

УДК 616.381-002.3-06:616.423-002.3-085.37

ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ, ОСЛОЖНЕННОМ СИНДРОМОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

М.М. Магомедов¹, З.А. Магомедова², П.М. Нурмагомедова², Ш.Х. Рабаданов³, М.А. Магомедов¹

¹ Дагестанская государственная медицинская академия (367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1), ² Республиканская межрайонная многопрофильная больница (368248, Республика Дагестан, Унцукульский район, пос. Шамилькала), ³ Республиканская клиническая больница (367026, г. Махачкала, ул. Ляхова, 47)

Ключевые слова: перитонит, лечение, иммунитет, цитокины.

ENDOLYMPHATIC DRUG THERAPY FOR THE DIFFUSE PERITONITIS COMPLICATED BY SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

M.M. Magomedov¹, Z.A. Magomedova², P.M. Nurmagomedova², Sh.Kh. Rabadanov³, M.A. Magomedov¹

¹ Dagestan State Medical Academy (1 Lenin Sq. Makhachkala 367000 Russian Federation), ² Republican inter-district multi-field hospital (Shamilkala village, Untsukul district, Republic of Dagestan 368248 Russian Federation), ³ Republican clinical hospital (47 Lyakhova St. Makhachkala 367026 Russian Federation)

Background. The current treatment of diffuse peritonitis comprises surgical release of the source of infection and abdomen sanitization with a targeted antibacterial therapy. One of the promising concepts here is the direct endolymphatic administration of medicines which allows to make higher concentrations of the drug in the regional blood flow.

Methods. The study included 48 women aged 18–65 years with diffuse purulent peritonitis. The patients were divided into three groups: 1) 18 patients who postoperatively received standard antibacterial therapy; 2) 14 patients who, in addition to standard therapy, got polyoxidonium and selenase; 3) 16 patients with clinical systemic inflammatory response without organ dysfunction who additionally were treated with endolymphatic administration of merenome, selenase and pentaglobin.

Results. The peritonitis was complicated with cellular immunity depression with abnormality in the phagocytic activity of neutrophilic granules and an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines, especially manifested in representatives of the third group. Using polyoxidonium and selenase caused a decrease in proinflammatory cytokines concentrations in blood plasma. Endolymphatic drug therapy also has normalized the content of the complement system components in blood, and increase the concentration of interleukin-10, having anti-inflammatory activity. The concentration of cytokines and complement system components during vaginal-cervical secretions after endolymphatic therapy decreased greater than after traditional drug treatment.

Conclusions. Endolymphatic drug therapy with the injection of antibiotics, selenase and pentaglobin helps to reduce rapidly the extent of intoxication as well as eliminate the inflammation signs in patients with the diffuse peritonitis. Immunomodulatory therapy has a positive effect on the immune status due to the effect on the lymphatic system at the regional and systemic levels.

Keywords: peritonitis, treatment, immunity, cytokines.

Pacific Medical Journal, 2014, No. 2, p. 70–73.

Несмотря на несомненные достижения науки и практики в борьбе с инфекционной патологией, проблема эффективного лечения распространенного гнойного перитонита остается нерешенной и по сегодняшний

день [8]. Являясь, по существу, запущенной стадией заболевания, перитонит и после устранения вызвавшей его причины, способствует возникновению различного рода осложнений, в том числе и системных [1, 5, 6]. В связи с многообразием клинических вариантов и высокой летальностью, достигающей 60–80%, разлитой гнойный перитонит остается одной из основных проблем неотложной хирургии [7, 8]. Непосредственной причиной смерти пациентов в послеоперационном периоде является прогрессирование системного воспаления и полиорганная недостаточность, резистентные к самым современным схемам интенсивной терапии [4, 8].

Сложившаяся тактика лечения перитонита заключается в хирургическом устранении источника инфекции и санации брюшной полости с проведением целенаправленной антибактериальной терапии [2, 10]. Одним из перспективных направлений здесь является прямое эндолимфатическое введение лекарств, которое, согласно данным литературы, позволяет создать более высокие концентрации препаратов в регионарной кровотоке [6, 9].

Цель настоящего исследования – анализ эффективности эндолимфатической лекарственной терапии у пациентов с разлитым гнойным перитонитом при различной выраженности синдрома системной воспалительной реакции.

Материал и методы. В исследование на основании добровольного информированного согласия и в соответствии с нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» вошли 48 женщин 18–65 лет с разлитым гнойным перитонитом. Критерии исключения: возраст менее 18 лет и старше 65 лет, опухоли придатков и матки невоспалительной этиологии, длительность заболевания более 10 дней, несоблюдение лечебного режима, решение прекратить участие в исследовании, индивидуальная непереносимость препаратов.

