

А. З. Дроздов, Б. М. Коган // Наркология. — 2005. — № 6. — С. 38 — 41.

6. Крупицкий, Е. М. Зависимость от коаксила: сообщение о случае / Е. М. Крупицкий, А. М. Бураков // Наркология. — 2007. — № 1. — С. 73 — 75.

7. Шевцова, Ю. Б. Синдром зависимости от тианептина (коаксила) / Ю. Б. Шевцова // Наркология. — 2008. — № 2. — С. 56 — 59.

8. Особенности биотрансформации антидепрессантов: клиническое значение для персонализированного выбора / В. Г. Кукуес [и др.] // Врач. — 2007. — № 11. — С. 2 — 5.

РОСКОШНАЯ Дина Вадимовна, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Омской государственной медицинской академии.

СКАЛЬСКИЙ Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Омской государственной медицинской академии.

ТИТОВ Дмитрий Сергеевич, заместитель главного врача по лечебной работе наркологического диспансера.

Адрес для переписки: e-mail: dina_roskoshnaya@mail.ru

Статья поступила в редакцию 18.08.2010 г.

© Д. В. Роскошная, С. В. Скальский, Д. С. Титов

УДК 616.24-002-022.91-07:612.017.1

**О. Н. САБИТОВА
В. И. СОВАЛКИН**

Омская государственная
медицинская академия

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ТЕЧЕНИЯ

Изучено содержание ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови 73-х пациентов с внебольничной пневмонией нетяжелого и тяжелого течения. Выявлено, что повышение уровня ИЛ-8 ассоциируется с тяжелым течением пневмонии и обширным повреждением легочной ткани. Исходно более высокий уровень ИЛ-10 в сыворотке крови соответствовал тяжелому течению заболевания. Полученные данные могут быть использованы для оценки прогноза и степени тяжести пневмонии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, цитокины.

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее распространенным острым инфекционным заболеваниям. Общее число ежегодно болеющих ВП в России превышает 1 500 000 человек [1, с. 479].

Несмотря на успехи в изучении патогенеза и терапии пневмоний, до настоящего времени не удалось достигнуть существенных изменений в уровнях заболеваемости и смертности. Пневмонии занимают первое место среди причин летальности от инфекционных болезней человека и 6-е место среди всех причин летальности. В зависимости от тяжести течения летальность при ВП составляет от 1 — 5 до 40 % [2].

Главная роль в развитии воспалительной реакции в респираторных отделах легких принадлежит иммунной системе. В сложных иммунных механизмах основную регуляторную функцию выполняют цитокины — медиаторы межклеточного взаимодействия. Нарушение секреции и дисбаланс соотношения оппозиционных пулов может играть важную роль в развитии цитокинопосредованного повреждения легочной ткани [3].

Цель исследования: изучить содержание уровня интерлейкина-8 (ИЛ-8) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови у пациентов с различным вариантом течения ВП.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 73 пациента с ВП (44 мужчины и 29 женщин) в возрасте $47,7 \pm 14$ лет, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении ГУЗОО ОКБ в 2009 г. Для подтверждения диагноза пневмонии использовались стандартные клинико-рентгенологические и лабораторные критерии (остролихорадочное начало, продуктивный кашель, фокус крепитации или мелкопузырчатые хрипы, лейкоцитоз $> 10 \times 10^9 / \text{л}$ и (или) палочкоядерного сдвига ($> 10 \%$), рентгенологически — свежие инфильтративные изменения).

Из исследования были исключены пациенты с сахарным диабетом, застойной сердечной и почечной недостаточностью, новообразованиями, подтвержденной ВИЧ-инфекцией, больные, получавшие терапию иммунодепрессантами, беременные женщины.

По степени тяжести все пациенты были распределены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты с нетяжелой ВП ($n = 46$), 2-ю группу — с тяжелой ВП ($n = 27$). В соответствии с критериями Российского респираторного общества пневмонию относили к тяжелой, если она соответствовала одному из нижеперечисленных критериев: частота дыхания > 30 в минуту,

систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление < 60 мм рт. ст., многофолевое поражение, острая почечная недостаточность, нарушение сознания, лейкопения, гемоглобин < 100 г/л, гематокрит < 30 % [1, с. 492].

