

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМУРАМИЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПАРАРЕКТАЛЬНЫМИ СВИЩАМИ

© Заикин Е.Ю.³, Лазаренко В.А.¹, Калуцкий П.В.¹, Калюжин О.В.², Бахтина Н.Г.⁴, Муханова Е.И.³

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск; ² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва; ³ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород; ⁴ ООО «МАКСБелмед», Белгород
E-mail: pvk62@mail.ru

Исследовано влияние традиционной терапии, дополненной полимурамилом, на состояние клеточного иммунитета больных с параректальными свищами. Установлено, что развитие параректальных свищей сопровождается формированием выраженного дисбаланса субпопуляций лимфоцитов. Анализ эффективности схемы лечения у пациентов с хроническим парапроктитом по сумме показателей, отличных от уровня нормы, показал, что назначение дополнительно к стандартной схеме лечения полимурамила позволило нормализовать 70,0% и скорректировать 10,0% измененных показателей. Таким образом, назначение дополнительно к стандартной схеме терапии полимурамила приводит к выраженной коррекции нарушенных иммунологических показателей, что отражается на клинической эффективности проводимого лечения у данной категории пациентов.

Ключевые слова: параректальные свищи, клеточный иммунитет, традиционная терапия, полимурамил.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF POLYMURAMIL IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PERIANAL FISTULAS

Zaikin E.Yu.³, Lazarenko V.A.¹, Kalutsky P.V.¹, Kalyuzhin O.V.², Bakhtina N.G.⁴, Mukhanova E.I.³

¹ Kursk State Medical University, Kursk; ² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³ St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; ⁴ LLC "Maxbelmed", Belgorod

The influence of traditional therapy supplemented with polymuramil on the cellular immunity of patients with perianal fistulas was investigated. It was found that the development of pararectal fistulas is accompanied by forming a pronounced imbalance in lymphocyte subpopulations. Summarizing the effectiveness of treatment options in patients with chronic paraproctitis according to the indicators different from the normal level revealed that the additional appointment of polymuramil to the standard treatment plan allowed normalizing 70.0% and correcting 10.0% of the indicators changed. Thus, the additional appointment of polymuramil to the standard therapeutic plan leads to a pronounced correction of impaired immunological parameters, which affects the clinical effectiveness of the treatment in this category of patients.

Keywords: perianal fistula, cellular immunity, traditional therapy, polymuramil.

Свищевая форма хронического парапроктита – одно из наиболее часто встречающихся заболеваний в практике колопроктолога. По данным литературы, в структуре колопроктологических заболеваний параректальные свищи составляют от 15% до 30% [8]. Сегодня проблема лечения свищей прямой кишки остается актуальной, так как частота неудовлетворенных исходов оперативного вмешательства составляет от 7% до 30%. Большое количество разработанных способов хирургического лечения, препаратов для местного и общего лечения, физиотерапевтических методов свидетельствует о том, что до сих пор нет единого взгляда на лечение данной патологии [7].

Поскольку параректальные свищи, как и все гнойно-воспалительные заболевания, сопровождаются нарушением иммунного статуса, то одним из адекватных способов комплексного лечения представляется иммунотерапия препаратами системного и локального действия [4, 5].

Одним из новых классов иммуностимуляторов являются мурамилпептиды, которые дают относительно мягкий, но хорошо воспроизводимый иммуностимулирующий эффект и действуют на иммунную систему через подробно охарактеризованные рецепторы и сигнальные пути [6]. Они распознаются рецепторами NOD1 и NOD2, которые находятся в цитозоле клеток иммунной системы, эпителиальных и ряда других клеток. Активация NOD1 и NOD2 может не только повышать эффективность врожденной противомикробной защиты, но и модулировать выработку провоспалительных медиаторов [6].

