

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А. Итоги кардио- и ангиохирургии в Российской Федерации за 2003 г. // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2004. Т. 5, № 11. С. 5.
2. Гостищев В. К., Федоровский Н. М., Глушко В. А. Деструктивный панкреатит (основные принципы комплексной терапии) // Анналы хир. 1997. № 4. С. 60–65.
3. Затевахин Н. Н., Цициашвили М. Ш., Будуров М. Д. Оценка объема органных и внеорганных поражений при остром деструктивном панкреатите и ее влияние на летальность // Анналы хир. 2002. № 1. С. 35–42.
4. Китаев В. М. Компьютерная томография в гастроэнтерологии. М.: Российская академия медицинских наук, 2011. 315 с.
5. Кубышкин В. А. Панкреонекроз // Анналы хир. гепатол. 2000. Т. 5. С. 67–68.
6. Кузин В. С., Бардаков В. Г., Ветшев П. С., Китаев В. М. Высокопольная магнитно-резонансная томография и спиральная компьютерная томография в диагностике острого панкреатита // Науч. труды НМХЦ им. Н. И. Пирогова. 2009. Т. 2. С. 185–197.
7. Лобачёва Г. В. Факторы риска развития ранних осложнений и их коррекция у больных после операции на открытом сердце: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 46 с.
8. Луцевич Э. В., Чепеленко Г. В. Поджелудочная железа как одна из мишеней «аутоферментного взрыва» при панкреатите // Хирургия. 2001. № 9. С. 37–41.
9. Нестеренко Ю. А., Лаптев В. В., Михайлуков С. В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. М.: Бином, 2007. С. 283–293.
10. Пугаев А. В., Ачкасов Е. Е. Острый панкреатит. М., 2007. С. 90–99.
11. Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р. и др. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения // Consilium-medicum. 2000. Т. 2, № 7. С. 34–39.
12. Соколова О. В. Острый панкреатит в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных и причины его развития // Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова. 2011. Т. 6, № 4. С. 116–121.
13. Шевченко Ю. Л., Гороховатский Ю. И., Азизова А. О., Замятин М. Н. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии. М.: РАЕН, 2009. 273 с.
14. Шевченко Ю. Л., Попов Л. В., Добровольская Н. Н. и др. Профилактика и лечение деструктивного панкреатита у больных, перенесших оперативное лечение на сердце в условиях искусственного кровообращения // Тез. докл. 7-го Всероссийского съезда по экстракорпоральным технологиям. М., 2010. С. 27–28.
15. Andersson B., Nilsson J., Brand J. et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery // Br. J. Surg. 2005. Vol. 92, № 3. P. 326–333.
16. Feiner H. Pancreatitis after cardiac surgery // Am. J. Surg. 1976. Vol. 684. P. 131–135.
17. Fitzgerald T., Kim D., Karakozis S. et al. Visceral ischemia after cardiopulmonary Bypass // Am. J. Surg. 2000. Vol. 66, № 7. P. 623–626.
18. Huver H., Winning J., Straub U. Clinically diagnosed nonocclusive mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass: retrospective study // Vascular. 2004. Vol. 12, № 2. P. 114–120.
19. Obermaier R., Benz S., Kortmann B. et al. Ischemia/Reperfusion-induced pancreatitis in rats a new model of complete normothermic in ischemia of a pancreatic-germent // Clin. Exp. Med. 2001. № 1. P. 51–59.
20. Perez A., Ito H., Farivar R. et al. Risk factors and outcomes of pancreatitis after open heart surgery // Am. J. Surg. 2005. Vol. 190, № 3. P. 401–405.
21. Sakorafas G., Tsiotos G., Sarr M. Ischemia/Reperfusion-Induced pancreatitis // Dig. Surg. 2000. Vol. 17, № 1. P. 3–14.

Поступила 27.07.2012

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.381-002:615.357:577.175.14

ДЕЙСТВИЕ ИМУНОФАНА НА УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Б. И. Кузник*¹, М. Н. Цыбиков³, И. Д. Луханов², В. С. Борщевский³, В. Л. Цепелев¹, Е. Ю. Масло¹, Н. Н. Цыбиков¹

¹ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Росздрава; ²ГУЗ «Краевая клиническая больница», Чита; ³ФГУ «321 Окружной военный клинический госпиталь» СибВО Минобороны РФ, Чита

Цель. Изучение лабораторных проявлений системной воспалительной реакции у больных с разлитым гнойным перитонитом и возможности коррекции ее показателей путем включения в комплексную терапию имунофана.

