

5.2 Клиническая эффективность рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 при острых отравлениях психотропными препаратами

Из данных, представленных в таблице 61, следует, что применение дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Ронколейкин) сочетается с уменьшением частоты развития пневмоний по сравнению с

контрольной группой в 2,5 раза ($p < 0,05$). Положительное влияние гIL-2 заключалось также в сокращении в 1,9 раза ($p < 0,05$) количества полисегментарных и долевых пневмоний и в 2,3 раза ($p < 0,05$) двухсторонних. На этом фоне в 1,2 раза ($p < 0,05$) уменьшилась длительность пребывания пациентов в отделении токсикологической реанимации и в 1,5 раза ($p < 0,05$) койко-день.

Таблица 61

Клиническая эффективность рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2
($M \pm m$)

Критерии эффективности	Контроль n=58	Ронколейкин n=28
Частота развития пневмоний, %	31 (53%)	6 (21%) ²
Полисегментарные и долевые пневмонии, %	46 (79%)	11 (39%) ²
Двухсторонние пневмонии, %	34 (59%)	7 (25%) ²
Срок пребывания в отделении токсикологической реанимации (часы)	71,5±3,2	61,8±2,0 ¹
Койко-день (сутки)	10,8±1,1	7,1±1,2 ¹

Примечание: ¹ - $p < 0,05$ между показателем и контрольным значением (критерий Ньюмена-Кейлса); ² - $p < 0,05$ между показателем и контрольным значением (критерий χ^2).

Проведение иммунокоррекции гIL-2 сочеталось с достоверным увеличением выживаемости пациентов преимущественно в соматогенной стадии ($p < 0,02$; критерий Гехана-Уилкоксона), что отражено на рисунке 13.

Проведение иммунокоррекции оказало положительное влияние на функциональное состояние иммунной системы. Следует отметить, что в первые сутки на фоне введения 500000 ЕД гIL-2 достоверных различий между сравниваемыми группами зарегистрировано не было ни по одному из изучаемых показателей (табл. 62).

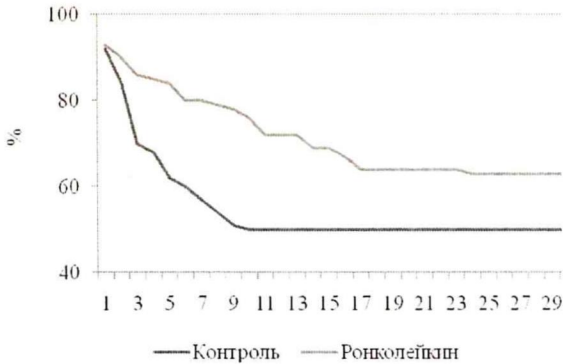


Рис.13. Влияние рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 на выживаемость при острых отравлениях психотропными препаратами

5.2.1 Влияние дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 на основные показатели иммунитета и неспецифической резистентности

К третьим суткам в исследуемой группе содержание в периферической крови лейкоцитов уменьшилось в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. К пятым суткам количество лейкоцитов в группе больных, получавших ронколейкин, нормализовалось и оказалось в 1,2 раза ($p < 0,05$) меньше относительно контрольной группы.

К третьим и пятым суткам доля нейтрофилов в лейкоцитарной формуле на фоне иммунокоррекции оказалась также меньше в 1,2 раза ($p < 0,05$) относительно контрольных величин (рис. 39). Следует также отметить, что на пятые сутки у пациентов исследуемой группы количество нейтрофилов нормализовалось, тогда как в контроле продолжали наблюдать существенных сдвиг формулы влево. Доля лимфоцитов на фоне проведения иммунокоррекции к третьим суткам превышала аналогичный показатель контрольной группы в 1,2 раза ($p < 0,05$). К пятым суткам количество лимфоцитов также нормализовывалось, а в контроле оставалось более низким в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Таблица 62

Влияние рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 на показатели иммунограммы (M±m)

Показатель	Лейкоциты, ×10 ⁹ л	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Т-лимфоциты, %	В-лимфоциты, %	Ig G, г/л
Контроль, n=58	6,5±3,0	61,5±5,0	28,9±9,0	55,0±3,0	14,0±2,0	12,0±1,2
- 1 сут	16,0±1,8	79,4±3,9	13,1±3,5	46,4±0,33	7,2±0,25	8,7±0,31
- 3 сут	11,7±1,5	75,3±3,2	18,2±2,9	75,2±0,26	10,2±0,21	8,9±0,24
- 5 сут	9,9±1,2	69,3±3,7	21,7±1,6	64,5±0,16	12,5±0,19	9,9±0,23
Ронколейкин, n=28						
- 1 сут	14,9±1,2	78,3±2,4	13,2±2,6	47,8±0,24	7,9±0,16	9,1±0,20
- 3 сут	9,4±0,8 ¹	65,1±2,8 ¹	23,6±1,8 ¹	62,1±0,15 ¹	12,3±0,14 ¹	10,9±0,16 ¹
- 5 сут	8,2±0,8 ¹	61,8±2,1 ¹	27,8±1,1 ¹	56,2±0,12 ¹	14,2±0,13 ¹	11,8±0,14 ¹

