

Дрожжевой рекомбинантный Интерлейкин-2 (Ронколейкин) в комплексной терапии химической травмы

¹Алехнович А. В., ²Иванов В. Б., ³Ливанов А. С.

¹Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва

²ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России, Москва

³Городская клиническая больница № 33 им. проф. А.А. Остроумова Департамента здравоохранения, Москва

Yeasty Recombinant Interleukin-2 (Roncoleucin) in Combination Therapy of Chemical Trauma

¹Alehnovich A. V., ²Ivanov V. B., ³Livanov A. S.

¹Institute for Continuing Education of FMBA of the Russian Federation, Moscow

²Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expertise of Medical Application Products»,
Minzdravsocrazvitia RF

³Prof. A.A. Ostroumov City Clinical Hospital No. 33 of Health Board, Moscow

С целью определения клинической эффективности в комплексе лечебных мероприятий при химической травме на примере острых отравлений психотропными препаратами после завершения детоксикации организма применяли дрожжевой рекомбинантный интерлейкин-2 (rIL-2) по 500000 ЕД подкожно три раза через 48 и 72 часа от момента первого введения. Установлено, что применение препарата позволяет в более ранние сроки нормализовать лейкоцитарную формулу, увеличить концентрацию иммуноглобулина G в плазме крови, повысить функциональную активность фагоцитирующих клеток, нормализовать показатели перекисного гомеостаза и уменьшить концентрацию специфических и неспецифических маркеров эндотоксикоза, а также увеличить выживаемость пациентов в соматогенной фазе химической болезни.

Ключевые слова: рекомбинантный интерлейкин-2, иммуноглобулин G, детоксикация, перекисный гомеостаз, эндотоксикоз, психотропные препараты, пневмония.

Библиографическое описание: Алехнович А.В., Иванов В.Б., Ливанов А.С. Дрожжевой рекомбинантный ИНТЕРЛЕЙКИН-2 (РОНКОЛЕЙКИН) в комплексной терапии химической травмы // Биопрепараты. – 2011. – № 2. – С. 26–29.

Work objective – to determine clinical efficacy of complex remedial measures at chemical trauma in terms of psychotropic agents acute intoxication. After conclusion of body detoxication yeasty recombinant interleukin-2 (rIL-2) was used at 500000 IU, subcutaneously, three times at 48 and 72 h after first administration. Has been determined that preparation use allows to normalize leucogram in a shorter time, to increase immunoglobulin G concentration in blood plasma, to raise functional activity of phagocytes, to normalize indexes of peroxide homeostasis and to decrease concentration of endotoxycosis specific and non-specific markers, as well as to increase patients survival in somatogenic phase of chemical disease.

Keywords: recombinant interleukin-2, immunoglobulin G, detoxication, peroxide homeostasis, endotoxycosis, psychotropic agent

Bibliographic description: Alehnovich A.V., Ivanov V.B., Livanov A.S. Yeasty Recombinant Interleukin-2 (Roncoleucin) in Combination Therapy of Chemical Trauma // Biopreparats (Biopharmaceuticals). – 2011. – № 2. – P. 26–29.

Для корреспонденции:

Иванов В.Б. – заместитель начальника управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России

Адрес: Центр экспертизы и контроля МИБП, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России, Москва, Ivanov_VB@gisk.ru

Статья поступила 11.05.2011 г., принята к печати 26.05.11 г.

Химическая травма, и наиболее актуальный её вид – острые отравления психотропными препаратами, в 40–80% наблюдений сопровождаются инфекционными осложнениями, которые в 60–70% случаев становятся непосредственной причиной гибели таких пациентов в соматогенной стадии [1, 6]. Кроме того, по мнению различных авторов, химическая травма всегда сочетается с иммунной дисфункцией [4, 5]. Последнее обстоятельство является основанием к применению у таких пациентов иммуноориентированных подходов патогенетической терапии. В качестве инновационных средств иммунокоррекции перспективным направлением считается использование цитокинотерапии, и, в частности, рекомбинантного интерлейкина-2 (rIL-2). Среди современных препаратов обращает на себя внимание отечественный дрожжевой rIL-2 (Ронколейкин), который является генно-инженерным аналогом эндогенного цитокина и представляет собой одноцепочечный полипептид из 133 аминокислот с молекулярной массой $15,3 \pm 0,2$ кДа. Ронколейкин — полный структурный аналог полипептидного компонента интерлейкина-2 человека. Фармакологические эффекты rIL-2 связаны с его способностью активировать клональную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, усиливать эффекторный потенциал цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL-клетки) и естественных киллеров (NK-клетки), усиливать функциональную активность мононуклеарных фагоцитов и антиген-презентирующих клеток, увеличивать синтез специфических иммуноглобулинов большинства изоформ плазматических клетками и уменьшать апоптоз мононуклеаров [8]. Клиническая эффективность rIL-2 показана при гнойно-септических осложнениях у пациентов хирургического, онкологического, травматологического, комбустиологического, реанимационного профиля [2, 3, 7]. Поскольку одним из наиболее частых инфекционных осложнений тяжелых отравлений является развитие пневмонии, представлялось целесообразным оценить эффективность Ронколейкина в комплексной терапии химической травмы.

