

УДК 616.1/4-089:615.38

ПРИМЕНЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ «СПЛЕНОПИДА» И «РОНКОЛЕЙКИНА» В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.Н. Стяжкина^{1,2}, В.А. Ситников^{1,2}, А.В. Леднева^{1,2*}, М.Н. Климентов^{1,2}, А.А. Акимов¹

¹Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,

²Первая республиканская клиническая больница МЗ УР, г. Ижевск, Россия

SPLENOPID AND RONCOLEUKIN EFFICIENCY AND APPLICATION FOR TREATMENT OF PUO-INFLAMMATORY AND IMMUNODEFICIENT DISEASES

S.N. Styazhkina^{1,2}, V.A. Sitnikov^{1,2}, A.V. Ledneva^{1,2*}, M.N. Klimentov^{1,2}, A.A. Akimov¹

¹Izhevsk State Medical Academy,

²First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russian Federation

Цель. Оценить эффективность препаратов «Спленипид» и «Ронколейкина» при тяжелой гнойно-септической патологии у пациентов 1-й Республиканской клинической больницы г. Ижевска.

Материалы и методы. Приводятся результаты лечения 125 пациентов с тяжелой гнойно-септической патологией брюшной полости и забрюшинного пространства. Все пациенты разделены на 2 группы: первая группа (50 человек) получала препарат «Спленипид», вторая группа (60 человек) – «Ронколейкин». Также была выделена контрольная группа из 15 человек, в лечении которой применялись традиционные методы. Для оценки состояния оценивались токсикологические, иммунологические и биохимические показатели.

Результаты. Выявлена положительная динамика на 4–7-е сутки в иммунном статусе у больных, получавших «Спленипид». В контрольной группе все показатели клеточного иммунитета оставались ниже нормы. У больных, получавших «Ронколейкин», зафиксирована положительная динамика на 3–5-е сутки в иммунном статусе, которая сопровождалась активацией исходно сниженного клеточного звена иммунитета.

Выводы. Отмечена высокая активность препаратов при различной степени иммунологической недостаточности, при лечении гнойно-воспалительных заболеваний брюшной полости, органов малого таза, почек, септических состояний. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у группы, получавшей «Ронколейкин», выше, что может говорить о его большей эффективности.

Ключевые слова. «Ронколейкин», «Спленипид», гнойно-септическая патология.

Aim. The aim of the study was to estimate the efficiency of the drugs splenopid and roncoleukin for the treatment of a severe purulo-necrotic pathology in patients of Izhevsk Regional Clinical Hospital № 1.

Materials and methods. The results of treatment of 125 patients with severe purulo-septic pathology of the abdominal cavity and retroperitoneal space are presented in the paper. All patients were divided into 2

© Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Леднева А.В., Климентов М.Н., Акимов А.А., 2016

тел. 8 (3412) 66 38 89

e-mail: AnnaVLed@ya.ru

[Стяжкина С.Н. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом урологии; Ситников В.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом урологии; Леднева А.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии; Климентов М.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии; Акимов А.А. – лаборант кафедры факультетской хирургии].

groups: group 1 (50 persons) took "Splenopid", group 2 (60 persons) – "Roncoleukin". The control group included 15 persons, who experienced traditional methods of treatment. The patients' status was assessed by toxicological, immunological and biochemical indices.

Results. Among the patients taking splenopid, positive dynamics in immunological status was detected at the days 4-7. In the control group, all cellular immunity indices were below the norm. The patients receiving roncoleukin had positive immunological dynamics at the days 3-5, which was accompanied by the activation of initially decreased cellular component of the immune system.

Conclusions. A high activity of these drugs was stated in different degrees of immunological deficiency, in treatment of pyoinflammatory diseases of the abdominal cavity, small pelvis organs, septic states. The cellular and humoral immunity indices in the group of patients receiving roncoleukin are higher that can prove its greater efficiency.

Key words. Splenopid, roncoleukin, purulo-septic pathology.

ВВЕДЕНИЕ

Иммунные нарушения сопровождают многие патологические состояния. Коррекция иммунных дисфункций при тяжелой гнойно-септической патологии является главной задачей. Это диктуется вкладом факторов и механизмов иммунореактивности в патогенез полиорганной недостаточности – жизнеугрожающего состояния с возможным летальным исходом. Предупредить развитие грозных осложнений возможно с помощью комплексной иммунокорректирующей терапии [1, 2].

