КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА/CLINICAL LABORATORY MEDICINE

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.103

ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА И ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИТОНИТОМ

Научная статья

Иванов Ф.В.[1,] *, Гумилевский Б.Ю.[2], Котив Б.Н.[3]
[1] ORCID : 0009-0006-5923-2123;
[2] ORCID : 0000-0001-8755-2219;
[3] ORCID : 0000-0001-7537-1218;
[1] Военная академия материально-технического обеспечения имени генерала армии А.В. Хрулева, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2, 3] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (felache3[at]yandex.ru)

Аннотация

В настоящее время комплексное лечение пациентов с хирургической инфекции не представляется возможным без корригирующего воздействия на иммунную систему. *Цель исследования* – оценить клинико-иммунологическую эффективность иммуномодулятора на основе мурамилпептида в комплексном лечении больных с абдоминальной хирургической инфекцией. *Материалы и методы.* Проведено проспективное исследование с участием лиц обоего пола в возрасте от 18 лет с абдоминальными хирургическими инфекциями. Пациенты основной группы (n=25) в дополнение к стандартному лечению получали мурамилпептид в дозе 200 мкг внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней. Пациентам группы сравнения (n=25) после хирургического вмешательства проводилась стандартная терапия. Критериями эффективности иммунотерапии служили скорость купирования воспалительной реакции, изменение структуры микробиологического спектра и иммунный статус пациентов в 1 сутки до начала иммунотерапии и на 7 сутки лечения. *Основные результаты.* На фоне иммунотерапии в среднем на 3,9 суток ранее нормализовался уровень лейкоцитов (p=0,01), на 1,8 суток ранее купирована температура тела (p=0,03), на 3,7 суток ранее снизился объём отделяемого экссудата (p=0,01), корригировано 14 (66,6%) показателей иммунограммы. Нормализация фагоцитарной активности нейтрофилов к 7 суткам лечения (p=0,01) пациентов, получавших иммунотерапию, способствовала снижению числа штаммов возбудителей хирургических инфекций. *Заключение.* Применение иммунотерапии мурамилпептидом в лечении пациентов с перитонитом позволяет ускорить купирование воспалительной реакции, корригировать иммунный статус, изменить структуру микробиологического спектра и достигнуть сокращения продолжительности пребывания в отделении реанимации на 4,2 суток (p=0,02), а общей продолжительности лечения в стационаре на 6,1 суток (p=0,03).

Ключевые слова: иммунный статус, иммунограмма, иммунотерапия, иммуномодулятор, мурамилпептид.

AN EVALUATION OF IMMUNE STATUS AND IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PERITONITIS

Research article

Ivanov F.V.[1,] *, Gumilevskii B.Y.[2], Kotiv B.N.[3]
[1] ORCID : 0009-0006-5923-2123;
[2] ORCID : 0000-0001-8755-2219;
[3] ORCID : 0000-0001-7537-1218;
[1] Military Academy of Logistics named after Army General A.V. Khrulev, Saint-Petersburg, Russian Federation
[2, 3] Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Corresponding author (felache3[at]yandex.ru)

Abstract

Nowadays, complex treatment of patients with surgical infection is impossible without a corrective effect on the immune system. *The aim of the study* was to evaluate the clinical and immunological efficacy of muramylpeptide-based immunomodulator in the complex treatment of patients with abdominal surgical infection. *Materials and methods*. A prospective study with participation of people of both genders aged from 18 years with abdominal surgical infections was carried out. Patients of the main group (n=25) received muramylpeptide at a dose of 200 mcg intramuscularly once a day daily for 5 days in addition to standard treatment. Patients of the comparison group (n=25) received standard therapy after surgical intervention. The criteria of immunotherapy efficacy were the speed of inflammatory reaction control, change of microbiological spectrum structure and immune status of patients on the 1st day before immunotherapy and on the 7th day of treatment. *Main results*. Against the background of immunotherapy on the average 3.9 days earlier the level of leukocytes normalized (p=0.01), 1.8 days earlier the body temperature was stopped (p=0.03), 3.7 days earlier the volume of separated exudate decreased (p=0.01), 14 (66.6%) parameters of immunogram were corrected. Normalization of phagocytic activity of neutrophils by 7 days of treatment (p=0,01) of patients receiving immunotherapy contributed to the decrease in the number of strains of surgical pathogens. *Conclusion*. The use of muramylpeptide immunotherapy in the treatment of patients with peritonitis allows to accelerate the elimination of inflammatory reaction, to correct the immune status, to change the structure of microbiological spectrum and to reduce the duration of stay in the intensive care unit by 4.2 days (p=0.02), and the total duration of treatment in hospital by 6.1 days (p=0.03).

