

В.А. КОСИНЕЦ

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ИММУНИТЕТА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»

Минздравсоцразвития РФ,

Российская Федерация

Цель. Изучить состояние иммуноглобулинового и интерлейкинового профилей сыворотки крови пациентов с распространенным гнойным перитонитом и возможность коррекции их изменений путем внутрикожного введения препарата «Ронколейкин».

Материал и методы. Проведен анализ лечения 26 пациентов распространенным гнойным перитонитом. Изучено влияние внутрикожного способа введения препарата рекомбинантного интерлейкина-2 – «Ронколейкин» на уровень иммуноглобулинов и интерлейкинов в сыворотке крови.

Результаты. У пациентов с распространенным гнойным перитонитом в послеоперационном периоде наблюдаются выраженные изменения со стороны иммунной системы, которые характеризуются явлением дисиммуноглобулинемии – снижением уровня IgM, IgG и общего IgA на фоне роста содержания секреторного IgA в сыворотке крови. Установлено с 1-х суток послеоперационного периода на фоне снижения уровня регуляторных медиаторов (ИЛ-2, ИЛ-4) одностороннее повышение содержания как провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8), так и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-10). На фоне традиционного лечения на 5-е сутки послеоперационного периода сохранялись выраженные патологические изменения со стороны иммунной системы, что свидетельствовало о продолжающемся воспалительном процессе. При этом в основной группе пациентов, у которых с целью иммунокорригирующей терапии внутривенно применялся препарат «Ронколейкин», в указанный срок исследуемые показатели приближались или не отличались от нормы.

Заключение. Полученные данные указывают на позитивное воздействие предложенной схемы иммунокорригирующей терапии на иммуноглобулиновый и интерлейкиновый профили крови при комплексном лечении пациентов с распространенным гнойным перитонитом, что можно расценивать как результативный иммуномодулирующий эффект.

Таким образом, впервые предложен внутривенный способ введения препарата «Ронколейкин» при лечении распространенного гнойного перитонита, который при простоте использования позволяет значительно сократить суточные объем и продолжительность введения препарата, улучшить иммунокорригирующий эффект.

Ключевые слова: *распространенный гнойный перитонит, «Ронколейкин», интерлейкины, иммуноглобулины*

Objectives. To study the state of immune globulin and interleukin profiles of the blood serum in patients with generalized purulent peritonitis and a possibilities of correction of their changes by intracutaneous injections of the preparation «Ronkoleukin».

Methods. The treatment analysis of 26 patients with generalized purulent peritonitis has been conducted. The influence of the intracutaneous injections of the preparation of recombinant interleukin-2 – «Ronkoleukin» on the level of immune globulins and interleukins in the blood serum has been studied.

Results. In patients with generalized purulent peritonitis in the postoperative period the expressed changes in the immune system are observed, characterizing by the disimmunoglobulinemia phenomenon – the decrease in the level of IgM, IgG and the general IgA on the background of the content increase of the secretory IgA in blood serum. From the 1st day of the postoperative period the unidirectional content increase of both the pro-inflammatory (IL-1β, IL-6, IL-8), and anti-inflammatory interleukins (IL-10) has been established on the background of the decrease in the level of regulatory mediators (IL-2, IL-4).

On the background of the conventional treatment the expressed pathological changes from the immune system remained on the 5th day of the postoperative period testifying to the continuing inflammatory process. At the same time in the main group of patients in whom the preparation «Ronkoleukin» was injected intracutaneously as the immune-correcting therapy during the indicated terms the studied parameters were approaching to normal levels or didn't differ from them.

Conclusions. The obtained data indicate the positive impact of the suggested scheme of immune-corrective therapy on immune globulin and interleukin profiles of the blood in a complex treatment of patients with generalized purulent peritonitis that is possible to regard as a productive immunotropic effect.

