

# Клиническая медицина

УДК 616.3

© 2013 А.В. Гейниц, Р.Д. Мустафаев, Г.В. Тихов

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИТОНИТА

В работе приведена сравнительная оценка эффективности комбинированного лечения перитонита интраоперационной санации брюшной полости методом фотодинамической терапии (ФДТ) с проведением в послеоперационном периоде сеансов внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК-НИЛИ) и традиционным методом лечения. Материал исследований основан на данных обследования и лечения 123 больных, разделенных на 2 группы - основную (48), и контрольную (75). Для проведения ФДТ использовали светодиодный медицинский аппарат ЛАТУС-Т «Маска». Время экспозиции 100-120 сек. на каждую область при выходной мощности излучения в непрерывном режиме 0,2 Вт (плотностью энергии от 20 до 25 Дж/см<sup>2</sup>). Внутривенное лазерное облучения крови проводили аппаратом «Мулат» ( $\lambda=0,63$  нм) с мощностью излучения 5 мВт (ежедневно, в течение 7-10 суток), время экспозиции 20 мин.

Разработанный метод потенцирования лазерными технологиями традиционного лечения различных форм перитонита на операционном и послеоперационном этапах позволяет осуществить прецизионную (ФДТ) эрадикацию во время вмешательства и поливалентный позитивный эффект (ВЛОК-НИЛИ) после хирургического вмешательства без усиления фармакологической нагрузки на пациента, обеспечивает раннее купирование синдрома эндогенной интоксикации и позволяет снизить летальность с 22,5 % до 12,5 %.

*Ключевые слова:* перитонит, фотодинамическая терапия, фотодитазин, ВЛОК-НИЛИ.

По существующим данным литературы в начале нынешнего десятилетия летальность при гнойном перитоните составляет от 11% до 83%, а при развитии при этом полиорганной недостаточности (ПОН) цифра летальности доходит до 80-90% [1,3,9]. В настоящее время большинство хирургов солидаризуется во мнении о настоятельной необходимости разработок новых методик и подходов к лечению данной категории больных, способных существенно оптимизировать результаты лечения и, в конечном итоге, ощутимо сократить экономические расходы на лечение, снизить показатели инвалидизации пациентов и летальности [2].

В последнее десятилетие отмечено активное развитие метода фотодинамической терапии (ФДТ) и успешное его внедрение в клиническую практику лечения доброкачественных и злокачественных новообразований различных локализаций, а также воспалительных процессов [4,7,10] благодаря обнаружению бактерицидного действия ФДТ [2].

Многие авторы отмечают, что бактерицидное действие ФДТ не исчезает при длительном лечении хирургических инфекций, при этом у патогенных микроорганизмов не развивается резистентности к ФДТ [5,6]. Различные авторы считают, что эффективность метода не зависит от спектра чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам [6].

Фотодинамическое повреждение носит локальный характер, а бактерицидный эффект ограничивается зоной лазерного облучения и не сопровождается побочными эффектами, наблюдаемыми при антибактериальной терапии [8]. Указанные факты, с нашей точки зрения, дают основания к изучению возможности применения ФДТ в качестве мер санации брюшной полости при лечении распространенного перитонита.

### Материалы и методы исследования

Клинические исследования были выполнены после всестороннего анализа результатов экспериментального изучения возможности и оценки эффективности проведения санационной ФДТ при гнойном перитоните.

Материал исследований основан на данных обследования и лечения 123 больных (70 мужчин и 53 женщин), госпитализированных для лечения на клиническую базу ФГБУ «Государственного научного центра лазерной медицины ФМБА России» в ГКБ № 51 г. Москвы.

Возраст основной массы обратившихся за помощью пациентов - от 43 до 80 лет (средний возраст составлял  $38,2 \pm 20,9$  лет). То есть контингент наблюдаемых нами лиц составляли пациенты в основном зрелого, трудоспособного и пожилого возраста, что отражает важность решения рассматриваемой проблемы. Характер заболеваний обследованных нами пациентов обеих групп был практически идентичным.

У всех больных при поступлении в приемное отделение выполнялись стандартные, общепризнанные диагностические исследования, утвержденные департаментом здравоохранения г. Москвы.