Keywords: immune status, immunogram, immunotherapy, immunomodulator, muramylpeptide.

Введение

В настоящее время лечение хирургической инфекции не представляется возможным без корригирующего воздействия на иммунную систему пациента [1]. Назначение иммунотропных препаратов необходимо для преодоления иммунодисфункции, индуцированной инфекционным процессом [2]. В связи с этим в качестве корректора иммунореактивности у больных набирает популярность компонент пептидогликана клеточной стенки грамотрицательных бактерий – мурамилпептид, уже апробированный у больных гнойной хирургической инфекцией мягких тканей [3]. Мурамилпептид стимулирует поглощение и внутриклеточное уничтожение патогенных микроорганизмов фагоцитарными клетками; усиливает способность моноцитов и макрофагов продуцировать цитокины, активирующие клеточный и гуморальный иммунитет; усиливает синтез иммуноглобулинов A и G [4]. Мурамилпептид применяется для профилактики и лечения хирургических инфекций, в т.ч. гнойно-септических осложнений послеоперационного периода [4]. Между тем, он мало изучен в отношении лечения пациентов с абдоминальными хирургическими инфекциями, что указывает на актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – оценить клинико-иммунологическую эффективность иммуномодулятора на основе мурамилпептида в комплексном лечении больных с абдоминальной хирургической инфекцией.

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование включены лица обоего пола в возрасте от 18 лет с абдоминальными хирургическими инфекциями.

Критерии включения в исследование:

1) фибринозно-гнойный перитонит с устраненным очагом инфекции;

2) тяжесть состояния пациента по шкале SOFA менее 2 баллов;

3) уровень прокальцитонина менее 2 пг/мл.

Критерии исключения из исследования:

1) перитонит, развившийся на фоне острого панкреатита;

2) наличие в анамнезе онкологических заболеваний, ВИЧ-инфекция, медикаментозная иммуносупрессия.

В зависимости от схемы послеоперационной терапии все пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по тяжести состояния (оценивалась по шкале SOFA), распространенности воспалительного процесса в брюшной полости (оценивалась с помощью Мангеймского индекса перитонита), вариантам оперативного вмешательства, половому и возрастному составу. Пациенты основной группы (n=25) в дополнение к стандартному послеоперационному лечению получали мурамилпептид в дозе 200 мкг внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней. Пациентам группы сравнения (n=25) после хирургического вмешательства проводилась стандартная терапия [1].

Критериями оценки эффективности иммунотерапии служили скорость купирования воспалительной реакции (сутки нормализации температуры, лейкоцитоза и снижение объема отделяемого содержимого из брюшной полости по дренажам), изменение структуры микробиологического спектра отделяемого из брюшной полости, динамика данных иммунограмм пациентов с 1 суток до начала иммунотерапии к 7 суткам лечения и снижение продолжительности стационарного лечения.

Для оценки состояния иммунореактивности использовали метод проточной цитофлуориметрии с определением динамики содержания в периферической крови основных субпопуляций лимфоцитов. Оценивали фагоцитарную активность нейтрофилов по *фагоцитарному показателю* – относительное количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе; *индексу стимуляции* – отношение показателя, индуцированного НСТ-теста к показателю спонтанному НСТ-теста для одного и того же пациента [5].

Исследование субпопуляций лимфоцитов выполнено в иммунологической лаборатории на проточном цитометре «Cytomics FC500» фирмы «Beckman Coulter» (США) с использованием 4-х и 5-ти цветных комбинаций прямых моноклональных антител и изотипических контролей «Beckman Coulter».

Определение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов выполнено в иммунологической лаборатории на проточном цитометре «Cytomics FC500» фирмы «Beckman Coulter» (США) с помощью набора для оценки поглотительной активности и окислительного взрыва в гранулоцитах FagoFlowEx, фирмы Exbio Diagnostics (Чешская республика).

Назначение иммунотерапии пациентам с абдоминальной хирургической инфекцией и микробиологический мониторинг госпитальной микрофлоры проводили с соблюдением регламентированных принципов [2], [6].

Для статистической обработки данных использовались общепринятые методы вариационной статистики. В случае непрерывного распределения определяли медиану, 1 квартиль, 3 квартиль, оценку статистической значимости различий между сравниваемыми группами оценивали с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. При оценке влияния исследуемых факторов на частоту проявления признака вычисляли процент встречаемости события. Для оценки значимости различия частот применяли точный критерий Фишера. Расчеты производили с помощью программы Statistica 12.0. Различия считали статистически значимыми при вероятности совершить ошибку второго рода меньше 5 процентов [7].

