

# СРАВНИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТИМАЛИНА, ЭПИТАЛАМИНА И ВИЛОНА НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА

Кузник Б.И.<sup>1</sup>, Абдулаев Х.Р.<sup>2</sup>, Витковский Ю.А.<sup>1</sup>,  
Лиханов И.Д.<sup>3</sup>, Цыбиков М.Н.<sup>2</sup>, Цыбиков Н.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия»

<sup>2</sup> ФГУ «321 Окружной военный клинический госпиталь», г. Чита

<sup>3</sup> ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Чита

**Резюме.** Установлено, что у больных с осложненным течением острого аппендицита наблюдаются выраженные сдвиги со стороны клеточного и гуморального иммунитета. Применение тималина (10 мг на инъекцию), эпителина (10 мг на инъекцию) на протяжении 10 дней или вилон (10 мкг на инъекцию) в течение 5 или 10 дней внутримышечно на фоне традиционного лечения не только стимулирует иммунитет, но и способствует заживлению ран первичным натяжением, а также сокращает сроки лечения в среднем на 5-6 дней. Для достижения необходимого лечебного эффекта требуется в 2 раза меньше инъекций вилон, чем тималина и эпителина.

**Ключевые слова:** иммунитет, цитокины, осложненный острый аппендицит, тималин, эпителин, вилон.

*Kuznik B.I., Abdulaev H.R., Vitkovsky Yu.A., Lihanov I.D., Tsibikov M.N., Tsibikov N.N.*

## COMPARATIVE EFFECTS OF THIMALIN, EPITALAMIN, AND VILON UPON THE STATE OF IMMUNITY IN PATIENTS WITH CLINICAL COMPLICATIONS OF APPENDICITIS

**Abstract.** It is revealed, that significant disturbances of cellular and humoral immunity are observed in patients with complicated course of appendicitis. Intramuscular administration of Thimalin (10 mg per injection), Epitalamin (10 mg per injection) for 10 days or Vilon (10 mkg per injection) during 5 or 10 days, applied as a complement to conventional treatment, proved to exert immunostimulatory effects. Moreover, it promoted healing of surgical wounds by a primary tension, and also reduced terms of the treatment by a mean of 5-6 days. To achieve similar medical effects, a twofold lesser number of Vilon single doses is required, than those of Thimalin and Epitalamin. (*Med. Immunol.*, 2008, vol. 10, N 4-5, pp 455-462)

Известно, что при заболеваниях, сопровождающихся нагноительным процессом, наблюдаются выраженные сдвиги в состоянии

клеточного и гуморального иммунитета, вплоть до развития вторичных иммунодефицитов [1, 2, 3, 7, 8, 13].

В то же время многочисленными исследованиями установлено, что применение тималина и эпителина, обладающих иммуномодулирующим действием, при гнойной инфекции приводит к быстрому купированию патологического процесса [4, 5, 6, 7, 9, 12]. За последние годы показано, что подобными свойствами обладает дипептид Lys-Glu, получивший

### Адрес для переписки:

Кузник Борис Ильич

672000, г. Чита, ул. Горького, 39а,

Медицинская академия,

кафедра нормальной физиологии.

Тел.: (3022) 32-16-23.

Факс: (3022) 32-30-58 (для Кузника Б.И.).

E-mail: bi\_kuznik@mail.ru

наименование вилон [7, 10, 11, 14]. Вот почему мы решили использовать указанные препараты у больных с осложненным течением острого аппендицита. Одновременно решено было изучить, как при этом изменяется состояние клеточного и гуморального иммунитета.

Мы предполагали, что полученные данные помогут нам выработать более четкие критерии для использования тималина, эпиталямина и виллона при заболеваниях, сопровождающихся нагноительным процессом.