Причины перитонита были следующими (в скобках – кол-во наблюдений): острый аднексит без деструкции (4), tuboовариальный абсцесс (14), перфоративный аппендицит (10), острый холецистит (6), тазовая флегмона (4), деструктивный панкреатит

(2), послеродовые осложнения (3), послеабортные осложнения (5). Для уточнения диагноза выполняли ультразвуковое исследование (аппарат SonoAse 1500) и лапароскопию (стойка и набор инструментов фирмы Karl Storz).

Во всех случаях оперативное вмешательство проводилось в течение первых суток с момента поступления, и включило в себя лапаротомию, санацию и дренирование брюшной полости. Пациентки были разделены на три группы, рандомизированные по прогнозируемой тяжести состояния и проводимому лечению:

1-я группа – 18 больных, которым в послеоперационном периоде проводили стандартную антибактериальную терапию: цефтриаксон (1 г 4 раза в сутки), гентамицин (80 мг 3 раза в сутки), метрогил (100 мл 2 раза в сутки);

2-я группа – 14 больных, которым в послеоперационном периоде в дополнение к стандартной фармакотерапии назначали полиоксидоний (по 6 мг внутримышечно 1 раз в сутки) и селеназу (250 мг 1 раз в сутки);

3-я группа – 16 больных с клиникой системной воспалительной реакции без органной дисфункции и уровнем прокальцитонина 0,8–1,2 нг/мл. Дополнительно к стандартной терапии выполнено эндолимфатическое введение меренома (0,5 г 2 раза в сутки), селеназы (300 мг 1 раз в сутки) и пентоглобина (0,4 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5 суток). Пациентки 3-й группы находились в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

При обследовании использованы общеклинические и клинико-лабораторные методы. Выполнялись бактериоскопическое и бактериологическое исследование операционного материала и содержимого брюшной полости. Выраженность эндогенной интоксикации оценивалась по методике М.Я. Малаховой.

Иммунологическое обследование осуществляли сразу при поступлении в стационар, через 24 часа после операции и при выписке. Фенотип лимфоцитов идентифицировали по кластерам дифференцировки (CD – Cluster of Differentiation) методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», Москва). Содержание C₃- и C₄-компонентов комплемента в плазме крови и в

вагинально-цервикальном секрете определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, используя диагностический набор ООО НПЦ «Медицинская иммунология» (Москва). Количественную оценку уровней фактора некроза опухоли-α (ФНОα) и интерлейкинов (ИЛ) 1β, 6, 8 и 10 проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (набор реагентов ООО «Цитокин», Санкт-Петербург).

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза. Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного и стимулированного зимозаном с расчетом функционального резерва.

О развитии системной воспалительной реакции судили по критериям ACCP/SCCV (1992). Наличие органной дисфункции и степень ее тяжести устанавливали на основании шкалы SOFA, а оценку тяжести общего состояния выполняли по шкале APACHE-II (при поступлении, на 2–3, 4–5 и 7-е сутки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии).

В качестве контроля использованы данные, полученные при обследовании 10 здоровых доноров. Статистическую обработку полученных результатов проводили непараметрическими методами по критериям Вилкоксона–Манна–Уитни, Крускала–Уоллиса и Фридмана.

Результаты исследования. Разлитой гнойный перитонит сопровождался рядом изменений иммунной системы: отмечалась депрессия клеточного иммунитета, которая выражалась в снижении количества клеток с маркерами CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺ и CD22⁺, особенно выраженном у представителей 3-й группы. Уменьшение числа CD4⁺- и CD8⁺-клеток свидетельствовало об угнетении реакции клеточного иммунитета с нарушением фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов. Дефицит лимфоцитов был обусловлен снижением содержания субпопуляций как Т-, так и В-клеток (табл.1).