Основные результаты

Выявлен выраженный положительный клинический эффект от назначения мурамилпептида при лечении пациентов с абдоминальными хирургическими инфекциями. Так, при назначении иммунотерапии среднее время нормализации уровня лейкоцитов составило 11,2 [9,75; 12,5] суток против 15,1 [13,0; 17,8] суток у пациентов, получавших стандартное лечение (p=0,01). Сократилось время нормализации температурной реакции с 11,4 [9,0; 13,0] суток у пациентов, получавших стандартное лечение до 9,6 [7,8; 11,3] суток у пациентов, получавших иммунотерапию

(p=0,08). Выявлено статистически значимое более раннее прекращение оттока отделяемого по дренажам среди пациентов, получавших иммунотерапию 7,1 суток [5,8; 8,0] по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию 10,8 суток [8,3; 13,8] (p=0,01).

Применение иммунотерапии повлияло на этиотропную терапию и позволило снизить длительность антибактериальной терапии (АБТ) с 12,8 [11,0; 14,8] суток у пациентов, получавших стандартное лечение до 8,4 [6,8; 10,0] суток у пациентов, получавших мурамилпептид (p=0,01). Назначение иммунотерапии позволило снизить потребность в смене АБТ в ходе лечения (p=0,21) (табл. 1).

Таблица 1 - Влияние иммунотерапии на лечение пациентов с перитонитом

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.103.1

Параметры сравнения		Группы пациентов		Примечание*
		Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=25)	
Скорость купирования воспалительной реакции				
Лейкоциты <10×10^9/л (Me [Q1; Q3]), сутки		11,2 [9,75; 12,5]	15,1 [13,0; 17,8]*****	p=0,01
Температура тела <37,5^{o}C (Me [Q1; Q3]), сутки		9,6 [7,8; 11,3]	11,4 [9,0; 13,0]	p=0,08
Объём экссудата по дренажу £ 50 мл/сутки (Me [Q1; Q3]), сутки		7,1 [5,8; 8,0]	10,8 [8,3; 13,8]*****	p=0,01
Характеристика антибактериальной терапии				
Длительность АБТ (Me [Q1; Q3]), сутки		8,4 [6,8; 10,0]	12,8 [11,0; 14,8]*****	p=0,01
Количество пациентов со сменой АБТ в процессе лечения	n	3	4	p=0,21
	%	12	16	
Продолжительность лечения				
в реанимации (Me [Q1; Q3]), сутки		11,3 [9,0; 12,7]	15,5 [13,0; 18,3]*****	p=0,02
в стационаре (Me [Q1; Q3]), сутки		19,1 [17,0; 21,7]	25,2 [22,3; 27,6]*****	p=0,03

*Примечание: * – различия считали статистически значимыми при уровне p<0,05*

При назначении иммунотерапии среднее время лечения в отделении реанимации составило 11,3 [9,0; 12,7] суток против 15,5 [13,0; 18,3] суток у пациентов, получавших стандартное лечение (p=0,02). Сократилось среднее время стационарного лечения с 25,2 [22,3; 27,6] суток у пациентов, получавших стандартное лечение до 19,1 [17,0; 21,7] суток у пациентов, получавших иммунотерапию (p=0,03).

Для оценки особенностей иммунокоррегирующего действия мурамилпептида у больных с перитонитом оценивался иммунный статус по соотношению и количеству субпопуляций лейкоцитов в периферической крови и функциональной активности фагоцитов [2]. Установлено, что перед назначением иммунной терапии у всех пациентов отмечен лейкоцитоз, являющийся характерным лейкоцитарным ответом на хирургическую инфекцию. Кроме того, до назначения иммунотерапии состояние *клеточного звена* иммунитета характеризовалось рядом отклонений. Установлено *снижение* доли истинных натуральных киллеров (NK-клетки) ($CD3^-CD56^+$), в том числе NK-клеток, экспрессирующих α-цепь антигена CD8 ($CD3^-CD8^+$). Выявлено *повышение* активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+HLA\text{-}DR^+$), В-лимфоцитов и активированных NK-клеток ($CD3^-HLA\text{-}DR^+$), а также регуляторных Т-хелперных клеток, обладающих иммуносупрессорной функцией ($CD4^+CD25^{bright}CD45^+$). До назначения иммунотерапии показатели, характеризующие состояние *гуморального звена* иммунитета были в норме, а концентрация циркулирующих иммунных комплексов стремилась к ее верхней границе.

