

## ОПЫТ СИСТЕМНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ IL-2 ЧЕЛОВЕКА В КОМПЛЕКСНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

**АНИСИМОВ АНДРЕЙ ЮРЬЕВИЧ**, ORCID: 0000-0003-4156-434X; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой скорой медицинской помощи Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; главный внештатный специалист-хирург и трансплантолог Минздрава Татарстана; главный специалист по хирургии ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 36, тел. 8-843-221-36-70, e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru

**АНДРЕЕВ АНДРЕЙ ИВАНОВИЧ**, ORCID: 0000-0003-0788-9845; канд. мед. наук, зав. отделением хирургии № 4 ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани, Россия, 420103, Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: aandreya@mail.ru

**ИБРАГИМОВ РИНАТ АБДУЛКАБИРОВИЧ**, ORCID: 0000-0003-0788-9845; канд. мед. наук, врач-хирург отделения хирургии № 4 ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани, Россия, 420103, Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: rinatibr@mail.ru

**ЛОГИНОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ**, ORCID: 0000-0002-0999-5943; врач-хирург приемного отделения ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани, Россия, 420103, Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: 613310@bk.ru

**ГАЛЕЕВ БУЛАТ РУСТЕМОВИЧ**, ORCID: 0000-0002-3470-9603; врач-хирург отделения хирургии № 4 ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани, Россия, 420103, Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: krankel@mail.ru

**КАЛИМУЛЛИН ИРЕК АНАСОВИЧ**, ORCID: 0000-0002-8519-8700; врач-хирург отделения хирургии № 4 ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани, Россия, 420103, Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: dr.kia@bk.ru

**Реферат. Цель исследования** – изучение клинической эффективности применения дрожжевого рекомбинантного IL-2 человека в комплексной лечебной программе распространенного перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом. **Материал и методы.** В соответствии с рекомендациями доказательной медицины выполнено простое, «слепое», рандомизированное, контролируемое исследование результатов лечения 64 больных вторичным распространенным гнойным перитонитом, осложненным сепсисом в соответствии с классификацией ACCP/SCCM. Первую исследуемую клиническую группу сравнения составили 44 пациента, которым была проведена традиционная интенсивная терапия без использования рекомбинантного IL-2 человека. Во вторую основную исследуемую клиническую группу вошли 20 больных, в комплексную лечебную программу которых были включены инъекции рекомбинантного IL-2 человека. Для определения эффективности лечения по группам оценивали клинический эффект; количество и характер осложнений ближайшего послеоперационного периода; детоксикационный эффект; иммунокорректирующий эффект; прогнозируемую и фактическую летальность. **Результаты и их обсуждение.** Включение в комплексную лечебную программу больных с вторичным распространенным гнойным перитонитом, осложненным сепсисом, системной иммунотерапии рекомбинантного IL-2 человека в режиме двух внутривенных инъекций в дозе 500 000 ЕД с интервалом в 48 ч уменьшает интегральный показатель степени тяжести больного по шкале APACHE II с 21,3±0,6 до 10,1±0,4; снижает количество осложнений в ближайшем послеоперационном периоде с 68,2 до 35,0%; уменьшает уровень летальности с 22,7 до 15,0%; сокращает сроки госпитализации больных с благоприятным исходом с (29,4±4,6) до (19,7±3,7) сут. Каких-либо серьезных побочных проявлений при использовании рекомбинантного IL-2 человека по предлагаемой схеме не было зарегистрировано. Препарат хорошо переносится больными с абдоминальным сепсисом и удобен в применении в практике неотложной абдоминальной хирургии. **Выводы.** Системная иммунотерапия рекомбинантного IL-2 человека по предлагаемой методике вызывает не только детоксикационный, но и иммунокорректирующий эффект, а также возможно обеспечивает стимуляцию моторики желудочно-кишечного тракта. Системная иммунотерапия рекомбинантного IL-2 человека не является самостоятельным способом лечения. Ее необходимо сочетать с остальным общепринятым комплексом лечебных мероприятий.

**Ключевые слова:** перитонит, абдоминальный сепсис, системная иммунотерапия, рекомбинантный IL-2 человека.

**Для ссылки:** Опыт системной иммунотерапии рекомбинантным IL-2 человека в комплексной лечебной программе абдоминального сепсиса / А.Ю. Анисимов, А.И. Андреев, Р.А. Ибрагимов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 5. – С. 7–14. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(5).7-14.

## SYSTEMIC IMMUNOTHERAPY WITH RECOMBINANT IL-2 IN A COMPLEX TREATMENT OF ABDOMINAL SEPSIS

**ANISIMOV ANDREI YU.**, ORCID: 0000-0003-4156-434X; D. Med. Sci., professor, Head of the Department of emergency medical care of Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Chief freelance specialist surgeon and transplant surgeon of the Ministry of Health of Tatarstan Republic; Chief specialist in surgery of City Clinical Hospital № 7, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36, tel. +7-987-297-16-54, e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru

**ANDREEV ANDREI I.**, ORCID: 0000-0003-0788-9845; C. Med. Sci., Head of the Department of surgery № 4 of City Clinical Hospital № 7, Russia, 420103, Kazan, Chuikov str., 54, e-mail: aandreyi@yandex.ru

**IBRAGIMOV RINAT A.**, ORCID: 0000-0003-0788-9845; C. Med. Sci., surgeon of the Department of surgery № 4 of City Clinical Hospital № 7, Russia, 420103, Kazan, Chuikov str., 54, e-mail: rinatibr@mail.ru

