

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ГАЛАВИТОМ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АППЕНДИКУЛЯРНОМ ПЕРИТОНИТЕ У ДЕТЕЙ

В.П. ГАВРИЛЮК

*Курский
государственный
медицинский
университет*

e-mail: wvas@mail.ru

В работе представлены результаты клинико-лабораторного обследования и фармакологического лечения 38 детей с аппендикулярным перитонитом. Установлено, что при аппендикулярном перитоните у детей системно развиваются нарушения иммунного статуса, недостаточно корригируемые традиционным лечением. Дополнительное применение галавита в послеоперационном периоде частично или полностью нормализует выявленные нарушения.

Ключевые слова: аппендикулярный перитонит, иммунные нарушения, фармакокоррекция, галавит.

Введение. Аппендикулярный перитонит (АП) остается одним из наиболее тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний детского возраста. Аппендикулярный перитонит в 72% случаев является причиной развития у детей сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности [4]. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения острого аппендицита у детей, доля послеоперационных осложнений при наиболее тяжелых формах заболевания сохраняется на высоком уровне и составляет 5-30% [4, 11]. Причем развитие осложнений при аппендикулярном перитоните остается мало прогнозируемым, а значит, и недостаточно управляемым процессом. Существующие на современном этапе различия в хирургической тактике в отношении методов санации и дренирования брюшной полости, самой методики операции (открытая или лапароскопическая) не оказывают значительного влияния на число послеоперационных осложнений [4, 12]. В сложившейся ситуации дальнейшее улучшение результатов лечения может быть достигнуто путем эффективного воздействия на патогенетические механизмы развития перитонита. Доказательные исследования, направленные на обоснование патогенетической терапии на клеточно-молекулярном уровне, весьма ограничены и в основном посвящены изучению отдельных звеньев иммунитета, тогда как проблеме комплексного изучения иммунного гомеостаза в целом и разработке способов его фармакологической коррекции посвящено малое число работ [3, 8, 14].

Цель исследования – оценка иммунокорригирующей эффективности галавита у детей при аппендикулярном перитоните.

Материалы и методы. Под постоянным наблюдением находилось 38 детей в возрасте старше 12 лет (средний возраст $8,4 \pm 1,1$ лет) с верифицированным диагнозом разлитой гнойный аппендикулярный перитонит. Диагноз выставлялся на основании характерной клинической картины, лабораторно-инструментальных и интраоперационных данных. Группа контроля состояла из 12 соматически здоровых детей того же возраста.

Больным в первые сутки после верификации диагноза и предоперационной подготовки в условиях реанимационно-анестезиологического отделения производилось оперативное вмешательство – аппендэктомия, аспирация выпота, промывание и дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде производилось обезболивание, инфузионная и антибактериальная (цефалоспорины III поколения + аминогликозиды III поколения + метронидазол) терапия, которая корригировалась согласно результатам посева и определения чувствительности флоры в перитонеальной жидкости. Кроме этого, 15 пациентов дополнительно в послеоперационном периоде получали галавит (100 мг внутримышечно через 12 часов № 10).

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар и на 18-е сутки. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях [10].

В работе фенотип лимфоцитов определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3, CD4, CD8, CD22 [7]. Содержание иммуноглобулинов классов M, G и A определяли в плазме крови методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, используя диагностический набор ООО НПЦ «Медицинская иммунология» (г. Москва).

Количественная оценка уровней ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10 проводилась с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической



крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного зимозаном (НСТ-ст.) [1, 9, 13].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы [6].

Результаты. При поступлении у больных АП установлены разнонаправленные изменения адаптивного иммунитета: супрессия клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствует снижение содержания в крови CD3, CD4 и CD8-лимфоцитов, и повышение гуморального – повышение уровня CD22-клеток, концентрации в плазме крови IgM и IgG (табл. 1).

При изучении цитокинового статуса у больных АП выявлено повышение концентрации в плазме крови всех изученных провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) при неизменной концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) (см. табл.).