Иммунотерапия оказала выраженное влияние на состояние иммунитета пациентов. Оно отразилось в значимой коррекции интенсивности воспалительного процесса в виде снижения лейкоцитов и роста количества лимфоцитов в циркуляции. Изменения *клеточного звена* иммунитета отразились в значимой коррекции В-лимфоцитов ($CD19^+$), а также В-лимфоцитов и активированных NK-клеток ($CD3^-HLA\text{-}DR^+$). На фоне иммунотерапии наступило значимое *снижение* содержания истинных натуральных киллеров (NK-клетки) ($CD3^-CD56^+$) и значимое *повышение* индекса $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$, соответствовавшее нормергическому состоянию. Назначение иммунотерапии оказало выраженное значимое влияние на *гуморальное звено* иммунитета в виде значимого повышения уровня Ig A и Ig M. Иммунотерапия позволила значимо нормализовать уровень циркулирующих иммунных комплексов, указывающих на интенсивность воспаления.

Изменения иммунного статуса у группы сравнения за период наблюдения носили противоположный характер. В ходе лечения наблюдали изменения в *клеточном звене* иммунитета. Изменения выражались в виде достоверного *повышения* цитотоксических лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$); NK-клеток, экспрессирующих маркер активации HLA-DR

($CD56^{+}HLA\text{-}DR^{+}$); активированных Т-лимфоцитов ($CD3^{+}HLA\text{-}DR^{+}$), а также *нормализации* NK-клеток, экспрессирующих α-цепь антигена CD8 ($CD3^{-}CD8^{+}$); В-лимфоцитов и активированных NK-клеток ($CD3^{-}HLA\text{-}DR^{+}$) и тенденции к *снижению* активированных В-лимфоцитов и NK-клеток ($CD3^{-}CD25^{+}$). Влияние на *гуморальное звено* иммунитета отразилось в виде значимого повышения уровня Ig G при неизменных концентрациях Ig A и Ig M. Циркулирующие иммунные комплексы, указывающие на необходимость экстракорпоральной детоксикации, достоверно стремились к верхней границе нормы (табл. 2).

Можно заключить, что у больных с перитонитом имеется угнетение клеточного и гуморального иммунитета с изменениями по мере развития инфекционного процесса содержания в крови иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов по характеру вторичного иммунодефицита. В то же время при иммунокоррекции мурамилпептидом наблюдается снижение количества признаков иммунодефицита и появление признаков восстановления иммунореактивности.

Таблица 2 - Иммунный статус пациентов с перитонитом (Me [Q1; Q3])

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.103.2

Параметры сравнения	Норма	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=25)	
		1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки
Характеристика воспалительного процесса					
Количество лейкоцитов, $x10^9$/л	4,0 – 8,8	17,1 [12,6; 19,8]	14,18 [10,4; 18,0]*	9,6 [5,3; 14,1]	13,6 [9,8; 16,0]*
Количество лимфоцитов, %	19 – 37	9,17 [6,6; 9,8]	12,16 [10,3; 13,0]*	10,1 [6,3; 12,6]	12,0 [6,6; 20,0]

Параметры сравнения	Норма	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=25)	
		1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки
Состояние клеточного звена иммунитета					
Т-лимфоциты ($CD3^+$), %	60 – 80	76,6 [69,4; 82,8]	76,2 [75,5; 86,0]	72,0 [60,4; 79,8]	75,7 [73,1; 80,0]
Т-лимфоциты (хелперы) ($CD3^+CD4^+$), %	30 – 50	44,7 [41,2; 46,2]	48,3 [45,1; 58,0]	41,6 [33,7; 50,0]	39,2 [32,0; 43,0]
Т-лимфоциты (цитотоксические лимфоциты) ($CD3^+CD8^+$), %	20 – 30	26,6 [20,3; 34,1]	24,7 [14; 25,6]	27,0 [21,6; 31,4]	34,0 [25,0; 38,7]*

Параметры сравнения	Норма	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=25)	
		1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки
Т-NK-клетки, экспрессирующие маркеры NK-клеток ($CD3^+CD56^+$), %	1,7 – 8,6	3,4 [1,1; 4,1]	3,6 [1,7; 2,8]	4,2 [2,6; 4,3]	6,3 [4,6; 6,9]*
$CD4^+CD8^+$ – дважды положительные Т-лимфоциты, %	0 – 2	0,2 [0,1; 0,2]	0,24 [0,2; 0,3]	0,42 [0,3; 0,6]	1,2 [0,1; 0,6]*
Индекс $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$	1,2 – 2,5	2,1 [1,34; 2,22]	2,51 [1,3; 3,9]*	1,8 [0,9; 2,5]	1,3 [0,7; 1,6]*
Истинные натуральные киллеры (NK-клетки) ($CD3^-CD56^+$), %	8 – 18	5,9 [3,8; 7,6]	7,4 [2,2; 9,7]*	8,9 [3,6; 12,5]	14,4 [7,9; 18,0]*

