

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИММУННЫХ И ОКСИДАНТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ

Строев Ю.В., Блинков Ю.Ю., Конопля А.И., Гаврилюк В.П.

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск,
e-mail: wvas@mail.ru

В работе представлены данные о нарушениях иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов у больных с разлитым перитонитом. Определена недостаточная эффективность использования традиционной комплексной терапии у больных разлитым перитонитом и обоснована необходимость применения дополнительно антиоксидантных и иммуномодулирующих препаратов. Установлена иммунокорригирующая и антиоксидантная эффективность использования «Миелопида» и «Мексикора» в комплексной терапии больных с разлитым перитонитом.

Ключевые слова: распространенный перитонит, перекисное окисление липидов, иммунные нарушения, миелопид, мексикор

Локальное воспаление, синдром системной воспалительной реакции, сепсис, тяжелый сепсис и полиорганная недостаточность – это звенья одной цепи в реакции организма на воспаление вследствие микробной инфекции. Тяжелый сепсис и септический шок составляют существенную часть синдрома системной воспалительной реакции организма на инфекцию и являются следствием прогрессирования системного воспаления с развитием нарушения функций систем и органов [1, 4, 7].

Состояние иммунной системы при перитоните можно охарактеризовать как злокачественную форму внутрисосудистого воспаления. На фоне массивного повреждения эндотелия формируется мощная противовоспалительная реакция, возрастает число активированных юных форм нейтрофилов. Повышение проницаемости сосуда эндотелия приводит к увеличению миграции лейкоцитов из сосуда и повреждению ими тканевого интерстиция (особенно в легких), что приводит к полиорганной дисфункции. При этом диагностика иммунных и оксидантных расстройств имеет большое значение в клинической практике, поскольку отражает степень иммунодефицита в начале заболевания, а также

динамику, наблюдаемую в процессе лечения пациента [2].

Цель исследования

Установление эффективности сочетанного использования «Миелопида» и «Мексикора» в коррекции нарушенных показателей перекисного окисления липидов и иммунного статуса у пациентов с разлитым перитонитом (РП).

Материал и методы исследования

На базе МУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи» г. Курска под постоянным наблюдением находились 39 больных с распространенным фибринозно-гнойным перитонитом, подтвержденным клиническими, лабораторно-инструментальными и интраоперационными данными. Всем больным проводилось комплексное лечение, включающее оперативное – лапаротомию, устранение источника перитонита, санацию и дренирование брюшной полости, и консервативное лечение – адекватную инфузионную, антибактериальную и противовоспалительную терапию. При этом 18 пациентов дополнительно получали «Мексикор» (100 мг через 8 часов 14 дней) и «Миелопид» (по 3 мг че-

рез 24 часа 14 дней). Группа контроля состояла из 18 здоровых лиц того же возраста.

Иммунологическое обследование осуществляли при поступлении в стационар перед оперативным вмешательством и на 14-е сутки. Содержание C_3 , C_{3a} , C_5 , C_{5a} , C_4 -компонентов комплемента, фактора Н и C_1 -ингибитора (C_1 -инг.), ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) определяли в плазме крови с помощью набора реагентов ProCoup (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург). Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ) [6]. Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия

спонтанной (mDO-сп.) и стимулированной опсонизированным и неопсонизированным зимозаном (mDO о/з и mDO н/з) [3, 9].

Выраженность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП) [2]. Кроме этого определяли активность каталазы [5].

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении в стационар у больных с РП выявлено резкое повышение концентрации цитокинов, обладающих преимущественно провоспалительной активностью (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ) при одновременном снижении противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12) (таблица).

