

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ ЛЕЙКИНФЕРОНОМ ПРИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ

Д. Л. Беляев¹, О. В. Цымбалов², Е. В. Маркелова³, А. В. Костюшко³,
Г. А. Смирнов³, В. В. Струсов⁴, А. А. Бабаянц¹, О. Г. Челнокова⁵,
С. Ю. Кузнецова¹, И. С. Фролова¹

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи,

² Кубанская государственная медицинская академия,

³ Владивостокский государственный медицинский университет,

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет,

⁵ Ярославская государственная медицинская академия

Efficiency of Cytokine Therapy with Leukinferon for Multiple Organ Dysfunction, Pyoseptic Diseases, and Respiratory Distress Syndrome

D. L. Belyaev¹, O. V. Tsymbalov², Ye. V. Markelova³, A. V. Kostyushko³, G. A. Smirnov³, V. V. Strusov⁴,
A. A. Babayants¹, O. G. Chelnokova⁵, S. Yu. Kuznetsova¹, I. S. Frolova¹

¹ N. F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology

² Kuban State Medical Academy

³ Vladivostok State Medical University

⁴ Moscow State Medical Stomatological University

⁵ Yaroslav State Medical Academy

Как ограниченные, так и распространенные гнойно-септические заболевания, сепсис и разлитой перитонит представляют существенную угрозу жизни больных, особенно в случаях, когда заболевание развивается на фоне выраженных вторичных иммунодефицитных состояний. При распространенном перитоните основной причиной летальности, достигающей 38–40%, является развитие полиорганной недостаточности (ПОН) вследствие воздействия перитонеального эндотоксикоза практически на все жизненно важные органы и системы.

Быстрое развитие сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночно-почечной недостаточности, синдрома кишечной недостаточности, прогрессирование токсической энцефалопатии, составляющих ПОН, происходит на фоне явного снижения иммунитета и ослабления антиоксидантного статуса организма.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении пациентов с респираторным дистресс-синдромом (РДС) взрослых, эти больные остаются наиболее сложными в отношении терапии и прогноза. До настоящего времени многие вопросы патогенеза острых легочных повреждений остаются неясными [25]. Изучение механизмов их развития на биохимическом и молекулярном уровнях крайне важно для

обоснованной патогенетической терапии. Остается нерешенным вопрос о преимуществах и правомерности цитокиновой и антицитокиновой терапии [16, 17, 20, 23, 25, 27, 28].

На поздних стадиях развития гнойно-септических заболеваний часто затруднительно выявить начальные пусковые и прогностически значимые патогенетические механизмы и проследить причинно-следственные закономерности развития тяжелых полиорганных поражений и эндотоксикоза, а также обосновать целесообразность цитокинотерапии. В настоящем исследовании представлены различные по степени тяжести группы больных с гнойно-септическими процессами: флегмонами челюстно-лицевой области (ФЧЛО), разлитым перитонитом, РДС (от начальных симптомов и I стадии до крайне тяжелых с III стадией на фоне нозокомиальной пневмонии или сепсиса) и казеозной пневмонией или другими формами остро прогрессирующего туберкулеза легких. Согласно данным о патогенетической роли дисфункции и недостаточности иммунной системы, преимущественно клеточного звена, в развитии критических состояний [1, 10, 12, 14, 22, 29, 30] и концепции обоснованности цитокинотерапии, включение в традиционную терапию данных заболеваний комплексного препарата цитокинов лейкинферона (ЛФ) является актуальным.

Лейкинферон — иммунокорректор с широким спектром действия является физиологическим комплексом интерферонов- α человека совместно с другими цитокинами первой фазы иммунного ответа, которые вырабатываются иммунокомпетентными клетками в ответ на вирусные и микробные антигены [7]. ЛФ даёт детоксицирующий, противовоспалительный, гемо- и иммунокорректирующий эффекты с преимущественной активацией Th1-клеток, фагоцитарных функций и эндогенной индуцированной продукции ИФН γ и ИФН α , а также гармонизацией соотношения выработки цитокинов Т-хелперами субпопуляциями [7, 8]. Кроме того, ЛФ активирует созревание антигенпредставляющих клеток за счет стимуляции экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) I и II классов и CD маркеров (CD83⁺, CD80⁺, CD86⁺) и стимулирует процессы физиологической репарации тканевых повреждений [7, 8, 15].

Материал и методы исследования

Клинические и лабораторные данные были проанализированы у 652 больных, из которых у 375 в схемы комплексной терапии включали ЛФ. Контрольную группу составили 100 здоровых доноров.

Из 100 больных (70 пациентов в возрасте от 20 до 39 лет, 30 — от 40 до 50 лет) с ФЧЛО 50 получали ЛФ по 1 ампуле в/м (10000 МЕ) в день хирургического вмешательства и для обкалывания операционного поля (в 2% растворе лидокаина) на следующий день, затем каждые двое суток до наложения вторичных швов (НВШ) и каждые три дня до снятия вторичных швов. Всего на курс 60000—80000 МЕ.

Из 325 больных с распространенным перитонитом 215 получали ЛФ ежедневно в/м по 10000 МЕ в 2,0 мл воды для инъекций в течение 5—7 суток. Далее при необходимости ЛФ вводили в/м по 1—2 ампуле 2—3 раза в неделю. Курсовая доза составила 100000—120000 МЕ. Внутрисальниковое введение ЛФ применяли при программированных санациях брюшной полости.

У 154 больных пусковым моментом развития РДС служили гнойно-септические заболевания: у 30 (19,8%) — тяжелая нозокомальная пневмония, у 48 (31,2%) — сепсис и у 76 (49%) — разлитой перитонит. В комплексной терапии ЛФ получало 64 человека.

Из 80 больных с остро прогрессирующими деструктивными формами туберкулеза легких, 42 получали ЛФ в/м по 1 ампуле 2—3 раза в течение 3—6 месяцев. У 27 (64,3%) больных к началу иммунокоррекции поставлен диагноз казеозной пневмонии, у 10 (23,8%) — остро прогрессирующий диссеминированный и у 5 (11,9%) — остро прогрессирующий инфильтративный туберкулез легких.