Параметры сравнения	Норма	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=25)	
		1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки
NK-клетки, экспрессирующие α-цепь антигена CD8 ($CD3^{-}CD8^{+}$), %	2 – 12	2,4 [1,0; 2,6]	2,8 [1,2; 2,5]	1,5 [0,7; 2,1]	3,4 [2,1; 4,7]*
NK-клетки, экспрессирующие маркер активации HLA-DR ($CD56^{+}HLA\text{-}DR^{+}$), %	0 – 2	4,08 [2,4; 3,2]	4,25 [4,3; 4,4]	5,1 [1,8; 7,1]	9,5 [4,3; 13,0]*
В-лимфоциты ($CD19^{+}$), %	5 – 19	13,6 [9,7; 14,7]	10,3 [8,8; 12,4]*	16,2 [7,6; 21,0]	5,3 [1,3; 9,2]*
Активированные Т-лимфоциты ($CD3^{+}HLA\text{-}DR^{+}$), %	1,3 – 10	17,9 [12,3; 24,3]	18,2 [11,3; 19,0]	21,3 [11,2; 27,4]	31,0 [19,0; 33,0]*

Параметры сравнения	Норма	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=25)	
		1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки
В-лимфоциты и активированные NK-клетки ($CD3^{-}HLA\text{-}DR^{+}$), %	5 – 20	18,2 [12,4; 23,9]	13,0 [9,3; 15,3]*	21,0 [13,8; 31,6]	13,2 [11,0; 16,0]*
Активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие а-цепь рецептора ИЛ-2 ($CD3^{+}CD25^{+}$), %	3,5 –12,5	13,7 [9,8; 12,5]	13,4 [12; 14,6]	8,5 [4,6; 12,0]	6,7 [4,4; 7,8]
Регуляторные Т-хелперные клетки, обладающие иммуносупрессорной функцией ($CD4^{+}CD25^{bright}CD45^{+}$) (% от всех Т-хелперов), %	1,65 – 5,75	6,97 [4,3; 7,4]	6,3 [4,9; 6,7]	3,7 [2,8; 4,6]	3,2 [2,8; 4,2]
Активированные В-лимфоциты и NK-клетки ($CD3^{-}CD25^{+}$), %	1,2 – 2,2	1,58 [0,7; 2,0]	1,9 [0,3; 1,3]	0,9 [0,4; 1,5]	0,6 [0,2; 0,5]

Параметры сравнения	Норма	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=25)	
		1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки
Состояние гуморального звена иммунитета					
Содержание Ig A, г/л	0,7 – 4,0	2,01 [1,25; 2,58]	2,8 [2,3; 3,8]*	2,3 [1,6; 2,8]	2,1 [1,2; 2,7]
Содержание Ig M, г/л	0,4 – 2,3	0,75 [0,61; 0,88]	0,9 [0,7; 1,1]*	1,1 [0,7; 1,5]	1,1 [0,2; 1,3]
Содержание Ig G, г/л	7,0 – 16,0	10,6 [9,9; 12,8]	11,5 [10,3; 12,1]	10,0 [6,5; 13,4]	14,0 [13,0; 14,8]*

Параметры сравнения	Норма	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=25)	
		1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки
Циркулирующие иммунные комплексы					
Высокомолекулярные, отн. ед.	0 – 60	52,1 [33,0; 61,0]	34,3 [26,0; 46,0]*****	30,6 [16,0; 33,0]	58,6 [38,0; 68,0]*****

*Примечание: * – значимые отличия от нормальных значений через 7 суток лечения (p<0,05)*

Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов позволила охарактеризовать важный механизм врожденного иммунитета против микробных клеток. Относительное количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе в начале лечения было ниже нормы в обеих группах пациентов (табл. 3).