**LOGINOV ALEXANDER V.**, ORCID: 0000-0002-0999-5943; C. Med. Sci., emergency department surgeon of City Clinical Hospital № 7, Russia, 420103, Kazan, Chuikov str., 54, e-mail: 613310@bk.ru

**GALEEV BULAT R.**, ORCID: 0000-0002-3470-9603; surgeon of the Department of surgery № 4 of City Clinical Hospital № 7, Russia, 420103, Kazan, Chuikov str., 54, e-mail: krankel@mail.ru

**KALIMULLIN IREK A.**, ORCID: 0000-0002-8519-8700; surgeon of the Department of surgery № 4 of City Clinical Hospital № 7, Russia, 420103, Kazan, Chuikov str., 54, e-mail: dr.kia@bk.ru

**Abstract. Aim.** To study the clinical efficacy of recombinant human IL-2 in complex treatment of diffuse peritonitis complicated by abdominal sepsis. **Material and methods.** In accordance with evidence-based medicine recommendations, a single blind, randomized, controlled study of 64 patients with secondary advanced purulent peritonitis complicated by sepsis defined by ACCP/SCCM classification was performed. Subjects were placed into two groups: study group (20 patients) in a comprehensive treatment program with recombinant human IL-2 injection and control group (44 patients) who underwent traditional intensive therapy. The effects of the two treatment regimens on outcome such as clinical effect, predicted and actual mortality, number and nature of immediate postoperative period complications, the detoxification and immunocorrective effect were investigated. **Results and discussion.** Patients received recombinant human IL-2 in two doses of 500 000 ED every 48 hours by intravenous injections had decrease APACHE II score from 21,3±0,6 to 10,1±0,4; reduced the number of complications in the immediate postoperative period, from 68,2 to 35,0%; reduced fatality rate from 22,7 to 15,0%; reduces length of hospitalization in patients with a favorable outcome from (29,4±4,6) to (19,7±3,7) days. No serious side effects have been reported when using recombinant human IL-2. The drug was well tolerated by patients with abdominal sepsis and was convenient in emergency abdominal surgery practice. **Conclusion.** Systemic immunotherapy with recombinant human IL-2 showed not only detoxifying, but also immunocorrecting effect, and possibly provided gastrointestinal tract motility stimulation. Systemic immunotherapy recombinant human IL-2 is not a single method of treatment. It should be combined with the rest of the routine treatment complex.

**Key words:** peritonitis, abdominal sepsis, systemic immunotherapy, recombinant IL-2.

**For reference:** Anisimov AYu, Andreev AI, Ibragimov RA, Loginov AV, Galeev BR, Kalimullin IA. Systemic immunotherapy with recombinant il-2 in a complex treatment of abdominal sepsis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (5): 7-14. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(5).7-14.

Драматическая история развития учения об абдоминальном сепсисе (АС) убедительно свидетельствует о том, что лечение больных с гнойной инфекцией брюшины не может ограничиваться решением только чисто хирургических проблем [1–5]. Патологическая программа распространенного перитонита (РП), осложненного АС, развивается в условиях несостоятельности противоинфекционного иммунитета, а управление цитокиновым балансом можно рассматривать как одну из мишеней терапевтического воздействия [6–8]. Однако в этом аспекте ситуация достаточно противоречива. С одной стороны, очевидно, что для усиления неспецифической противоинфекционной защиты, стимуляции специфического иммунного ответа и активации репаративных процессов в поврежденных тканях показано применение провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-12 или IL-2, ИФН-γ) [9–10]. Более того, при оказании неотложной хирургической помощи очень важно, что реализация терапевтических эффектов последних не занимает длительного времени [11, 12]. С другой стороны, на уровне доказательной медицины убедительных данных об эффективном влиянии иммунотерапии, за исключением замести-

тельной инфузии полиглобулинов, на летальность при АС пока не получено [13–14].

Исходя из вышесказанного, **целью работы** явилось изучение клинической эффективности применения дрожжевого рекомбинантного IL-2 человека в комплексной лечебной программе РП, осложненного АС.

**Материал и методы.** В соответствии с рекомендациями доказательной медицины выполнено простое, «слепое», рандомизированное, контролируемое исследование результатов лечения 64 больных с вторичным распространенным гнойным перитонитом, осложненным сепсисом в соответствии с классификацией ACCP/SCCM. Критериями включения в исследование мы считали возраст старше 15 лет; вторичный распространенный гнойный перитонит; наличие, как минимум, 2 из следующих признаков гнойной инфекции брюшины: боль в животе, мышечная защита, положительный симптом Щеткина – Блюмберга, отсутствие аускультативных феноменов кишечной перистальтики; наличие, как минимум, двух признаков синдрома системного воспалительного ответа (*systemic inflammatory response syndrome*,

SIRS); проведенное хирургическое лечение. У всех пациентов диагнозы были в последующем подтверждены на основании интраоперационных данных. Оперативное подтверждение диагноза включало обнаружение перитонита с наличием гноя в момент вмешательства. Критериями исключения из исследования были следующие: одновременное участие в другом клиническом исследовании; несоответствие критериям включения; гинекологическая инфекция; травматическая перфорация кишки на сроках менее 6 ч; перфорация гастродуоденальной язвы, развившаяся менее чем за 6 ч до операции; вероятность скорой гибели пациента на фоне тромбоза мезентериальных сосудов; терминальное состояние больного (индекс тяжести состояния по шкале APACHE II более чем 30 баллов); злокачественные новообразования или болезни крови; декомпенсированный сахарный диабет; острое нарушение мозгового кровообращения; системные аутоиммунные заболевания; отказ пациента или его ближайших родственников от проведения лечения.