Цитокины в плазме крови у больных с распространенным перитонитом до и после лечения «Мексикором» и «Миелопидом» ($M \pm m$)

Показатели	Ед. изм.	1	2	3	4
		Здоровые	Больные		
			До операции	ТЛ	ТЛ + «Мексикор»+ + «Миелопид»
ФНО α	пкг/мл	21,2 ± 2,3	131,4 ± 10,7* ¹	62,4 ± 8,8* ^{1,2}	29,1 ± 4,8* ^{2,3}
ИЛ-1 β	пкг/мл	5,4 ± 0,7	11,0 ± 0,7* ¹	7,9 ± 0,4* ^{1,2}	4,4 ± 0,4* ^{2,3}
ИЛ-1 α	пкг/мл	128,3 ± 12,7	345,6 ± 41,7* ¹	221,2±21,5* ^{1,2}	121,4 ± 11,3* ^{2,3}
ИЛ-6	пкг/мл	4,8 ± 1,2	29,2 ± 4,1* ¹	12,9 ± 1,6* ^{1,2}	5,8 ± 0,5* ^{2,3}
ИЛ-8	пкг/мл	56,2 ± 10,1	104,7 ± 8,1* ¹	88,2 ± 7,0* ^{1,2}	61,2 ± 5,8* ^{2,3}
Г-КСФ	пкг/мл	200,7 ± 23,7	347,2 ± 55,1* ¹	248,5 ± 30,6* ²	261,2 ± 28,4* ²
ИЛ-4	пкг/мл	10,3 ± 0,9	8,1 ± 0,7* ¹	18,1 ± 2,2* ^{1,2}	14,4 ± 1,1* ¹⁻³
ИЛ-10	пкг/мл	28,1 ± 1,3	20,7 ± 2,1* ¹	29,9 ± 3,1* ²	31,2 ± 2,0* ²
ИЛ-12	пкг/мл	99,1 ± 8,2	70,7 ± 6,6* ¹	151,9±12,5* ^{1,2}	147,2 ± 13,2* ^{1,2}
C_3	мг/мл	81,4 ± 7,1	121,7 ± 6,6* ¹	77,1 ± 5,8* ²	84,2 ± 6,2* ²
C_{3a}	мг/мл	101,6 ± 9,9	161,7 ± 10,5* ¹	127,4 ± 16,1* ²	111,2 ± 8,4* ²
C_4	мг/мл	12,6 ± 1,2	24,7 ± 1,3* ¹	30,2 ± 3,8* ^{1,2}	14,2 ± 1,3* ^{2,3}
C_5	мг/мл	87,6 ± 10,2	101,5 ± 9,2* ¹	79,1 ± 6,1* ²	82,4 ± 6,4* ²
C_{5a}	мг/мл	6,9 ± 0,4	17,5 ± 1,1* ¹	18,0 ± 1,4* ¹	10,1 ± 0,9* ¹⁻³
C_1 -инг.	мг/мл	236,2 ± 41,8	161,2 ± 31,3* ¹	309,4 ± 31,2* ^{1,2}	243,4 ± 22,5* ^{2,3}
Фактор Н	мг/мл	39,4 ± 4,9	41,3 ± 2,4	61,2 ± 7,2* ^{1,2}	42,3 ± 3,8* ³