Определение уровня цитокинов в сыворотке крови осуществлялось с помощью наборов реагентов ИФА-БЕСТ фирмы «Вектор-БЕСТ» (г. Новосибирск) для ИЛ-8 и наборов реагентов Прокон, Протеиновый контур (г. Санкт-Петербург) для ИЛ-10 в 1-е сутки госпитализации. Исследование проводили на базе ЦНИЛ ОмГМА. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводилось в 1-е сутки, 10 – 14 день и через 3 недели от момента госпитализации.

Данные представлены в виде Ме (Q25; Q75), где Ме — медиана, Q25 и Q75 — верхний и нижний квартили. Для оценки статистически значимых различий полученных данных использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U), критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Заболевание начиналось остро: симптомы заболевания нарастали в течение часов и дней. У 41 % паци-

ентов легочное воспаление развивалось на фоне предшествующей ОРВИ, треть пациентов связывает начало заболевания с переохлаждением. Группы были сопоставимы по возрасту, проводимой антибактериальной терапии. Среди больных с тяжелым течением ВП отмечалось преобладание лиц мужского пола (табл. 1). При изучении сопутствующей патологии достоверных различий в группах наблюдения получено не было. Хронические обструктивные заболевания легких отмечены у трети больных. Гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца встречались у 39,5 и 28,9 % пациентов соответственно. Половина пациентов 2-й группы имела привычку табакокурения, что в 2 раза чаще в сравнении с пациентами 1-й группы (табл. 2).

В клинической картине заболевания на ранних стадиях в обеих группах преобладал синдром интоксикации. Основными жалобами в начале заболевания были лихорадка, одышка, продуктивный кашель, в том числе с наличием гнойной мокроты, боль в грудной клетке на стороне поражения (рис. 1). У 5 (6,8 %) пациентов отмечалась стертость клинической симптоматики в виде слабовыраженной лихорадочной реакции или ее отсутствия, отсутствия интоксикации, лейкоцитоза. На фоне лечения динамика симптомов

Общая характеристика больных

Таблица 1

Показатель	1-я группа	2-я группа
Мужчины	24 (52%)	20 (74%)
Женщины	22 (48%)	7 (26%)
Возраст, годы	45,6 ± 19	50,2 ± 14
Время от начала заболевания до обращения к врачу, дни	3,9 ± 3,9	6,1 ± 5,8

Условия возникновения пневмонии и сопутствующая патология

Таблица 2

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	n	%	n	%
Острая респираторная вирусная инфекция	21	50	9	33
Переохлаждение	14	30	8	30
Курение	12	26	14	52
Хроническая обструктивная болезнь легких	14	30	8	30
Ишемическая болезнь сердца	13	28	8	30
Гипертоническая болезнь	17	37	11	41