## Материалы и методы

Наши наблюдения проведены на 84 больных острым аппендицитом в возрасте от 18 до 42 лет, с неосложненным течением (12 человек) и осложнившимся нагноением послеоперационной раны (72 человека). У 58 был зарегистрирован флегмонозный, у 19 — гангренозный и у 7 — катаральный аппендицит. При осложнении инфицирование раны сопровождалось формированием ограниченных абсцессов передней брюшной стенки. При лечении больных применялись стандартные методы и схемы терапии (пенициллин по 1 млн ед. 6 раз в сутки или ампициллин по 1 г 4 раза в сутки) и симптоматическое лечение. Кроме того, производилось вскрытие гнойника с последующим дренированием.

Действие тималина, эпиталямина и виллона исследовано на 62 больных, прооперированных по поводу острого аппендицита. Из этой группы пациентов 10 человек получали тималин по 10 мг внутримышечно на протяжении 10 дней, 12 человек — эпиталямин по аналогичной схеме, 40 человек — вилон по 10 мкг внутримышечно на протяжении 5 или 10 дней.

Подсчет общего числа лейкоцитов проводили стандартным методом в камере Горяева. Мазки крови фиксировали метанолом в течение 10 мин и окрашивали по Романовскому—Гимзе. Субпопуляции лимфоцитов определяли методом непрямой поверхностной иммунофлуоресценции с микроскопическим учетом.

Иммуноглобулины классов А, М, G у больных людей исследовали методом радиальной иммунодиффузии. В качестве образца для сравнения использовали стандартные сыворотки с известным содержанием иммуноглобулинов.

Для определения концентрации цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF $\alpha$ ) в сыворотке крови использовали наборы реагентов ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Измерение их уровня проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

У всех больных исследуемые показатели определялись в первый день поступления пациента

в стационар до оперативного вмешательства. Исследования иммунограммы при осложненном аппендиците проводились на 1-е сутки после вскрытия гнойника, а также на 10-15 день послеоперационного периода. В качестве контроля аналогичные наблюдения осуществлены на практически здоровых людях-добровольцах в возрасте от 18 до 25 лет.

Все полученные данные обработаны методом вариационной статистики для связанных между собой наблюдений, а также вычислен показатель достоверности различий (p). С этой целью использовалась программа Microsoft Excel 2000.

## Результаты

У больных с осложненным острым аппендицитом после вскрытия гнойника по сравнению со здоровыми отмечалось увеличение общего числа лейкоцитов, тогда как количество лимфоцитов, несущих маркеры CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоциты), CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы), было снижено, а CD8<sup>+</sup> (Т-киллеры) и CD22<sup>+</sup> (В-лимфоциты) не изменено. Содержание основных классов иммуноглобулинов в этой группе больных также существенно не отличалось от нормы. Между тем, у таких больных был значительно снижен индекс, характеризующий соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, что может свидетельствовать о Т-хелперной недостаточности.

При использовании традиционной терапии к концу срока лечения (на 10 день после вскрытия гнойника) наблюдалась ликвидация лейкоцитоза, но не отмечалось каких-либо изменений со стороны основных субпопуляций лимфоцитов и соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Количество В-лимфоцитов в этой группе больных и содержание основных классов иммуноглобулинов также не изменялось. Все это говорит о сохранившемся неблагоприятном иммунологическом фоне, в связи с чем не исключены рецидивы заболевания (табл. 1). При использовании тималина к 10 дню после вскрытия абсцесса число лейкоцитов оставалось слегка повышенным. Относительное количество Т-лимфоцитов, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>) у таких больных возрастало. Выраженных сдвигов со стороны основных классов иммуноглобулинов в этой группе больных не наблюдалось.

