

журнал. - Кардиология. - 2006. - Т. 14, № 10. - С.754-757.

7. Суворова И.В. Цереброваскулярная патология и заболевания периферической нервной системы у работников

ков авиационной промышленности (распространенность, структура, факторы риска, диагностика, лечение, профилактика: Автореф. дисс. ... канд мед. наук. - Иркутск, 2006. - 24 с.

© ЛИХАНОВ И.Д., ЦЕПЕЛЕВ В.Л. - 2007

СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

И.Д. Лиханов, В.Л. Цепелев

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра госпитальной хирургии, зав. — д.м.н., проф. Н.И. Богомолов)

Резюме. Представлены результаты лечения 63 больных с распространенным перитонитом. Показано, что включение имунофана в комплексное лечение больных с перитонитом способствует коррекции синдрома системного воспалительного ответа, что выражается в снижении уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8 и TNF- α), уменьшении концентрации белков острой фазы воспаления (кислого орозомикуида и гаптоглобина) и увеличении уровня α 2 макроглобулина.

Ключевые слова: перитонит, синдром системного воспалительного ответа, иммуномодуляторы.

При распространенном перитоните в условиях прогрессирующей бактериально-токсической агрессии, на фоне операционной травмы возникает индуцированная дезорганизация функции ЦНС, нейроэндокринной и иммунной систем [2]. Их дискоординация приводит к гиперпродукции медиаторов воспаления (цитокинов, эйкозаноидов, активных кислородсодержащих метаболитов, кининов), обуславливая проявление воспалительной реакции со стороны органов и систем человека в ответ на воздействие повреждающих факторов. Одним из ее проявлений является «синдром системного воспалительного ответа» (SIRS — Systemic Inflammatory Response Syndrome) [4,7].

Перед нами стояла задача — изучить клинико-лабораторные проявления синдрома системного ответа на воспаление у больных с разлитым гнойным перитонитом и возможность коррекции данного синдрома путем включения в комплексную терапию иммуномодуляторов.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 63 больных с распространенными формами перитонита, получавших лечение в отделении гнойной хирургии ОКБ г. Читы. Объем хирургического пособия включал: устранение источника перитонита, санацию и дренирование брюшной полости, декомпрессию желудочно-кишечного тракта. В послеоперационном периоде проводили комплексное лечение с применением антибиотиков, инфузионной терапии, анальгетиков [1,3].

Первую группу составили 29 больных с распространенным перитонитом, которым дополнительно к комплексному лечению назначали имунофан («Бионокс», Россия) по 50 мг внутримышечно 1 раз в сутки в течение 7-10 дней. Имунофан представляет собой гексапептид структурной формулы: Arg-a-Asp-Lys-Val-Tyr-Arg, созданный путем частичной модификации гормона вилочковой железы — тимопентина [5]. Причинами перитонита явились: перфоративная язва — 14 (48,3%) больных, деструктивный аппендицит — 5 (17,2%), послеоперационный перитонит — 4 (13,8%), закрытая травма живота — 3 (10,3%), панкреонекроз — 3 (10,3%).

Группу клинического сравнения составили 34 больных с аналогичным по тяжести патологическим процессом, получавшие традиционное комплексное лечение. Причиной перитонита у 15 (44,1%) больных была перфоративная гастродуоденальная язва, у 6 (17,6%) — деструктивный аппендицит, у 5 (14,9%) — послеоперационный перитонит, у 4 (11,7%) — панкреонекроз, у 4 (11,7%) — травмы живота.

Определение концентрации цитокинов проводили ме-

тодом твердофазного ИФА с использованием наборов реагентов ТОО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Образцы исследовали с помощью фотометра для микропланшета с длиной волны 450 нм. Концентрацию белков острой фазы воспаления определяли методом нефелометрии на иммунохимическом анализаторе (Beckman, США).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы STATGRAPHICS Plus 2.1. Статистическую значимость различий при нормальном распределении оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, в остальных случаях использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У наблюдаемых нами больных с распространенным перитонитом синдром системного воспалительного ответа (ССВО) проявлялся следующими клиническими признаками: 1) повышением температуры тела выше 38°C; 2) тахикардией свыше 90/мин.; 3) увеличением частоты дыхательных движений свыше 20/мин.; 4) лейкоцитозом свыше $12 \times 10^9/\text{л}$; 5) появлением в крови незрелых форм лейкоцитов свыше 10%. Тяжесть синдрома определяли числом имеющихся у больного выше-названных признаков. У 13 (20,6%) больных отмечали наличие 2-х признаков (ССВО легкой степени тяжести); у 38 (60,3%) — 3-х признаков (ССВО средней степени тяжести); у 12 (19,1%) — тяжелый (4 признака).