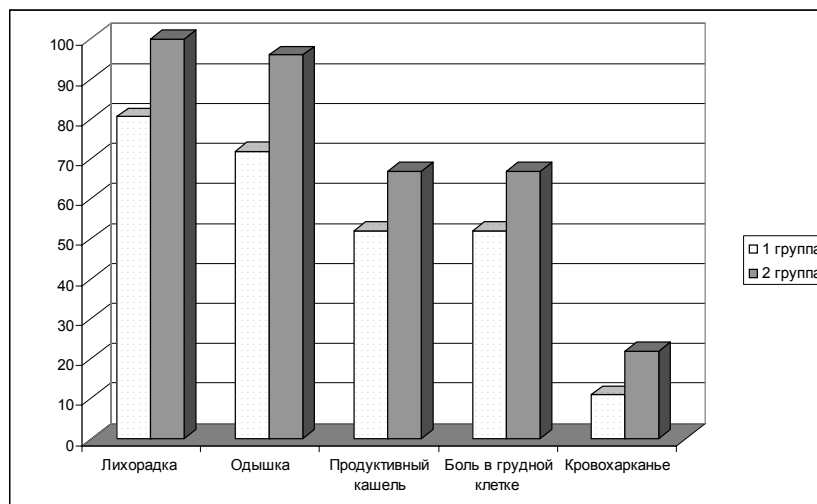


Рис. 1. Частота регистрации жалоб больных при поступлении в стационар

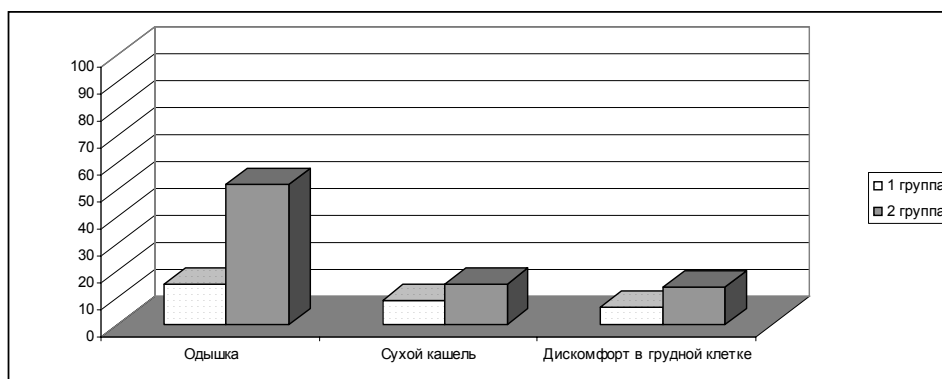


Рис. 2. Частота регистрации жалоб больных при выписке из стационара

Таблица 3
Сравнительная характеристика клинических показателей
у больных обследуемых групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Температура тела, °C	38,2 ± 0,8	38,9 ± 0,8	< 0,01
Нормализация температуры тела, дни	7,2 ± 5,2	14,1 ± 8,2	< 0,01
Частота дыхания (ЧД)	20,3 ± 1,4	22,5 ± 4,1	< 0,01
Систолическое артериальное давление	124 ± 26,6	126 ± 22	> 0,05
Диастолическое артериальное давление	80,1 ± 12	81 ± 13,5	> 0,05

Таблица 4
Распространенность воспалительного очага обследованных больных ВП

Объем поражения	1-я группа		2-я группа	
	n	%	n	%
Сегментарная инфильтрация	10	22	0	0
Инфильтрация в пределах одной доли	15	33	2	7,5
Долевая инфильтрация	21	45	6	22
Многодолевая инфильтрация	0	0	19	70,5

была положительной. При выписке у некоторых пациентов сохранялись одышка, сухой кашель, боль в грудной клетке (рис. 2).

Объективно у пациентов при поступлении в стационар выслушивались ослабление дыхания, влажные хрипы, крепитация, укорочение перкуторного звука.

При анализе клинических проявлений более выраженные изменения наблюдались у пациентов 2-й группы — более часто встречалось кровохарканье (22 % против 11), более выраженные температурная реакция ($38,9 \pm 0,8$ против $38,2 \pm 0,8$ °C; $p < 0,01$), дыхательная недостаточность (ЧД $22,5 \pm 4,1$ против $20,3 \pm 1,4$; $p < 0,01$), в сравнении с пациентами 1-й группы. В дальнейшем достоверно более раннюю нормализацию температуры отмечали у пациентов 1-й группы ($7,2 \pm 5,2$ против $14,1 \pm 8,2$ дней; $p < 0,01$) (табл. 3).

У всех больных рентгенологически выявлены инфильтративные изменения. У пациентов 1-й группы выявлялась сегментарная или полисегментарная инфильтрация в пределах одной доли, тогда как у пациентов 2-й группы определялись изменения лобарного, а в большинстве случаев — мультилобарного поражения (табл. 4).

В динамике у пациентов 2-й группы наблюдалось более позднее разрешение инфильтрации легочной ткани ($30 \pm 13,4$ против $16,5 \pm 13,6$ дней; $p < 0,05$), чаще развивался поствоспалительный фиброз (63 % против 30,5). У 54 % пациентов 2-й группы имело место затяж-

ное течение заболевания, что проявлялось неполным разрешением пневмонической инфильтрации к исходу 4-й недели от начала заболевания на фоне адекватной антибактериальной терапии (1-я группа — 19 %).

У всех пациентов отмечена повышенная СОЭ, у 40 % отмечен лейкоцитоз в сочетании с палочкоядерным сдвигом, у 10 % больных лейкопения.

Воспалительный процесс сопровождается закономерными изменениями цитокинового статуса, которые во многом определяют развитие, тяжесть и исход пневмонии.