Обследуемым проводили мониторинг артериального давления, определяли частоту дыхания (ЧД) и сердечных сокращений (ЧСС). Определяли также основные показатели белкового, углеводного и липидного обмена с помощью биохимического анализатора Cobas Mira Plus, «Roche» (Швейцария). Содержание молочной кислоты исследовали иммуноферментным методом с использованием реактивов компании «Sigma» (США). Клинический анализ крови исследовали в соответствии с общепринятой методикой на гематологическом анализаторе Cobas Mira, («Roche», Швейцария).

Забор венозной крови для определения цитокинов проводили в утренние часы, натощак. Определение ИЛ-1 α , ИЛ-4,

ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН γ , ФНО α проводили с помощью специфических реактивов фирмы «R D Diagnostics Inc.» (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа [24], согласно прилагаемой инструкции. Учет результатов вели с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Расчет количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. В перитонеальном экссудате ФНО α определяли по биологической активности в двукратных разведениях на культуре клеток по методу, описанному ранее [5].

Фенотипическую характеристику лейкоцитов проводили с помощью проточной лазерной цитометрии на цитофлюориметре EPJCS-XL («Coulter», США), с использованием мышиных моноклональных антител к различным кластерам дифференцировки и антител к иммуноглобулинам мыши, меченных флюоресцеинизотиоцианатом («Сорбент», Москва).

Забор цитологического материала осуществляли при вскрытии флегмоны, на 3-и сутки при перевязке и при наложении вторичных швов (НВШ). Цитологические отпечатки получали по методу М. П. Покровской и М. С. Макарова [14]. С одного и того же участка последовательно брали 2—3 отпечатка, при неоднородной по характеру поверхности мазки брали с разных участков. Фиксировали ацетон-этанолом (соотношение 1:1). Отпечатки окрашивали азур-эозином по Май-Грюнвальду.

Эндогенную интоксикацию оценивали с помощью определения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Кальф-Калифу [4] и по уровню содержания веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) по М. Я. Малаховой [12] в плазме крови и на эритроцитах.

Статистическую обработку цифровых данных проводили методами описательной, параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере с помощью программы «Statistica. 5».

Результаты и обсуждение

Для ФЧЛО характерен среднетяжелый тип течения гнойно-воспалительного процесса, захватывающего не менее 2—3 клетчаточных пространств. Традиционное лечение предусматривало: радикальное вскрытие, ревизию и адекватное дренирование заинтересованных клетчаточных пространств под общим или комбинированным наркозом, удаление зуба, являющегося причиной заболевания, инфузионную, дезинтоксикационную, десенсибилизирующую, антибактериальную терапию.

Первые 2 инъекции ЛФ производили в день оперативного вмешательства. Уже на следующий день после проведения оперативного вскрытия ФЧЛО и назначения ЛФ больные чувствовали себя значительно лучше, чем пациенты группы сравнения. Симптомы медитоза были выражены в значительно меньшей степени. Больные практически не предъявляли жалобы на боли в области операционного вмешательства. Основные показатели послеоперационного течения заболевания представленные в табл. 1, свидетельствуют о более качественной и быстрой санации зоны оперативного вмешательства при существенном ускорении процессов репарации и с сокращением среднего срока госпитализации на 8 дней. Уже на

Влияние лейкинферона на характеристику репаративных процессов в гнойной ране при ФЧЛО

Изучаемые показатели	Базисная терапия	Базисная терапия + ЛФ
Сроки пребывания в реанимационном отделении, дни	3,6±0,04	2,7±0,04
Продолжительность лихорадки	6,2±0,11	3,4±0,13
Сроки очищения раны	11,54±0,41	7,08±0,28
Сроки появления грануляций	11,76±0,32	6,87±0,31
Рассасывание перифокальной инфильтрации и отека	14,27±0,26	7,56±0,42
Замена жестких дренажей на мягкие	5,14±0,17	2,03±0,09
Появление краевой эпителизации	12,43±0,46	7,21±0,43
Сроки наложения вторичных швов	14,5±0,39	7,91±0,23
Сроки пребывания в стационаре	22,94±0,39	14,91±0,41

Примечание. Достоверность различий $p < 0,05$.

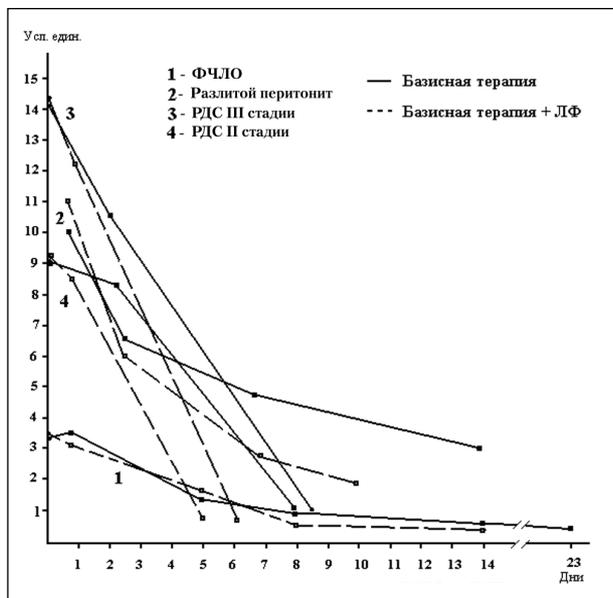


Рис. 1. Влияние ЛФ на динамику ЛИИ у больных с гнойно-септическими заболеваниями.

