



Б.И. Слонецкий¹, М.В. Максименко¹, С.М. Лобанов², С.Г. Керашвили¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОЛЕЙКИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ РАЗЛИТЫМ ПЕРИТОНИТОМ

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев,

²Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

Ключевые слова: цитокиновый профиль, иммунограмма, Биолейкин, острый разлитой перитонит.

Проанализированы особенности состояния цитокинового профиля и иммунного баланса у 48 пациентов с острым разлитым перитонитом, которых разделили на две группы. У пациентов (n=26) основной группы, в отличие от контрольной (n=22), в послеоперационном периоде комплексную терапию расширили путем использования препарата Биолейкин, который вводили в дозе 500 тыс. МЕ в/в капельно на 400 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида через 48 часов курсом 4 инфузии, что проявлялось лучшей стабилизацией иммунограммы, сопровождалось улучшением состояния больных основной группы и приводило к уменьшению не только послеоперационных осложнений на 20,7%, но и летальности на 8,5%.

Ефективність використання Біолейкіну в комплексному лікуванні хворих з гострим розлитим перитонітом

Б.І. Слонецький, М.В. Максименко, С.М. Лобанов, С.Г. Керашвілі

Проаналізовано особливості стану цитокинового профілю та імунного балансу у 48 пацієнтів з гострим розлитим перитонітом, яких розподілили на дві групи. У пацієнтів (n=26) основної групи, на відміну від контрольної (n=22), в післяопераційному періоді комплексну терапію розширювали шляхом використання препарату Біолейкін, який вводили в дозі 500 тис. МО в/в крапельно на 400 мл 0,9% ізотонічного розчину натрію хлориду через 48 годин курсом 4 інфузії, що проявлялось кращою стабілізацією імунограми, супроводжувалось поліпшенням стану хворих основної групи і призводило до зменшення не тільки післяопераційних ускладнень на 20,7%, але й летальності на 8,5%.

Ключові слова: цитокиновий профіль, імунограма, Біолейкін, гострий розлитий перитоніт.

The effectiveness of Bioleikin in complex treatment of patients with acute diffuse peritonitis

B.I. Slonetsky, M.V. Maksimenko, S.M. Lobanov, S.G. Kerashvili

In this work the peculiarities of cytokine profile and immune balance in 48 patients with acute diffuse peritonitis, which were divided into two groups, were analyzed. In patients (n=26) of basic group, as opposed to control one (n=22), complex therapy in postoperative period was extended by the usage of preparation Bioleikin, which was administrated by intravenous infusion in the dose of 500000 IU in a solution of 0.9 % isotonic sodium chloride 400 ml in 48 hours, for four infusions, that resulted in better stabilization of immunogram, was accompanied by basic group patients' state improving and led to the decrease of postoperative complications by 20,7 % and lethality - by 8,5%.

Key words: cytokine profile, immunogram, Bioleikin, acute diffuse peritonitis.

Поиск оптимальных подходов и принципов хирургического лечения больных с острым разлитым перитонитом длится не один десяток лет и складывается впечатление, что нередко далек от абсолютного совершенства. Адекватно подобранные и патогенетически обоснованные компоненты комплексной терапии существенно предупреждают возможность возникновения необратимых осложнений, а иногда способствуют своевременной их коррекции за счет восстановления компенсаторных резервов путем поддержания баланса биоадаптации различных органов и систем [2,7,9].

Многочисленные источники специализированной литературы [1,4,5,8] обоснованно убедили практиков и научных работников в особом значении динамических изменений иммунной системы у пациентов с острым разлитым перитонитом, своевременная трактовка которых способствует и обуславливает необходимость последовательного изучения ключевых особенностей патогенеза заболевания с учетом современных достижений медицинской и фармацевтической индустрии и поиска новых средств и медицинских препаратов для предупреждения негативных тенденций протекания заболевания.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность применения препарата Биолейкин (рекомбинантного интерлейкина-2 человека, производства корпорации Arterium, Украина) в комплексном лечении пациентов с острым разлитым перитонитом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре медицины неотложных состояний Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины. В исследовании приняли участие 48 пациентов, среди них 41 женщина и 7 мужчин, которые госпитализированы в ургентном порядке в хирургические отделения Киевской городской больницы скорой медицинской помощи. Возраст пациентов – от 34 до 79 лет. У 19 больных причиной госпитализации была острая кишечная непроходимость, в 12 – острая сегментарная сосудистая недостаточность кишечника, у 10 – перфоративная язва желудка или двенадцатиперстной кишки, 7 – острый деструктивный аппендицит. Работа основана на результатах лечения пациентов с острым разлитым перитонитом, состояние которых в соответствии с Мангеймским перитонеальным индексом было



более 21 балла, а энтеральная несостоятельность была II и III степени [3,6].