Thus, the intracutaneous injections of the preparation «Ronkoleukin» has been firstly proposed while treating generalized purulent peritonitis, which being rather simple in usage permits to reduce significantly the daily volume and duration of the preparation administration.

Keywords: *generalized purulent peritonitis, «Ronkoleukin», interleukins, immune globulins.*

Введение

Лечение распространенного гнойного перитонита остается одной из наиболее сложных проблем современной хирургии. Основной причиной неблагоприятных исходов у пациентов с распространенным гнойным перитонитом является полиорганная недостаточность. Летальность при распространенном гнойном перитоните варьирует от 10 до 30%, а в случае развития полиорганной недостаточности достигает 80-90% [1, 2].

Генерализация инфекции является наиболее тяжелым осложнением, неблагоприятным прогностическим признаком и причиной высокого процента случаев летальных исходов при лечении острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости. В условиях развития системной воспалительной реакции, абдоминального сепсиса адекватность и полнота хирургического вмешательства, рациональная антимикробная терапия, к сожалению, не всегда являются залогом успеха. Во многом исход заболевания зависит от состояния и происходящих изменений в системе иммунитета [3, 4, 5]. Современные исследования показывают, что массивная бактериальная токсемия и антигенная стимуляция, оперативное вмешательство с анестезиологическим пособием, мощная антибактериальная терапия способствуют развитию комбинированного иммунодефицита [6].

Дефицит эндогенного интерлейкина-2 (ИЛ-2), продуцируемого Т-лимфоцитами, играет важную роль в регуляции клеточного иммунитета и является одним из ключевых звеньев в патогенезе иммунной дисфункции [7, 8, 9].

Важная роль в формировании иммунного ответа организма принадлежит кожному покрову, который в настоящее время характеризуется как периферический орган иммунной системы, обладающий необходимым составом иммунокомпетентных клеток: Т-лимфоциты, нейтрофилы, тучные клетки и эозинофилы, клетки Лангерганса и кератиноциты [10, 11].

Установлено, что иммунные клетки кожи способны не только более интенсивно, чем клетки крови, реагировать на действие чужеродного агента, но и обладают длительной памятью [12].

Известно, что заместительная иммунокоррекция препаратом рекомбинантного ИЛ-2 «Ронколейкин» при распространенном пери-

тоните способствует купированию явлений полиорганной недостаточности и снижению летальности. Описаны внутривенный и подкожный способы введения «Ронколейкина» при перитоните, а также использование с данной целью метода экстракорпоральной иммунофармакотерапии [13, 14, 15].

В эксперименте нами было установлено, что внутрикожное введение «Ронколейкина» оказывает сопоставимое по интенсивности с внутривенным введением воздействие на иммунокомпетентные клетки периферической крови, Пейеровых бляшек, селезенки и периферических лимфатических узлов. При этом предложенный способ позволяет сократить время и объем введения препарата.

В связи с этим, изучение влияния способов введения препарата «Ронколейкин» на состояние системы иммунитета при распространенном гнойном перитоните представляется весьма актуальным.

Цель исследования. Изучить состояние иммуноглобулинового и интерлейкинового профилей сыворотки крови у пациентов с распространенным гнойным перитонитом и возможность коррекции их изменений путем внутрикожного введения препарата «Ронколейкин».

Материал и методы

Проведено комплексное лечение и обследование 26 пациентов с распространенным гнойным перитонитом. Пациенты были разделены на 2 группы: основная и контрольная. Отличие основной группы (12 пациентов) от контрольной (14 пациентов) заключалось в том, что на фоне традиционного лечения в течение 5-и суток послеоперационного периода дополнительно применялся препарат «Ронколейкин» в дозировке 0,15 мг 1 раз в сутки внутрикожно. Пациентам контрольной группы вводился сопоставимый объем раствора 0,9%-ного NaCl. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрастному составу, полу, нозологическим формам заболевания. За норму были приняты показатели иммунного статуса практически здоровых добровольцев-доноров (n=15).