«Спленопид» – иммуномодулятор природного происхождения из тканей селезенки свиньи, содержащий в своем составе комплекс нативных цитокинов: ИЛ-1, 2, 3, 6, ФНО- α , ИН- γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), трансформирующий фактор роста β (ТФР- β). «Спленопид» разработан на базе НИИ трансплантологии и искусственных органов под руководством профессора А.Б. Цыпина. Методика изготовления препарата включает применение высокоактивных бактериальных фильтров, лиофилизацию и способы концентрации компонентов препарата. В экспериментальных исследованиях доказано, что препарат снижает активность аутоиммунных процессов, обладает детоксигирующими свойствами при сепсисе, им-

муномоделирующими свойствами при миелодепрессии [3, 5].

«Ронколейкин» – рекомбинантный интерлейкин-2 (rIL-2), структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина-2, выделяется из клеток непатогенных пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроены гены ИЛ-2 человека. «Ронколейкин» зарегистрирован Министерством здравоохранения в 1995 г. как средство для лечения иммуносупрессии при сепсисе и других гнойно-воспалительных заболеваниях у взрослых, в последующем – для лечения тяжелых пневмоний, туберкулеза легких и рака почки. С 2008 г. «Ронколейкин» разрешен к применению у детей с первого дня жизни. За период с 1995 по 2012 г. «Ронколейкин» получили более 600 тысяч пациентов с различными видами иммунодефицитных состояний [4].

Цель работы – оценка эффективности препаратов «Спленопид» и «Ронколейкин» при тяжелой гнойно-септической патологии у пациентов 1-й Республиканской клинической больницы г. Ижевска, улучшение результатов лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 125 пациентов в возрасте от 18 до 82 лет с холангиогенным сепсисом и сепсисом на фоне панкреонекроза, пери-

тонитом, деструктивным холециститом, опухолями кишечника, травмами органов брюшной полости, острой кишечной непроходимостью, перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, деструктивным аппендицитом, острым и хроническим пиелонефритом за 2005–2015 гг.

Данные пациенты были разделены на три группы. Первая группа получала препарат «Спленипид» (50 человек – 40 %), вторая группа – «Ронколейкин» (60 пациентов – 48 %), третья группа (15 человек – 12 %) – контрольная, где применялись стандартные методы лечения.

На основании комплексного обследования согласно клиническим и лабораторным данным группы были разделены по тяжести течения на три подгруппы: средней степени тяжести (46,7 и 59,8 % в группе лиц, получавших «Спленипид» и «Ронколейкин» соответственно), тяжелой степени (33,9 и 27,9 %), крайне тяжелой степени (19,4 и 12,3 %). Степень тяжести больных коррелировала с фазой интоксикации.

Синдром полиорганной недостаточности диагностирован у 56,1 % больных в обеих основных группах. Превалировала симптоматика почечно-печеночной недостаточности (35,97 %), недостаточность сердечно-сосудистой системы выявлена у 12,94 %, дыхательная недостаточность с токсической энцефалопатией – у 7,19 %. Диагноз сепсиса по клинической картине поставлен 25,53 %, который бактериологически подтвержден у 15,0 % из них. Из крови высевалась следующая микрофлора: стафилококк – у 9 (50,0 %) больных, кишечная палочка – у 3 (16,7 %), протей – у 2 (11,1 %), синегнойная палочка – у 1 (5,5 %) и прочие возбудители – у 3 (16,7 %).

При лечении больных контрольной и основной групп придерживались принципа комплексного подхода. Больным проводилась антибактериальная терапия, инфузионная терапия, направленная на снижение ин-

токсикации, нормализацию работы печени и почек, ликвидацию изменений водно-электролитного обмена, и другие симптоматические лечебные мероприятия.

На кафедре факультетской хирургии при 1-й Республиканской клинической больнице (г. Ижевск) была проведена первая фаза клинических испытаний препаратов «Спленипид» и «Ронколейкин». Согласно целям и задачам проведено рандомизированное исследование 110 больных. Первая группа получала «Спленипид» в дозе 18 мг в течение 5–7 дней; вторая группа – «Ронколейкин» в количестве 3–5 внутривенных инфузий в дозе от 250 до 500 тыс. МЕ в сутки ежедневно. У пациентов оценивали тяжесть состояния, длительность гнойно-септического процесса. При оценке состояния основывались на токсикологических, иммунологических и биохимических показателях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным клиническим, иммунологическим исследованиям была выявлена положительная динамика в иммунном статусе у больных, получавших «Спленипид». Это проявлялось в достоверном увеличении числа CD3 ($72,14 \pm 2,48$ %), CD4 ($58,86 \pm 2,01$ %), иммунорегуляторного индекса (с 1,2 до 1,9), CD40 ($14,47 \pm 1,87$) и фагоцитоза. В контрольной группы все показатели клеточного иммунитета оставались ниже нормы. В несколько иной форме происходили изменения со стороны гуморального иммунитета (IgA, M, G). При средней степени эндотоксикоза имела место недостоверная тенденция к повышению IgA, M, G. При тяжелой, крайне тяжелой степени эндотоксикоза наблюдались значительные, но достоверные снижения IgA, M и значительное снижение IgG ($p < 0,01$). Нормализация иммуноглобулинов наступала спустя 15–30 суток в зависимости от тяжести состояния. Данные показатели оставались ста-

бильными длительное время. Токсикологические показатели при применении «Спленипида» нормализовались при комплексном лечении на 3–7-е сутки.