Больные разделены на две группы: контрольную (n=22), пациенты которой получали стандартную комплексную терапию, и основную (n=26), в которой дополнительно использовали инфузионную иммунотерапию Биолейкином, препаратом рекомбинантного интерлейкина-2 человеческого (ИЛ-2), выпускаемым корпорацией ARTERIUM, Киевмедперпарат. ИЛ-2 направленно влияет на рост, дифференцирование и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, клеток Лангерганса. От его наличия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ-2 вызывает образование лимфокинактивированных киллеров и активирует опухолинфильтрирующие клетки.

Биолейкин вводили пациентам основной группы в послеоперационном периоде в дозе 500 тыс. МЕ в/в капельно на 400 мл 0,9% изотонического раствора хлорида натрия через 48 часов курсом 4 инфузии.

У всех пациентов при госпитализации и во время нахождения в клинике использовали необходимые традиционные клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования, которые при необходимости дополняли патогномичными.

Выделение лимфоцитов проводили по методу А. Воуш (1969). Для выявления теофиллин-устойчивых Т-лимфоцитов (Т-хелперы (CD4+) и теофиллин-чувствительных Т-лимфоцитов (Т-супрессоры (CD8+) использовали реакцию инкубации суспензии лимфоцитов с теофилином по методике Limatibul et all. (1973). Состояние гуморального иммунитета оценивали по содержанию иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini et all. (1965) используя тест-наборы моноспецифических сывороток. Забор крови для изучения иммунограммы проводили при поступлении, на 1, 5, 10 сутки после операции. Концентрация ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением иммуноферментных тест-систем при поступлении, на 1, 3, 7 сутки после операции.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel'03, Statistica 7.0. Проводили вариационный, корреляционный анализ, оценивали достоверность статистических показателей (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для обоснованного поиска некоторых компонентов комплексного лечения пациентов с острым разлитым перитонитом изучено состояние цитокинового профиля. Анализируя результаты, полученные у больных контрольной группы, установили особенности динамических изменений, приущих развитию патологического процесса (табл. 1).

Протекание острого разлитого перитонита в послеоперационном периоде сопровождается на 1 сутки снижением в сыворотке крови концентрации ИЛ-2 до $8,43 \pm 0,76$ пкг/мл и ИЛ-4 до $21,62 \pm 0,58$ пкг/мл при повышении концентрации ИЛ-6 до $6,79 \pm 0,92$ пкг/мл. На 3 сутки имеет место постепенное возрастание ИЛ-2 и ИЛ-4, тогда как концентрация ИЛ-6 снижалась до $5,45 \pm 0,62$ пкг/мл. На 7 сутки у пациентов контрольной группы анализ результатов исследования цитокинового профиля выявил последовательное возрастание ИЛ-2 и ИЛ-6 при снижении ИЛ-4. То есть, протекание острого разлитого перитонита у больных контрольной группы сопровождается существенными изменениями концентрации ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6 на фоне взаимоотношений процессов в цитокиновом профиле на протяжении первых 7 суток послеоперационного периода.

Полученные результаты исследования у больных основной группы стали основанием для использования рекомбинантного интерлейкина-2 человека. Включение в комплексную терапию пациентов основной группы препарата Биолейкин способствовало стабилизации цитокинового профиля не только в разрезе ИЛ-2, о чем свидетельствует его достоверное возрастание на протяжении всего периода исследования с $7,72 \pm 0,58$ пкг/мл на 1 сутки до $31,92 \pm 0,74$ пкг/мл на 7 сутки, а также отсутствие противоположных негативных тенденций при оценке концентрации в сыворотке крови ИЛ-4 и ИЛ-6 и наоборот сопровождалось достоверным повышением концентрации ИЛ-4 до $51,61 \pm 0,49$ пкг/мл на 7 сутки и снижением концентрации ИЛ-6 до $5,35 \pm 0,37$ пкг/мл.