Мужчин было 42 (65,6%), женщин – 22 (34,4%). В возрасте от 15 до 39 лет было 34 (53,1%), от 40 до 59 лет – 20 (31,3%), от 60 и старше – 10 (15,6%) человек. Причины РП представлены на рис. 1.

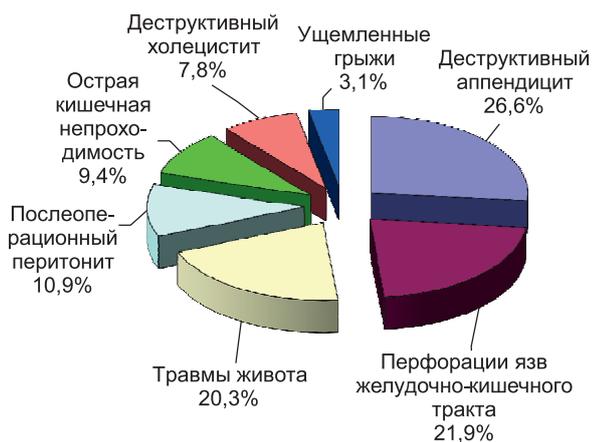


Рис. 1. Причины распространенного перитонита

У 53 (82,8%) наблюдаемых нами больных имел место диффузный распространенный, а у 11 (17,2%) – диффузный общий перитонит [15].

В первые 24 ч, но не ранее 6–8 ч от начала заболевания, были прооперированы всего лишь 23 (35,9%) человека. Это больные с травмами живота и перфорациями гастродуоденальных язв. На сроках от 24 до 72 ч прооперированы 35 (54,7%) человек, а остальные 6 (9,4%) – в более поздние сроки. Степень анестезиологического и хирургического риска у 28 (43,8%) больных увеличивалась наличием сопутствующих заболеваний. Структура последних представлена на рис. 2. Комбинация двух или нескольких сопутствующих заболеваний различных органов и систем была отмечена у 18 (28,0%) больных.

У всех больных при ревизии брюшной полости был обнаружен патологический экссудат. Его количество составило (717,6±107,6) мл. В наших



Рис. 2. Сопутствующие заболевания у больных с распространенным перитонитом

наблюдениях у 53 (82,8%) больных это был гной с фибрином. Геморрагический характер выпота был отмечен у 4 (3,1%) больных. Кроме того, у 9 (14,1%) пациентов перитонеальный экссудат имел смешанный характер: за счет примеси содержимого тонкой кишки у 2 (3,1%), толстой кишки у 4 (6,3%) и желчи у 3 (4,7%) больных. У 4 (6,3%) больных на фоне РП были обнаружены сформированные внутрибрюшные абсцессы различных размеров и локализации.

Бактериологическое исследование экссудата из брюшной полости выявило следующие микроорганизмы: *E.coli* – у 36,9%, *Staphylococcus* – у 16,7%, *Ps. aeruginosa* – у 14,3%, *Proteus vulgaris* – у 7,1%, *Klebsiella* – у 6,0%, *Enterobacter* – у 8,3%, другие возбудители – у 10,7%. Кроме того, отмечены ассоциации вышеперечисленных микробов преимущественно с *E.coli*. Микробная обсемененность перитонеального экссудата колебалась от  $10^{12}$  до  $10^8$  в 1 мл. Обнаружение у 22 (34,4%) больных с РП клинических признаков, патогномичных для анаэробной неклостридиальной инфекции, позволило нам предположить ее участие в воспалительном процессе, к сожалению, без микробиологического подтверждения.

У 1 (1,6%) больного сумма баллов по шкале APACHE I составила до 15, у 56 (87,5%) – от 15 до 24, у 7 (10,9%) – от 25 и выше.

Всем больным было выполнено хирургическое пособие с однотипным решением хирургического доступа (широкая срединная лапаротомия с аппаратной коррекцией ретракторами Сигала – Кабанова); с ликвидацией источника воспаления (выполнение ее в максимально возможном объеме с сохранением естественных отграничивающих структур); с адекватной интраоперационной санацией брюшины и проведением антибактериальной терапии по традиционной комбинированной схеме. Пациенты получали стандартную комбинацию: цефалоспорины (цефазолин 3–4 г/сут; цефалоспексин 1–2 г/сут); аминогликозиды (гентамицин сульфат 2,4–3,2 мг/кг); препараты метронидазола (метрогил, клион, флагил по 0,5 г в 100 мл

3 раза в сут). Исключали на период исследования использование в лечении больных методов экстракорпоральной детоксикации организма и цитокинсодержащих препаратов (лейкинферон, интерфероны и т.д.).

Первую исследуемую клиническую группу сравнения составили 44 пациента, которым была проведена традиционная интенсивная терапия без использования рекомбинантного IL-2 человека. Во вторую основную исследуемую клиническую группу вошли 20 больных, в комплексную лечебную программу которых были включены инъекции рекомбинантного IL-2 человека. Курс лечения включал в себя две внутривенные инъекции рекомбинантного IL-2 человека в дозе 500 000 ЕД с интервалом в 48 ч. Препарат разводили в 400 мл стерильного физиологического раствора и вводили внутривенно, капельно.