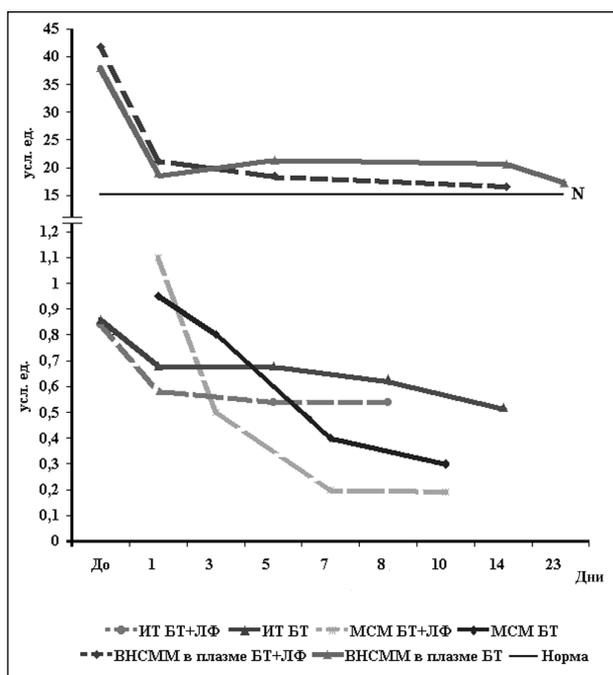


Рис. 2. Влияние ЛФ на динамику показателей эндотоксемии.

следующий день после НВШ экссудативные процессы в ране не наблюдали, а в группе сравнения у 19 (38%) больных отмечено скопление в ушитой ране серозного или гнойно-серозного отделяемого, что потребовало раздвижения краев раны, снятия части швов и активной внутрираневого антисептической обработки. Применение ЛФ существенно сокращало сроки и интенсивность эндогенной интоксикации, оцененной по ЛИИ (рис. 1) и содержанию в плазме крови ВНСММ. Через сутки после операции и в последующие дни оба показателя в группе больных, получавших ЛФ, прогрессивно снижались и достигали нормальных значений на 7–9 дней раньше, чем в группе сравнения, а индекс токсичности (ИТ) (отношение ВНСММ в плазме крови к ВНСММ, сорбированным на эритроцитах) уже к 1-ым суткам не отличался от показателя у здоровых лиц, тогда как в группе сравнения ИТ нормализовался лишь после 14-го дня (рис. 2).

Введение ЛФ в схему базовой терапии ФЧЛО обеспечивало быстрый детоксикационный эффект, способствовало компенсации работы органов функциональной системы детоксикации за счет снижения уровня эндогенных токсических субстанций, адекватно определяемого по количеству ВНСММ. Изменение количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций характерно для развернутой клинической картины инфекционно-воспалительного процесса и свидетельствует о наличии прогностически неблагоприятной выраженной иммунной недостаточности, которая выражается снижением соотношения $CD4^+$ клеток к $CD8^+$ клеткам — так называемого иммунорегуляторного индекса (ИРИ), ростом абсолютного количества $CD4^+$, $CD8^+$ и $CD16^+$ лимфоцитов (см. рис. 2, рис. 3) и выраженным лейкоцитозом. Применение ЛФ способствовало быстрой иммунокоррекции и адекватной реакции на НВШ, а ИРИ нормализовался к 14-му дню. Показатели в группе сравнения оставались извращенными до конца лечения. Существенное влияние на динамику клинической картины заболевания могла оказать и коррекция ЛФ функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, которая определялась по динамике количества клеток с мембранными маркерами (рецепторами) (рис. 4) и по ранее опи-

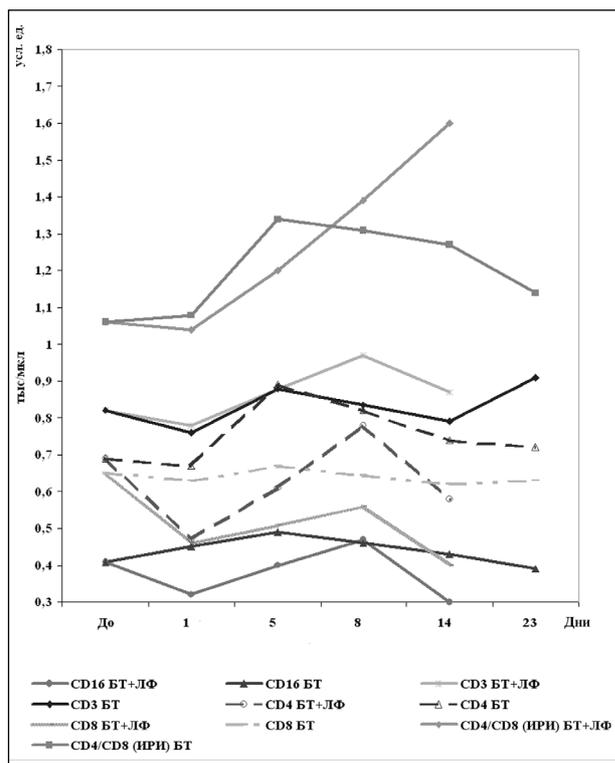


Рис. 3. Динамика субпопуляций лимфоцитов у больных с ФЧЛО при традиционном лечении и иммунокоррекции с ЛФ.

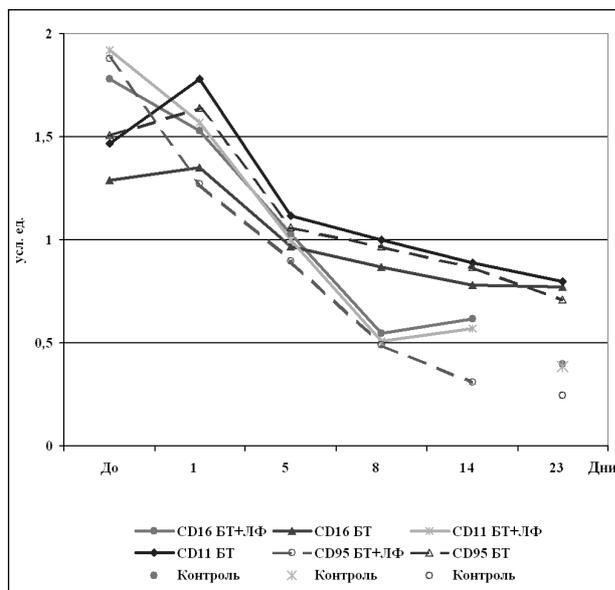


Рис. 4. Динамика рекогносцировочных маркеров НГ у больных с ФЧЛО.

