.П.* Перитонит. М: Медицина 1992; 224.
3. *Гринберг А.А., Абакумов М.М., Ермолов А.С. и др.* Неотложная абдоминальная хирургия (справочное пособие для врачей). Под ред. А.А. Гринберга. М: Триада Х 2000; 378.
4. *Ерюхин И.Н., Гельфанд Б.Р., Шляпникова С.А.* Хирургические инфекции. Руководство. Ст-Петербург 2003; 864.
5. *Сухоруков А.Л.* Эффективность галавита в профилактике и лечении гнойно-воспалительных осложнений хирургической патологии органов брюшной полости. Военно-мед журн 2005; 6: 31—32.
6. *Гришина Т.И.* Клиническое значение нарушения иммунитета при хирургических вмешательствах (обзор литературы). Андрол и генит хир 2000; 2: 35—38.
7. *Латышева Т.В., Щербакова О.А.* Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора галавит. Рос аллергол журн 2004; 1: 77—81.
8. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах. Анналы хирургической гепатол 1998; 3: 100—110.
9. *Ханевич М.Д., Урмангеев А.А., Зайчик В.И. и др.* Иммунокорригирующая терапия при разлитом перитоните. Хирургия 1991; 5: 23—37.
10. *Пинегин Б.В., Андронова Т.М., Юдина Т.И.* Иммунодиагностика и иммунотерапия хирургических инфекций. Int J Immunorehabil 1998; 10: 86—97.
11. *Люфинг А.А.* Особенности изменения иммунного статуса при огнестрельном перитоните. Актуальные вопросы лечения желудочно-кишечных кровотечений и перитонита: Сборник научных трудов. Ст-Петербург 1995; 98—100.
12. *Ананьев В.С., Кулушев В.М., Залит Н.Ю.* Иммунологическая коррекция препаратом галавит у больных колоректальным раком. В сб.: Галавит: от теории к практике в хирургии. М: ЗАО ЦСМ «Медикор» 2006; 43—49.
13. *Винник Ю.С., Черданцев Д.В., Первова О.В. и др.* Иммунокоррекция с применением галавита при деструктивном панкреатите. Методическое пособие для врачей. Красноярск 2006; 20—28.
14. *Донцов В.И., Подколзин А.А.* Галавит — новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом. Ежегодник национального геронтологического центра 2001; 4: 70—80.
15. *Карсонова М.И., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М.* Иммунокорригирующая терапия при хирургической инфекции. Анналы хирургической гепатол 1999; 4: 1: 88—96.
16. *Бубнова Н.А., Смирнова М.Н., Хромов-Борисов Н.Н. и др.* Первый опыт применения интерлейкина-2 в лечении перитонита. Московский международный конгресс хирургов, 1-й: Тезисы докладов. М 1995; 83—84.
17. *Добрица В.П., Ботерашнили Н.М., Добрица Е.В.* Современные иммуномодуляторы для клинического применения. Руководство для врачей. Ст-Петербург: Политехника 2001; 164—165.
18. *Кадагидзе З.Г., Короткова О.В., Блиндарь В.Н.* Перспективы использования иммуномодулятора в онкологии. Медицинская кафедра 2005; 5: 68—72.
19. *Коробкова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б. и др.* Роль иммуномодулятора галавит в онкологической и хирургической практике. Рос биотерапевт журн 2004; 3: 3: 67—71.
20. *Харченко В.П., Каприн А.Д., Иванов С.А. и др.* Использование иммуномодулирующего препарата галавит в комплексном лечении инвазивного рака мочевого пу-

зыря. В сб.: Галавит: от теории к практике в хирургии. М: ЗАО ЦСМ «Медикор» 2006; 50—55.
21. *Харченко В.П., Каприн А.Д., Иванов С.А. и др.* Применение иммуномодулирующего препарата галавит в лечении пациентов с гипернефроидным раком. В сб.: Галавит: от теории к практике в хирургии. М: ЗАО ЦСМ «Медикор» 2006; 56—60.
22. *Черданцев Д.В., Винник В.С., Первова О.В. и др.* Новые возможности иммунокоррекции при распространенном гнойном перитоните. Методическое пособие для врачей. Красноярск 2006; 25.
23. *Перегуд Д.И., Онуфриев М.В., Панченко Л.Ф.* Влияние иммуномодулятора галавит на соматические последствия отмены хронического введения морфина. Наркология 2005; 8: 32—37.
24. *Куликова Т.Ю., Гурина О.И.* Галавит в комплексной терапии больных с астеническими расстройствами. Рос психиатр журн 2006; 6: 75—81.

Поступила 09.12.07

Эпиглотит и круп

Epiglottitis and croup

S.E. Sobol, S. Zapata

Отделение детской оториноларингологии, хирургии головы и шеи, Медицинский университет Эмори, Атланта, США
Otolaryngol Clin North Am 2008; 41: 3: 551—566

Инфекции верхних дыхательных путей являются одной из наиболее частых причин заболеваемости в детском возрасте. Вирусный ларинготрахеобронхит (круп) — является наиболее частой причиной развития стридора и, как правило, имеет самостоятельное течение с внезапными обострениями. На сегодняшний день эпиглотит в развитых странах встречается довольно редко ввиду появления универсальных прививок против *Haemophilus influenzae*. При несвоевременной диагностике и лечении эпиглотит может приводить к летальному исходу в очень короткие сроки. В статье освещены современные аспекты патогенеза, приведены данные по эпидемиологии, клиническим проявлениям, диагностике и лечению инфекций верхних дыхательных путей у детей.

Референт А.И. Асманов