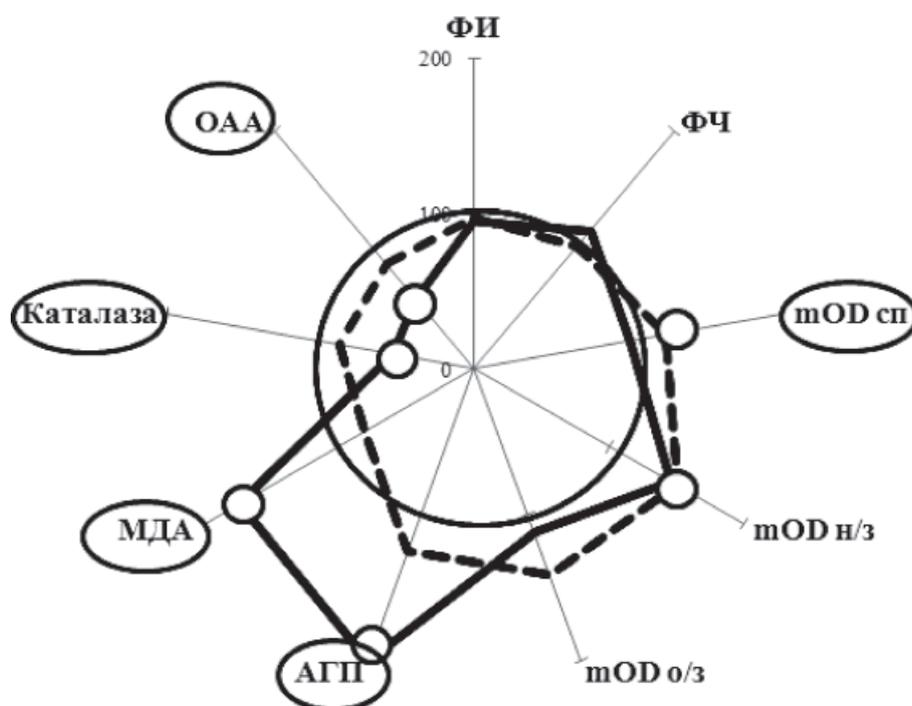
Примечание: звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия.

Кроме этого, у данной категории пациентов выявлено повышение активности системы комплемента, что проявляется повышением всех изученных компонентов системы комплемента ($C_3, C_{3a}, C_{5b}, C_{5a}, C_4$ -компонентов) при компенсаторном повышении концентрации ингибиторов – фактора Н и C_1 -инг. (см. таблицу).

Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови у больных РП до операции оставалась в пределах нормы, так же как и показатель НСТ-теста спонтанного, при этом показатели опсонизированно-

го и неопсонизированного НСТ-теста стимулированного оказались повышенными (рисунок). Кроме этого в плазме крови накапливаются продукты ПОЛ (МДА и АГП) при снижении активности каталазы (см. рисунок).

Исследование цитокинового статуса на фоне проводимого традиционного комплексного лечения показало, что в плазме крови больных с распространенным перитонитом к 14-м суткам происходит нормализация лишь концентрации ИЛ-10 и Г-КСФ (см. таблицу).



Состояние ФМА нейтрофилов и ПОЛ в крови у больных с распространенным перитонитом на фоне проводимого лечения в сочетании с «Мексикором» и «Миелопидом»

Примечания: радиус окружности – показатели у здоровых доноров (группа 1); сплошная линия – показатели у больных с распространенным перитонитом при поступлении (группа 2); пунктирная линия – показатели у больных с распространенным перитонитом после лечения с использованием мексикора и миелопида (группа 3); \emptyset – $p < 0,05$ по отношению к показателям 1-й группы; \circ – $p < 0,05$ между показателям 2-й и 3-й групп.

Включение в традиционную фармакотерапию «Мексикора» и «Миелопида» приводит к снижению концентрации в плазме крови цитокинов, обладающих провоспалительной активностью (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8) до уровня нормы, при этом

данная схема нормализует концентрацию в крови противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 (см. таблицу).

Исследование системы комплемента на 14-е сутки показывает, что традиционная фармакотерапия приводит к нормализации

содержания C_3 , C_{3a} , C_5 -компонентов комплемента. Положительным моментом явилось то, что концентрация в крови C_1 -инг. и фактора Н оказалась значительно выше нормы (см. таблицу).

Применение «Мексикора» и «Миелопида» приводит к нормализации концентрации всех изученных компонентов системы комплемента за исключением C_{5a} -компонента комплемента (см. таблицу).

Функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови у больных РП на фоне проводимого консервативного лечения осталась без изменений.

На фоне применения «Мексикора» функциональная активность нейтрофилов периферической крови практически не отличается от показателей здоровых доноров, а в системе активности кислородзависимых систем происходит повышение значений НСТ-теста спонтанного (см. рисунок).