санной потенциальной активности нейтрофилов, определяемой цитохимическими методами [18, 19]. Как видно на рис. 4, в группе с ЛФ уже через сутки существенно снижалось количество клеток, несущих маркер CD95⁺, свидетельствующий о готовности нейтрофила к апоптозу; к 15-му дню количество клеток CD95⁺ соответствовало уровню контрольных значений, в то время как в группе сравнения да-

же на 23-й день количество CD95⁺ нейтрофилов в 2,8 раза превышало контрольные значения. Такая закономерность отмечалась и в отношении клеток с CD11b рецептором (маркер адгезивной активности), но по этому показателю оставалось некоторое небольшое превышение контрольных значений к 15-му дню в группе больных, получавших ЛФ, хотя в группе сравнения даже на 23-й день оставалось более, чем двукратное превышение контрольных показателей (см. рис. 4).

Изучение влияния ЛФ на характер раневого экссудата показало, что наблюдается активация положительной динамики течения раневого процесса. Уже на 3-и сутки отмечается переход процесса из воспалительно-регенераторной фазы в регенераторно-воспалительную. При этом у 34% больных, получавших ЛФ, уже на 3-и сутки наблюдался переход процесса в регенераторную стадию, что не наблюдалось у больных в группе сравнения. Так, анализ цитограмм на 3-и сутки показал, что после операции у больных группы сравнения число лейкоцитов в поле зрения составило в среднем $31,4 \pm 4,1$, число лейкоцитов, подвергшихся деструкции, — $21,6 \pm 1,1$, 78,4% — сегментоядерные нейтрофилы, 18% — лимфоциты, 2% — моноциты, 1% — многоядерные клетки. При терапии с ЛФ на 3-и сутки после операции лейкоцитов в поле зрения было почти в 3 раза меньше — $11,2 \pm 4,1$, лейкоцитов, подвергшихся деструкции — $8,2 \pm 1,3$, идентифицированных сегментоядерных нейтрофилов лишь 66%, доля лимфоцитов увеличилась до 24%, моноцитов и многоядерных клеток — до 5 и 2%, соответственно, т. е. у больных опытной группы течение раневого процесса уже могло быть отнесено к регенераторному типу. Важно подчеркнуть, что при вскрытии флегмоны доля мононуклеаров (лимфоцитов) составляла лишь $9,1 \pm 1,2\%$ в группе сравнения и $12,2 \pm 1,6\%$ в группе с ЛФ. К моменту НВШ количество лейкоцитов в поле зрения в мазках-отпечатках раневого экссудата от больных, получавших ЛФ, было равно $5,4 \pm 2,2$ (8-й день после операции), а в экссудате больных группы сравнения — $9,8 \pm 2,5$ (15-й день после операции). Цитологическая диагностика достаточно убедительно подтверждает положительное иммуностропное воздействие ЛФ на динамику послеоперационного раневого процесса при ФЧЛО.

При ФЧЛО средней тяжести отмечаются только начальные лабораторные признаки развития декомпенсированного ДВС-синдрома, а в более тяжелых случаях ДВС-синдром обнаруживали при одонтогенной инфекции в 40–80% случаев [2]. Учитывая выраженный клинический, детоксикационный, иммуномодулирующий и регенераторный эффект ЛФ, следующий раздел посвящен изучению влияния этого препарата при

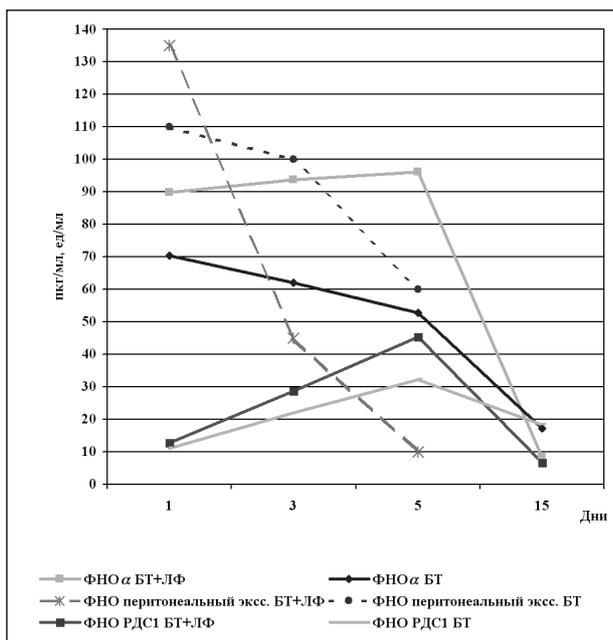


Рис. 5. Влияние ЛФ на динамику ФНОα в биологических жидкостях (кровь, экссудат).

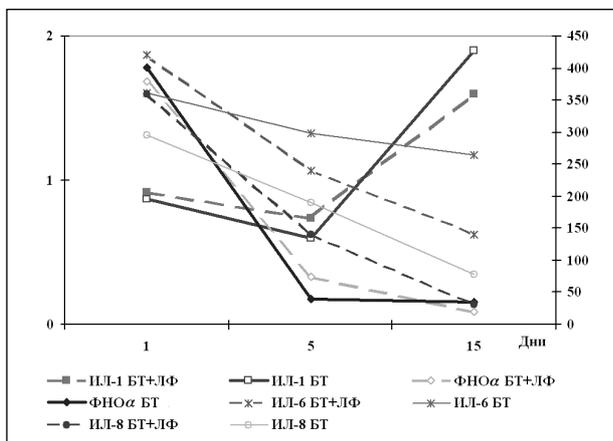


Рис. 6. Влияние ЛФ на уровень цитокинов в сыворотке крови больных с РДС III стадии.

разлитом перитоните и тяжелых формах ДВС-синдрома с различными формами ПОН.