Цель настоящей работы: определить эффективность рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 на примере препарата Ронколейкин в комплексе лечебных мероприятий при острых отравлениях психотропными препаратами.

Объекты и методы

Исследования проводили в отделении токсикологической реанимации и токсикологии 33 ГКБ им. проф. А.А. Остроумова на 86 больных с химической травмой

тяжелой степени (кома IIб–III по Е.А. Лужникову), среди которых с отравлением амитриптилином оказалось 22 пациента, клозапином – 18 пострадавших и смесью психотропных препаратов – 46 больных. Во всех случаях диагноз отравления подтвержден токсикологическими исследованиями крови и мочи. Все больные получали стандартную терапию, предусмотренную в отделении токсикологической реанимации и токсикологии. Больные из исследуемой группы дополнительно получали Ронколейкин по 500000 ЕД подкожно через 48 и 72 ч от момента первого введения. У больных оценивали клинические показатели, проводили общепринятые лабораторные и биохимические исследования крови. В ходе иммунологических исследований изучали лейкоцитарную формулу, определяли концентрацию иммуноглобулинов А, М и G в плазме крови. Исследовали функциональную и метаболическую активность нейтрофилов. Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы «Statgraphics 7.0».

Результаты и обсуждение

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что применение Ронколейкина сочетается с уменьшением частоты развития пневмоний по сравнению с контрольной группой в 2,5 раза, сокращением в 2,4 раза количества полисегментарных и долевых пневмоний и в 3,4 раза – двухсторонних. На этом фоне в 1,16 раза уменьшилась длительность пребывания пациентов в отделении токсикологической реанимации и в 1,5 раза сократилось количество койко-дней. Применение препарата сочеталось со снижением летальности пациентов в соматогенной стадии в 3 раза.

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

К третьим суткам в исследуемой группе содержание в периферической крови лейкоцитов было в 1,25 раза меньше по сравнению с контролем. К пятым суткам количество лейкоцитов в группе больных, получавших ронколейкин, нормализовалось и оказалось в 1,2 раза меньше относительно контрольной группы.

Таблица 1. Клиническая эффективность иммунокоррекции ($M \pm m$)

Критерии эффективности	Контроль $n = 58$	Ронколейкин $n = 28$
Частота развития пневмоний, %	31 (53%)	6 (21%) ²
Полисегментарные и долевые пневмонии, %	25 (80%)	2 (33%) ²
Двухсторонние пневмонии, %	18 (58%)	1 (17%) ²
Срок пребывания в отделении токсикологической реанимации, ч	71,5 [?] 3,2	61,8 [?] 2,0 ¹
Койко-день, сут	10,8 [?] 1,1	7,1 [?] 1,2 ¹
Летальность, абс./%	12 / 21%	2 / 7%

¹ $p < 0,05$ между показателем и контрольным значением (критерий Ньюмена–Кейлса);

² $p < 0,05$ между показателем и контрольным значением (критерий χ^2).

Таблица 2. Влияние иммунокоррекции на показатели иммунограммы ($M \pm m$)

Показатель	Лейкоциты, $\times 10^9$ л	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Ig G, г/л
Норма	6,5 \pm 3,0	61,5 \pm 5,0	28,9 \pm 9,0	12,0 \pm 1,2
Контроль, $n = 58$				
– 1 сут	16,0 \pm 1,8	79,4 \pm 3,9	13,1 \pm 3,5	8,7 \pm 0,31
– 3 сут	11,7 \pm 1,5	75,3 \pm 3,2	18,2 \pm 2,9	8,9 \pm 0,24
– 5 сут	9,9 \pm 1,2	69,3 \pm 3,7	21,7 \pm 1,6	9,9 \pm 0,23
Ронколейкин, $n = 28$				
– 1 сут	14,9 \pm 1,2	78,3 \pm 2,4	13,2 \pm 2,6	9,1 \pm 0,20
– 3 сут	9,4 \pm 0,8 ¹	65,1 \pm 2,8 ¹	23,6 \pm 1,8 ¹	10,9 \pm 0,16 ¹
– 5 сут	8,2 \pm 0,8 ¹	61,8 \pm 2,1 ¹	27,8 \pm 1,1 ¹	11,8 \pm 0,14 ¹

¹ $p < 0,05$ между показателем и аналогичным в контроле.