Применение эпиталямина у больных с осложненным острым аппендицитом привело к таким же изменениям со стороны иммунограммы, как и при использовании тималина, хотя эти сдвиги были несколько менее выражены. Кроме того, в этой группе больных не выявлено увели-

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ ТИМАЛИНА, ЭПИТАЛАМИНА И ВИЛОНА НА СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА (M±m)

Изучаемые показатели	Здоровые	Больные с осложненным течением острого аппендицита									
		Стандартное лечение		Тималин		Эпиталамин		Вилон в течение 5 дней		Вилон в течение 10 дней	
		n = 10		n = 10		n = 12		n = 30		n = 10	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,6±0,7	8,7±0,7 $p_1 > 0,05$	6,4±0,27 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	10,6±0,83 $p_1 < 0,01$	7,2±0,78 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	10,1±0,86 $p_1 < 0,01$	7,9±0,48 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	12,4±0,65 $p_1 < 0,01$	6,8±0,38 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	11,9±0,61 $p_1 < 0,01$	7,1±0,33 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$
Лимфоциты, %	26±2,7	19,5±2,3 $p_1 > 0,05$	23,7±3,0 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	16±3 $p_1 < 0,01$	31±2,8 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	13±2 $p_1 < 0,01$	22±1,9 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	15,3±2,1 $p_1 < 0,01$	34,2±2,7 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	16,4±1,7 $p_1 < 0,01$	32,5±2,2 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,7±0,03	1,7±0,19 $p_1 > 0,05$	1,52±0,16 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	1,7±0,26 $p_1 > 0,05$	2,23±0,18 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	1,57±0,21 $p_1 > 0,05$	1,74±0,11 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	1,36±0,08 $p_1 < 0,01$	2,02±0,09 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	1,42±0,05 $p_1 < 0,01$	2,1±0,04 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> ), $\times 10^9/\text{л}$	1,07±0,02	0,56±0,05 $p_1 < 0,01$	0,53±0,03 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	0,44±0,05 $p_1 < 0,01$	0,82±0,07 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	0,37±0,03 $p_1 < 0,01$	0,45±0,05 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	0,58±0,04 $p_1 < 0,01$	0,86±0,05 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	0,55±0,03 $p_1 < 0,01$	0,83±0,06 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
Т-хелперы (CD4 <sup>+</sup> )	0,52±0,04	0,29±0,03 $p_1 < 0,05$	0,3±0,04 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	0,23±0,03 $p_1 < 0,01$	0,46±0,06 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	0,19±0,02 $p_1 < 0,01$	0,29±0,02 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,30±0,08 $p_1 < 0,01$	0,52±0,09 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	0,32±0,05 $p_1 < 0,01$	0,5±0,04 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
Т-киллеры (CD8 <sup>+</sup> )	0,27±0,04	0,25±0,03 $p_1 > 0,05$	0,23±0,07 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,19±0,03 $p_1 < 0,05$	0,36±0,02 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,25±0,03 $p_1 > 0,05$	0,28±0,02 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,27±0,04 $p_1 > 0,05$	0,32±0,02 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,26±0,03 $p_1 > 0,05$	0,36±0,04 $p_1 > 0,05$ $p_1 < 0,05$

ОКОНЧАНИЕ ТАБЛИЦЫ 1. ВЛИЯНИЕ ТИМАЛИНА, ЭПИТАЛАМИНА И ВИЛОНА НА СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С СОСЛОЖЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА ( $M \pm m$ )

