ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ
НОВОСИБИРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

Рыбин Виктор Васильевич

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ «РОНКОЛЕЙКИНОМ»

14.00.27 – хирургия

14.00.36 – аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2006

Работа выполнена на кафедре травматологии, ортопедии и медицины катастроф в Новосибирской государственной медицинской академии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор **Колосов Николай Георгиевич**

доктор медицинских наук **Селедцов Виктор Иванович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор **Штофин Сергей Григорьевич**

кандидат медицинских наук **Самарин Денис Михайлович**

Ведущая организация:

Омская государственная медицинская академия (г. Омск).

Защита состоится «24» февраля 2006 г. в 10-00 на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 при Новосибирской государственной медицинской академии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, тел. 229-10-83).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирской государственной медицинской академии Федерального агенства по здравоохранению и социальному развитию.

Автореферат разослан «16» января 2006 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук Майер Е.О.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В последние десятилетия возросла частота и тяжесть течения сепсиса. Так в США регистрируется от 300 до 500 тыс. случаев. В России в среднем сепсис развивается у 3 больных на 1000 госпитализированных, частота случаев составляет в пределах 200-275 человек на 100 тыс. населения в год (Ерюхин И. А., Шляпников С.А., 2003). На XV ежегодном конгрессе ESICM в Барселоне в 2003 г. было отмечено, что летальность увеличилась за последние 5 лет на 25%. По данным В.А. Руднова (1999) средняя длительность пребывания в ОРИТ 7,5+1,5 дня и в стационаре 35±9 дней, что влечет значительные экономические затраты. По данным А.Л. Звягина (1999) в США лечение сепсиса обходится в 5-10 млрд. долларов в год.

Сепсис связывают с развитием вторичного иммунодефицита, решающее значение в выходе «инфекта» за пределы местного очага приобретает недостаточность системных противоинфекционных механизмов в связи с исходным иммунодефицитом при длительном болевом стрессе, тяжелой кровопотери, массивными гемотрансфузиями, белковым истощением, больших доз антибиотиков (Костюченко А.Л., 2000).

Синдром приобретенного иммунодефицита формируется уже на ранних этапах развития болезни и нередко предшествует инфицированному процессу, во многом предопределяя направления изменений в организме. В фагоцитарной системе иммунитета при абдоминальном сепсисе происходят как количественные (увеличивается число фагоцитирующих клеток – нейтрофилов и моноцитов), так и качественные изменения (снижается способность фагоцитов захватывать, уничтожать и переваривать микроорганизмы) (Завада Н.В., Гаин Ю.М., 2003). Нарушения в гуморальном звене иммунитета также имеют как количественные (уменьшение уровня иммуноглобулинов – A,G,M и их субклассов), так и качественные (снижение опсонизирующей активности иммуноглобулинов, уровня их гликозирования и афферентности, то есть прочности взаимодействия с антигенами микробов) характеристики (Черных

Е.Р., 2001). При развитии абдоминального сепсиса наблюдается уменьшение общего числа лимфоцитов, изменение их процентного состава, снижение числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и их основных субпопуляций – (CD4+), а также цитотоксических лимфоцитов/супрессоров (CD8+) (Черных Е.Р., 2003). Кроме того, отмечается снижение функциональной активности лимфоцитов (более 50%), уменьшение продукции ряда цитокинов, нарушение иммунорегуляторных процессов Т-хелперов с перераспределением баланса между их основными типами (Th1 и Th2), стимуляция апоптоза (программированной гибели) клеточных структур, приводя к развитию септического шока и генерализации гнойно-септического воспалительного процесса (Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н., 2000).

Вместе с тем недостаточно изучено состояние клеточного и гуморального иммунитета при абдоминальной форме сепсиса. Не исследованы клинико-иммунологические показатели в динамике комплексной терапии с дополнительным использованием ронколейкина при лечении абдоминального сепсиса. По-прежнему остается сложным решение вопроса ранней диагностики и прогнозирования течения абдоминального сепсиса.

Все перечисленные обстоятельства диктуют необходимость в исследованиях по оптимизации диагностики и лечения больных с абдоминальным сепсисом.

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных с абдоминальным сепсисом на основании изучения клинико-иммунологического состояния в динамике использования препарата «Ронколейкин».

Задачи исследования:

1. Изучить состояние клеточного и гуморального иммунитета при абдоминальном сепсисе, иммунологические особенности у больных с абдоминальным сепсисом в динамике лечения с использованием препарата «Ронколейкин».

2. Исследовать клинико-иммунологические взаимосвязи при абдоминальном сепсисе в динамике лечения с включением препарата «Ронколейкин».
3. Изучить клинико-лабораторную и бактериологическую характеристику абдоминального сепсиса в динамике лечения препаратом «Ронколейкин».