Длительность исследования составила 6 мес. Основным параметром эффективности считали отсутствие летального исхода в процессе лечения. Дополнительными критериями эффективности были: уменьшение количества осложнений в ближайшем послеоперационном периоде; регрессия клинико-лабораторных параметров эндотоксикоза (снижение температуры тела, стабилизация гемодинамики, восстановление устойчивой перистальтики, коррекция показателей общеклинического исследования крови и иммунологического статуса организма) после окончания иммунотерапии; сокращение длительности пребывания на стационарном лечении для больных с благоприятным прогнозом. Основным параметром безопасности была частота побочных эффектов и осложнений, а дополнительным критерием безопасности – динамика клинического состояния и лабораторных показателей. Выполнение исследования включало в себя следующие этапы:

*Оценка до лечения:* сбор анамнестических данных, клиническое обследование (пульс, АД, температура тела, ЧДД, суточный диурез).

*Оценка тяжести общего состояния* по шкале Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) [16].

*Характер изменений моторики* желудочно-кишечного тракта опосредованно оценивали методом сонографии с использованием ультразвукового аппарата японского производства Aloka SSD-1700 (датчик 3,5 МГц в В-режиме).

*Лабораторный мониторинг:* общеклиническое исследование крови с подсчетом параметров WBC, RBC, HGB, HCT, PLT, PCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, MPV, PDW.

*Оценка иммунного статуса организма* на точном цитометре Becton Dickinson. Использовали программу Simultest™ IMK – Lymphocyte pour diagnostic in vitro фирмы BD Biosciences (USA). Она позволяет рассчитать в виде процента конверсии лимфоцитов следующие их субпопуляции: Total T (CD3+) Lymphocytes; T+B+NK; CD4/CD8 Helper/Suppressor Ratio; Total B (CD19+) Lymphocytes; Supp/Cytotoxic (CD8+) Lymphocytes; Helper/Inducer (CD4+) Lymphocytes; Activated T (CD3+) Lymphocytes; Total

NK (CD16+/CD 56+) Lymphocytes. Кроме того, программа автоматически подсчитывает трехсторонний дифференциал с определением количества лимфоцитов (Lymphocytes), моноцитов (Monocytes) и гранулоцитов (Granulocytes) в виде процента суммы лейкоцитов.

В течение 1 и 3 сут после окончания цитокино-терапии выполняли контрольные исследования. Они включали клиническое обследование; общий и биохимический анализ крови; интра- и послеоперационное бактериологическое исследование экссудата; посевы крови; оценку иммунного статуса.

Для определения эффективности лечения по группам оценивали клинический эффект; количество и характер осложнений ближайшего послеоперационного периода; детоксикационный эффект; иммунокорректирующий эффект; прогнозируемую и фактическую летальность.

Лечение прекращали в следующих случаях: завершение исследования согласно протоколу; появление побочных явлений; отказ пациента или его ближайших родственников от проведения лечения.

Кроме того, предварительно были изучены лабораторные показатели гомеостаза у 8 клинически здоровых доноров обоего пола в возрасте от 24 до 56 лет. Полученные при этом данные понимались нами не как норма, а как параметры в исходном состоянии.

Статистическую обработку результатов исследования провели методом вариационной статистики [17].

**Результаты и их обсуждение.** Характеристика и величины изученных параметров в исходном состоянии отражены в *табл. 1–3*. Совокупность показателей, представленных в них, свидетельствует о том, что все они были относительно стабильными и не зависели от возраста и пола доноров. Это дало нам основание использовать с определенной долей осторожности исходные данные в качестве контрольных величин.

Оценка исходного состояния иммунитета у больных с АС показала наличие лабораторных признаков вторичного иммунодефицита (см. *табл. 2, 3*).

Учитывая относительную однородность сравниваемых групп по полу, возрасту, хирургическому диагнозу, анатомической локализации первичного очага инфекции, структуре клинических синдромов сепсиса, типу оперативного вмешательства, равноценности общего медикаментозного комплекса, характеру детоксикационной терапии, степени тяжести исходного состояния и уровню прогнозируемой летальности, мы сочли возможным разницу в результатах лечения отнести за счет метода системной иммунотерапии. Основным клиническим критерием оценки эффективности метода системной иммунотерапии рекомбинантного IL-2 человека мы считали снижение количества осложнений и летальных исходов. Осложнения в группе сравнения были зарегистрированы у 30 (68,2%) больных, а в основной группе – у 7 (35%) (*табл. 4*).

Таблица 1

## Характеристика гематологических показателей

Изучаемый показатель	Здоровые доноры	Перед операцией	Группа сравнения	Основная группа
WBC ( $10^9/l$ )	4,2±0,03	12,2±0,4	7,8±1,6 <sup>1</sup>	9,1±1,1 <sup>1</sup>
RBC ( $10^{12}/l$ )	4,29±0,02	3,76±0,06	2,65±0,9	3,79±1,0
HGB (g/l)	128,5±8,4	117,7±6,1	70±5,2 <sup>1,2</sup>	111±6,1 <sup>2</sup>
HCT (l/l)	328,5±7,4	345,7±5,1	223±4,2 <sup>0,1</sup>	334,5±7,7
PLT ( $10^9/l$ )	292,5±8,8	250,3±7,0	227±6,1 <sup>1,2</sup>	351±7,9 <sup>1,2</sup>
PCT ( $10^{-2}l/l$ )	340,5±10,1	193±5,3	171±6,9 <sup>1,2</sup>	400±8,1 <sup>1,2</sup>
MCV (fl)	89±1,2	92±1,1	84±3,0 <sup>1</sup>	88±4,3
MCH (pg)	29,95±1,5	31,5±1,0	26,4±1,1 <sup>1</sup>	29,3±1,2
MCHC (g/l)	336,5±8,7	342±5,2	305±6,1 <sup>1,2</sup>	332±6,1 <sup>2</sup>
RDW (%)	15,25±1,4	14,9±0,9	13,7±1,0	16,2±1,1
MPV (fl)	11,55±1,6	7,8±0,7	7,5±0,7 <sup>2</sup>	11,4±1,6 <sup>2</sup>
PDW (%)	15,55±1,3	13,6±0,8	14,1±1,1	14,5±1,1