Изучаемые показатели	Здоровые	Больные с осложненным течением острого аппендицита									
		Стандартное лечение		Тималин		Эпиталамин		Вилон в течение 5 дней		Вилон в течение 10 дней	
		n = 10		n = 10		n = 12		n = 30		n = 10	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,9±0,2	1,14±0,16 $p_1 < 0,01$	1,16±0,19 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	1,2±0,3 $p_1 < 0,05$	1,27±0,2 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	1,13±0,16 $p_1 < 0,01$	1,03±0,19 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	1,1±0,15 $p_1 < 0,01$	1,7±0,25 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	1,22±0,1 $p_1 < 0,01$	1,4±0,1 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
В-лимфоциты (CD22 <sup>+</sup> ), $\times 10^9/\text{л}$	0,32±0,03	0,33±0,04 $p_1 > 0,05$	0,32±0,03 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,31±0,05 $p_1 > 0,05$	0,47±0,04 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$	0,25±0,02 $p_1 > 0,05$	0,34±0,02 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	0,37±0,02 $p_1 > 0,05$	0,66±0,09 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$	0,36±0,02 $p_1 > 0,05$	0,69±0,07 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$
ЦИК, %	93,5±2,5	94,4±6,2 $p_1 > 0,05$	93,4±3,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	92,7±7,4 $p_1 > 0,05$	94,2±6,8 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	93,4±3,22 $p_1 > 0,05$	93,2±4,12 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	92,4±4,12 $p_1 > 0,05$	94,4±2,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	91,5±3,52 $p_1 > 0,05$	95,1±1,8 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
IgM, г/л	1,16±0,19	1,18±0,2 $p_1 > 0,05$	1,47±0,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	1,3±0,25 $p_1 > 0,05$	1,45±0,19 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	1,27±0,1 $p_1 > 0,05$	1,41±0,16 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	1,5±0,08 $p_1 < 0,2$	1,8±0,07 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	1,46±0,06 $p_1 < 0,2$	1,75±0,05 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$
IgG, г/л	11,8±1,7	9,34±1,1 $p_1 > 0,05$	11,22±2,0 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	10,28±0,75 $p_1 > 0,05$	10,9±1,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	9,64±0,26 $p_1 > 0,05$	10,78±1,36 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	11,2±0,55 $p_1 > 0,05$	13,63±0,5 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,005$ $p_3 > 0,05$	10,9±0,47 $p_1 > 0,05$	13,34±0,5 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,005$ $p_3 > 0,05$
IgA, г/л	1,91±0,17	1,93±0,2 $p_1 > 0,05$	2,12±0,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	1,88±0,39 $p_1 > 0,05$	2,13±0,27 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	2,02±0,19 $p_1 > 0,05$	2,42±0,17 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	2,24±0,13 $p_1 > 0,05$	2,8±0,14 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	2,2±0,1 $p_1 > 0,05$	2,76±0,12 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,005$ $p_3 > 0,05$

**Примечания.** 1 – до лечения; 2 – после применяемого лечения;  $p_1$  – достоверность по сравнению со здоровыми;  $p_2$  – достоверность по сравнению с периодом до лечения;  $p_3$  – достоверность по сравнению со стандартным лечением.

чение абсолютного числа клеток, несущих маркеры CD8<sup>+</sup>.

Введение вилона на протяжении 5 или 10 дней сопровождалось такими же изменениями в иммунограмме, как и при вливании тималина (табл. 1). Вместе с тем, инъекции вилона привели к возрастанию уровня IgA и к нормализации соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Необходимо отметить, что использование вилона в течение 10 дней сопровождалось такими же изменениями иммунограммы, как и на протяжении 5 суток.

В следующей серии наблюдений нами было изучено, как у больных острым осложненным и неосложненным аппендицитом в процессе предпринимаемой стандартной терапии изменяется содержание основных провоспалительных цитокинов (табл. 2). Следует особо подчеркнуть, что в этой серии наблюдений определение уровня цитокинов производилось при поступлении больных в стационар и через 10 дней после аппендэктомии.

Нами установлено, что при остром аппендиците, по сравнению со здоровыми людьми, уровень провоспалительных цитокинов повышается в 10-20 раз. При этом в самом начале заболевания медиаторы иммунного ответа в крови пациентов с различным течением послеоперационного периода ведут себя не однотипно. Так, в случае развития в дальнейшем гнойных

осложнений уже в 1 день заболевания содержание IL-1 $\beta$  оказалось в 2,5 раза меньше ( $p < 0,01$ ), а IL-8 в 3 ( $p < 0,01$ ) и TNF $\alpha$  в 1,5 ( $p < 0,01$ ) раза больше, чем при благоприятном развитии патологического процесса. В то же время концентрация IL-1 $\alpha$  как в той, так и в другой группе претерпевала приблизительно одинаковые сдвиги (табл. 2).