Научная новизна. Впервые изучена частота и структура иммунной дисфункции при абдоминальном сепсисе, показывается зависимость состояния иммунологической реактивности от фазы и степени тяжести перитонита. Выявлены иммунологические особенности лечения под влиянием препарата «Ронколейкин», определены межсистемные взаимосвязи показателя эндотоксикоза и иммунологической толерантности у больных с абдоминальным сепсисом.

Практическая значимость. Проведенные клинические, лабораторные и иммунологические исследования позволили повысить уровень диагностики абдоминального сепсиса, оптимизировать лечение у больных с абдоминальным сепсисом в послеоперационном периоде, разработать критерии эффективности лечения при абдоминальном сепсисе.

Положения, выносимые на защиту:

1. Состояние иммунной системы при абдоминальном сепсисе характеризуется исходным снижением активности клеточно-гуморального ответа с преобладанием Th2 зависимого типа в динамике лечения «Ронколейкином».
2. Абдоминальный сепсис характеризуется тесными межсистемными взаимосвязями маркеров эндотоксикоза лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) с увеличением активности регуляторно-клеточного звена иммунной системы (ИЛ4, CD4, CD19, CD8, CD95). В динамике лечения происходит изменение межсистемных взаимосвязей с активацией гуморальных механизмов иммунитета.
3. Дополнительное использование в программном лечении ронколейкина сопровождается достоверным улучшением клинического состояния,

лабораторных критериев воспаления, снижением летальности и положительных бактериологических проб.

Внедрение. Результаты исследований внедрены в клиническую практику хирургического отделения и отделения анестезиологии и реанимации Муниципального учреждения здравоохранения Городская клиническая больница №2 г. Новосибирска, учебный процесс по кафедре травматологии, ортопедии и медицины катастроф лечебного факультета Новосибирской государственной медицинской академии.

Апробация. Результаты исследований доложены на ежегодной конкурс-конференции «Авиценна» (г. Новосибирск, 2004), XIV научно-практической конференции врачей (г. Новосибирск, 2004), II Всероссийской научно-практической конференции (г. Ленинск-Кузнецкий, 2004), IX Съезде Федерации анастезиологов и реаниматологов (г. Иркутск, 2004), XV научно-практической конференции врачей (г. Новосибирск, 2005).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 178 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 41 рисунком. Библиография включает 186 источников, их них 126 отечественных и 60 зарубежных источников.

Личный вклад автора. Сбор и анализ материала произведен лично автором в полном объеме. Автор лично выполнил 80% оперативных вмешательств у больных с абдоминальным сепсисом, в 100% случаев назначал введение препарата «Ронколейкин» и проводил динамическое наблюдение за больными в послеоперационном периоде вплоть до выписки из хирургического отделения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая часть работы выполнена на основании анализа клинических наблюдений, обследования и лечения 67 больных с абдоминальным сепсисом, которые находились на лечении в хирургическом отделении и отделении анестезиологии и реанимации Муниципального учреждения здравоохранения Городская клиническая больница №2 г. Новосибирска в период с 2002 по 2004 гг.

Пациенты были распределены в зависимости от использованного комплекса лечебных технологий на две равнозначные группы, состав которых был, сопоставим по полу и возрасту, нозологическим формам, клиническому синдрому абдоминального сепсиса, давности заболевания, распространенности перитонита, локализации инфекционного очага, по видам оперативного вмешательства.

В основную группу (II) вошли 34 пациента (50,7%), получавшие цитокины (препарат «Ронколейкин») в комплексе с традиционными хирургическим и медикаментозным лечением сепсиса, в группу сравнения (I) вошли 33 больных (49,3%), получавших ту же терапию, но без включения ронколейкина. В качестве группы контроля (III) исследована кровь здоровых доноров того же возраста.

Возраст больных варьировал от 21 до 60 лет. По полу больные распределились следующим образом - лиц мужского пола было - 53,7%, женского пола соответственно – 46,3%. Среди мужчин наибольшую группу по возрасту составили больные в возрасте 51-60 лет 55,2%. Среди женщин основную группу по возрасту составили больные в возрасте 41-50 лет – 32,2%. В исследованных группах преобладали лица старше 40 лет и составляли соответственно: в группе I - 25 человек, что составляет 73,5%; в группе II - 26 человек, что составляет 78,8%.

Критериями включения больных в исследование послужили следующие признаки:

1. Возраст от 21 до 60 лет включительно;

2. Больные с абдоминальным сепсисом;
3. Больные не вошедшие в группу исключения

Критерии исключения:

1. Гнойно-септические осложнения при злокачественных заболеваниях;
2. Выраженная хроническая декомпенсированная печеночная, почечная, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность;

несоответствие критериям включения.

Основными причинами, обусловившими развитие абдоминального сепсиса в обеих группах, были деструктивный панкреатит (панкреонекроз) 20,8%, деструктивный холецистит 14,9%, проникающие ранения брюшной полости с повреждением внутренних органов 26,9%, перфоративная язва желудка и 12-ти перстной кишки 6%.