Примечание: ¹ - p<0,05 между показателем и аналогичным в контроле

Субпопуляция Т-лимфоцитов при применении гЛ-2 к третьим суткам была больше в 1,3 раза ($p < 0,05$), а к пятым – в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Необходимо отметить, что к пятым суткам содержание Т-лимфоцитов в исследуемой группе не отличалось от нормы. Аналогичная тенденция характерна и для динамики содержания В-лимфоцитов. К третьим суткам показатель превышал аналогичный контрольной группы в 1,3 раза ($p < 0,05$) к пятым - в 1,2 раза ($p < 0,05$).

К пятым суткам регистрировали нормализацию содержания В-лимфоцитов на фоне проведения иммунокоррекции.

Введение рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 способствовало увеличению концентрации Ig G в сыворотке к третьим суткам в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. К пятым суткам содержание этого цитокина нормализовывалось и превышало контрольное значение в 1,2 раза ($p < 0,05$). Применение препарата не сопровождалось достоверными различиями концентраций Ig A и Ig M в сыворотке крови за весь период наблюдений.

Количество микрофагоцитов, вступивших в реакцию фагоцитоза, при проведении иммунокоррекции оказалось к третьим суткам в 1,3 раза больше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, о чем свидетельствует ФП (табл. 63). Важно, что к этому времени показатель нормализовался, тогда как в контрольной группе оставался относительно низким. К пятым суткам на фоне применения гЛ-2 ФП был выше контрольных значений в 1,2 раза ($p < 0,05$). Количество поглощенных микроорганизмов активированными фагоцитами (ФЧ) в исследуемой группе к третьим суткам в среднем оказалось больше в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

К пятым суткам показатель также превышал значение контрольной группы в 1,4 раза ($p < 0,05$). При применении рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 результаты НСТ-теста к третьим суткам оказались ниже контрольных величин в 1,9 раза ($p < 0,05$), а к пятым – в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Таблица 63

Влияние рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 на динамику некоторых показателей НРО (M±m)

Степень тяжести	ФП, %	ФЧ, усл. ед.	ИБ, %	НСТ, %
Норма (120 мин. инкубации)	50-70	2,0-3,5	50-80	4-15
Контроль, n = 29				
- 1 сут	41,2±3,6	2,2±0,4	41,7±2,2	39,7±1,2
- 3 сут	43,5±3,2	2,5±0,5	44,8±2,9	46,6±3,4
- 5 сут	52,9±4,2	2,7±0,4	48,4±1,7	30,7±2,3
Ронколейкин, n = 28				
- 1 сут	42,5±2,2	2,4±0,3	40,3±1,8	38,6±1,1
- 3 сут	55,6±2,1 ¹	3,6±0,2 ¹	60,0±1,2 ¹	24,2±2,4 ¹
- 5 сут	62,3±2,3 ¹	3,9±0,1 ¹	58,6±1,6 ¹	21,9±1,2 ¹

Примечание: ¹ - $p < 0,05$ между показателем и аналогичным в контроле

Среди клеток, синтезирующих АФК, в исследуемой группе преобладали фагоциты со средней и высокой метаболической активностью, то есть функционально полноценные. В контрольной группе - с низкой и средней, функциональная активность которых была снижена.

Это подтверждают результаты оценки бактерицидного потенциала нейтрофилов. К третьим суткам проведения иммунокоррекции наблюдалось увеличение индекса бактерицидности микрофагоцитов в 1,2 раза ($p < 0,05$) относительно контрольных значений, а к пятым - в 1,3 раза ($p < 0,05$), что имеет важное значение для предупреждения развития инфекционного процесса.

Таким образом, применение дрожжевого rIL-2 приводит к улучшению количественных и качественных характеристик специфического и неспецифического иммунного ответа. На фоне проведения иммунокоррекции

в более ранние сроки восстанавливается субпопуляционный состав лейкоцитарной формулы, что свидетельствует о снижении нагрузок на иммунную систему в целом. Повышается функциональная активность фагоцитирующих клеток, что имеет принципиальное значение в случае развития пневмоний и других инфекционных осложнений.

5.2.2 Влияние рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 на показатели перекисного гомеостаза

Результаты исследований о влиянии Из данных, представленных в таблице 64 следует, что в первые трое суток применение гIL-2 не сопровождается достоверными различиями изучаемых показателей по сравнению с контрольными значениями. Однако, к пятым суткам концентрация МДА в исследуемой группе оказалась ниже контрольных значений в 1,7 раза ($p < 0,05$), а АОАК_{ил.} - выше в 1,3 раза ($p < 0,05$), что демонстрирует положительное влияние данного метода лечения на состояние перекисного гомеостаза.