Для оценки степени синдрома эндогенной интоксикации и эффективности проводимой детоксикационной терапии мы определяли содержание уровня молекул средней массы (СМ) в сыворотке крови и проводили подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). Эти методы являются интегральными показателями токсичности сред организма без учета этиологических и нозологических особенностей заболевания. Среднемолекулярные токсины определялись нами спектрофотометрическим методом по методике Н.И. Габриэлян и соавт. Лейкоцитарный индекс интоксикации рассчитывали по лейкограмме согласно формуле, предложенной Я.Я. Кальф-Калифом.

Показатели перекисного окисления липидов оценивали по динамике концентрации малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК). Уровень последних определяли по методу В.П. Гаврилова и М.И. Мешкорудной.

Хирургическое лечение состояло в устранении первичного очага, удалении экссудата, санации брюшной полости (в основной группе методом ФДТ, контрольной – традиционно: промывание брюшной полости 0,02% раствором хлоргексидина до чистых вод), адекватном ее дренировании двупросветными дренажами для обеспечения возможности в последующем непрерывном капельном ее промывании, а также декомпрессии желудочно-кишечного тракта путем назоэнтеральной или назогастральной интубации.

Обследованные и пролеченные пациенты представляли собой две сопоставимые, рандомизированные группы (n=123).

В основной группе (n=48) лечение пациентов отличалось от примененного в контрольной тем, что непосредственно во время операции по поводу перитонита пациенту проводили сеанс ФДТ, в дальнейшем лечение в обеих группах было идентичным и основанным на методах традиционной терапии в сочетании с сеансами низкоинтенсивного лазерного внутреннего облучения крови (ВЛОК-НИЛИ).

*Методика операционной санационной ФДТ:* пациенту с признаками распространенного перитонита параллельно с проводимой предоперационной подготовкой, за 1-1,5 часа до оперативного вмешательства внутривенно вводили фотосенсибилизатор «Фотодитазин» – производное хлорина Е-6 (производства фирмы «Вета Гранд», Россия) в дозе 0,8 мг/кг на физиологическом растворе натрия хлорида (NaCl 0,9%-400,0).

После выполнения лапаротомии, ревизии органов брюшной полости, ликвидации источника перитонита, удаления экссудата и налета фибрина у пациента физиологическим раствором промывали брюшную полость. Затем проводили облучение пораженных областей париетальной брюшины, воздействуя излучением длиной волны –  $660 \pm 10$  нм, генерируемой светодиодным медицинским аппаратом ЛАТУС-Т «маска» (ООО «Аткус», С-Пб). Время экспозиции 100-120 сек. на каждую область при выходной мощности излучения в непрерывном режиме 0,2 Вт (плотностью энергии от 20 до 25 Дж/см<sup>2</sup>). Блок светодиодов располагали

над операционным полем на расстоянии 40-50 см. После облучения пораженных областей брюшины проводили повторное промывание брюшной полости физиологическим раствором. Затем устанавливали через контролопертуры дренажи в брюшную полость, в зависимости от количества пораженных областей. Лапаротомную рану ушивали послойно, наглухо. В послеоперационном периоде, как указано выше, пациентам проводили традиционную терапию в сочетании с сеансами ВЛОК-НИЛИ.

*Методика ВЛОК-НИЛИ:* сеансы ВЛОК-НИЛИ аппаратом «Мулат» ( $\lambda=0,63$  нм) мощностью излучения 5 мВт (ежедневно, в течение 7-10 суток), время экспозиции 20 мин. через периферический венозный катетер проводили у пациентов основной и контрольной групп на фоне традиционных принципов интенсивного лечения перитонита и антиоксидантной терапии мексидолом (5% – 4,0 мл в/м в сут) с первых суток после выполнения пациентам операции по поводу перитонита.

В контрольной (n=75) группе у больных после лапаротомии по поводу перитонита, ревизии органов и санации брюшной полости 0,02 % р-ром хлоргексидина в дальнейшем, лечение осуществляли традиционными методами основанными на проведении адекватной инфузионной (кристаллоидные, коллоидные, плазмозамещающие растворы и др.), антибактериальной (в зависимости от причины гнойного перитонита и чувствительности флоры препаратами широкого спектра действия (пенициллинового ряда, цефалоспорины и др.)) терапии и других мер в сочетании с сеансами ВЛОК-НИЛИ, как описано выше.