Таблица 3 - Динамика фагоцитарной активности нейтрофилов

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.103.3

Параметры сравнения	Норма	Группы пациентов (Me [Q1; Q3])				p
		Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=25)		
		1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки	
Фагоцитарный показатель, %	90 – 100	84,6 [69,0; 95,3]	91,0 [82,3; 99,0]	72,8 [59,0; 82,0]	74,2 [59,0; 80,0]*	p=0,01
Индекс стимуляции, у.е.	>30	44,9 [18,2; 52,0]	55,1 [35,9; 74,0]	33,8 [18,2; 51,0]	38,2 [25,0; 52,0]	p=0,06

*Примечание: * – отличие в значении фагоцитарного показателя на 7 сутки значимо (p<0,05)*

Применение иммунотерапии положительно повлияло на нормализацию фагоцитарной активности нейтрофилов. У пациентов на фоне иммунотерапии среднее значение фагоцитарного показателя к 7 суткам лечения составило 91,0 [82,3; 99,0] против 74,2 [59,0; 80,0] у пациентов, получавших стандартное лечение (p=0,01). При назначении иммунотерапии к 7 суткам лечения индекс стимуляции вырос до уровня 55,1 [35,9; 74,0], в то время как у пациентов, получавших стандартное лечение, он достиг уровня 38,2 [25,0; 52,0] (p=0,06).

В рамках микробиологического мониторинга отслеживалась динамика бактериологического спектра отделяемого из брюшной полости у пациентов в ходе проведения иммунотерапии (табл. 4).

Таблица 4 - Динамика микробиологического спектра

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.103.4

Возбудители инфекции	Число выявленных штаммов, n			
	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=25)	
	1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки
Грамотрицательные возбудители				
Klebsiella pneumoniae	5	2	6	4
Acinetobacter baumannii	4	1	7	5
Pseudomonas aeruginosa	2	0	1	1
Грамположительные возбудители				
Staphylococcus aureus	6	3	5	4
Enterococcus faecium	1	0	1	1
Микст инфекции				
K. pneumoniae + A. baumanii	3	2	1	1
K. pneumoniae + E. faecium	2	1	2	1
A. baumanii + S. aureus	2	1	2	1

В начале лечения частота встречаемости возбудителей хирургических инфекций в обеих группах была сопоставима. На фоне нормализации фагоцитарной активности нейтрофилов на 7 сутки лечения в группе пациентов, получавших иммунотерапию, выявлено меньшее число штаммов возбудителей хирургических инфекций.

Обсуждение

В литературе последних лет описано воздействие на иммунную систему пациентов с хирургическими инфекциями компонентов пептидогликана клеточной стенки грамотрицательных бактерий демонстрирующее выраженный клинический эффект [3], [8], [9], [10]. В наших исследованиях, среди пациентов с перитонитом выявлено статистически значимое более раннее (к 7 суткам) прекращение оттока отделяемого по дренажам при условии назначения иммунотерапии мурамилпептидом. Между тем, у пациентов, получавших стандартную терапию, выделение гнойного отделяемого по дренажам прекращалось в среднем на 10 сутки лечения. Это выявленное обстоятельство соотносится с результатами лечения пациентов с пиодермией. Включение полимурамила в комплексное лечение пиодермии ускорило регресс клинических проявлений заболевания в виде уменьшения глубины и площади раны и ускорения появления грануляций, что способствовало стойкой ремиссии. Подтверждена эффективность полимурамила в лечении гнойно-воспалительных заболеваний и гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде и его высокий иммуномодулирующий потенциал [3]. Назначение иммунотерапии оказало выраженное влияние на состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета пациентов с перитонитом. На фоне иммунотерапии корригировано 14 (66,6%) показателей иммунограммы, а на фоне стандартного лечения только 11 (52,4%). Подобное явление отмечено и при лечении пациентов с хроническим парапроктитом, при котором 83,3% иммунологических показателей до начала лечения отличались от нормы. Назначение дополнительно к стандартной схеме терапии полимурамила приводило к нормализации 70% и коррекции 10% нарушенных иммунологических показателей, что, как и в нашем случае имело отражение на клинической эффективности проводимого лечения [8].

Лечение пациентов с перитонитом с применением иммунотерапии позволило сократить время нормализации температурной реакции в среднем на 1,8 суток по сравнению с пациентами, получавших стандартное лечение. У пациентов с гнойной хирургической инфекцией раньше разрешалось воспаление и сокращалось время нормализации температуры тела. Эффективность лечения оценена как хорошая у 83,3% больных в основной группе и только у 56,7% в группе сравнения ($p<0,05$). По данным лабораторного исследования полимурамил стимулировал компоненты иммунной системы, необходимые для борьбы с гноеродной микрофлорой [9]. При распространенном перитоните на фоне нормализации фагоцитарной активности нейтрофилов к 7 суткам лечения среди пациентов, получавших иммунотерапию, выявлено меньшее число штаммов возбудителей хирургических инфекций в отделяемом содержимом брюшной полости. Назначение иммунотерапии при перитоните позволило снизить потребность в смене схем АБТ в ходе лечения ($p=0,01$). Это соотносится с результатами лечения пациентов с гнойничковыми заболеваниями кожи. При сочетании «Полимурамила» и «Джозамицина» получен более выраженный клинический эффект (у 86,7% человек) по сравнению с больными, получавшими только АБТ (60%) [10]. Можно заключить, что мурамилпептид обладает высокой клинической эффективностью, хорошей переносимостью и характеризуется отсутствием побочных реакций при применении в составе комплексной терапии хирургических инфекций.