Примечание: <sup>0</sup>разница статистически достоверна ( $p<0,05$ ) по сравнению с показателями здоровых доноров; <sup>1</sup>разница статистически достоверна ( $p<0,05$ ) по сравнению с показателями перед операцией; <sup>2</sup>разница статистически достоверна ( $p<0,05$ ) между показателями группы сравнения и основной группы.

Таблица 2

## Характеристика показателей конверсии лейкоцитов

Изучаемый показатель	Здоровые доноры ( $10^9/l$ )	Здоровые доноры (%)	Перед операцией ( $10^9/l$ )	Перед операцией (%)	Группа сравнения ( $10^9/l$ )	Группа сравнения (%)	Основная группа ( $10^9/l$ )	Основная группа (%)
LYM	1,3±0,3	31,7±1,3	1,15±0,1	11,0±0,7	0,8±0,04 <sup>1,2</sup>	10,0±0,6	1,0±0,2 <sup>2</sup>	12,0±1,1
MON	0,2±0,02	6,25±0,7	0,6±0,02	6,1±0,05	0,6±0,02 <sup>2</sup>	7,5±1,1	0,25±0,03 <sup>1,2</sup>	3,65±0,9
GRA	2,85±0,4	62,1±7,4	9,75±1,3	83,0±5,3	7,6±1,3 <sup>2</sup>	82,5±5,5	7,85±1,5 <sup>2</sup>	84,4±5,3

Примечание: <sup>0</sup>разница статистически достоверна ( $p<0,05$ ) по сравнению с показателями здоровых доноров; <sup>1</sup>разница статистически достоверна ( $p<0,05$ ) по сравнению с показателями перед операцией; <sup>2</sup>разница статистически достоверна ( $p<0,05$ ) между показателями группы сравнения и основной группы.

Таблица 3

## Характеристика показателей иммунного статуса

Изучаемые показатели		Здоровые доноры		Перед операцией		Группа сравнения		Основная группа	
Tube Name / Consistency Ck	Subset Name / Check Name	Converted Percent Lymphocytes	Absolute Lymphocytes Cells / mL	Converted Percent Lymphocytes	Absolute Lymphocytes Cells / mL	Converted Percent Lymphocytes	Absolute Lymphocytes Cells / mL	Converted Percent Lymphocytes	Absolute Lymphocytes Cells / mL
Average CD3	Total T (CD3 ±) Lymphocytes	70±6,3	929,5±34,7	52±3,2	594±14,2	47±3,1	516±18,9 <sup>0,1</sup>	59±4,1	629±21,1 <sup>0,1</sup>
Sum of Cells	T±B±NK	101±10,8	—	102,5±5,9	—	102±9,1	—	101,5±7,7	—
Ratio	CD4/CD8 Helper/Suppressor Ratio	1,045±0,08	—	0,795±0,03	—	0,38±0,05 <sup>0,1,2</sup>	—	1,385±0,07 <sup>0,1,2</sup>	—
CD3/CD19	Total B (CD19 ±) Lymphocytes	12,5±1,7	177,5±12,1	18,5±1,5	229±11,0	13±1,0	117±11,0 <sup>0,1,2</sup>	30±2,3	324±17,9 <sup>0,1,2</sup>
CD4/CD8	Supp/ Cytotoxic (CD8±) Lymphocytes	40±8,4	535±32,3	43,5±6,7	454±21,9	24±3,1	341±18,8 <sup>0,1,2</sup>	23,5±3,9	254±17,0 <sup>0,1,2</sup>
	Helper/ Inducer (CD4±) Lymphocytes	42±7,1	557±27,8	26,5±5,4	314±31,0	24±2,7	216±13,9 <sup>0,1,2</sup>	32,5±6,1	351,5±19,8 <sup>0,2</sup>
CD3/HLA-DR	Activated T (CD3±) Lymphocytes	17,5±4,1	225,5±18,8	14±2,0	147±10,8	8±1,1	114±8,8 <sup>0</sup>	8±1,0	86,5±8,8 <sup>0,1</sup>
CD3/CD16±56	Total NK (CD16±/CD56±) Lymphocytes	18,5±3,3	256,5±19,0	32±2,1	368,5±18,7	31±3,1	297±15,1 <sup>1,2</sup>	22,5±3,1	243,5±11,9 <sup>1,2</sup>

Примечание: <sup>0</sup>разница статистически достоверна ( $p<0,05$ ) по сравнению с показателями здоровых доноров; <sup>1</sup>разница статистически достоверна ( $p<0,05$ ) по сравнению с показателями перед операцией; <sup>2</sup>разница статистически достоверна ( $p<0,05$ ) между показателями группы сравнения и основной группы.