Следует отметить дезинтоксикационное влияние ЛФ при развернутой картине ПОН, проявляющееся более быстрой положительной динамикой клинических симптомов, интенсификацией снижения ЛИИ, уровня молекул средней массы (МСМ) и более быстрым купированием синдрома кишечной недостаточности. Как видно на рис. 2, уже к 3-му дню отмечается существенное ускорение снижения содержания МСМ в крови больных, получавших ЛФ, и нормализация этого показателя к 7-му дню лечения. Такая закономерность отмечена и в отношении влияния ЛФ на нормализацию ЛИИ (см. рис. 1), несмотря на то, что в группе с ЛФ исходные показатели были несколько больше, чем у больных в группе сравнения. Одновременно под влиянием терапии с ЛФ в перитонеаль-

ном экссудате отмечалось прогрессивное нарастание моноклеарной клеточной фракции на фоне быстрого снижения концентрации ФНОα, определенной по его биологической цитотоксической активности (рис. 5). Наиболее выраженные различия, как и по ранее описанным показателям, отмечены на 3-и сутки лечения. К 7-м суткам почти в 2 раза возростала фагоцитарная активность нейтрофилов, в то время как в группе сравнения отмечено существенное угнетение фагоцитарной функции. Одновременно наблюдалась нормализация сильно сниженного количества Т-хелперов (с 21 до 51% CD4⁺). Использование ЛФ в комплексном лечении ПОН при разлитом перитоните позволило снизить летальность на 13%.

Применение ЛФ способствовало быстрой нормализации содержания ФНОα в перитонеальном экссудате и хорошо коррелировало с динамикой клинико-лабораторных показателей. В следующей группе больных на фоне применения ЛФ был проведен мониторинг по содержанию ФНОα и еще 7 цитокинов в крови. У больных с разлитым перитонитом, а также и у больных с другими гнойно-септическими процессами (сепсис, тяжелые формы нозокомиальной пневмонии) течение заболевания осложнялось развитием РДС. По степени выраженности дыхательной недостаточности все больные были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с минимальными респираторными нарушениями, соответствующими I стадии РДС. 2-ю группу составили больные со II стадией синдрома, состояние которых расценивалось как тяжелое; 6 (10,9%) пациентов этой группы находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У больных 3-й группы – III стадия РДС – состояние расценивалось как крайне тяжелое, 26 (61,9%) человек находились на ИВЛ. В 4-ю группу включены пациенты с IV стадией РДС. Их состояние расценивалось как критическое, практически все (92,3%) были на ИВЛ.

ЛФ включен в комплекс интенсивной терапии больных с РДС I–III стадии наряду с традиционной терапией. Больным с РДС IV стадии, находившимся в критическом, или терминальном, состоянии, комплекс интенсивной терапии проводили в соответствии с рекомендациями Американско-европейской согласительной конференции по РДС [21, 26].

В первый день мониторинга цитокиновый статус пациентов с РДС не имел достоверных различий в группах с ЛФ-терапией и без нее (табл. 2). Однако при мониторинге сывороточного уровня цитокинов через 5 и 15 дней зафиксированы различия между группами (см. табл. 2; см. рис. 5, 6). При этом динамика изменений иммунорегуляторных пептидов была неодинаковой и зависела как от степени тяжести клинических проявлений РДС, так и от применяемого лечения.

Влияние лейкинферона на уровень цитокинов в сыворотке крови больных с РДС ($M \pm m$)

Цитокины пг/мл	Дни	Больные с РДС					
		РДС I стадии		РДС II стадии		РДС III стадии	
		БТ+ЛФ (n=14)	БТ (n=17)	БТ+ЛФ (n=30)	БТ (n=25)	БТ+ЛФ (n=20)	БТ (n=22)
ИЛ-1	1	1,6±0,4*	1,8±0,2*	3,1±0,5*	3,4±0,7*	0,92±0,1*	0,87±0,09*
	5	3,5±1,0*	3,9±0,9*	3,4±0,6*	3,1±0,8*	0,74±0,2	0,6±0,15
	15	**0,62±0,1	1,2±0,08*	2,9±0,6*	4,3±0,7*	1,6±0,4*	1,9±0,4*
ФНО α	1	12,8±3,6*	11,2±4,0	89,8±21,0*	70,4±15,3*	380,1±50,2*	400,5±53,6*
	5	45,4±9,8*	32,1±8,6*	96,1±23,1*	52,7±24,3*	**74,7±9,6*	40,0±10,2*
	15	**6,7±2,7	18,4±4,7*	**8,3±2,6	17,2±3,4*	**19,8±1,3*	34,5±2,2*
ИЛ-6	1	218,9±42,0*	390,3±83,1*	165,9±32,1*	120,1±18,5*	420,7±48,7*	360,8±56,2*
	5	**190,2±50,0*	370,6±42,7*	102,1±28,1*	148,4±30,0*	240,6±50,6*	297,7±52,4*
	15	**10,4±1,5	20,7±1,8*	**10,1±0,9	26,4±2,0*	**140,2±20,1*	264,9±49,5*
ИЛ-8	1	142,7±36,5*	120,0±30,6*	158,7±24,1*	130,7±22,8*	360,5±80,4*	296,0±74,2*
	5	70,1±22,3*	100,7±30,4*	124,3±34,6*	246,9±72,3*	140,7±41,0*	189,6±35,4*
	15	6,7±2,0	10,7±2,5	**10,6±1,5	20,7±0,9*	**30,9±9,0*	78,4±10,2*
ИФНу	1	30,1±7,4*	35,7±6,4*	39,7±8,0*	50,0±12,1*	28,6±9,2	27,2±10,0
	5	360,1±40,0*	285,2±96,9*	164,8±28,4*	120,1±30,0*	34,4±2,4*	16,0±5,3
	15	**174,3±10,7*	96,0±8,5*	**106,6±6,3*	70,5±8,1*	**36,7±8,1*	9,4±3,0
ИЛ-4	1	5,0±1,4	5,4±1,3	12,6±4,5*	5,4±3,7*	14,1±4,0*	12,1±5,1
	5	9,2±3,8	16,7±7,6*	8,7±3,7	17,5±7,9*	3,7±0,6	4,8±0,7
	15	**3,0±0,4	6,9±0,3*	**3,6±0,12	7,9±1,0*	**4,0±0,6	8,6±0,8*
ИЛ-10	1	37,8±5,6*	32,4±6,0*	79,5±18,4*	62,0±15,1*	36,0±7,8*	31,1±8,6*
	5	**30,4±2,5*	48,4±3,1*	**46,4±6,0*	70,3±8,8*	**24,8±4,5*	46,9±6,5*
	15	**20,0±2,6*	56,8±4,8*	**30,1±3,0*	59,1±5,1*	**20,6±4,2	48,4±3,8*

Примечание. БТ — базисная терапия, БТ+ЛФ — базисная терапия с ЛФ. Достоверность различий: * — ($p < 0,05$) с контрольной группой; ** — с группой сравнения ($p < 0,05$, $p < 0,001$).