Заключение

Характер иммунных изменений, выявленных у больных с перитонитом, в целом можно определить как транзиторную вторичную иммунодепрессию при легкой степени течения. Включение в комплекс лечебных мероприятий иммунотерапии мурамилпептида способствует активизации клеточного звена иммунитета и уменьшает степень эндогенной интоксикации. Применение мурамилпептида благоприятно влияет на клинические, лабораторные и иммунологические показатели больных с перитонитом. Назначение иммунотерапии позволило ускорить купирование воспалительной реакции. В среднем на 3,9 суток ранее нормализовался уровень лейкоцитов ($p=0,01$), на 1,8 суток ранее купирована температура тела ($p=0,03$), на 3,7 суток ранее снизился объём отделяемого экссудата по дренажу на уровень менее 50 мл/сутки ($p=0,01$). На фоне иммунотерапии корригировано 14 (66,6%) показателей иммунограммы. Нормализация фагоцитарной активности нейтрофилов к 7 суткам лечения ($p=0,01$) пациентов, получавших иммунотерапию, способствовала снижению числа штаммов возбудителей хирургических инфекций в отделяемом содержимом из брюшной полости. Назначение иммунотерапии позволило снизить на 25% число случаев замены схем антибактериальной терапии в ходе лечения ($p=0,01$), а также уменьшить ее продолжительность в среднем на 4,4 суток ($p=0,01$). В результате лечения пациентов с перитонитом с применением иммунотерапии достигнуто сокращение продолжительности лечения в отделении реанимации в среднем на 4,2 суток ($p=0,02$) и общей продолжительности стационарного лечения в среднем на 6,1 суток ($p=0,03$).

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Гельфанд Б.Р. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации / Б.Р. Гельфанд, А.И. Кириенко, Н.Н. Хачатрян. — Москва: Медицинское информационное агентство, 2018. — 168 с.

2. Котив Б.Н. Применение клинико-лабораторных маркеров для прогноза развития и персонифицированного применения иммунотерапии у пациентов с высоким риском развития сепсиса в военно-медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации (методические рекомендации) / Б.Н. Котив, Б.Ю. Гумилевский, А.В. Москалев и др. — Санкт-Петербург: ВМедА, 2023. — 44 с.

3. Алексеева Н.Ю. От теории к практике: иммунотерапия гнойно-воспалительных заболеваний и гнойно-септических осложнений / Н.Ю. Алексеева, Д.А. Дымников, И.А. Соловьев и др. // Известия Российской Военно-медицинской академии. — 2021. — Т. 40. — № 3. — С. 19-26. — DOI: 10.17816/rmmar77298.

4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — Москва: Видаль Рус, 2022. — 1120 с.

5. Назаренко Г.И. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. — М.: Медицина, 2002. — 568 с.

6. Котив Б.Н. Микробиологический мониторинг инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в военно-медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации (методические рекомендации) / Б.Н. Котив, Б.Ю. Гумилевский, Ф.В. Иванов и др. — Санкт-Петербург: ВМедА, 2023. — 56 с.

7. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. — СПб., 2011. — 317 с.

8. Заикин Е.Ю. Клинико-иммунологическая эффективность использования полимурамила в комплексном лечении больных с параректальными свищами / Е.Ю. Заикин, В.А. Лазаренко, П.В. Калуцкий и др. // Человек и его здоровье. — 2018. — № 4. — С. 56-60. — DOI: 10.21626/vestnik/2018-4/09.

9. Пащенков М.В. Результаты II/III фазы клинических испытаний иммуномодулятора полимурамил при гнойной хирургической инфекции / М.В. Пащенков, А.С. Будихина, Н.М. Голубева и др. // Иммунология. — 2012. — Т. 33. — № 4. — С. 199-203.