К третьим и пятым суткам доля нейтрофилов в лейкоцитарной формуле на фоне иммунокоррекции оказалась меньше соответственно 1,16–1,12 раза относительно контрольных величин. Следует также отметить, что на пятые сутки у пациентов исследуемой группы количество нейтрофилов нормализовалось, тогда как в контроле продолжали наблюдать существенный сдвиг формулы влево.

Доля лимфоцитов на фоне проведения иммунокоррекции к третьим суткам превышала аналогичный показатель контрольной группы на 30%. К пятым суткам количество лимфоцитов нормализовалось, а в контроле оставалось более низким в 1,3 раза. Проведение иммунокоррекции сочеталось с увеличением концентрации IgG в сыворотке к третьим суткам в 1,2 раза по сравнению с контролем. К пятым суткам содержание IgG также превышало контрольное значение на 20%. Применение rIL-2 не сопровождалось достоверными различиями концентраций IgA и IgM 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, чем в контрольной группе (табл. 3), о чем свидетельствует фагоцитарный показатель (ФП).

Важно, что к этому времени ФП нормализовался, тогда как в контрольной группе оставался относительно низким. К пятым суткам на фоне применения Ронколейкина ФП был выше контрольных значений на 18%. Количество поглощенных активированными фагоцитами микроорганизмов (ФЧ) в исследуемой группе к третьим суткам в среднем оказалось в 1,4 раза больше по сравнению с контролем. К пятым суткам показатель также превышал значение контрольной группы на 40%.

При применении иммунокоррекции результаты НСТ-теста к третьим суткам оказались ниже контрольных величин в 1,9 раза, а к пятым – в 1,4 раза. Среди клеток, синтезирующих активные формы кислорода (АФК), в исследуемой группе преобладали фагоциты со средней и высокой метаболической активностью, т.е. 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 (ИБ) нейтрофилов в 1,3 раза относительно контрольных значений, а к пятым – в 1,2 раза, что имеет важное значение для предупреждения развития инфекционного процесса.

Таблица 3. Влияние Ронколейкина на отдельные показатели функционального состояния нейтрофилов ($M \pm m$)

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 \pm 3,6	2,2 \pm 0,4	41,7 \pm 2,2	39,7 \pm 1,2
– 3 сут	43,5 \pm 3,2	2,5 \pm 0,5	44,8 \pm 2,9	46,6 \pm 3,4
– 5 сут	52,9 \pm 4,2	2,7 \pm 0,4	48,4 \pm 1,7	30,7 \pm 2,3
Ронколейкин, $n = 28$				
– 1 сут	42,5 \pm 2,2	2,4 \pm 0,3	40,3 \pm 1,8	38,6 \pm 1,1
– 3 сут	55,6 \pm 2,1 ¹	3,6 \pm 0,2 ¹	60,0 \pm 1,2 ¹	24,2 \pm 2,4 ¹
– 5 сут	62,3 \pm 2,3 ¹	3,9 \pm 0,1 ¹	58,6 \pm 1,6 ¹	21,9 \pm 1,2 ¹

¹ $p < 0,05$ между показателем и аналогичным в контроле.

Таким образом, применение Ронколейкина в комплексной терапии острых отравлений психотропными препаратами позволяет добиться существенного улучшения клинических результатов лечения. Применение препарата сопровождается улучшением основных показателей иммунного статуса и неспецифической резистентности организма, которое сочетается со снижением

частоты развития инфекционных осложнений, а в случае их возникновения – тяжести проявлений инфекционного процесса. В комплексной терапии инфекционных осложнений соматогенной стадии химической травмы тяжелой степени целесообразно использовать rIL-2 (Ронколейкин) по 500000 ЕД подкожно три раза через 48 и 72 часа от момента первого введения.

Литература:

1. Белоногов М.А., Иванов В.Б., Алехнович А.В. и др. Эффективность ронколейкина в лечении пневмоний при острых отравлениях нейротропными веществами // Неотложная медицина в мегаполисе: мат. науч. конф. – М.: ГЕОС, 2004. – С. 33.
2. Брюсов П.Г., Костюченко А.Л. Многокомпонентная терапия хирургического сепсиса // Военно-медицинский журнал. – 1997. – Т. 318, № 3. – С. 28–34.
3. Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. и др. Нозокомиальная пневмония в отделениях интенсивной терапии: обзор литературы // Анест. реаним. – 1999. – № 3. – С. 38–46.
4. Гребенюк А.Н., Антушевич А.Е., Беженарь В.Ф. и др. Нейтрофил и экстремальные воздействия. – СПб., 1998.
5. Забродский П.Ф. Иммунотропные свойства ядов и лекарственных средств. – Саратов, 1998.
6. Ильяшенко К.К. Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях и его лечение // Неотложная клиническая токсикология / Под ред. Е.А. Лужникова. – М.: «Медпрактика-М», 2007. – С. 66–76.
7. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – СПб.: Диалект, 2006.
8. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. – Вып. 10. – М., 2010.