В этой связи в качестве корректора иммуно-метаболического статуса у больных с параректальными свищами был выбран препарат из данной группы иммуностимуляторов – полимурамил (ООО «КОРУС ФАРМ», Россия), уже апробированный у больных гнойной хирургической инфекцией [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-иммунологической эффективности стандартной послеоперационной терапии, дополненной полимурамилом, у больных со свищевой формой хронического парапроктита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании на основе добровольного согласия приняли участие 48 больных с диагнозом хронического парапроктита в возрасте от 31 года до 60 лет, поступивших для лечения в колопроктологическое отделение ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Всем больным выполнялось хирургическое вмешательство, вариант которого определялся в зависимости от вида параректального свища, наличия гнойных затеков, рубцовых изменений в анальном канале. Всем больным во всех группах на вторые-третьи сутки поступления в стационар после дополнительного обследования было выполнено оперативное вмешательство. Вид оперативного вмешательства определялся лечащим врачом во время операции и зависел от расположения свищевого хода по отношению к наружному анальному сфинктеру, наличия рубцовых изменений в анальном канале и гнойных затеков по ходу свищевого хода в параректальной клетчатке. Были выполнены следующие виды оперативных вмешательств: иссечение свища в просвет прямой кишки, рассечение свища в просвет прямой кишки, иссечение свища с проведением лигатуры и иссечение свища с низведением лоскута слизистой прямой кишки.

В зависимости от схемы послеоперационной терапии все пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по вариантам оперативного вмешательства и поло-возрастному составу. Пациентам первой группы (n=28) после хирургического вмешательства проводилась стандартная терапия, включающая противовоспалительные средства, анальгетики, регулярные перевязки с очищением ран растворами антисептиков и нанесением на раневую поверхность мазей на водорастворимой основе. Пациенты второй группы (n=20) в дополнение к стандартному послеоперационному лечению получали полимураamil в дозе 200 мкг внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней.

Для оценки состояния больных использовали стандартные общеклинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. У всех больных при поступлении производился забор венозной крови, в которой методом проточной цитометрии на аппарате Beckman Coulter Epics XL с моноклональными антителами оценивали со-

держание клеток с фенотипами CD3⁺CD19⁻, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD16⁺56⁺, CD3⁻CD16⁺56⁺. На десятые сутки лечения проводился повторный забор 10 мл венозной крови у каждого пациента с целью оценки изменений иммунного статуса. В качестве контроля (условной нормы) использовали результаты исследований вышеуказанных показателей у 20 здоровых добровольцев.

В работе со здоровыми людьми и больными хроническим парапроктитом соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации [9] и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

Степень иммунных расстройств (СИР) для иммунологических показателей рассчитывали по формуле [3]:

$$\left(\frac{\text{показатель конкретного больного}}{\text{показатель, принятый за норму}} - 1 \right) \times 100\%$$

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ «Excel» и «Statistica 8.0». При проверке исследуемых групп на нормальность распределения с использованием критериев Шапиро-Уилка и χ^2 выявлено отклонение от нормального закона распределения. Поэтому для сравнения иммунологических показателей контрольной и изучаемых групп использовался непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [1, 2]. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При госпитализации у больных с хроническим парапроктитом были выявлены выраженные изменения иммунного статуса и ряда метаболических показателей на системном уровне в сравнении с таковыми у здоровых лиц.

Имели место значительные изменения со стороны 83,3% изученных показателей, характеризующих состояние иммунной системы организма. Было повышено абсолютное количество лимфоцитов, несущих маркеры CD3⁺CD8⁺, CD3⁻CD16⁺56⁺ и CD3⁺HLA-DR⁺, а также относительное содержание CD3⁺CD19⁻, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD16⁺56⁺ и CD3⁻CD16⁺56⁺-лимфоцитов (рис. 1). Вместе с тем абсолютное число CD3⁺CD19⁻-лимфоцитов и CD3⁺CD16⁺56⁺-клеток было статистически значимо ниже такового группы контроля.

Стандартная послеоперационная терапия больных со свищевыми формами хронического парапроктита привела к коррекции абсолютного количества CD3⁺CD19⁻ и CD3⁺CD16⁺56⁺-лимфо-