Таблица 1

Распределение больных с абдоминальным сепсисом
в зависимости от формы абдоминального сепсиса

№ п\п	Формы абдоминального сепсиса	Количество больных (N=67)			
		I группа (n=33)		II группа (n=34)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
1.	Перитонеальный	11	32,3	15	45,4
2.	Панкреатогенный	9	26,5	5	15,2
3.	Холангиогенный	7	20,6	3	9,1
4.	Интестиногенный (кишечный)	7	20,6	10	30,3
5.	Итого	34	50,7	33	49,3

Таблица 2 (к стр. 9)

Распределение больных с перитонеальным сепсисом

в зависимости от формы перитонита и давности заболевания

№ п/п	Формы перитонита	Количество больных (N=67)											
		I группа (n=33)						II группа (n=34)					
		<24 ч		>24 ч		итого		<24 ч		>24 ч		Итого	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1.	Местный (ограниченный)	3	21,4	3	15	6	17,6	3	20	2	11,0	5	15,6
2.	Местный (неограниченный)	2	14,3	3	15	5	14,7	2	13,4	6	33,4	8	24,3
3.	Распространенный	9	64,3	14	70	23	67,7	10	66,6	10	55,6	20	60,1
4.	Итого	14	35,5	20	64,5	34	53,5	15	24,3	18	66,6	33	46,5

Более половины (58,6%) больных поступило в реактивной фазе перитонита, около четверти (24,2%) – в токсической и 17,8% в терминальной фазе.

Таблица 3 (к стр. 10)

Распределение больных с абдоминальным сепсисом

по клиническим синдромам сепсиса

№ п/п	Синдромы сепсиса	Количество больных (N=67)			
		I группа (n=33)		II группа (n=34)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
1.	Сепсис	13	38,2	17	51,5
2.	Тяжелый сепсис	14	41,2	11	33,3
3.	Септический шок	7	20,5	5	15,2
4.	Итого	34	50,7	33	49,3

Распределение больных по клиническим синдромам сепсиса проведено в соответствии критериям синдрома системной воспалительной реакции (ССВР или SIRS – sistemic inflammatori response sindrome) и сепсиса сформулированного на Согласительной конференции в Чикаго (1991) с дополнениями R.C. Bone и M.S. Rangel – Frausio и R.P. Wensel. У большей части обследованных нами больных клиническая симптоматика в первые сутки соответствовала синдрому «сепсис» (44,8%), «тяжелый сепсис» (37,3%), «септический шок» (17,9%).Оценка степени тяжести полиорганной недостаточности при абдоминальном сепсисе проводилась по системе SOFA (Sepsis – related Organ Failure Assenssments или Score Seguential Organ Failure Assessment – шкала оценки степени полиорганной недостаточности, основных систем организма) была предложена в 1996 г. Дж.Л. Винсентом с соавторами (J. L.Vincent et. al.) и дополнена в 1999 г., оценка же степени тяжести абдоминального сепсиса проводилась по шкале APACHE-II (Acute Physiological Chronie Health Evalution – шкала оценки острых и хронических изменений). Наибольшую группу из 55 человек (82,1%), имевших сумму баллов от 8,9 до 13,2, составляли пациенты, имевшие клинический синдром «сепсиса» и «тяжелого сепсиса», где прогнозировалась летальность до 55%. Оценка степени тяжести полиорганной недостаточности пациентов с абдоминальным сепсисом проводилась по шкале SOFA. Группа больных, имевших количество баллов по шкале SOFA от 6,1 до 9,8 баллов, составила группу из 55 человек, что составляет 82,1%, в которой прогнозируемая летальность составила 67,8%. Группа больных, имевших количество баллов по шкале SOFA от 9,8 до 10,4, составила 17,9%, где прогнозируемая летальность была более 61,7%.

Для оценки выраженности эндогенной интоксикации наряду с признаками ССВО была использована формула, основанная на оценке соотношения ряда гематологических показателей: лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Каль-Калифу (ЛИИ). Больные распределились следующим образом: группа больных, имевших количество у.е. от 1,5 до 4,0, составила 40,3%; группа больных, имевших количество у.е. от 4,0 до 7,5,

составила 43,3%; группа больных, имевших количество у.е. более 7,5, составила 16,4%. Среди больных с абдоминальным сепсисом преобладали больные с выраженной степенью интоксикации и составляли 59,7%.

Лабораторные обследования больных, такие как: исследование общих анализов крови и мочи, исследование крови на содержание общего белка и его фракций, билирубина и его фракций, печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, сахара крови, мочевины и креатинина, электролитного состава, кислотно-основного состояния и состояние системы гемостаза выполнялись по общепринятым методикам, описанным в отечественных руководствах.

Специальные методы исследования заключались в определении ЦИК (циркулирующий иммунный комплекс), где использовался метод преципитации 3,5%-ом раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ). Пробы замерялись на спектрофотометре. Оценка иммунного статуса включала определение относительного и абсолютного содержания различных субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, CD19+ В-лимфоцитов) и методом проточной цитофлюориметрии (FACScan, Becton Dickinson).