**Структура осложнений  
ближайшего послеоперационного периода**

Осложнения	Группа сравнения		Основная группа	
	Число больных	%	Число больных	%
Динамическая непроходимость кишечника	6	13,6	1	5,0*
Интоксикационный делирий	5	11,4	1	5,0*
Нагноение срединной раны	5	11,4	2	10,0
Легочные осложнения	5	11,4	2	10,0
Внутрибрюшные абсцессы	4	9,1	–	–
Эвентрация	3	6,8	–	–
Кишечные свищи	1	2,3	–	–
Несостоятельность кишечных швов и стом	1	2,3	1	5,0
Всего	30	68,2	7	35,0*

\*Достоверная разница  $p < 0,05$ .

При анализе особенностей ближайшего послеоперационного периода у больных группы сравнения мы посчитали возможным выделить три варианта течения заболевания.

**Первый вариант.** Больные с благоприятным течением ближайшего послеоперационного периода. В этом случае состояние пациентов после операции улучшалось, разрешались явления пареза кишечника без проведения дополнительной его стимуляции, уменьшалась выраженность клинических и лабораторных показателей интоксикации, что в конечном итоге привело к выздоровлению. Основным осложнением явилось нагноение срединной раны. Однако такая благоприятная динамика патологического процесса была отмечена всего лишь у 4 (9,1%) человек.

**Второй вариант.** Больные с тяжелым течением ближайшего послеоперационного периода, которое характеризовалось большим количеством осложнений, но закончилось выздоровлением. Такой вариант развития РП наблюдался у 30 (68,2%) больных.

**Третий вариант.** Больные с неблагоприятным исходом РП – 10 (22,7%) человек. В этом случае, несмотря на ликвидацию воспалительного очага и интраоперационную санацию брюшины, общее состояние пациентов не улучшалось. Наоборот, постепенно и неуклонно нарастали парез кишечника, неподдающийся специальным методам стимуляции (паранефральные блокады, промывание желудка, клизмы, медикаментозная и электростимуляция), симптомы эндогенной интоксикации.

Таким образом в контрольной группе клинический эффект обнаруживался только в 9,1% случаев ( $p < 0,05$ ), тогда как у остальных пациентов (90,9%) либо вообще не отмечалось заметной клинической динамики, либо она была отрицательной (табл. 5).

**Клиническая эффективность  
цитокинотерапии рекомбинантного IL-2 человека**

Критерии эффективности	Группа сравнения (n=44)	Основная группа (n=20)
Клинический эффект: улучшение, %/чел. без эффекта, %/чел. ухудшение, %/чел.	9,1/4 68,2/30 22,7/10	45/9 40/8 15/3
Осложнения ближайшего послеоперационного периода, %/чел.	68,2/30	35/7
Иммунокорригирующий эффект: улучшение, %/чел. без эффекта, %/чел. ухудшение, %/чел.	6,8/3 38,7/17 54,5/24	55/11 30/6 15/3
Койко-день, сут	29,4+4,6	19,7+3,7
Прогнозируемая летальность, %	25–30	25–30
Фактическая летальность, %	22,7	15

У 6 пациентов группы сравнения в послеоперационном периоде мы встретились с динамической непроходимостью кишечника. С целью стимуляции моторной функции желудочно-кишечного тракта у всех пришлось прибегнуть к применению медикаментов (прозерин, убретид), у 6 – клизм, у 5 – к декомпрессии желудка через зонд, у 6 – к двусторонним паранефральным новокаиновым блокадам. При этом восстановления кишечной перистальтики удалось добиться через (3,2±0,7) сут, а дефекации только через (4,5±1,2) сут после операции.

Сонографическое исследование на вторые сутки после операции у больных группы сравнения показало наличие выпота с экзогенными включениями в межкишечном пространстве и малом тазу, резко сниженную перистальтику кишечника, резко раздутые петли тонкой кишки с уровнями жидкости и утолщенными стенками. Однако эти признаки по сравнению с дооперационным исследованием были менее выражены.

При оценке лабораторных показателей в целом по группе регистрировали умеренное снижение среднего балла по шкале АРАСНЕ II, лейкоцитоэза, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), а также относительного количества лимфоцитов (табл. 6).

**Динамика показателей шкалы АРАСНЕ II и ЛИИ**

Показатель	Группа сравнения (n=44)		Основная группа (n=20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АРАСНЕ II	23,2±0,6	14,4±0,7	21,3±0,5	10,1±0,3
ЛИИ	8,8±0,7	6,6±0,6	8,2±0,9	3,4±0,7

В большинстве случаев при иммунологическом мониторинге регистрировали или отсутствие какой-

либо динамики (38,7% больных), или дальнейшее снижение параметров иммунитета (54,5% больных) (см. табл. 2, 3).

Летальность в группе сравнения составила 22,7%. Причинами смерти явились преимущественно гнойно-септические осложнения и полиорганная недостаточность. Продолжительность койко-дня у больных с благоприятным исходом в этой группе составила (29,4±4,6) сут.

Другую картину мы наблюдали в группе больных, леченных с применением системной иммунотерапии рекомбинантного IL-2 человека. 17 (85%) больных этой группы выздоровели. В том числе у 9 (45%) больных имело место благоприятное течение послеоперационного периода. При этом регистрировали ослабление степени тяжести эндотоксикоза в виде обрыва лихорадки, нормализации гемодинамики, улучшения показателей общеклинического исследования крови (см. табл. 1). Тяжелое течение послеоперационного периода, которое характеризовалось большим количеством осложнений, но закончилось выздоровлением, наблюдали у 8 (40%) больных.