Анализ результатов иммунограммы у больных с острым разлитым перитонитом обнаружил выраженный иммунный дисбаланс, особенно в клеточном и гуморальном звеньях. У больных контрольной группы это нашло отражение в достоверном ($p < 0,05$) уменьшении количества лимфоцитов с $27,43 \pm 1,11\%$ на 1 сутки до $20,91 \pm 0,79\%$ на 10 день послеоперационного периода. У пациентов основной группы имело место противоположная тенденция, что проявилось в достоверном увеличении лимфоцитов на 5 сутки до $33,14 \pm 2,26\%$ ($p < 0,05$), а на 10 день даже достигло $37,38 \pm 1,38\%$. Выздоров-

Таблица 1

Особенности цитокинового профиля в сыворотке крови пациентов с острым разлитым перитонитом

Концентрация интерлейкинов (пкг/мл)	Время исследования (сутки)					
	1 группа (контрольная)			2 группа (основная)		
	1	3	7	1	3	7
ИЛ-2	$8,43 \pm 0,76$	$14,78 \pm 0,96$	$23,59 \pm 0,64$	$7,72 \pm 0,58$	$19,75 \pm 1,11^*$	$31,92 \pm 0,74^{**}$
ИЛ-4	$21,62 \pm 0,58$	$34,84 \pm 1,16$	$26,52 \pm 2,12$	$23,12 \pm 0,69$	$39,46 \pm 1,75^{**}$	$51,61 \pm 0,49^{***}$
ИЛ-6	$6,79 \pm 0,92$	$5,45 \pm 0,62$	$7,69 \pm 0,83$	$7,16 \pm 0,72$	$6,59 \pm 0,43$	$5,35 \pm 0,37^{**}$

Примечание: достоверные различия между группами * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.



Таблица 2

Динамика показателей клеточного иммунитета у пациентов с разлитым перитонитом

Показатели иммунограммы	Время исследования в послеоперационном периоде (сутки)					
	1 группа (контрольная)			2 группа (основная)		
	1	5	10	1	5	10
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	13,56 \pm 0,82	12,15 \pm 0,64	11,08 \pm 0,53	15,72 \pm 0,76	11,26 \pm 0,32	8,82 \pm 0,39**
Лимфоциты (%)	27,43 \pm 1,11	23,25 \pm 0,86	20,91 \pm 0,79	25,68 \pm 1,04	33,14 \pm 2,26**	37,38 \pm 1,38***
Т-лимфоциты (CD 3+) в %	56,82 \pm 2,36	53,44 \pm 1,68	48,93 \pm 1,89	54,25 \pm 2,27	58,39 \pm 2,42*	66,56 \pm 1,46***
Т-хелперы (CD4+) в %	35,67 \pm 1,58	31,88 \pm 1,74	26,43 \pm 1,06	36,75 \pm 2,17	38,18 \pm 2,04**	45,92 \pm 1,76***
Т-супрессоры (CD 8+) в %	23,46 \pm 1,23	25,72 \pm 0,96	27,38 \pm 0,87	24,27 \pm 1,34	22,02 \pm 0,89*	20,64 \pm 1,12**
ИРИ	1,47 \pm 0,58	1,32 \pm 0,39	1,14 \pm 0,24	1,43 \pm 0,26	1,59 \pm 0,38	1,68 \pm 0,11*

Примечание: достоверные различия между группами * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 3

Динамика показателей гуморального иммунитета у пациентов с разлитым перитонитом

Показатели иммунограммы	Время исследования в послеоперационном периоде (сутки)					
	1 группа (контрольная)			2 группа (основная)		
	1	5	10	1	5	10
В-лимфоциты (CD19+) в %	11,69 \pm 0,76	15,42 \pm 1,25	18,06 \pm 1,18	12,14 \pm 0,45	17,11 \pm 1,36	20,92 \pm 1,68*
Ig A (г/л)	4,16 \pm 0,25	4,81 \pm 0,31	4,52 \pm 0,19	4,38 \pm 0,36	3,56 \pm 0,22**	2,94 \pm 0,17**
Ig M (г/л)	1,26 \pm 0,19	1,91 \pm 0,78	1,44 \pm 0,08	1,32 \pm 0,04	1,48 \pm 0,11**	1,02 \pm 0,06*
Ig G (г/л)	6,27 \pm 0,34	7,91 \pm 0,29	6,83 \pm 0,54	6,49 \pm 0,43	8,96 \pm 0,68*	10,54 \pm 0,83**
ЦИК (у.о.)	72,88 \pm 3,46	76,92 \pm 2,98	87,45 \pm 4,18	74,15 \pm 4,82	66,81 \pm 0,38**	63,26 \pm 0,56***
Фагоцитарный индекс (%)	34,56 \pm 1,18	39,12 \pm 2,48	46,28 \pm 1,96	37,14 \pm 2,09	49,82 \pm 1,38*	67,19 \pm 3,26***