Таблица 64

Влияние рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 на содержание продуктов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы ($M \pm m$)

Группы	МДА, нмоль/мл	АОАК _{ил.} , мин.
Норма	1,24±0,07	-
Контроль, n = 23		
- 1 сут	5,1±0,4	11,1±1,2
- 3 сут	4,8±0,5	8,3±0,3
- 5 сут	3,8±0,2	11,4±0,4
Ронколейкин, n = 28		
- 1 сут	5,3±0,5	11,6±1,1
- 3 сут	4,9±0,2	8,9±0,3
- 5 сут	2,3±0,3 ¹	14,3±0,8 ¹

Примечание: ¹ - $p < 0,05$ между показателем и контрольным значением

Реализация такого эффекта, вероятно, связана с нормализацией функционального состояния иммунной системы и снижением частоты и величины инфекционных осложнений.

5.2.3 Влияние рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 на развитие эндотоксикоза

Применение rIL-2 сопровождалось более быстрой нормализацией специфических и неспецифических проявлений эндотоксикоза. В частности, концентрация АЛТ в сыворотке крови к третьим суткам в исследуемой группе оказалась ниже по сравнению с контролем в 1,5 раза ($p < 0,05$), а к пятым в 1,7 раза ($p < 0,05$), что отражено в таблице 65.

Таблица 65

Влияние рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 на концентрацию специфических и неспецифических маркеров эндотоксикоза
($M \pm m$)

Показатель	АЛТ, ЕД/л	АСТ, ЕД/л	ЛДГ, ЕД/л	СМП ₂₅₄ нм, усл. ед.
Норма	5-30	10-30	210-420	0,228±0,002
Контроль, n=58				
- 1 сут	104,3±13,1	85,6±6,3	522±25	0,408±0,03
- 3 сут	80,4±5,4	70,5±2,8	434±16	0,381±0,07
- 5 сут	78,3±2,9	63,4±3,5	308±14	0,363±0,05
Ронколейкин, n=28				
- 1 сут	104,2±18,3	82,9±6,1	516±51	0,400±0,03
- 3 сут	52,9±2,2 ¹	57,2±1,8 ¹	414±20	0,362±0,01
- 5 сут	44,8±1,7 ¹	52,8±2,4 ¹	240±19 ¹	0,241±0,01 ¹

Примечание: ¹ – $p < 0,05$ между показателем и аналогичным в контроле

Содержание АСТ в сыворотке крови пациентов исследуемой группы к третьим суткам оказалось ниже относительно контрольных величин в 1,3 раза ($p < 0,05$), а к пятым - в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Динамика изменения концентрации ЛДГ демонстрирует, что применение rIL-2 сопровождается достоверным её снижением к пятым суткам в 1,3 раза ($p < 0,05$) относительно контрольных значений показателя. На фоне проведения иммунокоррекции концентрация специфических маркеров эндотоксикоза достоверно уменьшилась к пятым суткам в 1,5 раза ($p < 0,05$) относительно контрольных показателей.

Таким образом, использование rIL-2 является эффективным методом патогенетической фармакотерапии. Его применение позволяет добиться улучшения клинических результатов проводимого лечения, а также в более ранние сроки существенно улучшить лабораторные показатели гомеостаза при данном виде химической травмы.

А.В. АЛЕХНОВИЧ, В.Б. ИВАНОВ,
К.К. ИЛЬЯШЕНКО, А.Н. ЕЛЬКОВ

**КОМПЕНСАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И
ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ
ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ПСИХОТРОПНЫМИ
ПРЕПАРАТАМИ**



Москва, 2010

ББК 54.194

А49

А.В. Алехнович, В.Б. Иванов, К.К. Ильяшенко, А.Н. Ельков

Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях психотропными препаратами. – М.: Ваш полиграфический партнер, 2010. – 300 с.
ISBN 978-5-4253-0031-7

В монографии рассмотрены современные представления о развитии адаптационных реакций организма при воздействии экстремальных, в том числе химических, факторов внешней среды. С позиций системного анализа исследованы функциональное состояние органов и систем, а также изменения биохимического гомостаза в токсикогенной и соматогенной фазах отравлений психотропными препаратами. Представлены методологические основы проведения многомерного статистического моделирования патологических процессов. Показаны стадии развития адаптационных процессов при химической травме и возможность их коррекции с помощью фармакотерапии. Приведены сведения об эффективности препаратов метаболического действия, рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 (Ронколейкин) и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в комплексе реабилитационных мероприятий при воздействии химического фактора.

Предназначена специалистам в области токсикологии, клинической фармакологии, физиологии, психофизиологии, экологической физиологии, медицины катастроф, авиационной, космической, морской и спортивной медицины, а также аспирантам и ординаторам.

Рецензенты: проф. А.В. Лешневский, проф. В.М. Васин

Коллектив авторов выражает признательность ООО «БИОТЕХ» за финансовую поддержку в издании монографии.

ISBN 978-5-4253-0031-7

© А.В. Алехнович, 2010

© В.Б. Иванов, К.К. Ильяшенко, А.Н. Ельков, 2010