В своих клинических наблюдениях мы ни разу не сталкивались с осложнениями, которые можно было бы отнести за счет специфичности метода. При этом уровень эозинофилов в крови достоверно не изменялся.

Перистальтика кишечника у больных основной группы появилась через (2,5±0,5) сут, а стул – через (3,0±0,6) сут после операции. При этом нам пришлось применить значительно меньше усилий для восстановления двигательной активности желудочно-кишечного тракта.

При динамическом сонографическом контроле на вторые сутки послеоперационного периода была зарегистрирована положительная динамика. Об этом свидетельствовали наличие незначительного количества выпота без экзогенных включений, четкая визуализация перистальтики кишечника, уменьшение размеров петель тонкой кишки в диаметре до 2 см, толщины стенки до 2 мм. Другими словами, представленные данные косвенно свидетельствуют о стимулирующем влиянии рекомбинантного IL-2 человека на моторную функцию кишечника.

Летальность составила 15,0%. Продолжительность койко-дня у больных с благоприятным исходом – (19,7±3,7) сут.

Цитокилотерапия рекомбинантного IL-2 человека характеризовалась не только детоксикационным, но и иммунокорректирующим эффектом. Как видно из табл. 2, 3 и 5, у 55% больных основной клинической группы уже через 3 сут после завершения иммунотерапии происходила коррекция измененных показателей иммунитета.

В результате при одинаковых значениях прогнозируемой летальности фактическая летальность в группе сравнения составила 22,7%, а в основной – 15% (см. табл. 5).

#### **Выводы:**

1. Включение в комплексную лечебную программу больных с РП, осложненным АС, системной

иммунотерапии рекомбинантного IL-2 человека в режиме двух внутривенных инъекций в дозе 500 000 ЕД с интервалом в 48 ч уменьшает интегральный показатель степени тяжести больного по шкале APACHE II с 21,3±0,6 до 10,1±0,4; снижает количество осложнений в ближайшем послеоперационном периоде с 68,2 до 35,0%; уменьшает уровень летальности с 22,7 до 15,0%; сокращает сроки госпитализации у больных с благоприятным исходом с (29,4±4,6) до (19,7±3,7) сут.

2. Системная иммунотерапия рекомбинантного IL-2 человека по предлагаемой методике вызывает не только детоксикационный, но и иммунокорректирующий эффект, а также возможно обеспечивает стимуляцию моторики желудочно-кишечного тракта.

3. Каких-либо серьезных побочных явлений при использовании рекомбинантного IL-2 человека по предлагаемой схеме зарегистрировано не было. Препарат хорошо переносится больными с АС и удобен в применении в практике неотложной абдоминальной хирургии.

4. Системная иммунотерапия рекомбинантного IL-2 человека не является самостоятельным способом лечения. Ее необходимо сочетать с остальным общепринятым комплексом лечебных мероприятий.

***Прозрачность исследования.** Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований и разрешением этического комитета Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

***Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Malangoni, M.A.* Current Concepts in Peritonitis / M.A. Malangoni // Current Gastroenterology Reports. – 2003. – Vol. 5 (4). – P.295–301.
2. *Mazuski, J.E.* Intra-abdominal infections / J.E. Mazuski, J.S. Solomkin // Surg. Clin. North. Am. – 2009. – Vol. 89 (2). – P.421–437.
3. *Atema, J.J.* Systematic review and meta-analysis of the open abdomen and temporary abdominal closure techniques in non-trauma patients / J.J. Atema, S.L. Gans, M.A. Boermeester // World Journal of Surgery. – 2015. – Vol. 9 (4). – P.912–925.
4. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intraabdominal Infections / M. Sartelli, A. Chichom-Mefire, F.M. Labricciosa [et al.] // World Journal of Emergency Surgery. – 2017. – Vol. 12. – P.29–63.

5. Клинические рекомендации Острый перитонит / Российское общество хирургов. – 2017. – 91 с. – Режим доступа: [http://xn-9sdbdx7bduahou3a5d.xn--p1ai/upload/nkr\\_peritonit\\_ispr\\_1-3.pdf](http://xn-9sdbdx7bduahou3a5d.xn--p1ai/upload/nkr_peritonit_ispr_1-3.pdf)
6. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса / Е.Р. Черных, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2001. – № 3 (3). – С.415–429.
7. Козлов, В.К. Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса / В.К. Козлов. – СПб.: Ясный Свет, 2002. – 48 с.
8. Останин, А.А. Эффективность цитокинотерапии ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций / А.А. Останин, Е.Р. Черных. – СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского ун-та, 2002. – 28 с.
9. Абдоминальная хирургическая инфекция: современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальной клинической проблемы / И.А. Ерюхин, С.Ф. Багненко, Е.Г. Григорьев [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 5 (1). – С.6–11.
10. Ward, N.S. Sepsis. Definitions, Pathophysiology and the Challenge of Bedside Management / N.S. Ward, M.M. Levy. – Springer International Publishing AG, 2017. – 271 p.
11. Анисимов, А.Ю. Иммуноterapia ронколейкином в комплексном лечении больных абдоминальным сепсисом / А.Ю. Анисимов. – Казань: КГМА, 2004. – 28 с.
12. Physiological parameters for Prognosis in Abdominal Sepsis (PIPAS) Study: a WSES observational study / M. Sartelli, F.M. Abu-Zidan, F.M. Labricciosa [et al.] // World Journal of Emergency Surgery. – 2019. – Vol. 14. – P.34–45.
13. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Москва: Медиа Сфера, 1998. – 347 с.
14. Иммуноterapia рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм / В.Ф. Лебедев, В.К. Козлов, С.В. Гаврилин [и др.]. – СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского ун-та, 2002. – 72 с.
15. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести состояния больных / В.Д. Федоров, В.К. Гостищев, А.С. Ермолов, Т.Н. Бognitskaya // Хирургия. – 2000. – № 4. – С.58–62.
16. APACHE II: A Severity of Disease Classification System / W.A. Knaus, E.A. Draper, D.P. Wagner, J.E. Zimmerman // Critical Care Medicine. – 1985. – Vol. 13. – P.818–829.
17. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва – М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.