10. Ермошина Н.П. Клинико-иммунологическая эффективность и безопасность препарата полимурамил в лечении хронических рецидивирующих пиодермий / Н.П. Ермошина, Е.Е. Жильцова // Научно-методический электронный журнал «Концепт». — 2013. — Т. 3. — С. 2036-2040.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Gelfand B.R. Abdominal'naya hirurgicheskaya infekciya: Rossijskie nacional'nye rekomendacii [Abdominal Surgical Infection: Russian national recommendations] / B.R. Gelfand, A.I. Kiriyenko, N.N. Khachatryan. — Moscow: Medical Information Agency, 2018. — 168 p. [in Russian]

2. Kotiv B.N. Primenenie kliniko-laboratornyh markerov dlya prognoza razvitiya i personificirovannogo primeneniya immunoterapii u pacientov s vysokim riskom razvitiya sepsisa v voenno-medicinskih organizaciyah Ministerstva oborony Rossijskoj Federacii (metodicheskie rekomendacii) [The Use of Clinical and Laboratory Markers for the Prognosis of the Development and Personalized Use of Immunotherapy in Patients at High Risk of Sepsis in Military Medical Organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation (methodological recommendations)] / B.N. Kotiv, B.Y. Gumilevsky, A.V. Moskalev et al. — Saint Petersburg: MMedA, 2023. — 44 p. [in Russian]

3. Alekseeva N.Yu. Ot teorii k praktike: immunoterapiya gnojno-vospalitel'nyh zabolevanij i gnojno-septicheskix oslozhnenij [From Theory to Practice: Immunotherapy of Purulent-inflammatory Diseases and Purulent-septic Complications] / N.Y. Alekseeva, D.A. Dymnikov, I.A. Solovyov et al. // Izvestiya Rossiyskoy Voenno-medicheskoi akademii [Proceedings of the Russian Military Medical Academy]. — 2021. — Vol. 40. — № 3. — P. 19-26. — DOI: 10.17816/rmmar77298. [in Russian]

4. Spravochnik Vidal'. Lekarstvennye preparaty v Rossii [Vidal Reference Book. Medicines in Russia]. — Moscow: Vidal Rus, 2022. — 1120 p. [in Russian].

5. Nazarenko G.I. Laboratornye metody diagnostiki neotlozhnyh sostoyanij [Laboratory Methods of Diagnostics of Emergency Conditions] / G.I. Nazarenko, A.A. Kishkun. — M.: Medicine, 2002. — 568 p. [in Russian]

6. Kotiv B.N. Mikrobiologicheskij monitoring infekcii, svyazannoj s okazaniem medicinskoj pomoshchi v voenno-medicinskih organizaciyah Ministerstva oborony Rossijskoj Federacii (metodicheskie rekomendacii) [Microbiological Monitoring of Infection Associated with the Provision of Medical Care in Military Medical Organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation (methodological recommendations)] / B.N. Kotiv, B.Y. Gumilevsky, F.V. Ivanov et al. — St. Petersburg: MMedA, 2023. — 56 p. [in Russian]

7. Junkerov V.I. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannyh medicinskih issledovanij [Mathematical and Statistical Processing of Medical Research Data] / V.I. Junkerov, S.G. Grigoriev, M.V. Rezvantsev. — St. Petersburg, 2011. — 317 p. [in Russian]

8. Zaikin E.Yu. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' ispol'zovaniya polimuramila v kompleksnom lechenii bol'nyh s pararektal'nymi svishchami [Clinical and Immunological Effectiveness of the Use of Polymuramil in the Complex Treatment of Patients with Pararectal Fistulas] / E.Yu. Zaikin, V.A. Lazarenko, P.V. Kalutsky et al. // CHelovek i ego zdorov'e [Man and His Health]. — 2018. — № 4. — P. 56-60. — DOI: 10.21626/vestnik/2018-4/09. [in Russian]

9. Paschenkov M.V. Rezul'taty II/III fazy klinicheskih ispytanij immunomodulyatora polimuramil pri gnojnoj hirurgicheskoj infekcii [Results of Phase II/III Clinical Trials of the Polymuramil Immunomodulator for Purulent Surgical Infection] / M.V. Paschenkov, A.S. Budikhina, N.M. Golubeva et al. // Immunologiya [Immunology]. — 2012. — Vol. 33. — № 4. — P. 199-203. [in Russian]

10. Ermoshina N.P. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' i bezopasnost' preparata polimuramil v lechenii hronicheskih recidiviruyushchih piodermij [Clinical and Immunological Efficacy and Safety of the Drug Polymuramil in the Treatment of Chronic Recurrent Pyoderma] / N.P. Ermoshina, E.E. Zhiltsova // Nauchno-metodicheskij elektronnyj zhurnal «Koncept» [Scientific and Methodological Electronic Journal "Concept"]. — 2013. — Vol. 3. — P. 2036-2040. [in Russian]