Материал и методы. Обследованы 63 больных с разлитым гнойным перитонитом. Первая группа ($n=34$) получала традиционное лечение, включавшее хирургическое устранение очага инфекции, эвакуацию экссудата, промывание и дренирование брюшной полости, коррекцию волемического, электролитного, белкового дефицита и кислотно-основного состояния, восстановление и поддержание на оптимальном уровне функции почек, печени, сердца и легких, адекватную антибиотикотерапию. Пациентам второй группы ($n=29$) на фоне традиционного лечения дополнительно вводили имунофан по 50 мкг внутримышечно через сутки, курсом 10 инъекций. В контрольную группу вошли 50 здоровых испытуемых.

Результаты. Проведенные исследования показали, что у больных с разлитым гнойным перитонитом повышается концентрация провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α и некоторых белков острой фазы воспаления.

* Кузник Борис Ильич, доктор мед. наук, профессор кафедры нормальной физиологии. 672090, Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: bi kusnik@mail.ru

На 7-е сут после оперативного вмешательства у больных, получавших традиционное комплексное лечение, отмечено снижение концентрации практически всех изучаемых цитокинов. Вместе с тем у больных, получавших имунофан, уровень ИЛ-1 β снизился в 1,7 раза ($p < 0,05$), ИЛ-8 – в 1,5 раза ($p < 0,001$), ФНО- α – в 1,6 раза ($p < 0,05$).
Заключение. Применение традиционной терапии при гнойном перитоните позволяет снизить уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α . Концентрация орозоумукоида, гаптоглобина и церулоплазмينا у таких больных нарастает, а α_2 -макроглобулина – понижается. Включение в терапию имунофана по сравнению с традиционным лечением сопровождается уменьшением и приближением к норме уровня ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , восстановлением концентрации большинства белков острой фазы воспаления.

Ключевые слова: перитонит, цитокины, белки острой фазы воспаления, имунофан.

Imunofan effect on the concentration of proinflammatory cytokines and indicators of systemic inflammatory reaction in patients with acute purulent peritonitis

B. I. Kuznik¹, M. N. Tsybikov³, I. D. Likhanov², V. S. Borschevskiy³, V. L. Tsepelev¹, E. Yu. Maslo¹, N. N. Tsybikov¹

¹Chita State Medical Academy of Roszdrav; ²Regional clinical hospital, Chita; ³21 District military clinical hospital of Siberian military district, Ministry of Defense of the Russian Federation, Chita

Objective. The aims of the study were to evaluate the laboratory manifestations of systemic inflammatory reaction in patients with diffuse purulent peritonitis and the ability of its correction using complex treatment with imunofan.

Material and methods. 63 patients with diffuse purulent peritonitis were examined. Group 1 ($n = 34$) underwent conventional treatment which included surgical repair of nidus, emptying of effusion, peritoneal lavage and draining, correction of volemic, electrolyte, protein deficit and acid-base state, recovery and maintenance of renal, hepatic, cardiac and pulmonary function on optimal levels, adequate antibiotic therapy. Patients from group 2 ($n = 29$) received 10 injections with 50 mcg of imunofan intramuscularly every other day. Control group included 50 healthy research subjects.

Results. The studies showed that patients with diffuse purulent peritonitis had elevated concentrations of proinflammatory cytokines – IL-1 α , IL-1 β , IL-8, TNF α and some proteins of acute inflammatory phase.

Reduction of concentration level in all studied cytokines was noted on the 7th day after surgery in patients who received conventional complex treatment. At the same time the level of IL-1 β reduced by 1.7 ($p < 0.05$), IL-8 – by 1.5 ($p < 0.001$), TNF α – by 1.6 ($p < 0.05$) in patients who received imunofan. Such patients have the increased concentration of orosomucoid, haptoglobin and ceruloplasmin and decreased concentration of α_2 -macroglobulin. Compared to the conventional treatment it was noted that inclusion of imunofan in treatment was associated with reduction and approximation to the normal level of IL-1 β , IL-8 and TNF α and with concentration recovery of acute phase proteins.

Key words: peritonitis, cytokines, acute phase proteins, imunofan.