Иммунологическое обследование пациентов проводили на 1-е, 3-и и 5-е сутки послеоперационного периода. В сыворотке крови определяли содержание IgG, IgM, IgA общего, IgA секреторного, ФНО (фактор некроза

опухолей), ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 твердофазным иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов «ВекторБест» (г. Новосибирск, Россия).

Статистическая обработка данных проведена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к исследованиям в области медицины с использованием электронных пакетов анализа «STATISTICA 6.0», «MedCalc 10.2.0.0» и «MS Excel». Применены методы непараметрической статистики (расчет медианы (Me), доверительного интервала для медианы с вероятностью 95%, размаха минимальных и максимальных значений (размах min-max), межквартильного интервала (25-75 процентиль), критериев Wilcoxon, Mann-Whitney (уровень достоверности $p < 0,05$)).

Результаты и обсуждение

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что у пациентов с распространенным гнойным перитонитом в послеоперационном периоде наблюдалась выраженная дисиммуноглобулинемия.

На 1-е сутки послеоперационного периода в сыворотке крови пациентов контрольной группы выявлено снижение, по сравнению с нормой, уровня IgG и IgM с 39,45 и 4,25 до 29,94 (Me, $p < 0,0001$) и 3,61 (Me, $p < 0,0001$) соответственно. Другой тип изменения обнаружен у IgA — одновременно с ростом содержания его секреторной формы с 10,73 до 13,27 (Me, $p = 0,006$) отмечалось статистически достоверное снижение общего IgA с 2,57 до 2,20 (Me, $p = 0,022$). Достоверного изменения уровня ФНО в сыворотке крови не наблюдалось.

На 3-и сутки послеоперационного периода в контрольной группе не наблюдалось выраженной динамики содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов, которые, по-прежнему, достоверно отличались от нормы: IgG — 29,79 (Me, $p < 0,0001$), IgM — 3,71 (Me, $p < 0,0001$), IgA секреторный — 12,47 (Me, $p = 0,028$). При этом уровень ФНО превысил нормальные значения и составил 18,58 (Me, $p = 0,028$).

На 5-е сутки послеоперационного периода в контрольной группе сохранялись явления дисиммуноглобулинемии, повышенный уровень провоспалительных интерлейкинов, что свидетельствовало о продолжающемся воспалительном процессе. Наблюдался рост содержания всех исследуемых иммуноглобулинов. При этом уровни IgG (Me=34,34) и IgM (Me=4,11) не достигли нормы и достоверно отличались от нее ($p = 0,0001$ и $p = 0,007$ соот-

ветственно), а IgA общего и IgA секреторного, напротив, ее превысили, составив 3,69 (Me, $p = 0,0001$) и 14,49 (Me, $p = 0,005$). Сохранялась тенденция к увеличению содержания ФНО — 20,61 (Me, $p = 0,0001$).

В основной группе на 1-е сутки послеоперационного периода отмечалось менее выраженное, по сравнению с контрольной группой, снижение уровней IgG и IgM до 33,89 (Me, $p < 0,0001$) и 3,84 (Me, $p = 0,0001$), которые, тем не менее, статистически достоверно были ниже нормы. Обращало на себя внимание увеличение по сравнению с группой контроля, содержания в сыворотке крови общего IgA до 2,96 (Me, $p = 0,027$) на фоне отсутствия изменений секреторного IgA — Me=13,43. Достоверного изменения уровня ФНО в сыворотке крови не наблюдалось.

На 3-и сутки послеоперационного периода в основной группе, по сравнению с контрольной, отмечалась позитивная динамика исследуемых показателей. Наблюдалась нормализация иммуноглобулинового профиля — увеличение содержания в сыворотке крови IgG, IgM, IgA общего и IgA секреторного до 37,23 ($p = 0,0002$), 4,14 ($p = 0,0005$), 3,09 ($p = 0,002$) и 15,50. Уровень ФНО в сыворотке крови не отличался от нормы — Me=18,44.