Таблица

Показатели иммунного статуса в крови у детей с аппендикулярным перитонитом на фоне лечения галавитом (M \pm m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Здоровые	Дети с аппендикулярным перитонитом		
			До лечения	Традиционное лечение	Традиционное лечение + галавит
CD3	%	65,7 \pm 4,1	51,2 \pm 4,1 ^{*1}	52,6 \pm 3,8 ^{*1}	51,4 \pm 4,2 ^{*1}
CD4	%	46,4 \pm 1,8	34,8 \pm 3,2 ^{*1}	33,4 \pm 2,7 ^{*1}	43,4 \pm 2,3 ^{*2,3}
CD8	%	25,4 \pm 1,5	20,1 \pm 1,8 ^{*1}	24,4 \pm 1,7 ^{*2}	25,9 \pm 21,6 ^{*2}
CD22	%	22,2 \pm 1,8	33,3 \pm 2,2 ^{*1}	23,3 \pm 1,5 ^{*2}	22,6 \pm 1,2 ^{*2}
IgM	г/л	0,83 \pm 0,06	1,21 \pm 0,09 ^{*1}	0,9 \pm 0,05 ^{*2}	0,8 \pm 0,05 ^{*2}
IgG	г/л	7,59 \pm 0,40	10,2 \pm 0,51 ^{*1}	10,5 \pm 0,56 ^{*1}	11,9 \pm 0,87 ^{*2}
ФИ	%	71,1 \pm 7,1	49,8 \pm 3,6 ^{*1}	69,0 \pm 4,3 ^{*2}	72,7 \pm 5,5 ^{*2,3}
ФЧ	абс.	6,55 \pm 0,34	4,9 \pm 0,32 ^{*1}	5,2 \pm 0,41 ^{*1}	8,3 \pm 0,65 ^{*1,3}
НСТ-сп.	%	9,50 \pm 0,34	13,8 \pm 0,8 ^{*1}	10,4 \pm 0,85 ^{*2}	10,0 \pm 0,85 ^{*2}
НСТ-ст.	%	41,5 \pm 0,67	65,6 \pm 4,3 ^{*1}	53,5 \pm 3,8 ^{*1,2}	42,3 \pm 3,1 ^{*2,3}
ФНО α	пкг/мл	4,3 \pm 0,7	7,3 \pm 0,45 ^{*1}	6,2 \pm 0,5 ^{*1,2}	5,5 \pm 0,4 ^{*1,3}
ИЛ-1 β	пкг/мл	8,2 \pm 1,48	13,1 \pm 0,91 ^{*1}	8,9 \pm 0,7 ^{*2}	8,4 \pm 0,7 ^{*2}
ИЛ-6	пкг/мл	10,4 \pm 0,9	16,2 \pm 1,1 ^{*1}	11,4 \pm 0,9 ^{*2}	11,2 \pm 0,8 ^{*2}
ИЛ-8	пкг/мл	6,3 \pm 1,1	10,6 \pm 0,8 ^{*1}	9,3 \pm 0,7 ^{*1,2}	7,6 \pm 0,5 ^{*2,3}
ИЛ-4	пкг/мл	0,81 \pm 0,03	0,86 \pm 0,04	1,26 \pm 0,09 ^{*1,2}	1,18 \pm 0,08 ^{*1,2}
ИЛ-10	пкг/мл	29,8 \pm 2,12	30,2 \pm 2,32	28,6 \pm 2,11	30,3 \pm 2,12

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

При изучении показателей врожденного иммунитета у детей с АП выявлено снижение активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови (снижение ФИ и ФЧ) при повышении их кислородзависимой активности (табл.).

К моменту выписки из стационара после традиционного комплексного лечения нормализуется уровень в крови CD8 и CD22-лимфоцитов, ФИ, частично ФЧ и кислородзависимая активность нейтрофилов периферической крови, снижается до показателей здоровых детей содержание ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-4, IgM, частично снижается концентрация ФНО α , ИЛ-8, возрастает уровень ИЛ-4 (табл.).

Полученные результаты свидетельствуют о выраженных нарушениях иммунного статуса, имеющих место у детей с АП, только частично купируемых проводимым комплексом консервативных и хирургических мероприятий.

Обсуждение. Патогенетическая коррекция иммунодефицитного состояния при данной нозологии может быть достигнута использованием по отдельности или сочетанием фармакологических и нефармакологических методов, которые требуют решения как минимум двух основных задач: воздействие непосредственно на иммунокомпетентные клетки, играющие первостепенное значение в поддержании иммунного гомеостаза, и увеличение биодоступности фармакологических средств, используемых в процессе послеоперационной терапии больных с АП. Всеми этими свойствами в той или иной степени согласно современной литературе обладает препарат галавит, эффективность которого уже доказана при многих патологических состояниях [2, 5].

Использование галавита у детей с АП позволило дополнительно к традиционной терапии нормализовать количество CD4-лимфоцитов, ФИ нейтрофилов, концентрацию ИЛ-8 и значения НСТ-теста стимулированного, кроме того, частично нормализовать концентрацию ФНО α .