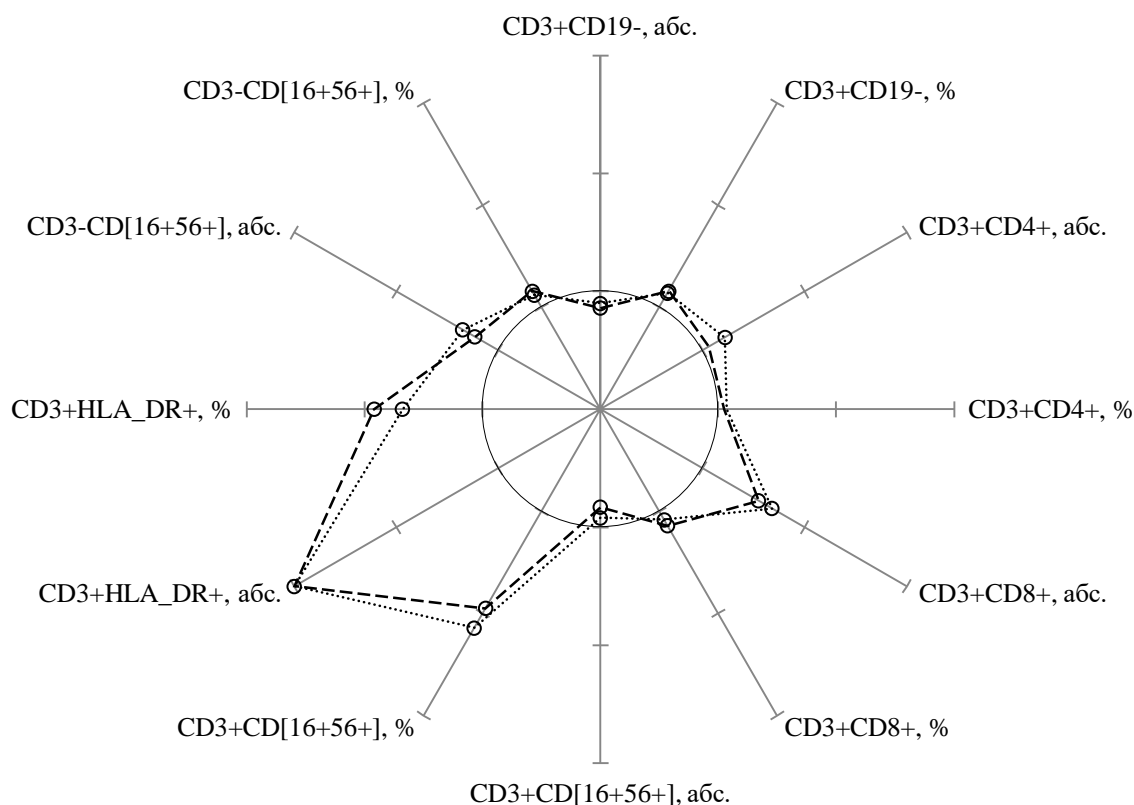


Рис. 1. Реакция клеточного звена иммунитета больных с хроническими парапроктитами на стандартную терапию.

Примечание: штриховая линия – показатели у больных до лечения; пунктирная линия – показатели у больных после лечения; сплошная линия – показатели контрольной группы; о – $p < 0,05$ по отношению к показателям контрольной группы.

цитов, относительного содержания $CD3^+CD8^+$ -, $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток. В то же время имевшийся дисбаланс по таким показателям, как абсолютное число $CD3^-CD16^+56^-$ и $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов, относительное содержание $CD3^+CD16^+56^+$ -клеток усиливался, а дисбаланс относительного содержания $CD3^+CD19^-$ и $CD3^-CD16^+56^+$ -клеток и абсолютного числа $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов по-прежнему сохранялся. Кроме того, абсолютное значение клеток с фенотипом $CD3^+CD4^+$ достоверно превышало значения здоровых лиц.

Таким образом, стандартная схема лечения у пациентов с хроническим параректальными свищами не восстанавливает до условной нормы ни одного из изученных показателей иммунного статуса. Это позволяет сделать вывод о целесообразности поиска и апробирования в клинических исследованиях новых и эффективных способов фармакологической иммунореабилитации с использованием иммуностимуляторов.

Использование полимурамила у больных с хроническим парапроктитом существенно снижало (ниже уровня контрольной группы) относительное число $CD3^-CD16^+56^+$ -лимфоцитов и повышало долю $CD3^+CD8^+$ -клеток (рис. 2). Кроме того, включение иммуномодулятора в схему лечения нормализовало относительный и абсолют-

ный уровень $CD3^+HLA-DR^+$ -, $CD3^+CD16^+56^+$ - и $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов, относительное содержание $CD3^+CD19^-$ -, $CD3^+CD8^+$ - и $CD3^-CD16^+56^+$ -клеток.

Сравнивая суммарно количество показателей, отличных от уровня контрольной группы, выраженных в процентах, можно констатировать следующее. Назначение дополнительно к стандартной схеме лечения полимурамила позволило нормализовать 70,0% и корригировать 10,0% измененных показателей (табл. 1).