Позитивная динамика лабораторных показателей тесно коррелировала с клиническим улучшением. Уже в первые сутки после применения «Спленипида» больные отмечали значительное улучшение состояния: появление аппетита, прилив сил и энергии, снижение апатии и адинамии, улучшение сна. У 22 человек с перитонитом отмечалось в течение 1–2 суток оживление перистальтики желудочно-кишечного тракта, исчезновение явлений пареза кишечника, отхождение газов, появление стула. Снижение температуры тела наблюдалось после использования «Спленипида» у 64 больных в среднем на 1,0–1,5 °С. Никаких отрицательных эффектов от введения препарата не наблюдалось. «Спленипид» хорошо переносится больными.

У больных, получавших «Ронколейкин», была выявлена положительная динамика в иммунном статусе, которая сопровождалась активацией исходно сниженного клеточного звена иммунитета (нормализация числа CD3 ($74,5 \pm 1,37$ %), CD4-позитивных лимфоцитов ($54,3 \pm 1,93$), восстановление нормальных значений иммунорегуляторного индекса (с 1,3 до 2,2), повышение содержания CD16 (с 6 до 24 %), CD40-позитивных лимфоцитов ($15,5 \pm 0,2$). Увеличивалась также функциональная активность нейтрофилов и моноцитов (бактерицидность, фагоцитоз). «Ронколейкин» у данной категории больных оказывал иммуномодулирующее воздействие на гуморальное звено иммунитета в виде нормализации содержания в сыворотке крови IgA, M, G. Уже после 1-й процедуры у большинства больных на 1–3-и сутки снизилась степень интоксикации, нормализовались температура, цвет кожных покровов, общее состояние, показатели гемодинамики и иммунного статуса. Следовательно, препара-

тат «Ронколейкин» целесообразно рекомендовать для клинического применения как более активный иммуномодулятор.

Выводы

1. Препараты хорошо переносятся больными, аллергических реакции не отмечено. Ни в одном случае применения препаратов не отмечено осложнений, побочных реакций или нежелательных эффектов.

2. Показана высокая клиническая активность препаратов при лечении гнойно-воспалительных заболеваний брюшной полости, органов малого таза, почек, септических состояний.

3. Согласно полученным клиническим, токсикологическим, иммунологическим исследованиям, эффективность действия препаратов обусловлена главным образом их иммуностимулирующим действием.

4. Высокая активность препаратов отмечается при различной степени эндотоксикоза, иммунологической недостаточности, особенно при иммуннопарализисе.

5. Рациональным считаем применение препаратов при неэффективности предшествующего традиционного лечения, длительной хронизации процесса.

6. Введение препаратов в предоперационном периоде у больных с высокой степенью послеоперационного риска позволяет улучшить прогноз.

7. Противопоказанием для применения препаратов являются терминальные состояния. По результатам проведенных исследований была выявлена наибольшая эффективность препарата «Ронколейкин» в отличие от «Спленипида».

Библиографический список

1. Заривчацкий М.Ф., Стяжкина С.Н., Ситников В.А. и др. Эфферентная терапия в клинической практике: монография. Пермь–Ижевск, 2009; 240.

2. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология: руководство для врачей. СПб.: Питер 2001; 320.

3. Журавлев К.В., Стяжкина С.Н., Ситников В.А и др. «Спленид» как современный иммуномодулятор. Бактериологическая служба в Удмуртии: итоги и перспективы. Материалы науч.-практ. конф. Ижевск. 2010; 46–48.

4. Стяжкина С.Н. Эффективность спленида в комплексном лечении гнойно-

воспалительных заболеваний брюшной полости и забрюшинного пространства: информационное письмо. Ижевск: Экспертиза 2003; 40.

5. Чучкова Н.Н., Стяжкина С.Н., Санникова А.А., Ситников В.А. Иммуномодуляторы природного происхождения: экспериментальные и клинические аспекты. Екатеринбург: УрО РАН 2000; 260.

Материал поступил в редакцию 12.12.2015