Примечание: достоверные различия между группами * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ление больных сопровождалось постепенным уменьшением лейкоцитоза, что на 10 сутки имело достоверное ($p < 0,01$) отличие и составило для контрольной группы $11,08 \pm 0,53 \times 10^9/\text{л}$, а в основной – $8,82 \pm 0,39 \times 10^9/\text{л}$.

У пациентов контрольной группы анализ результатов состояния клеточного иммунитета в популяции Т-лимфоцитов выявил их постепенное уменьшение в первые 10 дней послеоперационного периода, что обусловлено уменьшением субпопуляции Т-хелперов на фоне возрастания субпопуляции Т-супрессоров. Установлено достоверное снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) – (Т-хелперов / Т-супрессоров) с $1,47 \pm 0,58$ на 1 сутки до $1,14 \pm 0,24$ на 10 сутки послеоперационного периода.

Использование рекомбинантного интерлейкина-2 человека у больных основной группы позволило существенно изменить динамику Т-клеточной популяции иммунитета. Это нашло отражение в увеличении количества Т-лимфоцитов с $54,25 \pm 2,27\%$ на 1 сутки до $66,56 \pm 1,46\%$ ($p < 0,01$) на 10 сутки послеоперационного периода. При сравнении с данными контрольной группы у пациентов основной наблюдали достоверное ($p < 0,05$) увеличение Т-хелперов, что на 10 сутки составило $45,92 \pm 1,76\%$, и уменьшение ($p < 0,05$) Т-супрессоров до $20,64 \pm 1,12\%$ с постепенным положительным восстановлением ИРИ с $1,43 \pm 0,26$ до $1,68 \pm 0,11$ (табл. 2)

Анализируя результаты оценки показателей гуморального иммунитета (табл. 3) у пациентов контрольной и основной групп на 1 сутки послеоперационного периода установлено значительное уменьшение количества В-лимфоцитов, им-

муноглобулина (Ig) М, IgG и низкий фагоцитарный индекс. Использование Биолоейкина в комплексной терапии в послеоперационном периоде у больных основной группы привело к эффективной коррекции гуморального иммунитета, что нашло свое отражение в последовательной стабилизации концентрации IgA до $2,94 \pm 0,17$ г/л ($p < 0,01$) на 10 сутки и IgM до $1,02 \pm 0,06$ г/л ($p < 0,05$) при увеличении концентрации IgG до $10,5 \pm 0,83$ г/л ($p < 0,01$).

Адекватная коррекция цитокинового профиля с помощью препарата Биолоейкин сопровождалась достоверным снижением концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) до $63,26 \pm 0,56$ у. ед. на 10 сутки у больных основной группы в условиях стабилизации защитных резервов неспецифического иммунитета, о чем свидетельствует возрастание фагоцитарного индекса с $37,14 \pm 2,09\%$ на 1 сутки до $67,19 \pm 3,26\%$ ($p < 0,001$) на 10 день послеоперационного периода.

Таким образом, использование препарата Биолоейкин у больных с разлитым перитонитом способствует оптимизации участия клеточных и гуморальных составляющих иммунитета в течении патологического процесса и приводит, в отличие от результатов контрольной группы, к лучшей мобилизации компенсаторных возможностей, чем уменьшает агрессивность заболевания и улучшает реабилитацию больного.

Подтверждением этого было достоверное снижение у пациентов основной группы как общих, так и местных послеоперационных осложнений на $20,7\%$ (табл. 4).