Использование имунофана в комплексном лечении больных с перитонитом сопровождалось клиническим улучшением у 89,7% из них. При оценке объективных клинических критериев синдрома системной воспалительной реакции отмечен положительный клинический эффект у больных, получавших имунофан. Так, на третьи сутки назначения препарата отмечалось уменьшение тяжести эндотоксикоза, что проявлялось снижением температуры до субфебрильных значений, достоверным уменьшением лейкоцитоза ($p < 0,05$), а также лейкоцитарного индекса интоксикации ($5,8 \pm 0,6$ до лечения и $3,3 \pm 0,4$ расч. ед. после лечения, $p < 0,05$). У больных, получавших имунофан, средний срок снижения температуры тела до субфебрильных значений составил $2,2 \pm 0,3$ дня, в группе клинического сравнения — $4,8 \pm 0,4$ дня ($p < 0,05$). У 24 (82,8%) больных, получавших имунофан, уже на 3-4-е сутки регистрировали снижение тахикардии и частоты дыхания, в то время как в группе

с традиционным лечением нормализация данных параметров в указанные сроки отмечена лишь у 15 (44,1%). Включение имунофана в программу комплексного лечения больных с перитонитом способствовало уменьшению количества отделяемого по дренажам, восстановлению перистальтики кишечника в более ранние сроки.

напряжении защитных сил организма, направленном на ограничение воспалительного процесса. В норме секреция цитокинов ничтожно мала и предназначена для обеспечения взаимодействия между продуцирующими их клетками, между тем она резко возрастает при воспалении. Активация клеток, продуцирующих цито-

кины, происходит под влиянием эндотоксинов, микроорганизмов, гипоксии. Иммунная система перестает контролировать секрецию цитокинов и других медиаторов воспаления. Это приводит к тому, что провоспалительные 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, сепсису и септическому шоку [6].

Концентрация провоспалительных цитокинов у больных с перитонитом, получавших имунофан

Цитокин пкг/мл	Здоровые доноры контроль	Больные с перитонитом			
		традиционное лечение (n = 34)		лечение с применением имунофана (n = 29)	
		до	после	до	после
IL-1 β	49,6 $\pm$ 8,2	157,8 $\pm$ 21,5 $p_1 < 0,001$	133,5 $\pm$ 19,4 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	181,6 $\pm$ 21,4 $p_1 < 0,001$	79,6 $\pm$ 14,0 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$
IL-8	36,7 $\pm$ 6,3	2308,9 $\pm$ 139,7 $p_1 < 0,001$	1743,9 $\pm$ 115,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	2291,7 $\pm$ 99,4 $p_1 < 0,001$	1203,4 $\pm$ 78,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
TNF α	32,6 $\pm$ 5,4	717,0 $\pm$ 72,0 $p_1 < 0,001$	407,8 $\pm$ 56,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	771,3 $\pm$ 65,8 $p_1 < 0,001$	256,4 $\pm$ 35,9 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$

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 применением последнего.

Проведенные исследования показали, что у больных с разлитым гнойным перитонитом резко увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Так, в 3,2 раза повышается содержание IL-1 β , в то же время концентрация IL-8 увеличивается в 62,9 раза и в 21,9 раза возрастает содержание TNF- α (табл. 1). Эти факты свидетельствуют о значительном

У больных, получавших имунофан, уровень IL-1 β снизился в 1,7 раза ($p < 0,01$), IL-8 — в 1,5 раза ($p < 0,01$), TNF- α — в 1,6 раза ($p < 0,01$) (табл. 1). Мы склонны рассматривать снижение уровня провоспалительных цитокинов как благоприятный фактор, свидетельствующий о более быстрой ликвидации воспалительного процесса у больных, получавших иммуномодулирующую

Таблица 2

Действие имунофана на содержание белков острой фазы воспаления у больных перитонитом

Показатели	Здоровые контроль	Больные с перитонитом			
		традиционное лечение (n = 34)		лечение с имунофаном (n = 29)	
		до	после	до	после
α 2-МГ (мг/дл)	132,8 $\pm$ 11,3	154,0 $\pm$ 13,7 $p_1 > 0,05$	112,5 $\pm$ 10,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	148,6 $\pm$ 12,5 $p_1 > 0,05$	196,4 $\pm$ 13,3 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
Церулоплазмин (мг/дл)	34,6 $\pm$ 1,7	29,5 $\pm$ 2,7 $p_1 > 0,05$	46,4 $\pm$ 2,3 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	31,6 $\pm$ 3,1 $p_1 > 0,05$	45,3 $\pm$ 3,0 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Гаптоглобин (мг/дл)	127,4 $\pm$ 5,5	154,3 $\pm$ 14,1 $p_1 > 0,05$	308,6 $\pm$ 16,0 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	161,8 $\pm$ 12,3 $p_1 < 0,05$	194,5 $\pm$ 12,8 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$
Кислый орозо- мукоид (мг/дл)	64,3 $\pm$ 6,2	118,1 $\pm$ 16,5 $p_1 < 0,01$	311,4 $\pm$ 53,2 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	109,4 $\pm$ 13,1 $p_1 < 0,01$	146,0 $\pm$ 8,7 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$

Примечание: p_1 — уровень значимости различий показателей здоровых доноров и больных с перитонитом, p_2 — уровень значимости различий показателей до и после лечения, p_3 — уровень

терапии. Нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют бесконтрольному выделению цитокинов, обеспечивают адекватную реакцию организма на воспаление.