При анализе степени иммунных расстройств у пациентов с хроническим парапроктитом установлено, что до лечения 10 показателей требовали дополнительной фармакологической коррекции. Проведение стандартной схемы лечения не изменило количество показателей, требующих коррекции, а назначение стандартной схемы лечения в сочетании с полимурамилом дало возможность уменьшить число требующих коррекции показателей до 4.

Имунокорректирующая эффективность полимурамила у пациентов с параректальными свищами коррелировала с клинической действенностью.

Включение иммуномодулятора в комплексное послеоперационное лечение ускорило регрессию

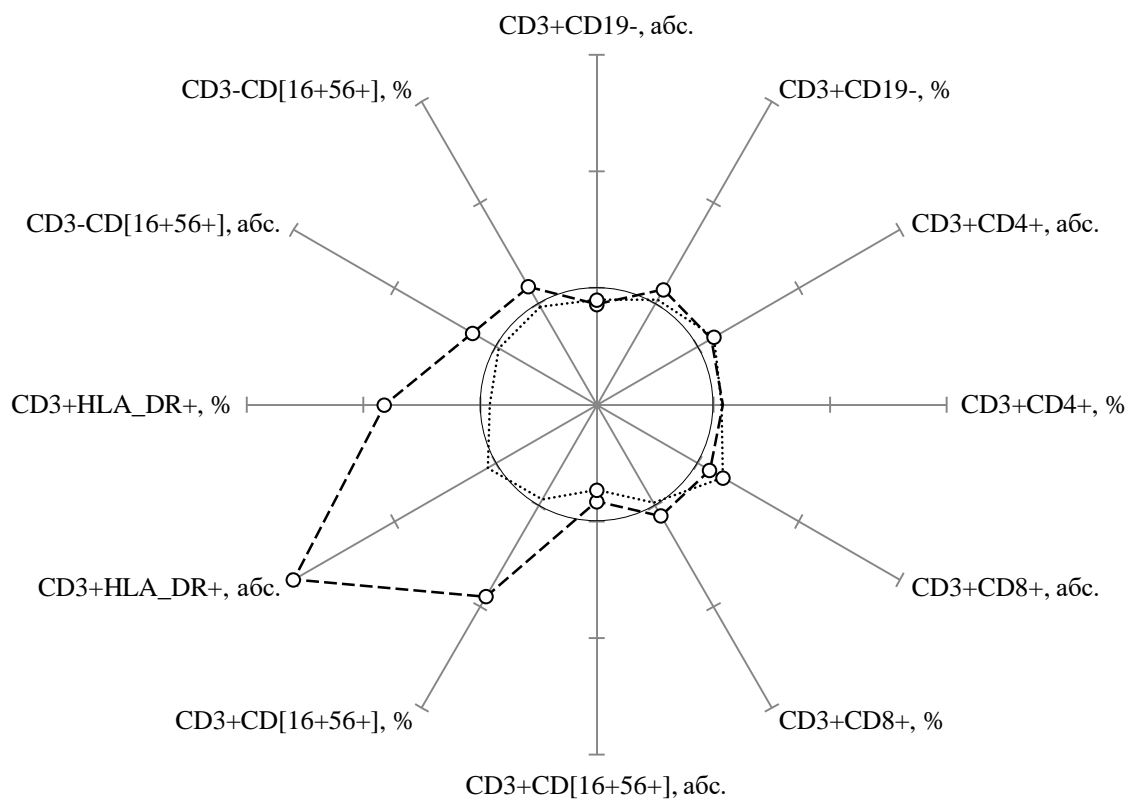


Рис. 2. Реакция клеточного звена иммунитета больных с хроническими парапроктитами на стандартную терапию, дополненную полимурамилом.

Примечание: штриховая линия – показатели у больных до лечения; пунктирная линия – показатели у больных после лечения; сплошная линия – показатели контрольной группы; о – $p < 0,05$ по отношению к показателям контрольной группы.

Таблица 1

Количество показателей иммунного и оксидантного статусов в группе больных, получавших полимурамил (% показателей)

Измененные показатели	% показателей
Отличные от уровня нормы до лечения	83,3
Нормализованные	70,0
Корригированные	10,0

Таблица 2

Этапы заживления операционной раны (сутки) ($M \pm \sigma$)

Вариант лечения после операции	Наличие воспалительных изменений в ране (гиперемия, отек)	Очищение ран с формирование грануляционной ткани	Уменьшение раны и явления краевой эпителизации	Полное заживление операционной раны
Стандартное лечение	5,3±1,2	8,6±2,1	13,5±3,2	35,8±7,9
Стандартное лечение + полимурамил	4,7±1,1	7,5±1,8	11,7±2,6	26,2±5,1

воспалительных изменений в области оперативного вмешательства, очищение раны, формирование грануляционной ткани, сроки появления краевой эпителизации и полного заживления операционной раны (табл. 2 и 3).