### **Результаты и обсуждение**

Анализируя динамику основных показателей гомеостаза, следует указать, что уровень содержания лейкоцитов в крови в основной группе демонстрировал более быструю нормализацию уровня содержания лейкоцитов в крови. При изначально завышенных уровнях лейкоцитоза в основной группе  $13,25 \pm 3,41 \cdot 10^9/\text{л}$ , а контрольной –  $12,4 \pm 5,23 \cdot 10^9/\text{л}$ , снижение данного показателя за 7 дней лечения составил в основной группе – 55,5 %, а контрольной – 32%. Изменения рассматриваемого показателя в течение недели также интенсивнее происходили у пациентов, оперированных и санированных во время операции методом ФДТ.

Изменения класса сегментоядерных нейтрофилов у пациентов, исходно находясь в физиологических пределах, демонстрировали ту же тенденцию, как основной вид лейкоцитов. Сказанное можно отнести и к изменениям в процессе лечения обеих групп в отношении содержания в крови моноцитов. Уровень лимфоцитов крови в основной группе на фоне лечения, находясь в физиологических значениях, демонстрировал устойчивую тенденцию к снижению, в отличие от контрольной группы, в которой мы фактически не наблюдали изменений.

СОЭ у пациентов обеих групп на фоне существующего гнойного перитонита был, естественно, изначально высоким:  $19,5 \pm 4,9$  мм/ч –  $21,4 \pm 5,6$  мм/ч. Нормализация СОЭ была более демонстративной у представителей основной группы. В основной группе СОЭ на 3-и сутки возрастала на 61,3 %, на 5-е сутки снижалась на 20,5 % по отношению к 3-у дню, а к концу 7-х суток прогрессивно снижалась на 9,1 % по отношению к исходу. В контрольной группе динамика показателей была в принципе схожей, однако к 7-м суткам она составила лишь 5 % по отношению к исходным данным.

Таким образом, полученные нами данные позволяют рассматривать результаты лечения пациентов основной группы, как более оптимистичные.

Сдвиги основных биохимических показателей также свидетельствовали о преимуществах применения лазерных технологий оперирования и санации больных при гнойном перитоните, хотя, в зависимости от клинической формы перитонита, результаты различались. Наиболее демонстративными в позитивном плане были результаты у пациентов с клинической картиной местного перитонита.

Уровни общего белка в крови пациентов обеих групп в период лечения изменялись незначительно, основная группа ( $70,92 \pm 9,3$  г/л –  $66,56 \pm 6,7$  г/л) и контрольная ( $56,6 \pm 8,8$  г/л –  $65,55 \pm 6,6$  г/л) не выходили за пределы физиологической нормы. Сказанное можно отнести и к показателям АСТ и АЛТ, не демонстрировавших критических сдвигов. Мы это объясняем тем фактом, что все пациенты имели среднюю тяжесть клинической картины течения заболеваний.

Содержание в крови креатинина и мочевины находились в пределах нормальных уровней. В основной группе уровень креатинина к 7-м суткам снижался на 11,3 % ( $73,7 \pm 2,5$  ммоль/л) в сравнении с исходными данными ( $83,5 \pm 6,3$  ммоль/л). В контрольной – его значения фактически не менялись: исходно –  $98,4 \pm 4,5$  ммоль/л, к 7-м сутками –  $97,45 \pm 4,5$  ммоль/л.

В основной группе мы отмечаем тенденцию к снижению содержания мочевины к концу 7-х суток наблюдения на 16,4% (с  $6,07 \pm 1,9$  ммоль/л до  $5,96 \pm 2,23$  ммоль/л). В контрольной группе – при росте этого показателя в пределах нормы и, исходно соответствуя значению  $4,96 \pm 3,1$  ммоль/л при традиционном лечении, его уровень возрастал на 20,2 % ( $5,96 \pm 2,23$  ммоль/л).

Изменения уровня общего и прямого билирубина в обследованных группах так же, как и другие изученные показатели, находились в пределах физиологических величин.