Следовательно, при остром аппендиците существенно повышается продукция IL-8 и TNF $\alpha$ . Степень увеличения концентрации названных цитокинов, а также уменьшение уровня IL-1 $\beta$  в крови больных острым аппендицитом уже в 1 день заболевания может служить прогностическим критерием в определении возможности развития гнойно-воспалительных осложнений.

В заключительной серии нами было исследовано, как изменяется содержание провоспалительных цитокинов при стандартной терапии и использовании биорегуляторов – тималина, эпиталамина и вилона. Все наблюдения проводились на тех же больных и по схемам, описанным ранее, для изучения клеточного и гуморального иммунитета. При этом сравнивались результаты, полученные после вскрытия гнойника и перед выпиской больных из стационара.

Установлено, что при осложненном течении послеоперационного периода у больных

**ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ И НЕОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ (M $\pm$ m)**

Изучаемые показатели	Здоровые  n = 30	Больные острым аппендицитом с неосложненным течением		Больные острым аппендицитом с осложненным течением	
		n = 12		n = 10	
		1	2	1	2
IL-1 $\alpha$ , пкг/мл	12 $\pm$ 3,0	148 $\pm$ 17 $p_1 < 0,001$	74 $\pm$ 2 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	126 $\pm$ 14 $p_1 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	106 $\pm$ 14 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$
IL-1 $\beta$ , пкг/мл	8 $\pm$ 2,0	462 $\pm$ 24 $p_1 < 0,001$	182 $\pm$ 20 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	188 $\pm$ 14 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	287 $\pm$ 25 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$
IL-8, пкг/мл	18 $\pm$ 5,0	148 $\pm$ 18 $p_1 < 0,001$	190 $\pm$ 23 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	646 $\pm$ 32 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	420 $\pm$ 31 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
TNF $\alpha$ , пкг/мл	13 $\pm$ 4,0	568 $\pm$ 34 $p_1 < 0,001$	218 $\pm$ 19 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	886 $\pm$ 40 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	532 $\pm$ 34 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

**Примечания.** 1 – до лечения; 2 – после лечения;  $p_1$  – достоверность отличий по сравнению со здоровыми;  $p_2$  – достоверность отличий между 1 и 2 исследованием;  $p_3$  – достоверность между исследованиями с неосложненным и осложненным течением заболевания (первое с первым и второе со вторым).

ТАБЛИЦА 3. ВЛИЯНИЕ ТИМАЛИНА, ЭПИТАЛАМИНА И ВИЛОНА НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА (M±m)

Изучаемые показатели	Здоровые	Обследуемые группы больных									
		Стандартная терапия n = 10		Тималин n = 10		Эпиталамин n = 12		Вилон n = 25			
		1	2	1	2	1	2	1	2		
IL-1α, пкг/мл	12±3	105±28 p <sub>1</sub> < 0,01	88±15 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> > 0,05	123±21 p <sub>1</sub> < 0,01	58±12 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	135±20 p <sub>1</sub> < 0,001	87±14 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> > 0,05	131±11 p <sub>1</sub> < 0,001	52±6 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> > 0,05		
IL-1β, пкг/мл	8±2	368±24 p <sub>1</sub> < 0,001	142±19 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01	326±23 p <sub>1</sub> < 0,001	245±24 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,01	310±22 p <sub>1</sub> < 0,001	318±25 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> < 0,001	—	—		
IL-8, пкг/мл	18±5	126±18 p <sub>1</sub> < 0,001	678±31 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001	146±20 p <sub>1</sub> < 0,001	383±24 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,001	159±19 p <sub>1</sub> < 0,001	453±28 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001	175±16 p <sub>1</sub> < 0,001	418±25 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001		
TNFα, пкг/мл	13±4	432±32 p <sub>1</sub> < 0,001	389±25 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> > 0,05	396±28 p <sub>1</sub> < 0,001	186±21 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001	486±28 p <sub>1</sub> < 0,001	205±19 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,01	447±20 p <sub>1</sub> < 0,001	115±9 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001		

**Примечания.** 1 – до лечения; 2 – после лечения; p<sub>1</sub> – достоверность по сравнению со здоровыми; p<sub>2</sub> – достоверность между 1 и 2; p<sub>3</sub> – достоверность по сравнению со стандартным лечением.