Установлено, что уровень ИЛ-1 α при РДС I стадии к 5-му дню возрастал, существенно снижаясь на 15-й день при обеих схемах лечения, но нормальных значений достиг только у больных с РДС, получавших цитокинотерапию ($0,53 \pm 0,04$ пг/мл против $0,62 \pm 0,1$ пг/мл, $p > 0,05$). У больных с РДС II стадии, получавших только традиционную терапию, выявлена тенденция к увеличению содержания ИЛ-1 α в сыворотке крови ($3,4 \pm 0,7$, $3,1 \pm 0,8$ и $4,3 \pm 0,7$ пг/мл; $p > 0,05$). У пациентов с РДС III стадии зафиксировано относительное увеличение уровня ИЛ-1 α к 15-му дню заболевания при разных схемах терапии, но степень его увеличения была несколько меньшей в группе больных, получавших иммуноотропную терапию ($1,6 \pm 0,4$ пг/мл против $1,9 \pm 0,4$ пг/мл; $p > 0,05$).

Направленность изменений ФНО α в сыворотке больных с РДС I стадии подобна ИЛ-1 α (см. табл. 2 и рис. 5), к 15-му дню данный показатель нормальных величин только в группе пациентов, получавших ЛФ ($6,7 \pm 2,7$ пг/мл против $18,4 \pm 4,7$ пг/мл, $p < 0,05$). При II и III стадиях РДС зафиксировано постепенное снижение ФНО α в сыворотке крови (см. табл. 2), но только у больных, получавших комплексный препарат цитокинов, при РДС II стадии уровень ФНО α соответствовал контрольному ($8,3 \pm 2,6$ пг/мл против $4,24 \pm 1,23$ пг/мл у здоровых; $p > 0,05$), а при III стадии РДС степень снижения ФНО α была больше в 1,7 раза ($19,8 \pm 1,3$ пг/мл против $34,5 \pm 2,2$ пг/мл; $p < 0,05$), однако его содержание оставалось существенно выше, чем в контроле (см. табл. 2).

Характер изменений ИЛ-6 и ИЛ-8 был схожим и в целом установлено снижение концентрации этих цитокинов в динамике болезни (см. табл. 2). Однако нормальные показатели ИЛ-6 зафиксированы только в группах больных стадий РДС I и II, получавших ЛФ. У остальных больных содержание ИЛ-6 даже на 15-е сутки заболевания оставалось высоким, превышая контрольные показатели в 3–33 раза. Важно отметить более значительное (почти в 2 раза) снижение ИЛ-6 у больных с РДС III стадии, получавших ЛФ ($140,2 \pm 20,1$ пг/мл против $264,9 \pm 49,5$ пг/мл; $p < 0,05$). Подобные изменения установлены и при мониторинге содержания ИЛ-8 (см. табл. 2).

Уровень ИФНу изменялся волнообразно: зафиксировано существенное его повышение при РДС I и II стадий на 5-й день заболевания, с последующим снижением на 15-й день. Включение ЛФ в схемы терапии приводило к меньшему снижению концентрации ИФНу в сыворотке крови к 15-му дню (см. табл. 2). При РДС III стадии зафиксированы разнонаправленные изменения в группах, получавших и не получавших ЛФ. У больных, получавших ЛФ, в динамике зарегистрирована тенденция к нарастанию сывороточного уровня ИФНу ($28,6 \pm 9,2$, $34,4 \pm 2,4$ и $36,7 \pm 8,1$ пг/мл; $p > 0,05$), у леченных традиционным способом (без применения ЛФ), напротив, выявлено снижение ИФНу к 15-ому дню заболевания, достигающее уровня контрольной группы (см. табл. 2, рис. 7).

Очевидно, это неблагоприятный признак, так как подобное снижение ИФНу не соответ-

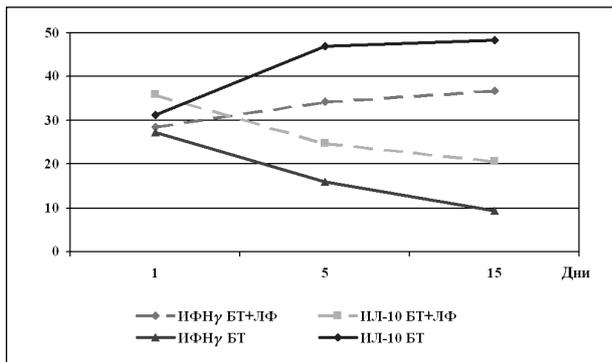


Рис. 7. Уровень цитокинов в сыворотке крови больных с РДС III стадии.

вует степени тяжести больных, характеру патологического процесса и, как установлено ранее, коррелирует со степенью иммунодепрессии у этих пациентов ($r=0,63$, $p<0,01$).

Интересной и несколько неожиданной была динамика противовоспалительных цитокинов (см. табл. 2). Оказалось, что при всех стадиях РДС в группах больных, лечение которых включало цитокинотерапию, содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 снижалось, достигая нормальных величин при I и II стадиях. При традиционной терапии у больных с РДС I и II стадией на 5-й день зафиксировано повышение противовоспалительных цитокинов с последующим достоверным снижением ИЛ-4 и незначительной динамикой ИЛ-10. При III стадии синдрома у больных, не получавших иммуностропную терапию, установлена тенденция к повышению ИЛ-10 ($48,4\pm 3,8$ пг/мл против $31,1\pm 8,6$ пг/мл и $46,9\pm 6,5$ пг/мл; $p>0,05$) и волнообразная динамика ИЛ-4 ($12,1\pm 5,1$, $4,8\pm 0,7$ и $8,6\pm 0,8$ пг/мл при $p>0,05$ и $p<0,01$, соответственно).