При поступлении в клинику у всех больных перитонитом наблюдали выраженные изменения

Таблица 1

Показатели систем иммунитета при РПГ до и после лечения (M±σ)

Субпопуляция лимфоцитов	Доноры	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		до	после	до	после	до	после
Т-лимфоциты общ. (CD3 ⁺), %	56,3±0,2	44,1±0,2	45,2±0,1	44,6±1,8	48,6±1,2	42,5±1,9	49,8±1,8
Т-хелперы (CD4 ⁺), %	38,0±0,5	18,3±0,1	20,4±0,2	18,8±0,7	28,1±0,1	16,8±0,7	29,8±0,6
Т-супрессоры (CD8 ⁺), %	26,2±0,1	16,5±0,1	16,8±0,1	16,8±0,2	20,9±0,8	15,8±0,2	21,3±0,1
Активные Т-лимфоциты (CD19 ⁺), %	18,3±0,4	13,4±0,9	15,7±0,6	12,8±0,7	16,9±0,7	11,9±0,6	17,1±0,9
В-лимфоциты (CD22 ⁺), %	22,6±0,6	14,5±0,2	18,7±0,9	13,2±0,8	20,8±0,7	12,8±0,8	21,5±0,1
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,5±0,5	1,1±0,2	1,2±0,3	1,1±0,9	1,4±0,9	1,1±0,9	1,4±0,7

Примечание. Разница по всем показателям до и после лечения статистически значима.

Таблица 2

Изменения уровней цитокинов в сыворотке крови при РПП до и после лечения ($M \pm \sigma$)

Цитокин	Показатель, пг/мл					
	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	до	после	до	после	до	после
ИЛ-1 β	90,5 $\pm$ 13,8	38,1 $\pm$ 3,8	88,0 $\pm$ 13,9	28,7 $\pm$ 4,8	210,8 $\pm$ 19,8	21,1 $\pm$ 4,1
ИЛ-6	81,8 $\pm$ 15,1	40,1 $\pm$ 8,8	90,8 $\pm$ 10,5	37,8 $\pm$ 4,5	149,0 $\pm$ 18,8	30,8 $\pm$ 6,1
ИЛ-8	68,8 $\pm$ 8,8	38,0 $\pm$ 3,1	131,8 $\pm$ 15,1	32,8 $\pm$ 4,8	168,8 $\pm$ 20,1	31,5 $\pm$ 1,8
ИЛ-10	2,1 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,1	2,9 $\pm$ 0,8	3,2 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 0,1	3,9 $\pm$ 0,5
ФНО α	95,1 $\pm$ 9,8	46,8 $\pm$ 4,1	82,8 $\pm$ 8,9	28,5 $\pm$ 4,3	125,8 $\pm$ 6,1	27,8 $\pm$ 6,1

Примечание. Разница по всем показателям до и после лечения статистически значима.

Таблица 3

Концентрация цитокинов и компонентов системы комплемента в вагинально-цервикальном секрете больных РПП ($M \pm \sigma$)

Цитокины и комплемент	Доноры	Больные до лечения	Больные после лечения		
			1-я группа	2-я группа	3-я группа
ФНО α , пг/мл	22,1 $\pm$ 2,0	201,3 $\pm$ 20,8	101,2 $\pm$ 8,9	90,1 $\pm$ 9,8	45,6 $\pm$ 5,3
ИЛ-1 β , пг/мл	75,9 $\pm$ 18,1	124,1 $\pm$ 14,9	112,8 $\pm$ 13,1	100,9 $\pm$ 14,9	61,4 $\pm$ 10,7
ИЛ-6, пг/мл	64,9 $\pm$ 6,7	84,1 $\pm$ 6,9	80,9 $\pm$ 3,8	75,1 $\pm$ 5,8	60,8 $\pm$ 5,0
ИЛ-8, пг/мл	22,7 $\pm$ 4,0	404,7 $\pm$ 29,6	673,9 $\pm$ 49,9	698,1 $\pm$ 77,8	334,8 $\pm$ 51,4
ИЛ-10, пг/мл	37,3 $\pm$ 2,6	40,7 $\pm$ 8,6	28,1 $\pm$ 10,6	30,1 $\pm$ 9,9	34,1 $\pm$ 7,9
C ₃ , мг/л	488,6 $\pm$ 87,1	601,8 $\pm$ 26,7	616,0 $\pm$ 70,4	360,1 $\pm$ 50,7	494,6 $\pm$ 70,1
C ₄ , мг/л	224,7 $\pm$ 40,7	421,4 $\pm$ 32,3	391,7 $\pm$ 52,9	321,9 $\pm$ 31,9	269,9 $\pm$ 36,5

Примечание. Разница по всем показателям до и после лечения статистически значима.