В ответ на стимуляцию антигенами продуцируются провоспалительные цитокины, которые действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ [4]. Известно, что ИЛ-8 синтезируется преимущественно моноцитами, макрофагами и нейтрофилами. ИЛ-8 усиливает адгезию нейтрофилов к эндотелию и их дегрануляцию, вызывает массивную инфильтрацию тканей нейтрофилами. Его действие направлено на предотвращение дальнейшей тканевой деструкции, изоляцию и уничтожение патогена [5]. Однако защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально в очаге воспаления, регулируя развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия, и не выходят в системных кровотоков [6]. Гиперпродукция цитокинов

Таблица 5
Содержание ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови исследуемых групп

Цитокины	1-я группа	2-я группа	p
ИЛ-8, пг/мл	7,5 (1,6; 17,4)	12,2 (7,8; 23,1)	< 0,05
ИЛ-10, пг/мл	0,1 (0,1; 7,0)	0,1 (0,1; 8,1)	> 0,05

Таблица 6
Содержание ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови в зависимости от объема поражения

Цитокины	Инфильтрация в пределах одной доли (n = 54)	Многодолевая инфильтрация (n = 19)	p
ИЛ-8, пг/мл	3,8 (1,6; 9,5)	16,3 (7,8; 23,1)	< 0,01
ИЛ-10, пг/мл	0,1 (0,1; 6,1)	0,1 (0,1; 8,9)	< 0,05

Таблица 7
Уровень ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов в зависимости от длительности течения заболевания

Цитокины	Незатяжное течение (n = 59)	Затяжное течение (n = 24)	p
ИЛ-8, пг/мл	8,05 (2,2; 17,4)	13,4 (7,1; 38,2)	> 0,05
ИЛ-10, пг/мл	0,1 (0,1; 2,2)	3,85 (0,1; 12,7)	< 0,05

ведет к развитию системной воспалительной реакции и может служить причиной ряда патологических состояний. Для избежания избыточных проявлений системного воспаления в организме включаются механизмы контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов. Сильнейшим ингибитором всех провоспалительных цитокинов макрофагами является ИЛ-10. При этом избыток ИЛ-10 ведет к снижению противоинфекционной защиты, усугубляя прямое повреждающее действие микроорганизмов и их токсинов на ткани [7–8].

Иммунологическое исследование показало, что у пациентов 2-й группы наблюдается повышение уровня ИЛ-8 — 12,2 против 7,5 пг/мл ($p < 0,05$), в сравнении с 1-й группой больных (табл. 5).

Анализируя показатели цитокинов в зависимости от объема поражения легочной ткани установлено, что с увеличением площади поражения уровень ИЛ-8 возрастает с 3,8 до 16,3 пг/мл ($p < 0,05$). Это подтверждает данные о повреждении тканей при избыточной активации клеток в очаге воспаления за счет усиленного выброса супероксидных радикалов и фагоцитоза (табл. 6).

Значимых изменений уровня ИЛ-10 в указанных группах не выявлено.

При дифференцировке пневмоний в зависимости от длительности течения выявлена тенденция к более высокому уровню сывороточного ИЛ-8 у пациентов с затяжным течением заболевания. Обнаружено значительное преобладание уровня ИЛ-10 в начале заболевания у пациентов с неполным разрешением инфильтрации легочной ткани к исходу 4-й недели — Ме составила 3,85 пг/мл, что превышает показатели уровня ИЛ-10 при незатяжном течении — 0,1 пг/мл ($p < 0,05$) (табл. 7). Подавляя провоспалительную активность, ИЛ-10 может приводить к глубоким дефектам антиинфекционной защиты, замедлению репаративных процессов в паренхиме легкого и, как следствие, более длительному разрешению инфильтрации легочной ткани.

Выводы

1. Тяжелое течение ВП характерно для лиц мужского пола, чаще развивается на фоне курения и характеризуется более выраженной клинической картиной, затяжным течением заболевания.

2. У больных тяжелой ВП регистрируется более высокий уровень ИЛ-8, отражая активацию иммунокомпетентных клеток в ответ на воспаление. Значительно изменяется уровень ИЛ-8 в зависимости от объема поражения легочной ткани, что является показателем повреждения легочной ткани при избыточной активации нейтрофилов в очаге воспаления.