При остром гнойном перитоните, в условиях прогрессирующей бактериально-токсической агрессии возникает индуцированная дезорганизация функции центральной нервной системы (ЦНС), нейроэндокринной и иммунной систем [7, 9, 10, 12]. Их дискоординация приводит к гиперпродукции цитокинов, обуславливая появление системной воспалительной реакции [11]. Среди белков острой фазы воспаления имеются соединения, принимающие участие в свертывании крови и фибринолизе, а также вещества, способные влиять на течение специфических и неспецифических иммунных реакций [1, 3, 8]. Динамика белков острой фазы воспаления – чрезвычайно информативный показатель течения гнойно-деструктивного процесса в брюшной полости [5, 6].

Патогенетическая терапия распространенного перитонита проводится с учетом показателей системной воспалительной реакции, главными звеньями коррекции которой являются устранение первичного очага хирургическим путем, рациональная антибиотикотерапия, а также интенсивная терапия. Одним из ключевых моментов патогенетической терапии воспаления служит иммунокорректирующая терапия, позволяющая контролировать продукцию важнейших медиаторов иммунитета и воспаления – цитокинов. Исходя из этого, перспективным является включение в комплексную терапию больных с разлитым гнойным перитонитом иммуномодулятора нового поколения – имунофана.

Имунофан – пептидный иммунооксидоредуктант, обладающий иммунорегулирующим и детоксикационным действием. Его фармакологическое действие

основано на достижении коррекции иммунной и окислительно-антиокислительной систем организма. Имунофан оказывает детоксикационный эффект – усиливает антиоксидантную защиту организма путем стимуляции продукции церулоплазмينا, лактоферрина, активности каталазы, нормализует перекисное окисление липидов, ингибирует распад фосфолипидов клеточной мембраны и синтез арахидоновой кислоты с последующим снижением уровня холестерина крови и продукции медиаторов воспаления. Под действием имунофана происходит усиление реакций фагоцитоза и гибели внутриклеточных бактерий и вирусов, восстанавливаются нарушенные показатели клеточного и гуморального иммунитета [4].

Целью данного исследования стало изучение лабораторных проявлений системной воспалительной реакции у больных с разлитым гнойным перитонитом и возможности коррекции ее показателей путем включения в комплексную терапию имунофана.

Материал и методы

Всего было обследовано 63 больных с разлитым гнойным перитонитом. Первая группа ($n = 34$) получила традиционное лечение, включавшее хирургическое устранение очага инфекции, эвакуацию экссудата, промывание и дренирование брюшной полости, коррекцию волемического, электролитного, белкового дефицита и кислотно-основного состояния, восстановление и поддержание на оптимальном уровне функции почек, печени, сердца и легких, адекватную антибиотикотерапию. Пациентам второй группы ($n = 29$) на фоне традиционного лечения дополни-

Влияние имунофана на содержание провоспалительных цитокинов у больных с острым гнойным перитонитом (M±m)

Цитокин, пкг/мл	Здоровые испытуемые (n=50)	Больные с перитонитом			
		Традиционное лечение (n=34)		Лечение с имунофаном (n=29)	
		До	После	До	После
ИЛ-1α	31,9 ± 3,7	94,1 ± 8,5 $p_1 < 0,001$	75,2 ± 10,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	98,4 ± 11,9 $p_1 < 0,001$	53,1 ± 7,7 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$
ИЛ-1β	49,6 ± 8,2	157,8 ± 21,5 $p_1 < 0,001$	133,5 ± 19,4 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	181,6 ± 21,4 $p_1 < 0,001$	79,6 ± 14,0 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$
ИЛ-8	36,7 ± 6,3	2308,9 ± 139,7 $p_1 < 0,001$	1743,9 ± 115,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	2291,7 ± 99,4 $p_1 < 0,001$	1203,4 ± 78,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ФНО-α	32,6 ± 5,4	717,0 ± 72,0 $p_1 < 0,001$	407,8 ± 56,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	771,3 ± 65,8 $p_1 < 0,001$	256,4 ± 35,9 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$

Примечание. p_1 – достоверность различий показателей здоровых и больных; p_2 – достоверность различий показателей до и после лечения; p_3 – достоверность различий показателей больных, получавших комплексное лечение без имунофана и с его применением.

тельно вводили имунофан по 50 мкг внутримышечно через сутки, курсом 10 инъекций. В контрольную группу вошли 50 здоровых испытуемых. Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Для определения концентрации цитокинов (ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-8 и ФНО-α) использовали наборы реагентов ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Измерение их уровня проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью двойных анти-тел и пероксидазы хрена.