с острым аппендицитом после вскрытия гнойника продукция IL-1β снижалась практически в 2 раза ( $p < 0,01$ ), тогда как содержание в крови IL-8 резко возрастало (до  $678 \pm 31$  пкг/мл, при норме  $18 \pm 5$  пкг/мл). Концентрация TNFα к этому времени не изменялась, хотя и оставалась значительно выше нормы ( $389 \pm 25$  пкг/мл, при норме  $13 \pm 4$  пкг/мл). Такое соотношение различных провоспалительных цитокинов в крови больных может свидетельствовать о развитии «феномена лейкоцитарной депрессии», выражающегося в угнетении специфической и неспецифической защиты организма (6, 7). Если учесть, что при этом одновременно уменьшается содержание отдельных популяций Т-лимфоцитов и это происходит на фоне развития гнойно-воспалительного процесса, то с большой долей вероятности можно говорить, что в подобной ситуации имеется угроза развития сепсиса.

При использовании тималина на 10 день наблюдения у больных с осложненным течением острого аппендицита отмечалось прогрессивное снижение концентрации IL-1α. В то же время уменьшение уровня IL-1β и особенно увеличение содержания IL-8 в крови обследованных пациентов было значительно менее выражено, чем в группе больных, находящихся на стандартной терапии. У таких больных концентрация TNFα, по сравнению с предыдущим исследованием, снижалась в 2,5 раза ( $p < 0,01$ ), что, безусловно, является благоприятным фактором, свидетельствующим о затухании воспалительного процесса (табл. 3).

Применение эпиталамина у больных с осложненным аппендицитом к 10 дню приводило к увеличению уровня IL-8 и снижению TNFα, хотя указанные сдвиги были выражены в меньшей степени, чем при использовании тималина. Концентрация IL-1α и IL-1β в этой группе больных в процессе лечения не изменялась. При использовании вилон у больных с осложненным течением острого аппендицита на 10 день отмечалось снижение концентрации IL-1α (уровень его достигал верхней границы нормы). Увеличение содержания IL-8 в крови обследованных пациентов было гораздо меньше, чем в группе больных,

находящихся на стандартной терапии, и приблизительно таким же, как у больных, леченых тималином и эпителином. Между тем, у таких людей концентрация  $\text{TNF}\alpha$ , по сравнению с предыдущим исследованием, снижалась в 4 раза и была значительно меньше, чем при всех видах применяемой терапии (табл. 3).

Таким образом, при использовании биорегуляторов в крови больных не наблюдалось увеличения концентрации отдельных классов цитокинов до критических величин, в частности,  $\text{IL-8}$  и  $\text{TNF}\alpha$ , грозящих развитием «медиаторного взрыва», или так называемого SIRS-синдрома, как это проявлялось в группе, находящейся на стандартном лечении.

В то же время наиболее благоприятные сдвиги со стороны провоспалительных цитокинов отмечены при использовании вилона, ибо в этой серии исследований в процессе лечения наиболее резко снижалась концентрация  $\text{TNF}\alpha$ .

Если тималин и эпителин вводились на протяжении 10 дней, то вилон в большинстве случаев применялся только в течение 5 суток. Однако полученные при этом клинические результаты оказались такими же, как и при использовании тималина и эпителина. Так, при стандартной терапии средний срок пребывания больных в стационаре составил  $24,2 \pm 0,6$  ( $p < 0,01$ ), при применении тималина —  $19 \pm 0,7$  ( $p < 0,01$ ), при использовании эпителина —  $18 \pm 0,6$  ( $p < 0,01$ ), при лечении вилоном в течение 5 дней —  $18,8 \pm 0,6$  ( $p < 0,01$ ), в течение 10 дней —  $19 \pm 0,5$  ( $p < 0,01$ ).