На 5-е сутки послеоперационного периода исследуемые показатели в основной группе приближались к значениям нормы либо не имели от нее отличий. При этом отмечались выраженные положительные отличия от данных, полученных в контрольной группе: дальнейшее увеличение уровня содержания в сыворотке крови IgG, IgM, IgA общего и IgA секреторного до 37,44 (Me, $p = 0,024$), 4,25 (Me, $p = 0,013$), 3,18 (Me, $p = 0,035$) и 17,15 (Me, $p = 0,015$). Уровень ФНО в сыворотке крови не отличался от нормы и был статистически достоверно ниже, чем в контрольной группе, — 18,21 (Me, $p = 0,014$).

При изучении сывороточного профиля цитокинов пациентов с распространенным гнойным перитонитом контрольной группы выявлено однонаправленное повышение содержания как провоспалительных (ИЛ-1 β с 31,89 до 33,53 (Me, $p < 0,0001$), ИЛ-6 с 45,49 до 407,72 (Me, $p < 0,0001$), ИЛ-8 с 28,39 до 231,24 (Me, $p < 0,0001$)), так и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-10 с 49,23 до 76,85 (Me, $p < 0,0001$)). При этом отмечалось статистически достоверное снижение на 1-е сутки послеоперационного периода уровня регуляторных медиаторов (ИЛ-2 с 61,31 до 58,80 (Me, $p = 0,026$), ИЛ-4 с 10,46 до 10,14 (Me, $p = 0,0073$)) (таблица 2).

Таблица 1

Динамика содержания иммуноглобулинов и фактора некроза опухолей в послеоперационном периоде в сыворотке крови пациентов с распространенным гнойным перитонитом

Группа	Показатель	IgG (нг/мл)	IgM (нг/мл)	IgA (нг/мл)	IgA секреторный (нг/мл)	ФНО (нг/мл)
Норма (n=15)	Медиана,%	39,45	4,25	2,57	10,73	18,10
	Размах (Min-Max), %	38,06-42,83	3,88-4,36	1,90-3,79	9,02-15,23	16,94-19,37
	95%ДИ для медианы, %	38,61-40,04	4,16-4,32	2,43-2,80	9,39-12,51	17,39-18,40
	25-75 процентиль,%	38,68-39,93	4,18-4,31	2,43-2,74	9,41-12,30	17,44-18,37
Контрольная (n=12)	1-е сутки	Медиана,% 29,94 p1<0,0001	3,61 p1<0,0001	2,20 p1=0,022	13,27 p1=0,006	18,15
		Размах (Min-Max), %	22,28-36,23	2,88-4,03	1,12-3,81	9,79-24,57
		95%ДИ для медианы, %	22,64-32,62	3,03-3,89	1,20-2,64	10,74-18,23
		25-75 процентиль,%	25,85-30,84	3,28-3,74	1,26-2,53	11,72-16,27
	3-и сутки	Медиана,% 29,79 p1<0,0001	3,71 p1<0,0001	2,62 p1=0,028	12,47 p1=0,028	18,58 p1=0,028
		Размах (Min-Max), %	18,62-33,64	2,68-4,22	1,91-3,90	7,42-6,85
		95%ДИ для медианы, %	27,78-32,27	3,38-3,92	2,12-3,09	11,52-14,73
		25-75 процентиль,%	28,29-31,35	3,43-3,86	2,28-2,95	11,78-14,62
	5-е сутки	Медиана,% 34,34 p1=0,0001 p2=0,0024	4,11 p1=0,007 p2=0,001	3,69 p1=0,0001 p2=0,001	14,49 p1=0,005	20,61 p1=0,0001
		Размах (Min-Max), %	28,09-39,94	3,94-4,26	2,96-4,48	8,23-19,27
		95%ДИ для медианы, %	32,33-35,36	4,06-4,20	3,21-3,97	11,73-16,10
		25-75 процентиль,%	33,12-35,12	4,07-4,18	3,34-3,92	12,20-15,84
Основная (n=14)	1-е сутки	Медиана,% 33,89 p1<0,0001 p3=0,018	3,84 p1=0,0001	2,96 p3=0,027	13,43	18,73
		Размах (Min-Max), %	28,97-36,04	2,79-4,24	1,06-4,43	6,89-21,94
		95%ДИ для медианы, %	32,64-34,63	3,50-4,01	2,22-3,72	9,98-18,26
		25-75 процентиль,%	32,71-34,58	3,52-4,00	2,28-3,14	9,99-18,23
	3-е сутки	Медиана,% 37,23 p1<0,0001 p2=0,001 p3=0,0002	4,14 p1 0,018 p2=0,002 p3=0,0005	3,09 p1=0,0002 p3=0,002	15,50 p1=0,0002	18,44
		Размах (Min-Max), %	28,40-38,12	3,70-4,30	2,75-4,51	11,20-21,18
		95%ДИ для медианы, %	36,07-37,68	4,04-4,24	2,90-4,07	11,84-21,07
		25-75 процентиль,%	36,11-37,66	4,06-4,23	2,93-3,93	13,81-20,91
	5-е сутки	Медиана,% 37,44 p1=0,0005 p3=0,024	4,25 p1=0,029 p3=0,013	3,18 p1=0,018 p3=0,035	17,15 p1=0,0001 p3=0,015	18,21 p3=0,014
		Размах (Min-Max), %	30,85-40,84	3,96-4,37	2,34-4,54	10,54-21,27
		95%ДИ для медианы, %	34,72-38,70	4,14-4,28	2,65-3,44	15,59-17,63
		25-75 процентиль,%	34,76-37,99	4,20-4,28	2,67-3,40	15,60-17,63