Содержание реактантов острой фазы воспаления – α₂-макроглобулина (α₂-МГ), церулоплазмينا, гаптоглобина, орозомукоида – определяли методом ракетного иммуноэлектрофореза с использованием моноспецифических антисывороток для определения различных белков производства фирмы «Севак» (Чехия).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программного обеспечения «Microsoft Excel for Windows XP». При сравнении групп использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что у больных с разлитым гнойным перитонитом резко увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (табл. 1). Так, в 3,1 раза повышается содержание ИЛ-1α и в 3,2 раза – ИЛ-1β, в то же время концентрация ИЛ-8 увеличивается в 62,9 раза и в 21,9 раза – содержание ФНО-α. Эти факты свидетельствуют о значительном напряжении защитных сил организма, направленных на ограничение воспалительного процесса. В норме секреция цитокинов ничтожно мала и предназначена для обеспечения взаимодействия между продуцирующими их клетками. Активация клеток, продуцирующих цитокины, происходит под влиянием эндотоксинов микроорганизмов, гипоксии, реперфузии тканей, шока [5]. Бес-

контрольное выделение цитокинов активированными макрофагами и другими цитокинпродуцирующими клетками приводит к тяжелым последствиям. Цитокины вместе с другими медиаторами воспаления из факторов иммунной защиты организма превращаются в фактор агрессии, иммунная система перестает контролировать их секрецию. Это приводит к тому, что про- и противовоспалительные цитокины вместо ограничения воспалительного процесса и защиты организма начинают оказывать деструктивное действие на ткани не только в очаге инфекции, но и в других органах, что при определенных условиях может привести к полиорганной недостаточности и септическому шоку.

У больных, получавших традиционное комплексное лечение, на 7-е сут после оперативного вмешательства отмечено снижение концентрации практически всех изучаемых цитокинов. Этот благоприятный, на наш взгляд, признак свидетельствует о том, что воспалительный процесс в значительной степени купирован, поскольку у больных в послеоперационном периоде ликвидирован источник инфекции.

Вместе с тем у больных, получавших имунофан, уровень ИЛ-1β снизился в 1,7 раза ($p < 0,05$), ИЛ-8 – в 1,5 раза ($p < 0,001$), ФНО-α – в 1,6 раза ($p < 0,05$). Мы склонны рассматривать снижение уровня провоспалительных цитокинов как благоприятный фактор, свидетельствующий о более быстрой ликвидации воспалительного процесса у больных, получавших иммуномодулирующую терапию. Нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют неконтрольному выделению цитокинов, с последующим сокращением сроков лечения.

Следующей целью наших исследований явилась оценка уровня белков острой фазы воспаления (табл. 2).

Наблюдения показали, что содержание α₂-МГ у больных с перитонитом в раннем послеоперационном периоде незначительно повышается, а затем, на 8–10-е сут заболевания, происходит снижение концентрации данного белка. Известно, что α₂-МГ явля-

Таблица 2

Влияние имунофана на содержание белков острой фазы воспаления у больных с острым гнойным перитонитом (M±m)

Показатель, мг/дл	Здоровые испытуемые (n=50)	Больные с перитонитом			
		Традиционное лечение (n=34)		Лечение с имунофаном (n=29)	
		До	После	До	После
α_2 -МГ	132,8 ± 11,3	154,0 ± 13,7 $p_1 > 0,05$	112,5 ± 10,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	148,6 ± 12,5 $p_1 > 0,05$	196,4 ± 13,3 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
Церулоплазмин	34,6 ± 1,7	29,5 ± 2,7 $p_1 > 0,05$	46,4 ± 2,3 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	31,6 ± 3,1 $p_1 > 0,05$	45,3 ± 3,0 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Гаптоглобин	127,4 ± 5,5	154,3 ± 14,1 $p_1 > 0,05$	308,6 ± 16,0 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	161,8 ± 12,3 $p_1 < 0,05$	194,5 ± 12,8 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$
Кислый орозоукоид	64,3 ± 6,2	118,1 ± 16,5 $p_1 < 0,01$	311,4 ± 53,2 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	109,4 ± 13,1 $p_1 < 0,01$	146,0 ± 8,7 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$

Примечание. p_1 — уровень значимости различий показателей здоровых и больных; p_2 — уровень значимости различий показателей до и после лечения; p_3 — уровень значимости различий показателей больных, получавших комплексное лечение без имунофана и с его применением.