Учитывая все сказанное, мы считаем, что для лечения осложненных форм аппендицита предпочтение следует отдавать вилону. Об этом же свидетельствует характер иммунограммы и профиль провоспалительных цитокинов.

## Выводы

1) У больных при осложненном течении острого аппендицита число лейкоцитов и лимфоцитов возрастает, уменьшается количество  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$  и  $\text{CD8}^+$ , но не изменяется содержание основных классов иммуноглобулинов. Уровень  $\text{IL-1}\beta$  у таких больных оказался в 2,5 раза меньше, а  $\text{IL-8}$  — в 3 и  $\text{TNF}\alpha$  в 1,5 раза выше по сравнению с больными, у которых аппендицит протекал без осложнений.

2) Снижение числа лимфоцитов, несущих маркеры  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$ , умеренное повышение уровня  $\text{IL-1}\beta$ , а также резкое увеличение концентрации  $\text{IL-8}$  и  $\text{TNF}\alpha$  у больных острым аппендицитом является неблагоприятным признаком, свидетельствующим о возможности развития гнойно-воспалительных осложнений.

3) Стандартная терапия у больных с осложненным острым аппендицитом не ликвидирует сдвиги в иммунограмме и не сказывается существенно образом на уровне провоспалительных цитокинов. Использование тималина, эпителина и вилона у больных с осложненным острым аппендицитом приводит к быстрому купированию патологического процесса и значительно сокращает сроки пребывания больных в стационаре. При этом нормализуются или приближаются к норме показатели клеточного иммунитета и значительно снижается содержание провоспалительных цитокинов  $\text{IL-1}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  и  $\text{TNF}\alpha$ , тогда как концентрация  $\text{IL-8}$  нарастает. Наиболее благоприятные сдвиги в иммунограмме у таких больных возникают под влиянием вилона и тималина и в меньшей мере под воздействием эпителина.

## Список литературы

1. Долгов Г.В., Цвелёв Ю.В., Малинин В.В. Биорегулирующая терапия в акушерстве и гинекологии. — СПб.: «Фолиант», 2004. — 142 с.
2. Завада Н.В., Гаин Ю.М., Алексеев С.А. Хирургический сепсис: Учеб. пособие для мед. вузов. — Минск: Новое знание, 2003. — 236 с.
3. Избранный курс лекций по гнойной хирургии / Под ред. В.Д. Федорова. — М.: Миклош, 2004. — 365 с.
4. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. — СПб.: «Наука», 2006. — 204 с.
5. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Бутенко Г.М., Шатило В.Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. — СПб.: Наука, 2003. — 211 с.
6. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. — СПб.: Наука, 1998. — 310 с.
7. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептидные биорегуляторы. — М.: Вузовская книга, 2004. — 402 с.
8. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). — СПб.: Наука, 1996. — 74 с.
9. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. — СПб.: Наука, 2000. — 157 с.
10. Супиев Т.К. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области — М.: Изд-во «МЕДпресс», 2001. — 160 с.
11. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Южаков В.В. Пептидергическая регуляция гомеостаза. — СПб.: Наука, 2003. — 194 с.

12. Хавинсон В.Х., Синакевич Н.В., Серый С.В. Тимоген. — СПб.: Мед.-биол. науч.-производ. комплекс «Цитомед», 1991. — 47 с.

13. Fedi S., Gori A.M., Falciani M. Procedure-dependence and Tissue factor-independence of Hypercoagulability during Orthopoeedic Surgery // Thrombosis and Haemostasis. — 1999. — Vol. 81, N 3. — P. 874-878.

14. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation. — Karger, 2005. — 104 p.

*поступила в редакцию 06.02.2008*

*отправлена на доработку 18.02.2008*

*принята к печати 29.02.2008*