При поступлении в стационар у всех больных показатели ЛИИ и СМ были повышены, особенно у пациентов с разлитым перитонитом. Снижение уровня ЛИИ и СМ с первых суток после операции и проводимого лечения были незначительным у больных с местным перитонитом и практически не изменялись у больных с разлитым перитонитом. При местном перитоните в основной группе регресс показателей был следующим: ЛИИ на 3,75 % и СМ на 3,84 % более ощутимым, чем в контрольной – на 0,84 % и 3,7 % соответственно. У больных с распространенным и разлитым перитонитом изменения рассматриваемых показателей были незначительны.

В основной группе больных при местном перитоните показатели ЛИИ после 5-х суток практически нормализовались, в контрольной – к 7-м суткам ЛИИ сохранялся повышенным, превышая норму на 23,2 %.

У пациентов при распространенном перитоните снижение ЛИИ на 3-и сутки лечения в основной группе составило 24,9 %, уровень СМ снизился на 20 %, а при разлитом перитоните соответственно на 10,2 % и 8,5 %. В контрольной при распространенном перитоните снижение ЛИИ составило 7,8 %, уровня СМ – 2,8 %. В этой же группе больных при разлитом перитоните ЛИИ снизился всего лишь на 3,3 %, уровень СМ – на 2,2 %.

После 7-го дня лечения в основной группе при распространенном перитоните показатели ЛИИ и СМ нормализовались, а в контрольной в эти сроки сохранялись повышенные цифры ЛИИ и СМ, превышающие норму соответственно в 2,2 и 1,25 раза. У больных с разлитым перитонитом после 7-х суток индекс ЛИИ превышал норму в 6,8 раз, уровень СМ – в 1,5 раза (снижение показателей ЛИИ составили 59,7 %, а СМ – 21,3 %). В контрольной группе больных с разлитым перитонитом на 7-е сутки лечения ЛИИ превышал норму на 11,5 раз, СМ – в 1,75 раз.

Полученные результаты наглядно демонстрируют эффективность комплексного применения методов ФДТ и ВЛОК-НИЛИ для потенцирования традиционного лечения больных с гнойным перитонитом.

Изучение ПОЛ было основано на определении в плазме крови МДА и ДК. При потенцировании традиционного лечения лазерными технологиями воздействия на всех этапах лечения выявлено снижение концентрации МДА, ДК и повышение активности каталазы, пероксидазы, особенно заметное у больных при местном перитоните.

В группах больных с распространенным и разлитым перитонитом заметные изменения изучаемых показателей были отмечены с 3-х суток от начала лечения. У пациентов, имевших признаки распространенного перитонита, уровень содержания МДА повышался на 8,75 %, а концентрация ДК увеличивалась на 5,8 %. У этой же категории пациентов мы отмечали снижение показателей каталазы на 20 % и пероксидазы - на 21,9 %. В контрольной группе при разлитом перитоните изменения изучаемых показателей было более выраженным. Уровень содержания МДА повышался на 14 %, ДК на 21,7 %. Резко возрастала активность каталазы на 33,4 %, пероксидазы на 23,7 %. В основной группе при потенцировании традиционного лечения в те же сроки наблюдения мы отмечали снижение показателей МДА на 4,4 % и ДК - на 6,9 %. При этом повышалась концентрация каталазы на 25 % и пероксидазы - на 20,3 %.

В основной группе больных с распространенным перитонитом к 1-м суткам лечения уровни МДА и ДК практически не изменялись, каталазы повысился на 15,8 %, а пероксидазы - на 8,5 %.

У пациентов основной группы при разлитом перитоните в 1-е сутки показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты организма практически не изменились. В контрольной группе лишь к 3-м суткам после операции было отмечено снижение МДА, ДК и увеличение активности каталазы и пероксидазы.

При местным перитоните уровень МДА снижался на 5,5 %, ДК - на 1,9 %, активность каталазы повышалась на 21,4 %, пероксидазы - на 14,3 %. У больных при разлитом перитоните мы обнаруживали повышение показателей МДА на 11,2 %, ДК - на 18 % и повышение активности каталазы на 25 %, пероксидазы - на 13,2 %.