## REFERENCES

1. Malangoni M.A. Current Concepts in Peritonitis. Current Gastroenterology Reports. 2003, 5 (4): 295–301. DOI: 10.1007/s11894-003-0066-y.
2. Mazuski JE, Solomkin JS. Intra-abdominal infections. Surg Clin North Am. 2009, 89 (2): 421-437. PMID: 19281892. DOI: 10.1016/j.suc.2008.12.001.
3. Atema JJ, Gans SL, Boermeester MA. Systematic review and meta-analysis of the open abdomen and temporary abdominal closure techniques in non-trauma patients. World Journal of Surgery. 2015; 39 (4): 912-925. DOI: 10.1007/s00268-014-2883-6.
4. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intraabdominal Infections. World Journal of Emergency Surgery. 2017; 12: 29-63. DOI: 10.1186/s13017-017-0141-6.
5. Rossiiskoe obshestvo hirurov [Russian society of surgeons]. Klinicheskie rekomendacii Ostrii peritonit [Clinical guidelines Acute peritonitis]. 2017; 91 p. [http://xn-9sdbdx7bduahou3a5d.xn--p1ai/upload/nkr\\_peritonit\\_ispr\\_1-3.pdf](http://xn-9sdbdx7bduahou3a5d.xn--p1ai/upload/nkr_peritonit_ispr_1-3.pdf)
6. Chernish ER, Leplina OY, Tishonova MA et al. Zitokinovii balans v patogeneze sistemnogo vospalitel'nogo otveta: novaya mishaen immunoterapevticheskish vozdeistvii pri lechenii sepsisa [Cytokine balance in the pathogenesis of systemic inflammatory response: a new target of immunotherapeutic effects in the treatment of sepsis]. Med Immunologiya [Medical immunology]. 2001; 3 (3): 415-429.
7. Kozlov VK. Immunopatogenez I zitokinoterapiya shirurghicheskogo sepsisa [Immunopathogenesis and cytokine therapy of surgical sepsis]. Posobie dlya vrachei [Manual for doctors]. SPb: Yasnii Svet [Clear Light]. 2002; 48 p.
8. Ostanin AA, Chernish ER. Effektivnost zitokinoterapii ronkoleikinom v kompleksnom lechenii shirurghicheskish infekzii [Tsitokinami the effectiveness of Roncoleukin in the complex treatment of surgical infections]. Posobie dlya vrachei [Manual for doctors]. SPb: Izdatelstvo S-Peterburgskogo universiteta [St Petersburg University Press]. 2002; 28 p.
9. Eryshin IA, Bagnenko SF, Grigoriev EG, et al. Abdominal'naya shirurghicheskaya infekziya: sovremennoe sostoyanie I blighaishee budushee v reshenii aktualnoi klinicheskoi problemi [Abdominal surgical infection: current state and near future in solving the actual clinical problem]. Infekcii v shirurgii [Infections in surgery]. 2007; 5 (1): 6-11.
10. Ward NS, Levy MM. Sepsis; Definitions, Pathophysiology and the Challenge of Bedside Management. Springer International Publishing AG. 2017; 271 p. DOI: 10.1007/978-3-319-48470-9.
11. Anisimov AY. Immunoterapiya Ronkoleikinom v kompleksnom lechenii bolnish abdominalnim sepsisom [Roncoleukin immunotherapy in the complex treatment of patients with abdominal sepsis]. Posobie dlya vrachei [Manual for doctors]. Kazan. 2004; 28 p.
12. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Labricciosa FM, et al. Physiological parameters for Prognosis in Abdominal Sepsis (PIPAS) Study: a WSES observational study. World Journal of Emergency Surgery. 2019; 14: 34-45. DOI: 10.1186/s13017-019-0253-2.
13. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Klinicheskaya epidemiologiya; Osnovi dokazatelnoi medicine [Clinical epidemiology; Fundamentals of evidence-based medicine]. Moskva: Media Sfera [Moscow: Media Sphere]. 1998; 347 p.
14. Lebedev VF, Kozlov VK, Gavrilin SV, et al. Immunoterapiya rekombinantnim interleikinom-2 tyagelish ranenii I travm [Immunotherapy with recombinant interleukin-2 severe wounds and injuries]. SPb: Izdatelstvo S-Peterburgskogo universiteta [St Petersburg University Press]. 2002; 72 p.
15. Fedorov VD, Gostishev VK, Ermolov AS, Bognitskaya TN. Sovremennie predstavleniya o klassifikazii peritonita I sistemash ocenki tyagesti sostiyaniya bolnish [Modern concepts of classification of peritonitis and systems for assessing the severity of patients]. Shirurgiya [Surgery]. 2000; 4: 58-62.
16. Rebrova OY. Statisticheskii analiz medicinskish dannish; Primenenie paketa prikladnish program STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package]. Moskva: Media Sfera [Moscow: Media Sphere]. 2006; 305.