Изучение состояния перекисного окисления липидов у больных РП на 14-е сутки на фоне традиционной терапии нормализует содержание АГП, МДА и корригирует, но не до уровня нормы, активность каталазы.

Применение «Мексикора» и «Миелопида» приводит к нормализации дополнительно активность каталазы и ОАА сыворотки (см. рисунок).

Оценивая влияние изученной схемы лечения на отдельные звенья иммунного статуса и показатели перекисного окисления липидов можно заключить, что традиционная фармакотерапия слабо корригирует нарушенные показатели. Применение «Мексикора» и «Миелопида» позволяет корригировать уровень цитокинов провоспалительного звена, ингибировать процессы перекисного окисления липидов, что усиливает детоксикацию. Таким образом, полученные результаты дают основание рассматривать «Мексикор» и «Миелопид» как перспективную схему для повышения эффективности комплексной терапии распространенного перитонита, обладающую не только выраженной антиоксидантной активностью, но и иммуномодулирующими эффектами.

Заключение

В настоящий момент все современные схемы лечения РП направлены главным образом на подавление широкого спектра микроорганизмов [7]. Основу этих схем лечения составляют антибактериальные препараты, к которым со временем развивается резистентность со стороны микроорганизмов. Кроме того, бесконтрольное назначение антибиотиков приводит к появлению ряда побочных эффектов, самым грозным из которых является угнетение иммунной системы [1, 8].

Традиционная фармакотерапия не способна нивелировать иммунологические нарушения, имеющие место при распространенном фибринозно-гнойном перитоните, поэтому в послеоперационном периоде необходимо корректировать нарушения иммунного и оксидантного статуса, что может быть достигнуто назначением современных препаратов, обладающих иммунокорригирующей и антиоксидантной активностью, к которым относятся «Миелопид» и «Мексикор».

Список литературы

1. Алиев С.А. Некоторые аспекты патогенеза гипоксии и нефармакологические методы ее коррекции при гнойном перитоните / С.А. Алиев, Г.А. Султанов, М.А. Эфендиев // Вестн. интенсивной терапии. – 2003. – №2. – С. 20–27.
2. Бенисевич В.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава–Микели / В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // Вопр. мед. химии. – 1973. – Т. 19, вып. 6. – С. 596–599.
3. Виксман М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия / М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 15 с.
4. Караулов А.В. Клиническая иммунология. – М.: Медицина, 2008. – 602 с.
5. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
6. Медведев А.Н. Способ исследования поглощательной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.

7. Результаты комплексного лечения распространенного гнойного перитонита / Л.К. Куликов, Ю.А. Привалов, И.П. Зайчук и др. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – №3. – С. 307–308.

8. Савельев В.С. Перитонит (практическое руководство) / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов. – М.: Литтерра, 2006. – 205 с.

9. Щербаков, В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30–33.

Рецензенты:

Парфенов Игорь Павлович, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней №2 ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет»;

Снимщикова Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин ГОУ ВПО «Орловский государственный университет».

PHARMACOTHERAPY OF DISTURBANCES OF THE LIPID PEROXIDATION AND IMMUNE STATUS AT THE WIDESPREAD PERITONITIS

Stroev Yu.V., Blinkov Yu.Yu., Konoplya A.I., Gavrioliouk V.P.

Kursk state medical university, Kursk,

e-mail: wvas@mail.ru

In work data about disturbances of the immune status and condition of lipid peroxidation at patients with diffuse peritonitis are presented. In work insufficient efficiency of use of traditional complex therapy at patients with diffuse peritonitis is defined and necessity of application in addition antioxidatic and immunocorrective preparations is proved. It is defined immunocorrective and antioxidatic efficiency of use of myelopid and mexicor in complex therapy patients with diffuse peritonitis.

Keywords: widespread peritonitis, lipid peroxidation, immunal disturbances, myelopid, mexicor