Таблица 4

Характер и частота осложнений и летальности у пациентов с острым разлитым перитонитом

Характер осложнений и летальности	Группы больных	
	Первая	Вторая
Осложнения		
Нагноение раны	5	4
Межпечельный абсцесс	1	-
Экссудативный плеврит	1	2
Воспаление легких	5	4
Отек легких	3	3
Делирий	2	1
Гипертонический криз	1	3
Сегментарная ТЕЛА	1	-
Релапаротомия	1	-
«Second look»	4	5
Летальность		
Прогрессирующий перитонит	3	2
Инфаркт миокарда	1	-
Инсульт	1	-
Прогрессирующая печеночная недостаточность	-	1
Прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность	-	1
Прогрессирующая почечная недостаточность	-	1
Тромбоз легочной артерии	1	-
Послеоперационная летальность	6 (27,7%)	5 (19,2%)

Кроме того, в отличие от контрольной группы, у 4 пациентов которой была необходимость проведения не менее 3 программных санаций брюшной полости, в основной группе лишь у 2 больных было 3 и 4 программные релапаротомии соответственно. О целесообразности включения в комплексное лечение у пациентов с острым разлитым перитонитом в послеоперационном периоде препарата Биолейкин свидетельствует и уменьшение послеоперационной летальности на 8,5%.

ВЫВОДЫ

1. Протекание острого разлитого перитонита сопровождается значительными изменениями в иммунной системе, проявляясь в иммунограмме, и обусловлено не только особенностями патологического процесса, но и отображает состояние компенсаторных резервов организма.

2. В отличие от контрольной группы, при использовании препарата Биолейкин отмечается существенное восстановление цитокинового баланса, что имело принципиальное значение в первую неделю послеоперационного периода и характеризовалось стабилизацией концентрации, особенно интерлейкина-4 и интерлейкина-6.

3. Выраженные иммунологические нарушения у больных с острым разлитым перитонитом (МПИ более 21 балла), которые проявляются существенными изменениями, особенно в клеточном и гуморальных звеньях, удается значительно сбалансировать с помощью использования рекомбинантного интерлейкина-2 человека, что сопровождается снижением как местных, так и общих осложнений на 20,7% и приводит к уменьшению послеоперационной летальности на 8,5%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абакумов М.М.* Клиническая оценка параметров иммунитета у хирургических больных с синдромом системного воспалительного ответа / *Абакумов М.М., Булава Г.В., Боровкова Н.В. и др.* // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 2007. – №8. – С. 24–28.
2. *Бойко В.В.* Распространенный гнойный перитонит / *Бойко В.В., Криворучко И.А., Тесленко С.Н., Сивожелезов А.В.* – Харьков: «Прапор», 2008. – 280 с.
3. *Гаин Ю.М.* Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / *Гаин Ю.М., Леонович С.И., Алексеев С.А.* – Минск: Молодечно, 2001. – 265 с.
4. *Гильманов А.Ж.* Оценка значимости показателей иммунограммы для назначения иммуномодулирующих препаратов при лечении хирургического сепсиса / *Гильманов А.Ж., Корженевский А.А.* // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №12. – С. 45–47.
5. *Козлов В.К.* Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / *Козлов В.К.* – К.: «АННА-Т», 2007. – 296 с.
6. *Супливый В.А.* Оценка тяжести состояния хирургического больного / *Супливый В.А., Дронов А.И., Конь Е.В.* – К.: «Науковий світ», 2004. – 101 с.
7. *Badiu D.C.* Proinflammatory cytokines in peritonitis / *Badiu D.C., Paunescu V.K., Aungurenci A.J. et al.* // J Med Life. – 2011. – №4 (2). – P. 158–162.
8. *Muenzer J.T.* Characterization and modulation of the immunosuppressive phase of sepsis / *Muenzer J.T., Davis C.G., Chang K.J. et al.* // Infect Immun. – 2010. – №78 (4). – P. 1582–1592.
9. *Kipari T.* Lymphocytes modulate peritoneal leukocyte recruitment in peritonitis / *Kipari T., Watson S., Houlberg K. et al.* // Inflamm Res. – 2009. – №58 (9). – P. 553–560.

Сведения об авторах:

Слонецкий Б.И., д. мед. н., профессор каф. медицины неотложных состояний НМАПО им. П.Л. Шупика.

Максименко М.В., к. мед. н., ассистент каф. медицины неотложных состояний НМАПО им. П.Л. Шупика.

Лобанов С.Н., зав. хирургическим отделением №2 Киевской городской клинической больницы скорой медицинской помощи.

Керашвили С.Г., аспирант каф. медицины неотложных состояний НМАПО им. П.Л. Шупика.

Поступила в редакцию 20.08.2012 г.