В качестве средства неспецифической активной иммунотерапии использовали активатор естественной иммунорезистентности и адаптивного иммунного ответа (антителозависимой формы и клеточной цитотоксичности), препарат из группы цитокинов: рекомбинантный (т.е. полученный методом генной инженерии) интерлейкин (ИЛ-2 – ронколейкин или пролейкин; ИЛ-2 Cetus).

Ронколейкин – лекарственная форма рекомбинантного интерлейкин-2 человека, являющегося ключевым звеном в развитии иммунного ответа. интерлейкин-2 синтезируется субпопуляцией Т-лимфоцитов-Тх- хелперами I, в ответ на антигенную стимуляцию. Он обуславливает пролиферацию и активацию Т- и В- лимфоцитов, моноцитов, макрофагов. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, а также созревание В-лимфоцитов.

«Ронколейкин» зарегистрирован в Российской Федерации и разрешен для медицинского применения и промышленного выпуска Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации № 249 от 31 августа 1995 г.

«Ронколейкин» вводили в первые, вторые и третьи сутки послеоперационного периода 1,0 млн. МЕ внутривенно капельно на 400,0 физ. раствора, в последующем ежедневно 500 000 МЕ на 400 мл физ. раствора до 7-го дня. По улучшению состояния введение прекращали.

Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка клинических и лабораторных данных производилась с применением параметрических и непараметрических критериев. Результаты исследований вносили в базу данных, сортировали по признакам в соответствии с задачами исследования, после чего осуществляли стандартную обработку с определением средних значений числовых массивов, среднего квадритического отклонения (стандарта), стандартных ошибок средних значений, доверительных границ и достоверных средних по t-критерию Стьюдента, корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведения клинико-лабораторных исследований в динамике терапии препаратом «Ронколейкин» отмечали более быстрое уменьшение клинических проявлений эндотоксикоза в основной группе, по сравнению с контрольной группой, разрешение гнойно-воспалительных очагов (отрицательные посевы крови, рентгенологическое разрешение пневмонии), нормализацию лейкоцитоза быстрее в два раза по сравнению с группой контроля, уменьшение количества лейкоцитов до 9,8х10,9/л ($p < 0,05$) по сравнению с первыми сутками 19,4х10,9/л, лимфопении (в основной группе произошло увеличение показателя в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля).

Таблица 4 (к стр. 16)

Динамика клинико-лабораторных показателей при абдоминальном сепсисе в зависимости от времени течения послеоперационного периода (M±m)

№ п/п	Сутки после операционного периода	Показатели	Количество больных (N=97)		
			I (n=33)	II (n=34)	III (n=30)
1.	1сутки	Средняя температура, С° (36-37)	37,8±0,08*	37,7±0,07*	36,7±0,27
		Количество лейкоцитов (4,0-9,0 х 10,9/л)	19,5±0,19*	19,4±0,16*	8,2±0,49
		Количество лимфоцитов, % (19-30)	12,2±0,18*	12,1±0,11*	21,6±2,16
		Гемоглобин, г/л (120-150)	118,7±0,51*	119,1±0,55*	142,6±1,53
		Количество белка, г/л (65-85)	64,3±0,36*	63,8±0,32*	64,7±5,48
		ЧСС, уд/мин (60-80)	110,1±0,06*	108,2±0,09*	78,2±2,35
		ЧДД, число/мин (18-20)	26,2±0,27*	26,5±0,75*	18,1±4,51
		Бактериемия, у.е.	47,1±0,29*	45,3±0,32*	-
		ЛИИ	3,2±0,71*	3,1±0,76*	0,9±0,5
2.	3 сутки	Средняя температура, С° (36-37)	37,9±0,08 **	37,5±0,08 **	36,7±0,27
		Количество лейкоцитов (4,0-9,0 х 10,9/л)	23,6±0,17 **	21,1±0,26**	8,2±0,49
		Количество лимфоцитов, % (19-30)	9,8±0,25**	10,7±0,30 **	21,6±2,16
		Гемоглобин, г/л (120-150)	101±0,21**	104±0,19**	142,6±1,53
		Количество белка, г/л (65-85)	58,1±0,20**	59,8±0,22**	64,7±5,48
		ЧСС, уд/мин (60-80)	116,2±1,7 **	108,4±0,21 **	78,2±2,35
		ЧДД, число/мин (18-20)	28,5±0,34**	25,4±0,32**	18,1±4,51
		Бактериемия, у.е.	27,2*±0,29*	14,7*±0,24*	-
		ЛИИ	7,9±0,51*	7,4±0,41**	0,9±0,5