Примечание: p1 – по сравнению с нормой; p2 – по сравнению с предыдущими сутками аналогичной группы; p3 – по сравнению с контрольной группой аналогичных суток.

На 3-и сутки после операции сохранялся повышенный уровень ИЛ-1β и ИЛ-10 – 34,44 и 73,38 (Me, p=0,0003 и p1<0,0001 соответственно), в то же время отмечалось снижение содержания провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8 до 264,51 и 105,87 (Me, p<0,0001 для обоих показателей). Незначительно снизилось

содержание ИЛ-4 до 10,05 (Me, p=0,0004), значение показателя ИЛ-2 (Me=60,07) достоверно увеличилось по сравнению с предыдущими сутками (p=0,016) и не отличалось от нормы.

Уровни провоспалительных интерлейкинов на 5-е сутки послеоперационного перио-

Таблица 2

Динамика содержания интерлейкинов в послеоперационном периоде в сыворотке крови пациентов с распространенным гнойным перитонитом							
Группа	Показатель	П-1β	П-2	П-4	П-6	П-8	П-10
Норма	Медиана, %	31,89	61,31	10,46	45,49	28,39	49,23
(n=15)	Размах (Min-Max), %	30,62-33,34	56,86-65,50	9,87-10,88	35,25-94,31	26,24-33,50	46,77-74,62
	95%ДИ для медианы, %	31,57-32,33	58,43-64,49	10,25-10,66	40,96-58,27	27,71-30,87	48,08-50,77
	25-75 процентиль, %	31,62-32,31	58,69-63,67	10,30-10,62	41,80-55,48	27,98-29,45	48,61-50,73
Контрольная (n=12)	1-е сутки	Медиана, % 33,53 p1<0,0001	58,80 p1=0,026	10,14 p1=0,0073	407,72 p1<0,0001	231,24 p1<0,0001	76,85 p1<0,0001
	Размах (Min-Max), %	32,49-44,32	56,58-60,50	9,92-11,92	114,27-418,43	64,64-280,93	64,46-463,85
	95%ДИ для медианы, %	33,00-34,72	57,03-59,78	10,05-10,30	365,39-413,46	154,39-265,16	67,69-93,57
	25-75 процентиль, %	33,39-34,63	57,71-59,64	10,08-10,27	383,71-409,88	190,67-252,94	68,77-79,15
	3-и сутки	Медиана, % 34,44 p1=0,0003	60,07 p2=0,016	10,05 p1=0,0004	264,51 p1<0,0001	105,87 p1<0,0001 p2=0,0005	73,38 p1<0,0001
	Размах (Min-Max), %	31,08-54,00	57,72-64,67	9,87-10,25	95,06-415,45	62,67-187,07	58,31-283,08
	95%ДИ для медианы, %	33,25-39,04	58,97-61,44	9,90-10,25	156,50-413,37	63,41-143,56	60,33-85,67