В результате проведенной стандартной терапии сроки нахождения больных в стационаре до выписки их с заключением «выздоровление» составили 14,8 койко-дня, тогда как после назначения полимурамила пациенты выписывались через 12,2 койко-дня.

Этапы заживления операционной раны (доля больных, %)

	Стандартное лечение	Стандартное лечение + Полимурамил
Наличие воспалительных изменений в ране (гиперемия, отек) на 5 сутки	65,7	54,5
Наличие воспалительных изменений в ране (гиперемия, отек) на 10 сутки	18,7	6,5
Очищение ран с формирование грануляционной ткани на 5 сутки	25,2	45,1
Очищение ран с формирование грануляционной ткани на 10 сутки	77,8	92,3
Уменьшение раны и явления краевой эпителизации (10 сутки)	21,7	35,2
Полное заживление послеоперационной раны (на 30 сутки)	78,7	88,5

Таким образом, назначение дополнительно к стандартной схеме терапии полимурамила приводит к выраженной коррекции нарушенных иммунологических показателей, что отражается на клинической эффективности проводимого лечения у данной категории пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с. [*Glants S. Biomedical statistics. Transl. from Eng.. – Moscow: Praktika; 1998: 459 (in Russ.)*].
2. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Издание 2-е. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с. [*Gubler E.V., Genkin A.A. Application of non-parametric criteria of statistics in biomedical research. 2nd Edition. – Leningrad: Meditsina; 1973: 141 (in Russ.)*].
3. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные аспекты оценки иммунного статуса // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – № 5. – С. 91-98. [*Zemskov A.M., Zemskov V.M. Additional aspects of the assessment of the immune status. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 1994; (5): 91-98. (in Russ.)*].
4. Клиническая иммунология и аллергология (2-е изд.) // Под ред. А.В. Караулова. – М.: МИА, 2002. – 651 с. [*Clinical Immunology and Allergology. 2nd ed. A.V. Karaulov, editor. Moscow: MIA; 2002: 651 (in Russ.)*].
5. Кошелев П.И., Резников К.М., Гридин А.А. Лечение гнойных ран с применением анолита и католита // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 54-56. [*Koshchelev P.I., Reznikov K.M., Gridin A.A. Treatment of purulent wounds with application anolyte and catholyte. Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh. 2005; 4(1): 54-56 (in Russ.)*].
6. Пащенко М.В., Будихина А.С., Голубева Н.М., Алхазова Б.И., Львов В.Л., Ступин В.А., Привиденцев А.И., Трушин С.Н., Селиверстов Д.В., Огорельцев А.Ю., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Результаты II/III фазы клинических испытаний иммуномодулятора «Полимурамил» при гнойной хирургической инфекции // Иммунология. – 2012. – Т. 33, № 4. – С. 199-203. [*Pashenkov M.V., Budikhina A.S., Golubeva N.M., Alkhazova B.I., L'vov V.L., Stupin V.A., Prividentsev A.I., Trushin S.N., Seliverstov D.V., Ogorel'tsev A.Yu., Pinegin B.V., Khaïtov R.M. Results of a phase ii/iii clinical trial of an immunomodulator polymuramyl in patients with purulent surgical infections. Immunologiya. 2012; 33(4): 199-203 (in Russ.)*].
7. Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин В.Л. Клиническая оперативная колопроктология: Рук. для врачей. – М., 1994. – 450 с. [*Fedorov V.D., Vorob'yev G.I., Rivkin B.L. Clinical operative coloproctology: A guide for physicians. Moscow; 1994: 450 (in Russ.)*].
8. Vasilevsky C.A., Gordon P.H. The incidence of recurrent abscess or fistula-in-ano following anorectal suppuration // Dis. Colon. Rectum. – 1984. – Vol. 27. – P. 126-130. – doi:10.1007/BF02553995
9. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // JAMA. – 2013. – Vol. 310, N 20. – P. 2191-2194. – DOI: 10.1001/jama.2013.281053.

Поступила в редакцию 10.09.2018

Подписана в печать 20.12.2018