3,	7 сутки	Средняя температура, С° (36-37)	36,9±0,05 **	36,6±0,04 **	36,7±0,27
		Количество лейкоцитов (4,0-9,0 х 10,9/л)	10,5±0,23 **	9,8±0,1**	8,2±0,49
		Количество лимфоцитов, % (19-30)	17,1±0,11 **	18,4±0,35**	21,6±2,16
		Гемоглобин, г/л (120-150)	115±1,02**	121±0,32**	142,6±1,53
		Количество белка, г/л (65-85)	54,2±0,13**	60,1±0,25**	64,7±5,48
		ЧСС, уд/мин (60-80)	90,1±0,35**	86,2±0,31**	78,2±2,35
		ЧДД, число/мин (18-20)	21,6±0,12**	20,1±0,21**	18,1±4,51
		Бактериемия, у.е.	-	-	-
		ЛИИ	2,1±0,31**	1,6±0,24**	0,9±0,5
4.	14 сутки	Средняя температура, С° (36-37)	36,6±0,03 **	36,4±0,03 **	36,7±0,27
		Количество лейкоцитов (4,0-9,0 х 10,9/л)	8,9±0,14**	8,6±0,07**	8,2±0,49
		Количество лимфоцитов, % (19-30)	19,4±0,31 **	21,5±0,31 **	21,6±2,16
		Гемоглобин, г/л (120-150)	132±0,32**	136±1,07**	142,6±1,53
		Количество белка, г/л (65-85)	65,1±0,20**	67,4±0,29**	64,7±5,48
		ЧСС, уд/мин (60-80)	80,1±0.50**	78,1±0,34**	78,2±2,35
		ЧДД, число/мин (18-20)	19,3±0,21**	18,2±0,16**	18,1±4,51
		Бактериемия, у.е.	-	-	-
		ЛИИ	1,4±0,42**	1,2±0,23**	0,9±0,5

Примечание: * достоверность различий по сравнению с III контрольной группой; ** достоверность различий по сравнению с 1-ми сутками - $p < 0,05$.

Положительные клинические проявления в виде нормализации температуры в контрольной группе наблюдали на 4-7-е сутки до 36,9 ($p < 0,05$), в основной группе температура нормализовалась к 3-м суткам и составила 36,6 ($p < 0,05$). Частота сердечных сокращений на 5-7-е сутки в контрольной группе составила 90,1 уд/мин ($p < 0,05$), в основной группе 80,2 уд/мин ($p < 0,05$) нормализовалась на 3е суток раньше. ЧДД на 5-е сутки в контрольной группе составила 21,6 дых/мин ($p < 0,05$), в основной группе ЧДД нормализовалось на

3-и сутки, т.е. на 2 дня раньше и составила 18,1 дых/мин ($p < 0,05$). Нормализацию почасового диуреза наблюдали в основной группе к 7-м суткам до 52,3 мл/час быстрее, чем в контрольной группе в 2 раза. На 3-и сутки отмечалось увеличение почасового диуреза по сравнению с первыми сутками в контрольной группе на 6,7%, в основной группе – на 15,3%. Нормализация показателей АСТ, АЛТ, билирубина в контрольной группе происходила к 14-м суткам, в основной группе – к 7-м суткам, т.е. на 7 суток раньше, чем в контрольной группе.

В I сравнительной группе и во II основной группе в первые сутки происходило увеличение показателя лейкоцитарного индекса интоксикации ЛИИ по сравнению с III контрольной группой, затем на фоне проведенной терапии на 3-и сутки по сравнению с 1-ми сутками отмечалась отрицательная динамика в I группе и во II группе в виде увеличения показателя ЛИИ. К 14-м суткам произошла нормализация показателя ЛИИ в I группе до 1,4 ($p < 0,05$), во II группе – до 1,2 ($p < 0,05$). Таким образом, уровень ЛИИ можно считать косвенным признаком изменения клеточно-гуморального иммунитета у больных с абдоминальным сепсисом в динамике лечения ронколейкином.

У больных регистрировалось двукратное снижение среднего балла по шкалам APACHE-II и SOFA, а также ослабление степени тяжести эндотоксикоза, что проявлялось обрывом лихорадки, нормализацией гемодинамики, достоверным снижением лейкоцитоза, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ).

Таблица 5 (к стр. 20)

Состояние некоторых показателей клеточного иммунитета у больных с абдоминальным сепсисом в динамике лечения препаратом «Ронколейкин» (M±m)