Наши наблюдения показали, что содержание $\alpha 2$ -макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ) у больных с перитонитом в ранний послеоперационный период незначительно повышается, а затем на 8-10-е сутки заболевания происходит снижения концентрации данного белка (табл. 2). Факт снижения уровня $\alpha 2$ -МГ у больных с перитонитом может быть объяснен превышением расхода данного белка над образованием, поскольку $\alpha 2$ -МГ является одним из основных ингибиторов сериновых протеаз (тромбина, Ха фактора, плазмина, калликреина). При лечении больных с применением имунофана происходит увеличение уровня $\alpha 2$ -МГ на 74,5% ($p < 0,01$), по сравнению с группой больных, получавших традиционное лечение (табл. 2).

Установлено, что у больных с перитонитом резко возрастает концентрация кислого орозомукоида. При этом, в 2-3-й день заболевания происходит почти двукратное увеличение содержания этого белка, а на 10-е сутки уровень кислого орозомукоида увеличивался в 5 раз по сравнению с исходными значениями (табл. 2).

Известно, что концентрация орозомукоида резко возрастает при воспалении. Этот белок ингибирует бластотрансформацию лимфоцитов, снижает синтез иммуноглобулина G и особенно IgM, уменьшает активность естественных киллеров, в связи с чем нарушается течение иммунологических реакций. У больных, получавших имунофан, уровень орозомукоида уменьшается в 2,1 раза, по отношению к группе клинического сравнения. В сыворотке крови больных, леченных имунофаном, уменьшается уровень гаптоглобина, одновременно с этим не изменяется концентрация церулоплазмина (табл. 2).

Итак, включение имунофана в комплексную терапию больных с разлитым гнойным перитонитом приводит к коррекции синдрома системного воспалительного ответа, а также дает положительный клинический эффект.

Таким образом, включение имунофана в комплексное лечение больных с перитонитом способствует коррекции синдрома системного воспалительного ответа, что выражается в снижении уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8 и TNF- α), уменьшении концентрации белков острой фазы воспаления — кислого орозомукоида и гаптоглобина и увеличении уровня $\alpha 2$ -макроглобулина.

POSSIBLE CORRECTION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME IN PERITONITIS

I.D. Lihanov, V.L. Tsepelev
(Chita State Medical Academy)

The results of 63 patients treated for diffuse peritonitis are presented in this paper. Peritonitis patients complex treatment supplemented by Immunofan has proved to contribute to systemic inflammatory syndrome correction. The latter was proved by the decrease of both proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-8 and TNF- α) and acute inflammatory phase proteins (acidic orozomucoid and haptoglobin) as well as macroglobulin level increase.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Савченко З.И. и др. Лечение тяжелых форм распространенного перитонита // Хирургия. — 2003. — № 8. — С.56-57.
2. Гаин Ю.М. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. — Минск: Юнипресса, 2001. — 255 с.
3. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.П. Перитонит. — М.: ГЭОТАР, 2002. — 240 с.
4. Кузин М.И. Синдром системного ответа на воспаление // Хирургия. — 2000. — № 2. — С.54-59.
5. Лебедев В.В. Имунофан — синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения // Иммунология. — 1999. — № 1. — С.25-30.
6. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии // Иммунология. — 1997. — № 5. — С.7-13.
7. Bosscha K., Reijnders K. Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intra-abdominal sepsis // Brit. J. Surg. — 1997. — Vol. 84, № 11. — P.1532-1534.

© ГЕЛЛЕР Л.Н., ВОЛКОВА А.В., РАДНАЕВ Г.Г. — 2007

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

Л.Н. Геллер, А.В. Волкова, Г.Г. Раднаев

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра управления и экономики фармации, зав. — к.ф.н., доц. Л.Н. Геллер; кафедра клинической фармакологии, зав. — к.м.н., доц. Г.Г. Раднаев)

Резюме. В работе приведены результаты фармакоэкономического анализа по методу «стоимость — эффективность затрат» на медикаментозную терапию детей, больных железодефицитной анемией, с оценкой эффективности лечения. На основе исследования обоснованы рациональные модели лекарственной терапии и стоимость затрат для детей всех возрастных групп.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, фармакоэкономический анализ, стоимость затрат на лечение.

По данным ВОЗ, 20% населения планеты страдает анемией. Железодефицитная анемия составляет более 80% всех анемий у детей [1,3]. В настоящее время уста-

новлена связь между дефицитом железа и задержкой умственного и моторного развития, ухудшается качество жизни, снижается успеваемость, ребенок эмоцио-