	25-75 процентиль, %	33,39-36,34	59,25-61,04	9,95-10,22	172,82-411,84	68,44-107,37	61,46-77,69
	5-е сутки	Медиана, % 33,95 p1<0,0001	64,24 p1=0,005 p2=0,0015	10,14 p1=0,005	176,23 p1<0,0001	80,58 p1<0,0001	77,61 p1<0,0001
	Размах (Min-Max), %	32,35-50,66	59,67-171,06	9,76-11,09	52,74-396,27	44,67-263,07	53,69-122,31
	95%ДИ для медианы, %	33,06-35,64	62,013-85,56	9,84-10,27	116,65-314,17	55,46-143,19	60,42-101,26
	25-75 процентиль, %	33,10-35,38	62,69-68,25	9,89-10,25	134,78-245,86	57,74-101,73	64,54-99,15
Основная (n=14)	1-е сутки	Медиана, % 34,09 p1<0,0001	64,93 p1=0,006 p3=0,0001	10,19 p1=0,036	388,14 p1<0,0001	74,65 p1<0,0001 p3=0,0012	124,54 p1<0,0001 p3=0,0017
	Размах (Min-Max), %	33,20-41,65	58,25-84,11	9,82-10,830	151,76-416,27	40,96-239,24	73,69-619,23
	95%ДИ для медианы, %	33,64-36,51	61,59-75,31	10,08-10,46	178,46-410,50	44,53-129,17	94,94-197,33
	25-75 процентиль, %	33,72-36,44	61,61-69,39	10,09-10,46	179,18-404,51	44,53-128,93	96,00-146,92
	3-и сутки	Медиана, % 32,47 p1=0,021 p3=0,024	62,57 p3=0,037	10,30 p3=0,014	192,72 p1<0,0001 p2=0,035 p3=0,04	52,78 p1<0,0001 p3=0,031	112,61 p1<0,0001 p3=0,002
	Размах (Min-Max), %	30,94-42,63	59,08-131,61	9,76-14,30	56,43-407,84	34,39-302,96	56,00-389,23
	95%ДИ для медианы, %	32,03-34,68	59,45-96,54	10,03-11,67	74,48-276,91	38,48-106,25	94,86-329,04
	25-75 процентиль, %	32,03-34,61	59,68-96,31	10,04-11,50	74,51-276,43	40,64-65,64	96,15-266,77
	5-е сутки	Медиана, % 32,61 p1=0,004 p3=0,0014	61,18 p3=0,006	10,33 p3=0,019	84,96 p1=0,0003 p2=0,029 p3=0,005	50,73 p1<0,0001 p3=0,0003	55,31 p1=0,0002 p2=0,0001 p3=0,002
	Размах (Min-Max), %	31,37-40,76	59,08-64,39	9,87-3,83	42,90-195,10	35,07-53,79	50,61-120,00
	95%ДИ для медианы, %	32,31-32,99	59,37-63,69	10,15-10,72	72,12-118,42	37,27-53,64	53,14-59,71
	25-75 процентиль, %	32,31-32,91	59,39-63,25	10,19-10,55	72,12-97,45	37,36-53,53	53,85-59,24

Примечание: p1 – по сравнению с нормой; p2 – по сравнению с предыдущими сутками аналогичной группы; p3 – по сравнению с контрольной группой аналогичных суток.