Убедиться в клинической эффективности включения ЛФ в комплексную терапию больных РДС позволил и анализ сроков восстановления основных клинико-биохимических показателей (табл. 3). Нами установлено сокращение сроков нормализации ЧД, ЧСС, ЛИИ и других показателей у больных, получавших ЛФ во всех стадиях

РДС. При более тяжелой, третьей стадии, уменьшаются также сроки восстановления общего билирубина и глюкозы.

Проведенный анализ летальности при РДС показал, что в группе больных, получавших ЛФ, летальность составила 15,6%, а в группе больных, получавших только традиционную терапию, — 28,1%.

Все вышеизложенное позволяет считать применение ЛФ в комплексном лечении больных с РДС I—III стадий клинически эффективным.

Лечение тяжелых остро прогрессирующих форм туберкулеза легких, особенно казеозной пневмонии, сопряжено с большими трудностями, так как, помимо быстро нарастающих рентгенологических изменений (за 1—3 нед) с образованием очагов распада, больные вынуждены принимать по 4—6 препаратов, дающих многочисленные побочные и токсические эффекты. У 37 (88%) больных тяжелое состояние было связано с выраженной интоксикацией, бронхо-легочными проявлениями и полиорганной недостаточностью у 64% пациентов; прогрессирование процесса на фоне предшествующей туберкулезной терапии было у 18 больных. Инфильтративно-альтеративное поражение обоих легких рентгенологически определялось у 32 (76,2%) больных, а множественные деструкции (более 2 см) и массивное бацилловыделение у 100%. Различные варианты лекарственной устойчивости микобактерий (более чем к одному препарату) отмечены у 85% больных, а осложнения основного заболевания в виде туберкулеза бронхов — у 46%. Применение ЛФ способствовало значительному уменьшению интоксикации и проявлений бронхопупмонального синдрома у 90% больных уже через 2—4 нед, при полном купировании эндотоксикоза, лимфопении и нормализации гемограммы, росте CD3⁺ лимфоцитов и CD4⁺ клеток через 2—4 месяца. Наиболее быстрые темпы регрессии рентгенологических изменений с закрытием полостей распада через 4—5 месяцев лечения с ЛФ наблюдались у больных остро прогрессирующим инфильтративным и диссеминированным туберкулезом.

Таблица 3

Сроки восстановления основных клинико-биохимических показателей у больных с РДСВ

Показатель	РДСВ I		РДСВ II		РДСВ III	
	1	2	1	2	1	2
Лихорадка	2,9±0,3	4,7±0,1*	5,6±0,7	7,4±0,3*	5,9±0,5	9,0±0,8*
ЧСС	4,0±0,1	5,6±0,2*	6,2±0,9	8,1±0,7	6,4±0,3	12,3±1,0*
ЧД	4,9±0,2	6,0±0,5*	5,9±0,4	9,0±0,8*	6,0±0,4	10,2±1,0*
ЛИИ	2,5±0,4	5,0±0,2*	5,0±0,4	7,1±0,5*	6,3±0,2	8,7±0,3*
Общий белок	6,3±0,3	6,5±0,3	7,9±0,7	9,6±0,3	7,9±0,2	12,3±1,4*
Общий билирубин	5,0±0,3	5,8±0,4	6,8±0,2	8,9±0,4*	9,3±0,5	10,7±0,2*
Глюкоза	1,6±0,1	2,0±0,2	5,4±0,1	5,4±0,2	6,2±0,3	7,6±0,5*
Молочная кислота	5,6±0,1	6,3±0,2*	7,8±0,3	9,5±0,1*	10,9±0,2	12,3±0,2*
Мочевина	2,7±0,2	3,3±0,4	5,3±0,2	6,1±0,1	8,1±0,5	9,4±0,5
Креатинин	2,9±0,4	3,5±0,2	6,0±0,4	6,7±0,2	8,7±0,7	10,4±0,5

Примечание. * — Достоверность различий ($p<0,05$) между группами, получавшими разные схемы лечения. 1, 2 — группы больных.

Положительный клиничко-рентгенологический эффект, свидетельствующий об инволюции процесса с прекращением бацилловыделения, с учетом применения специфической терапии получен у 90% больных за 2–5 месяцев. Клиническое излечение за эти же сроки отмечено у 16% больных. При казеозной пневмонии клиничко-рентгенологический эффект с отсутствием бацилловыделения получен у 85% больных. В группе сравнения (без иммунокоррекции ЛФ) процент больных с положительной динамикой был значительно ниже или отсутствовал как по клиническим, так и по лабораторным показателям (гемо- и иммунокоррекции).

Заключение

Показана высокая эффективность иммунокорректора с широким спектром действия — лейкинферона — комплекса цитокинов первой фазы иммунного ответа при проведении реанимационных мероприятий у больных с гнойно-септическими заболеваниями разной степени тяжести. При всех изученных формах патологии применение ЛФ оказывало иммунокорригирующее действие как по количественным, так и по функциональным показателям в сочетании с детоксицирующим эффектом. На примере ФЧЛО наиболее ярко проявились основные механизмы положительного воздействия ЛФ на процессы иммунокоррекции, детоксикации и репарации. ЛФ оказался высокоэффективным быстродействующим препаратом не только при различных гнойно-септических заболеваниях, но и при тяжелых деструктивных формах туберкулеза легких и различных проявлениях ДВС-синдрома (от начальных признаков при ФЧЛО до РДС I, II, III стадий и различных вариантов хронического ДВС-синдрома с преобладанием эндотоксикоза и синдрома гиперкоагуляции).