Таблица 4

Неспецифическая резистентность клеточного типа у больных РПП до и после лечения ($M \pm \sigma$)

Показатель*	Доноры	Больные РПП					
		1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		до	после	до	после	до	после
ФА, %	83,7 $\pm$ 2,1	65,4 $\pm$ 5,6	69,8 $\pm$ 3,9	67,6 $\pm$ 2,2	79,0 $\pm$ 1,5	51,8 $\pm$ 3,1	81,6 $\pm$ 2,1
ФЧ, усл. ед.	6,8 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,1	4,0 $\pm$ 0,1	3,3 $\pm$ 0,3	4,1 $\pm$ 0,5	3,1 $\pm$ 0,8	4,9 $\pm$ 0,7
НСТ-тест, %	16,4 $\pm$ 1,4	46,8 $\pm$ 3,5	27,3 $\pm$ 5,7	43,2 $\pm$ 2,1	19,6 $\pm$ 1,2	49,1 $\pm$ 1,3	20,5 $\pm$ 1,2

* ФА – фагоцитарная активность, ФЧ – фагоцитарное число, НСТ-тест – тест с нитросиним тетразолием.

Примечание. Разница по всем показателям до и после лечения статистически значима.

цитокинового статуса, что проявлялось дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, более сформированным у представителей 3-й группы. Анализ уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов у больных разлитым гнойным перитонитом зависит от яркости клинических проявлений и эндогенной интоксикации [3]. У больных 1-й группы уровень ИЛ-8 до лечения достоверно отличался от такового во 2-й и 3-й группах, но после лечения эти показатели нивелировались. У больных 1-й и 2-й групп уровни ИЛ-1 β и ФНО α были выше, а уровень ИЛ-10 – ниже, чем в 3-й группе. Формирование системной воспалительной реакции происходило в условиях статистически

значимого увеличения содержания провоспалительных цитокинов и относительного уменьшения уровня противовоспалительного ИЛ-10 (табл. 2). Изменение уровней цитокинов опережало другие клинико-лабораторные показатели и являлось предиктором прогрессирования заболевания.

У всех женщин в вагинально-цервикальном секрете до лечения установлено повышение концентрации, как цитокинов, так и показателей системы комплемента. После лечения эти показатели нормализовались у больных 3-й группы, чего не отмечено у представителей 1-й и 2-й групп (табл. 3)

Состояние неспецифического звена иммунитета характеризовалось статистически значимым снижением фагоцитарной активности нейтрофилов. Первоначально сниженный индекс завершенности фагоцитоза свидетельствовал о нарушении переваривающей функции нейтрофилов. Исходно высокое количество активных фагоцитов и абсолютный фагоцитарный показатель при достоверном низком уровне фагоцитоза у больных разлитым гнойным перитонитом говорили о значительном напряжении функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови при сохранении их способности к хемотаксису (табл. 4).

Обсуждение полученных данных.

Традиционная терапия разлитого гнойного перитонита корректировала активность и интенсивность фагоцитоза в периферической крови и практически не влияла на бактерицидную активность нейтрофилов в

вагинально-цервикальном секрете. При этом во 2-й и 3-й группах больных, где с целью иммунокоррекции применялись селеназа, полиоксидоний и пентоглобин, исследуемые показатели нормализовались.

Данное различие в изменениях функционально-метаболической активности нейтрофилов в вагинально-цервикальном секрете и в периферической крови можно объяснить тем, что в результате альтерации тканей выделяется большое количество медиаторов воспалительной реакции – лейкотриенов, простагландинов, цитокинов, а затем в очаг воспаления мигрирует большое количество зрелых нейтрофилов, что обуславливает повышение, как их фагоцитарной, так и кислород-зависимой активности на локальном уровне.

На фоне интоксикационного синдрома снижение уровня метаболических процессов во всех клетках, в том числе и в полиморфно-ядерных лейкоцитах обуславливает повышение кислородзависимой и снижение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, что, вероятно, является предпосылкой для развития гнойных осложнений.

У больных 3-й группы концентрация провоспалительных цитокинов в системном кровотоке имела четкую тенденцию к увеличению, что иллюстрирует значительную роль цитокин-опосредованных механизмов в патогенезе разлитого гнойного перитонита. Усиление выраженности иммунологических расстройств на фоне оперативного вмешательства, недостаточная иммунокорректирующая эффективность традиционной фармакотерапии в послеоперационном периоде у больных с системной воспалительной реакцией, обуславливают необходимость использования иммуномодуляторов [11].

Результатом применения полиоксидония и селеназы, по сравнению с традиционной фармакотерапией, стала нормализация содержания в крови CD22⁺-клеток и повышение концентрации в плазме крови ИЛ-10 и C₃-компонента системы комплемента. Указанные препараты корректировали показатели фагоцитоза и активность кислородзависимых систем нейтрофилов периферической крови, тогда как в вагинально-цервикальном секрете повышали фагоцитарное число, не влияя на активность кислородзависимых систем нейтрофилов.