да, по-прежнему, достоверно превышали значения нормы: ИЛ-1β – 33,95 (Ме, p<0,0001), ИЛ-6 – 176,23 (Ме, p<0,0001), ИЛ-8 – 80,58 (Ме, p<0,0001). Отсутствовала динамика содержания противовоспалительного ИЛ-10 – 77,61 (Ме, p<0,0001). На фоне указанных изменений наблюдался рост уровня ИЛ-2, кото-

рый достоверно превысил норму, – 64,24 (Ме, p=0,005) и незначительное увеличение ИЛ-4 до 10,14 (Ме, p=0,005).

На 1-е сутки послеоперационного периода в основной группе уровень ИЛ-2 статистически достоверно превышал значения, полученные в норме и у пациентов контрольной

группы, — 64,93 (Ме, $p=0,006$ и $p=0,0001$ соответственно). При этом содержание ИЛ-8 было значительно ниже, а ИЛ-10 — выше, чем в контрольной группе, — 74,65 (Ме, $p=0,0012$) и 124,54 (Ме, $p=0,0017$) соответственно. Значимых отличий в содержании ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-6 не наблюдалось, хотя они имели статистически достоверное отклонение от нормальных значений — 34,09 (Ме, $p<0,0001$), 10,19 (Ме, $p=0,036$) и 388,14 (Ме, $p<0,0001$).

Отмечалось снижение содержания как провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 до 32,47 (Ме, $p=0,031$), 192,72 (Ме, $p=0,04$) и 52,78 (Ме, $p=0,024$), так и противовоспалительного ИЛ-10 до 112,61 (Ме, $p=0,002$), на 3-и сутки после операции. При этом уровень регуляторных медиаторов был статистически достоверно выше, чем в контрольной группе, (ИЛ-2 Ме=62,57, $p=0,037$, ИЛ-4 Ме=10,30, $p=0,014$).

При сравнительном анализе сыровороточного профиля цитокинов пациентов основной и контрольной групп на 5-е сутки послеоперационного периода было установлено, что в первой содержание как провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 — 32,61 (Ме, $p=0,0014$), 84,96 (Ме, $p=0,005$) и 50,73 (Ме, $p=0,0003$) соответственно, так и противовоспалительного ИЛ-10 — 55,31 (Ме, $p=0,002$) было статистически достоверно ниже. При этом уровень регуляторных медиаторов не отличался от нормы (ИЛ-2, Ме=61,18 и ИЛ-4, Ме=10,33).

Заключение

У пациентов с распространенным гнойным перитонитом в послеоперационном периоде наблюдаются выраженные изменения со стороны иммунной системы, которые характеризуются явлением дисиммуноглобулинемии — снижением уровня IgM, IgG и общего IgA на фоне роста содержания секреторного IgA в сыроворотке крови. Возможно, при распространенном гнойном перитоните под влиянием протеолитической системы усиливаются метаболические процессы катаболизма IgM и IgG, в то время как IgA, и особенно его секреторный компонент, защищены от такого воздействия углеводным компонентом.

При изучении сыровороточного профиля цитокинов у пациентов с распространенным гнойным перитонитом установлено с 1-х суток послеоперационного периода на фоне снижения уровня регуляторных медиаторов (ИЛ-2, ИЛ-4) одностороннее повышение содержания как провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), так и противовоспалительных интер-

лейкинов (ИЛ-10).