№ п/п	Сутки после операционного периода	Показатели	Количество больных (N=97)		
			I (n=33)	II (n=34)	III (n=30)
1.	1 сутки	CD3, Кл/мкл (72±7)	21±0,85*	22±0,87*	72±1,27
		CD4, Кл/мкл (39±5)	14±0,16*	15±0,15*	39±0,25
		CD8, Кл/мкл (23±4)	14,7±0,30*	12,8±0,27*	23±0,34
		CD16, Кл/мкл (12±6)	3,6±0,18*	3,7±0,18*	12±0,36
		CD19, Кл/мкл (9±6)	4,1±0,21*	4,5±0,21*	9±0,26
		CD95, Кл/мкл (0)	21±0,20*	21±0,25*	0
2.	3 сутки	CD3, Кл/мкл (72±7)	67±0,48**	71±1,21**	72±1,27
		CD4, Кл/мкл (39±5)	21±0,47**	29±0,42**	39±0,25
		CD8, Кл/мкл (23±4)	18,2±0,54**	19,2±0,42**	23±0,34
		CD16, Кл/мкл (12±6)	4,8±0,22**	10±0,21**	12±0,36
		CD19, Кл/мкл (9±6)	6,2±0,24**	8,4±0,21**	9±0,26
		CD95, Кл/мкл (0)	17±0,29**	14±0,27**	0
3.	7 сутки	CD3, Кл/мкл (72±7)	69±0,64**	74±0,97**	72±1,27
		CD4, Кл/мкл (39±5)	36±0,51**	41±0,60**	39±0,25
		CD8, Кл/мкл (23±4)	19,1±0,55**	23,6±0,46**	23±0,34
		CD16, Кл/мкл (12±6)	11,1±0,21**	15±0,23**	12±0,36
		CD19, Кл/мкл (9±6)	8,1±0,24**	10,1±0,22**	9±0,26
		CD95, Кл/мкл (0)	13±0,26**	8±0,20**	0
4.	14 сутки	CD3, Кл/мкл (72±7)	76±0,44**	79±0,74**	72±1,27
		CD4, Кл/мкл (39±5)	39±0,24**	42±0,64**	39±0,25
		CD8, Кл/мкл (23±4)	23,2±0,20**	25,4±0,32**	23±0,34
		CD16, Кл/мкл (12±6)	12±0,23**	16±0,26**	12±0,36
		CD19, Кл/мкл (9±6)	10,3±0,28**	12,2±0,20 **	9±0,26
		CD95, Кл/мкл (0)	4±0,19**	2±0,10 **	0

Примечание: * достоверность различий по сравнению с III контрольной группой; ** достоверность различий по сравнению с 1-ми сутками - $p < 0,05$

Таблица 6 (к стр. 20)

Состояние некоторых показателей гуморального иммунитета у больных с абдоминальным сепсисом в динамике лечения препаратом «Ронколейкин» (M±m)

№ п/п	Сутки послеопера-ционного периода	Показатели	Количество больных (N=97)		
			I (n=33)	II (n=34)	III (n=30)
1.	1 сутки	ЦИК	191,6±0,76*	191,7±0,74*	53,4±0,78*
		IgG, г/л (13,6±4,502)	8,6±0,17*	8,5±0,16**	13,6±1,02
		IgA, г/л (1,6±0,150)	0,5±0,03**	0,7±0,03*	1,6±0,15
		IgM, г/л (0,9±0,081)	0,2±0,03**	0,1±0,03**	0,9±0,03
2.	3 сутки	ЦИК	189,9±0,65*	121,3±0,55**	53,4±0,78
		IgG, г/л (13,6±4,502)	11,7±0,2 **	12,2±0,20**	13,6±1,02
		IgA, г/л (1,6±0,150)	0,8±0,04**	1,4±0,05**	1,6±0,15
		IgM, г/л (0,9±0,081)	0,4±0,04**	0,7±0,03**	0,9±0,03
3.	7 сутки	ЦИК	125,1±0,74*	105,3±0,56*	53,4±0,78
		IgG, г/л (13,6±4,502)	13,6±0,18**	13,8±0,18**	13,6±1,02
		IgA, г/л (1,6±0,150)	1,4±0,05**	1,6±0,04**	1,6±0,15
		IgM, г/л (0,9±0,081)	1,0±0,03**	1,2±0,03**	0,9±0,03
4.	14 сутки	ЦИК	78,4±0,49*	55,6±0,47**	53,4±0,78
		IgG, г/л (13,6±4,502)	13,7±0,16**	13,1±0,20**	13,6±1,02
		IgA, г/л (1,6±0,150)	1,7±0,05**	1,9±0,03 **	1,6±0,15
		IgM, г/л (0,9±0,081)	1,0±0,04**	1,6±0,03 **	0,9±0,03

Примечание: * достоверность различий по сравнению с III контрольной группой; ** достоверность различий по сравнению с 1-ми сутками - $p < 0,05$.

Изучая иммунологические аспекты течения послеоперационного периода у больных с АС с использованием препарата «Ронколейкин», было достоверно выявлено уменьшение тяжести проявлений эндотоксикоза, повышение исходно сниженного числа лимфоцитов в 100% случаев (контроль 67%), а также отмечены исходно низкие цифры CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD95 с последующим повышением до нормальных цифр, исходно сниженные значения индекса CD4/CD8 (<1,2) в 64,7% случаев (контроль 27,3%). Доказано, что в результате иммунокоррекции произошло снижение уровня CD95 рецепторов в 80,0% случаев (контроль 0%), достигнуто повышение уровня IgA, IgM и IgG после стандартной схемы иммунокоррекции у 65,2%, 60,9% и 65,2% больных соответственно, в контрольной группе у 42,9%, 0% и 16,6%.