Литература

1. Ганова Л. А., Стивак Н. Я., Знаменский В. А. // Бюл. эксперим. биологии и медицины — 1996. — № 8. — С. 124–127.
2. Денисенко А. Г. Профилактика, диагностика и коррекция нарушений гемостаза при лечении воспалительных процессов челюстно-лицевой области. // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Киев, 1993. — С. 32.
3. Клиническая иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов. // Под ред. А. В. Караулова. — М.: Медицинское информационное агентство, 1999.
4. Кузнецов В. П., Беляев Д. Л., Бабаянц А. А. и др. Препараты интерферона в комплексной терапии бактериальных инфекций. Антибиотики и химиотерапия, 1989 г., № 9, стр. 691–696.
5. Кузнецов В. П., Бабаянц А. А., Фролова И. С. Фактор некроза опухоли в медицинских препаратах интерферона. // Вопросы вирусологии. — 1991 — №4 — С. 300–303.
6. Кузнецов В. П., Беляев Д. Л., Хамадянов У. Р. и др. // Акуш. и гин. — № 1. — 1994. — С. 31–34.
7. Кузнецов В. П., Беляев Д. Л., Бабаянц А. А. Журн. микробиол. — 1996. — № 5. — С. 8–15.
8. Кузнецов В. П., Караулова А. В. // Int. J. Immuno-rehabilitation. 1998. — №10. С. 66–75.
9. Кузнецов В. П., Маркелова Е. В., Смирнов Г. А. и др. // Антибиотики и химиотер. — 2002. — Т. 47, № 5. — С. 3–7.
10. Кузнецов В. П., Маркелова Е. В., Силли Е. В. и др. // Russian Journal of immunol. 2002. P. 151–160.
11. Малахова М. Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. — СПб, 1995. — С. 34.
12. Пинегин Б. В., Юдина Т. И., Карсонова М. И. // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. М., 1998. — С. 160–191.
13. Покровская М. П., Макаров М. С. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления ран. М., 1942.
14. Путов Н. В., Симбирцев С. А. // Вестн.РАМН. — 1998. — №1. — С. 34–38.
15. Родина А. В., Москалева Е. Ю., Беляев Д. Л. и др. // Аллергия, астма и клин. иммунол. 2003. Т. 7, №9. — С. 19–27.
16. Сепсисология с основами инфекционной патологии / Бочоришвили В. Г., Бочоришвили Т. В., Гигаури М. К. и др. — Тбилиси, 1988.
17. Симбирцев А. С. // Мед. иммунол. — 1999. — Т.1, № 1–2. — С. 141–146.
18. Цымбалов О. В., Неделько Н. А., Еглевский А. А., Демченко В. А. // Пластическая хирургия и эстетическая дерматология: IV конгресс по пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. — Ярославль 2003. — С. 196–197.
19. Цымбалов О. В., Неделько Н. А., Кузнецов В. П., Беляев Д. Л., Вика Е. А. Особенности функционирования нейтрофильных гранулоцитов при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и возможности коррекции лейкинфероном. // Материалы VII международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. СПб., 2002. — С. 160.
20. Шичкин В. П. // Иммунология. — 1998. — № 2. — С. 9–12.

21. Bernard G. R., Artigas A., Brigham K. L., et al. // Am. J. Respirat. Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 149, N 3. — P. 818–824.
22. Foex B. A., Shelly M. P. // J. Accident Emerg. Med. — 1996. — Vol. 13, N 3. — P. 154–162.
23. Makita H., Nishimura M., Miyamoto K. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 158, N 2. — P. 573–579.
24. Mosman T. R., Fong T. A. // J. Immunol. Meth. — 1998. — Vol. 116, N 2. — P. 151–158.
25. Neumann B., Zantl N., Veihelmann A. et al. // Int. Immunol. — 1999. — Vol. 11, N 2. — P. 217–227.
26. Petty T. L. // Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 24, N 4. — P. 555–556.
27. Powrie F., Coffman R. // Immunol. Today. — 1993. — Vol. 14. — P. 270–275.
28. Verastegui E., Hadden E., Barrera J. L., et al. // Int. J. Immunorehabilitation. — 1999. — № 12. — С. 5–11.
29. Volk H. D., Docke W. D., Reinke P. et al. // Interferon Gamma in Infections and Immunoparalysis Satellite Symposium of 8-th European Congress of Intensive Care Medicine, Greece. — 1995. — P. 1120–1128.
30. Williams Mare A., Withington S., Newlamd Adrian C., Kelsey Stephen M. // Br. J. Haematol. — 1998. — Vol. 101. — P. 61.

Поступила 27.04.04

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

С 21 марта по 9 апреля состоится очередной сертификационный цикл повышения квалификации врачей «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии»

В программу цикла включены семинары «Энтеральное питание в интенсивной терапии» и «Респираторная поддержка у больных в критических состояниях».

Для участия в работе цикла повышения квалификации приглашены отечественные ученые и ведущие специалисты в области реаниматологии и анестезиологии.

В программу цикла включены лекции, практические занятия и обсуждение проблем за Круглым столом (144 академических часа) по основным вопросам в области реаниматологии и анестезиологии:

- общепатологические и клинические закономерности развития критических, терминальных и постреанимационных состояний, пути их коррекции;
- гипоксия критических состояний и пути ее коррекции;
- обезболивание и мониторинг;
- кровопотеря и кровевосполнение;
- сепсис и септический шок;
- новые технологии в лечении критических, терминальных и постреанимационных состояний;
- дезинтоксикация и детоксикация;
- элементы реаниматологии на догоспитальном этапе;
- проблемы нейрогуморальной регуляции при критических состояниях;
- кардиологические проблемы реаниматологии, проблемы фибрилляции и дефибрилляции.

Заявку на участие направлять в оргкомитет:

107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.

НИИ общей реаниматологии РАМН, телефон/факс: 209-96-77.

E-mail: niiorramn@mediann.ru или tuchina@bk.ru.

Стоимость обучения и сертификационного экзамена 3000 руб.

Банковские реквизиты:

Р/с 40503810500001009001

Л/с 06423390520

ИНН7707090523

КПП 770701001

ОФК по ЦАО г. Москвы

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН

Отделение 1 Московского ГТУ Банка России

г. Москва, 705

БИК 044583001

КБК 423 3 03 02000 00 0000 180

Телефон бухгалтерии: 209-26-02.

Проживание в гостинице РАМН и в гостинице «Дом медицинского работника».

Бронирования мест в гостинице и стоимость проживания необходимо уточнить в феврале 2005 года.