На фоне традиционного лечения на 5-е сутки послеоперационного периода сохранялись выраженные патологические изменения со стороны иммунной системы, что свидетельствовало о продолжающемся воспалительном процессе. При этом в основной группе пациентов, у которых с целью иммунокорригирующей терапии внутривенно применялся препарат «Ронколейкин», в указанный срок исследуемые показатели приближались или не отличались от нормы. Полученные данные указывают на позитивное воздействие предложенной схемы иммунокорригирующей терапии на иммуноглобулиновый и интерлейкиновый профили крови в комплексном лечении пациентов с распространенным гнойным перитонитом, что можно расценивать как результативный иммуномодулирующий эффект.

Таким образом, впервые предложен внутривенный способ введения препарата «Ронколейкин» при лечении распространенного гнойного перитонита, который при простоте использования позволяет значительно сократить суточные объем и продолжительность введения препарата улучшить иммунокорригирующий эффект.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. — 238 с.
2. Савельев В. С. Перитонит: практ. рук. / под общ. ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, М. И. Филимонова. — М.: Литтерра, 2006. — 208 с.
3. Брискин Б. С. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при интраабдоминальной инфекции / Б. С. Брискин, Н. Н. Хачатрян, З. И. Савченко // Хирургия. — 2004. — № 2. — С. 24–27.
4. Гельфанд Е. Б. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции / Е. Б. Гельфанд, В. А. Гологорский, Б. Р. Гельфанд // Анестезиология и реаниматология. — СПб., 1998. — 21 с.
5. Ефименко Н. А. Иммунопатогенез и концепция современной иммунотерапии перитонита у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота / Н. А. Ефименко, В. Е. Розанов, А. И. Болотников. — М.: АВТОГРАФ, 2008. — 302 с.
6. Иммуный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции: рук. для врачей / Ю.М. Гаин [и др.]. — Минск: Юнипресс, 2001. — 256 с.
7. Егорова В. Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием Ронколейкина — рекомбинантного интерлейкина-2 человека / В. Н. Егорова, М. Н. Смирнов // TerraMedica. — 1999. — № 2. — С. 15–17.

8. Козлов В. К. Сепсис: этиология, патогенез, концепция современной иммунотерапии / В. К. Козлов. — СПб. : Диалект, 2008. — 296 с.
9. Atkinns M. B. Therapeutic applications of Interleukin-2 / M. B. Atkinns, J. W. Mier. — New York : Marcel Dekker, 1993. — P. 389–408.
10. Ярилин А. А. Кожа и иммунная система / А. А. Ярилин // Косметика и медицина. — 2001. — № 2. — С. 5–13.
11. Streilein J. W. Skin-associated lymphoid tissue / J. W. Streilein // Immunol. Ser. — 1989. — Vol. 46. — P. 73–96.
12. Skin infection generates non-migratory memory CD8+ TRM cells providing global skin immunity / X. Jiang [et al.] // Nature. — 2012. — Vol. 483. — P. 227–231.
13. Анисимов А. Ю. Иммунотерапия Ронколейкином в комплексном лечении больных абдоминальным сепсисом : пособие для врачей / А. Ю. Анисимов. — Казань, 2004. — 28 с.
14. Женило В. М. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия ронколейкином при лечении больных перитонитом / В. М. Женило, В. К. Кострюков, И. В. Дударев // Вестн. интенсив. терапии. — 2010. — № 5. — С. 19–20.
15. Козлов В. К. Коррекция дисфункций иммунной системы ронколейкином / В. К. Козлов, М. Ф. Лебедев, В. Н. Егорова // TerraMedica. — 2001. — № 2. — С. 12–14.

Адрес для корреспонденции

Российская Федерация,
г. Москва, ул. Яузская, д. 11
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова,
кафедра общей хирургии,
тел. моб.: +7 925 050-54-63,
e-mail: vkosinets@yandex.ru,
Косинец Владимир Александрович

Сведения об авторах

Косинец В.А., к.м.н., докторант кафедры общей хирургии ГОУ ВПО «Первого Московского госу-

дарственного медицинского университета им. И.М. Сеченова»

Поступила 11.05.2012 г.