Исходя из полученных результатов исследования видно, что уровень ЦИК в периферической крови явился достоверным маркером эндотоксикоза, а динамика изменения уровня ЦИК доказала обоснованность и эффективность применения ронколейкина.

Состояние клеточно-гуморального иммунитета при абдоминальном сепсисе в динамике лечения ронколейкина характеризовалось нормализацией клеточного состава Т- и В-лимфоцитов, увеличением уровня IgM, IgG, IgA, CD3, CD4. Таким образом, уровень концентрации ЦИК, МСМ, ЛИИ, процентное содержание В- и Т- лимфоцитов в крови, концентрация IgG, IgA, IgM, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD95, ИЛ-1, ИЛ-4 могла служить диагностическим критерием степени тяжести эндотоксикоза и эффективности проводимой терапии при абдоминальном сепсисе.

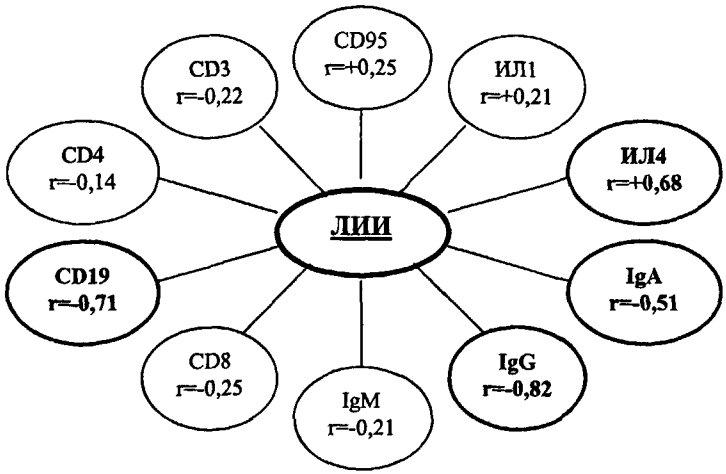

Рис. 1 Клинико-иммунологические взаимосвязи при абдоминальном сепсисе в динамике терапии ронколейкином (r – индекс корреляции)

Корреляционные взаимосвязи выявлены в динамике цитокинотерапии (рис. 1). Так тесная обратная связь обнаружена между ЛИИ и CD19 (r=-0,71 на 14-й день), IgA (r=-0,51 на 7-й день), IgG (r=- 0,82 на 14-е сутки). Кроме того, подтверждена тесная корреляционная связь между ИЛ-4 и ЛИИ на 14-е сутки лечения (r=+0,68). Выявленные в динамике терапии межсистемные взаимосвязи позволяют предположить преимущественную роль гуморального звена иммунной системы в процессах восстановления. Наиболее важным при этом является увеличение основного иммуноглобулина слизистых оболочек (IgA), представляющего фактор их специфической защиты и IgG, обеспечивающего защиту организма от микроорганизмов и их токсинов, особенно при вторичном иммунном ответе. При этом и в динамике терапии подтверждена роль преимущественного участия Th2 зависимого иммунного ответа.

В динамике лечения ронколейкином при АС наблюдается преимущественная активация гуморального звена иммунной системы, при высокой корреляции ЛИИ с иммуноглобулинами А и G. Для определения степени выраженности эндотоксикоза рекомендуется изучения CD95.

ВЫВОДЫ

1. Включение в комплексное лечение препарата «Ронколейкин» у больных с абдоминальным сепсисом позволяет уменьшить степень тяжести эндотоксикоза и полиорганной недостаточности (по APACHE и SOFA) в 1,8 раза на 7-е сутки и ликвидировать к 14-м суткам, снизить частоту положительных бактериологических посевов крови в 2,1 раза (в группе сравнения в 1,1 раза), экссудата брюшной полости в 2,4 раза (в группе сравнения в 1,3) на 3-и сутки лечения, уменьшить среднее пребывание в стационаре и летальность в 1,5 раза,

2. При абдоминальном сепсисе наблюдаются существенные изменения в клеточно-гуморальном иммунитете, проявляющиеся в исходном снижении клеточных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов (CD3, 4, 8, 16, 19), иммуноглобулинов (A, M ,G), повышении интерлейкинов (ИЛ -1 и ИЛ-4), при одновременном ингибировании процессов апоптоза (CD 95). Частота развития вторичного иммунодифецита составляет 65%.

3. Состояние клеточно-гуморального иммунитета при абдоминальном сепсисе в динамике лечения ронколейкином характеризуется преимущественной активацией Th2–зависимого иммунного ответа, что проявляется увеличением хелперной субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4), ИЛ-4, В-лимфоцитов (CD19), всех классов иммуноглобулинов в 2 раза.