Представленные выше данные позволяют сделать заключение, что интраабдоминальная инфекция, имеющая место при аппендикулярном перитоните, у детей тесно связана с дестабилизацией иммунной системы, характеризующейся дефицитом клеточного иммунитета, снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, активацией гуморального иммунитета (повышением концентрации CD22-лимфоцитов, IgM и IgG) и повышением кислородзависимой активности нейтрофилов в сочетании с провоспалительными цитокинами.

Включение в программу послеоперационного ведения детей галавита обеспечивает адекватность ответа иммунной системы на операционную травму, о чем свидетельствует нормализация ряда показателей иммунного статуса.

Таким образом, коррекцию иммунного статуса в послеоперационном периоде у детей, перенесших вмешательства по поводу аппендикулярного разлитого гнойного перитонита, можно рассматривать как обязательную составляющую комплексной терапии.

Данное заключение подтверждается результатами клинических наблюдений у данных групп детей. Так, у пациентов с аппендикулярным перитонитом после традиционного комплексного лечения в 1 случае (6,3%) отмечалось нагноение послеоперационной раны, в 3 случаях (18,7%) развитие серомы, при этом в 1 случае потребовалась релапаротомия для дополнительной санации и дренирования брюшной полости.

Использование дополнительно в послеоперационном периоде галавита у детей с АП снизило достоверно количество сером, ускорило нормализацию лейкоформулы почти на 3 суток, при этом в обеих группах летальных исходов не было.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования в комплексной фармакотерапии детей с аппендикулярным перитонитом дополнительно препарата «Галавит», обладающего выраженным иммунокорректирующим и клиническим эффектами в условиях данной нозологии.

Литература

1. Виксман, М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросиногетразолия // М.Е. Виксман, А.Н. Маянский – Казань, 1979. – 15 с.
2. Винник, Ю.С. Иммунокоррекция с применением Галавита® при деструктивном панкреатите // Ю.С. Винник, Д.В. Черданцев, О.В. Первова и др. – Красноярск : ГМА. – 2006. – 36 с.
3. Гаврилюк, В.П. Иммунометаболические нарушения у детей с разлитым аппендикулярным перитонитом с различной степенью тяжести / В.П. Гаврилюк, А.И. Конопля, С.В. Костин // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – Курск, 2010. – № 4. – С. 38-42.
4. Карасева, О.В. Лечение аппендикулярного перитонита у детей / О.В. Карасева, Л.М. Ропаль, А.В. Брянцев и др. // Детская хирургия. – 2007. – № 3. – С. 23-27.
5. Караулов, А.В. Иммуномодуляция при респираторных инфекциях: от понимания целей и механизмов действия к клинической эффективности / А.В. Караулов // Детские инфекции. – 2012. – № 2. – С. 64-64.
6. Лакин, Г.Ф. Биометрия // Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.
7. Лесков, В.П. Клиническая иммунология для врачей // В.П. Лесков, А.Н. Череев, Н.К. Горлина, В.Г. Новоженев. – М., 1997. – 120 с.
8. Локтионов, А.Л. Цитокинпродуцирующая активность перитонеальных макрофагов в зависимости от этиологии острого панкреатита / А.Л. Локтионов, И.Ю. Уханова, В.Ф. Ликов, А.И. Конопля, О.А. Сунайкина, А.В. Караулов // Иммунология. – 2010. – № 6. – С. 321-325.
9. Медведев, А.Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19-20.
10. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике // В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
11. Пулатов, А.Т. О классификации острого аппендицита и аппендикулярного перитонита у детей / А.Т. Пулатов // Детская хирургия. – 2007. – № 1. – С. 36-40.
12. Шамсиев, А.М. Репродуктивное здоровье женщин, перенесших аппендикулярный перитонит и первичный перитонит в детском возрасте / А.М. Шамсиев, Б.Л. Давранов, Ж.А. Шамсиев // Детская хирургия. – 2008. – № 3. – С. 35-39.
13. Щербаков, В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В.И. Щербаков // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30-33.
14. Haecker, F.M. Peritonitis in childhood: clinical relevance of cytokines in the peritoneal exudates / F.M. Haecker, E. Fasler-Kan, C. Manasse et al. // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2006. – Vol. 16(2). – P. 94-99.



PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF IMMUNE DISTURBANCES AT CHILDREN WITH APPENDICULAR PERITONITIS BY GALAVITUM

V.P. GAVRILIOUK

Kursk State Medical University

e-mail: wvas@mail.ru

In work the results of clinical and laboratory inspection and pharmacological treatment of 38 children with an appendicular peritonitis are presented. The system disturbances of the immune status develop, not enough corrective by traditional treatment, are established at children with appendicular peritonitis. Additional application of galavit in the postoperative period partially or completely normalises the taped disturbances.

Keywords: appendicular peritonitis, immune infringements, pharmacological correction, galavit.