Использование в послеоперационном периоде полиоксидония и селеназы вело к снижению концентрации в плазме крови ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-4 и C₄-компонента системы комплемента и в меньшей степени – концентрации ФНОα и ИЛ-8. Эндолимфатическая лекарственная терапия позволила нормализовать в крови содержание C₃-компонента системы комплемента, уменьшить (но не до уровня контроля) концентрации ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8 и повысить концентрацию ИЛ-10, обладающего противовоспалительной активностью. Уровни цитокинов и компонентов системы комплемента в вагинально-цервикальном секрете после эндолимфатической терапии уменьшились значительно, чем после традиционного лекарственного лечения.

Выводы

1. У больных перитонитом, имеющих клинические проявления системной воспалительной реакции без органной дисфункции, в системном кровотоке повышается уровень провоспалительных и снижается уровень противовоспалительных цитокинов.

2. Эндолимфатическая лекарственная терапия с введением антибиотиков, селеназы и пентонлобина способствует быстрому уменьшению степени интоксикации и исчезновению признаков воспаления у больных разлитым гнойным перитонитом.

3. Включение иммуномодулирующей терапии оказывает позитивное влияние на показатели иммунного статуса пациентов с разлитым гнойным перитонитом, благодаря воздействию на лимфатическую систему на региональном и системном уровнях.

Литература

1. Авдеева М.Г., Шубич М.Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 6. С. 3–10.
2. Выренков Ю.Е. Патологическое обоснование лимфатических методов терапии воспалительных заболеваний органов брюшной полости // Конгресс лимфологов России: сб. материалов. М., 2001. С. 106.
3. Пребенюк В.В., Юсан Н.В. Роль интерлейкина-8 и рецепторного антагониста интерлейкина-1 в патогенезе абдоминального сепсиса // Иммунология. 2010. №1. С. 45–46.
4. Гусев Е.Ю., Чернишев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 4. С. 9–21.
5. Кузин М.И. Синдром системного ответа при воспалении // Хирургия. 2000. № 2. С. 54–59.
6. Магомедов М.М., Магомедова З.А., Нурмагомедова П.М. Особенности выбора критериев тяжести гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза с позиции синдрома системного воспалительного ответа // Медицинский альманах. 2011. № 6. С. 115–119.
7. Перитонит / Гостищев В.К., Сашин В.П., Авдовченко А.П. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 224 с.
8. Перитонит / Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.Н. М.: Литера, 2006. 206 с.
9. Levi M., Bellinger R., Townsend S. [et al.] The SSC: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis // ICM. 2010. Vol. 36. P. 222–231.
10. Shorr A., Misk S., Jackson W. [et al.] Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can you improve outcomes and lower cost // Crit. Care Med. 2006. Vol. 34. P. 1257–1262.
11. Uslu H., Varoglu E., Kadanali S. [et al.] ^{99m}Tc-HMPAO labelled leucocyte scintigraphy in the diagnosis of pelvic inflammatory disease // Nucl. Med. Commun. 2006. Vol. 27, No. 2. P. 179–183.

Поступила в редакцию 22.07.2013.

Эндолимфатическая лекарственная терапия при распространенном перитоните, осложненном синдромом системной воспалительной реакции

М.М. Магомедов¹, З.А. Магомедова², П.М. Нурмагомедова², Ш.Х. Рабаданов³, М.А. Магомедов¹

¹ Дагестанская государственная медицинская академия (367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1), ² Республиканская межрайонная многопрофильная больница (368248, Республика Дагестан, Унцукульский район, пос. Шамилькала), ³ Республиканская клиническая больница (367026, г. Махачкала, ул. Ляхова, 47)

Резюме. Обследованы 48 женщин 18–65 лет с распространенным гнойным перитонитом. Пациентки разделены на три группы: 1) 18 больных, которым в послеоперационном периоде проводили стандартную антибактериальную терапию; 2) 14 больных, которым в дополнение к стандартной терапии назначали полиоксидоний и селеназу; 3) 16 больных, которым в дополнение к стандартной терапии выполнялось эндолимфатическое введение меренома, селеназы и пентоглобина. Эндолимфатическая лекарственная терапия с введением антибиотиков, селеназы и пентонлобина способствовала быстрому уменьшению степени интоксикации и исчезновению признаков воспаления. Иммуномодулирующая терапия оказывала позитивное влияние на показатели иммунного статуса, благодаря воздействию на лимфатическую систему на региональном и системном уровнях.

Ключевые слова: перитонит, лечение, иммунитет, цитокины.