ется одним из основных ингибиторов сериновых протеаз (тромбина, фактора Ха, плазмина, калликреина, трипсина, химотрипсина) [2]. Факт снижения уровня α_2 -МГ у больных с перитонитом может быть объяснен превышением расхода данного белка над образованием. При лечении больных с применением имунофана происходит увеличение уровня α_2 -МГ на 74,5% по сравнению с группой больных, получавших традиционное лечение. В результате увеличения уровня α_2 -МГ происходит снижение интенсивности «протеазного взрыва», имеющего место при перитоните.

Установлено, что у больных с перитонитом резко возрастает концентрация кислого орозоукоида. При этом на 2–3-й день заболевания происходит почти двукратное увеличение содержания этого белка, а на 8–10-е сут уровень кислого орозоукоида увеличился в 5 раз по сравнению с исходными значениями. Известно, что концентрация орозоукоида резко нарастает при воспалении. Этот белок ингибирует бласт-трансформацию лимфоцитов, снижает синтез IgG и особенно IgM, уменьшает активность естественных киллеров, в связи с чем нарушается течение иммунологических реакций. У больных, получавших имунофан, уровень орозоукоида уменьшается в 2,1 раза по сравнению с группой больных, получавших традиционную терапию.

В сыворотке крови больных, леченных препаратом тимуса, уменьшается уровень гаптоглобина, в то же время концентрация церулоплазмина не изменяется.

Таким образом, включение имунофана в комплексную терапию больных с разлитым гнойным перитонитом приводит к коррекции системной воспалительной реакции.

Выводы

1. При гнойном перитоните возрастает концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α , отмечается высокий уровень орозоукоида.

От редколлегии. Основное заключение авторов о влиянии имунофана на показатели системной воспалительной реакции при остром перитоните требует оговорки, смысл которой в следующем: клиническое значение и роль имунофана в эффективности лечения больных с перитонитом требует дальнейшего исследования.

2. Применение традиционной терапии при гнойном перитоните позволяет снизить уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α . Концентрация орозоукоида, гаптоглобина и церулоплазмина у таких больных нарастает, а α_2 -макроглобулина — понижается.

3. Включение в терапию имунофана по сравнению с традиционным лечением сопровождается уменьшением и приближением к норме уровня ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , восстановлением концентрации большинства белков острой фазы воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аleshкин В. А., Новикова Л. И., Лютов А. Г. Белки острой фазы и их клиническое значение // Клини. мед. 1988. № 8. С. 39–48.
2. Дорюфеев В. В., Фрейдлин Т. С., Шербак И. П. Альфа-2-макроглобулин как главный цитокин-связывающий белок плазмы крови // Мед. иммунол. 1999. Т. 1, № 5. С. 5–12.
3. Журнаджянц В. А., Кчибеков Э. А. Диагностическая и прогностическая ценность БОФ при остром панкреатите // Инфекции в хир. 2009. № 2. С. 45–47.
4. Караулов А. В. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана при оппортунистических инфекциях // Лечащий врач. 2000. № 5–6. С. 28–29.
5. Кетлинский С. А., Калинина Н. М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. 1995. № 6. С. 30–44.
6. Кчибеков Э. А., Журнаджянц В. А., Кривенцев Ю. А. Минорные белки в оценке степени тяжести состояния больных перитонитом // Анналы хир. 2010. № 5. С. 61–63.
7. Лаберко Л. А., Кузнецов Н. А., Родман Г. В. Индивидуальный прогноз тяжести течения послеоперационного периода и исхода распространенного перитонита // Хирургия. 2005. № 2. С. 29–33.
8. Назаров П. Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001. 401 с.
9. Попов В. А. Перитонит. М.: Медицина, 1985. 232 с.
10. Савельев В. С. Перитонит / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, М. И. Филимонова. М.: Литтерра, 2006. 208 с.
11. Суслев А. П., Коноплева М. В., Третьяков О. Ю. Фундаментальная иммунология провоспалительных цитокинов // Мед. иммунол. 2006. Т. 8, № 1. С. 5–22.
12. Rakic M., Popovic D. et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy for treatment of severe intraabdominal infections // Croat. Med. J. 2005. Vol. 46, № 6. P. 957–996.

Поступила после переработки 22.05.2012