3. У больных абдоминальным сепсисом выявлены наиболее тесные корреляционные взаимосвязи между ЛИИ и супрессорной субпопуляцией Т-лимфоцитов (CD 4), цитотоксических лимфоцитов (CD 8), содержанием В-лимфоцитов (CD 19) и экспрессией рецепторов апоптоза (CD 95). В динамике лечения наблюдается изменение взаимосвязей эндотоксикоза и показателей иммунной системы. В динамике лечения ронколейкином при АС наблюдается преимущественная активация гуморального звена иммунной системы, при высокой корреляции ЛИИ с иммуноглобулинами А и G.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных оперированных по поводу перитонита, необходимо проводить мониторинг, включающий клинические, биохимические и обязательно иммунологические показатели (ЛИИ, ЦИК, концентрацию IgG, IgA, IgM, CD3, CD4, CD8, CD19, CD95) , которые позволят диагностировать абдоминальный сепсис, проводить прогнозирование и коррекцию лечения больных с абдоминальным сепсисом и будут способствовать профилактике развития абдоминального сепсиса.
2. При абдоминальном сепсисе рекомендовано использовать в комплексном лечении препарат «Ронколейкин» в первые, вторые и третьи сутки послеоперационного периода 1.0 млн. МЕ внутривенно капельно на 400.0 физ. раствора, в последующем ежедневно 500 000 МЕ на 400 мл физ. раствора до 7дня. Сроки лечения «Ронколейкином» определять на основании корреляционного анализа взаимосвязей между ЛИИ и супрессорной субпопуляцией Т-лимфоцитов (CD 4), цитотоксических лимфоцитов (CD 8), содержанием В-лимфоцитов (CD 19) и экспрессией рецепторов апоптоза (CD 95).
3. Для определения степени тяжести эндотоксикоза и полиорганной недостаточности, эффективности проводимой терапии у больных с абдоминальным сепсисом рекомендовано исследовать показатели ЛИИ, ЦИК, концентрацию IgG, IgA, IgM, CD3, CD4, CD8, CD19, CD95

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рыбин В.В., Колосов Н.Г., Сиянова Л.Р., Поклонова К.М. Иммунитет и хирургические болезни // Авиценна – 2004: тез. докл. ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2004. – С. 78-79.
2. Рыбин В.В., Величко А.Я., Величко Я.И., Анисимов С.Н. Хирургический сепсис. Клиника, диагностика // Авиценна – 2004: тез. докл. ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2004. – С. 86-87.
3. Рыбин В.В., Величко А.Я., Величко Я.И., Блинцов В.Н. Результаты лечения перитонита по данным хирургического отделения МУЗГКБ № 2 г. Новосибирска // Авиценна – 2004: тез. докл. ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2004. – С. 87-88.
4. Рыбин В.В., Колосов Н.Г., Локтин Е.М. Использование плазмофереза в лечении эндотоксикоза у геронтологических больных с разлитым гнойным перитонитом // Актуальные вопросы современной медицины: тез. докл. XIV научно-практической конференции врачей. – Новосибирск, 2004. – С. 22-23.
5. Рыбин В.В., Локтин Е.М., Шпагина Л.А. Эффективное снижение послеоперационных осложнений в группе больных с алкогольным панкреатитом при использовании дискретного плазмофереза // Интенсивная помощь и лечение: тез. докл. II Всероссийской научно-практической конференции. – Ленинск-Кузнецкий, 2004. – С. 134-135.
6. Рыбин В.В., Локтин Е.М., Антропова Н.М. Коррекция иммунных нарушений при синдроме эндогенной интоксикации у хирургических больных // тез. докл. IX Съезда Федерации анастезиологов и реаниматологов. – Иркутск, 2004. – С. 178-179.

7. Рыбин В.В., Колосов Н.Г., Величко А.Я. Характеристика тяжести течения сепсиса у больных гериатрического возраста // Актуальные вопросы современной медицины: тез. докл. XV научно-практической конференции врачей. – Новосибирск, 2005. – С. 327-328.
8. Рыбин В.В., Колосов Н.Г., Величко А.Я. Характеристика тяжести течения ангиогенного сепсиса у больных с наркотической зависимостью // Актуальные вопросы современной медицины: тез. докл. XV научно-практической конференции врачей. – Новосибирск, 2005. – С. 329-330.

Соискатель  В.В. Рыбин

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1. АС - абдоминальный сепсис
2. ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание (крови)
3. ИЛ – интерлейкины
4. ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
5. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
6. ПОН – полиорганная недостаточность
7. САД – среднее аретериальное давление
8. ССВО (SIRS) – синдром системного воспалительного ответа
9. СЭИ – синдром эндогенной интоксикации
10. ЦВД – центральное венозное давление
11. ЦИК – циркулирующие иммунокомплексы
12. ЧСС – частота сердечных сокращений
13. ЧДД – частота дыхательных движений
14. Ig – иммуноглобулины
15. Th – Т-хелперы

Корректор Гайдар А.Ф.

Подписано в печать 25.01.2006. Заказ № 97

Объем 1 п.л. Тираж 100 экз. Формат бумаги 84х60 1/16

Отпечатано в типографии 12 Военпроекта

г. Новосибирск, ул. Мичурина, 20