3. Увеличение ИЛ-10 в сыворотке крови больных в начале заболевания приводит к подавлению воспаления на ранних этапах, нарушению противоинфекционной защиты и может служить прогностическим признаком затяжного течения заболевания.

Библиографический список

1. Чучалин, А. Г. Респираторная медицина / А. Г. Чучалин. — М., ГЭОТАР-Медиа, 2007. — Т. 1. — 797 с.
2. Чучалин, А. Г. Пневмония / А. Г. Чучалин, А. И. Синопольников, Н. Е. Чернеховская. — М.: Экономика и информатика, 2002. — 480 с.
3. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией / А. А. Останин [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 38–45.
4. Пальцев, М. А. Цитокины. От теории к практике / М. А. Пальцев // Вестник Российской академии наук. — 1996. — Т. 66, № 12. — С. 1079–1084.
5. Фрейдлин, И. С. Иммунная система и ее дефекты / И. С. Фрейдлин. — СПб.: ПТФФ «Полисан», 1998. — 110 с.
6. Симбирцев, А. С. Цитокины — новая система регулирования защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 9–16.
7. Состояние системы цитокинов при нозокомиальных пневмониях / Е. В. Маркелова [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 14–19.

УДК 614.273+616-082.6+
618.2:615.859

**А. В. САЛТУК
А. В. ГРИШИН
Л. В. ШУКИЛЬ
И. А. РЫЖКОВА**

**Омская государственная
медицинская академия**

**Министерство здравоохранения
Омской области**

**Клинический
родильный дом № 6, г. Омск**

ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ БЕРЕМЕННЫМ

Представлены результаты исследования, отражающего практику назначения лекарственных средств беременным с экстрагенитальной патологией в акушерских стационарах г. Омска. Проведен сравнительный анализ лекарственных препаратов исходя из свойств эмбриотоксичности и тератогенности, с учетом ассортимента и объема потребления, распределения прямых затрат на лекарственную помощь. Разработаны рекомендации по совершенствованию лекарственной помощи беременным, находящимся на стационарном лечении.

Ключевые слова: беременность, прямые затраты, лекарственные средства.

Применение лекарств во время беременности — явление, находящееся в сфере пристального внимания исследователей всего мира. По данным научных исследований, более 80 % беременных принимали не менее одного лекарственного препарата (ЛП), а средний уровень потребления в период вынашивания составляет 2,9 наименования ЛП [1 — 3]. При этом до 5 % врожденных пороков у плода связывается с воздействием лекарств [4 — 5].

Для обозначения потенциального риска лекарственных средств для плода в разных странах разрабатывают классификации категорий риска при беременности. Наиболее широко применяемыми являются классификация, разработанная Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США — Food and Drug Administration (FDA), классификация FASS (Швеция) и классификация ADEC (Австралия) (табл. 1) [6].

Согласно этим классификациям, существует перечень препаратов с доказанным тератогенным и эмбриотоксическим эффектом [7 — 10], данные о безопасности большинства лекарств для применения во время беременности в литературе отсутствуют.

Вероятность повышенной лекарственной нагрузки возникает вследствие необходимости лекарственного воздействия по поводу хронической патологии, не относящейся к репродуктивной сфере [11].

Количество беременных с экстрагенитальной патологией по данным Министерства здравоохранения Омской области в 2008 году составило 761,1 на тысячу беременных [12].

На сегодняшний день существуют немногочисленные работы, посвященные потреблению ЛП беременными. В исследованиях Е. А. Стриженок и Е. В. Елисеевой рассматривались фармакоэпидемиологические аспекты лекарственной нагрузки на женщин без учета экономических составляющих [1, 11].

Целью исследования явилась разработка подхода к оптимизации ассортимента ЛП, используемого для оказания лекарственной помощи беременным с экстрагенитальной патологией в стационаре родильного дома с позиций безопасности для плода и фармакоэкономической целесообразности.

Материал и методы исследования

Работа выполнена в дизайне сплошного ретроспективного исследования, которое проводилась на базе акушерского отделения патологии беременности клинического родильного дома № 6. В ходе исследования сделаны выписки из 406 историй беременности и родов женщин, находящихся на лечении в отделении патологии беременности в 2009 году.