В основной группе при местном перитоните на 3-и сутки лечения снижение МДА составило 26,1 %, ДК - 2,3 %, активность каталазы повысилась в 1,7 раз, пероксидазы - в 1,3 раза. Результат сочетанного применения лазерных технологий санации и лечения пациентов через 5 суток лечения проявился нормализацией изучаемых показателей.

У пациентов с распространенным перитонитом в основной группе уровни МДА и ДК прогрессивно снижались, каталазы и пероксидазы возрастало. Через 7 дней лечения у больных указанные показатели полностью нормализовались. В то же время в контрольной группе больных с разлитым перитонитом на 7-е сутки после операции содержание МДА и ДК оставались высокими и превышали норму. У этих больных только на 10-е сутки после хирургического вмешательства и последующего послеоперационного лечения мы наблюдали нормализацию рассматриваемых показателей.

У больных основной группы при разлитом перитоните к 3-м послеоперационным суткам МДА и ДК снизились соответственно на 2,4 % и 3,1 %, а каталазы повысились на 20,4 %, пероксидазы - на 14,4%. К 7-м суткам МДА и ДК оставались высокими, превышая норму в 1,7 и 1,6 раз (в контрольной группе - в 3,5 и 2,9 раза соответственно). Активность ферментов антиоксидантной защиты в контрольной группе были снижены: каталазы в 2,8 раза, а пероксидазы в 1,5 раза.

По нашему мнению, результаты динамического исследования показателей гомеостаза демонстрируют перспективность применения разработанного нами комплексного лечения больных с перитонитом, способного потенцировать результаты широко применяемых традиционных методов лечения гнойного перитонита.

Анализ осложнений, возникших в процессе лечения двух групп пациентов, показал, что в основной группе они развивались реже, и спектр их был существенно меньшим, чем в контрольной группе. Наиболее частым осложнением было нагноение операционной раны в 8,3 % случаев в основной группе и в 9,3 % в контрольной.

Касаясь такого важного показателя, как летальность, следует указать, что у оперированных пациентов он, естественно, во многом определялся распространенностью поражения гнойным процессом. При местной форме перитонита в обеих группах этот показатель был существенно ниже, чем при распространенной (основная группа – 11,8 %, контрольная – 19,4 %) или разлитой (основная группа – 23,2 %, контрольная – 45 %) формах. При потенцировании лечения лазерными технологиями санации (ФДТ) и терапии (ВЛОК-НИЛИ), летальность в основной группе при распространенной форме были ниже, чем в контрольной, так же как и при разлитом перитоните. Минимальные значения летальности (5,5 %), отмеченные нами при местном перитоните, в основной группе были более оптимистичными, чем в контрольной (8,3 %). В общем виде можно считать, что предлагаемый потенцированный метод позволил снизить летальность при всех формах перитонита практически в два раза.

### **Вывод**

Анализ полученных результатов по клиническому изучению разработанной методики нефармакологического потенцирования традиционного лечения различных форм гнойного перитонита на основании приобретенного опыта позволяет утверждать, что предлагаемый нами комплексный метод сочетанного применения лазерной ФДТ и сеансов ВЛОК-НИЛИ может гарантированно обеспечить лучшие результаты лечения подобных пациентов. ФДТ, обладая выраженным эффектом эрадикации во время интраоперационной санации брюшной полости и имея поливалентное влияние на функциональное состояние организма сеансов ВЛОК-НИЛИ, в послеоперационном периоде сочетано примененное при лечении перитонита, безусловно, способно внести существенный вклад в лечение рассматриваемой категории общехирургических больных, не усиливая фармакологической нагрузки на пациента.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Косовских А.А., Кан С.А., Чурляев Ю.А., Быкова Е.В. Коррекция нарушений микроциркуляции при распространенном гнойном перитоните // Хирургия ж-л им. Н.И. Пирогова. – 2012. – С. 41-44.
2. Милонов О.Б., Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии. - М. - «Медицина». - 1999. - 560 с.
3. Савельев В.С., Филимонов М.И., Ерюхин И.А. и др. // Хирургическое лечение перитонита // Инфекции в хирургии 2007; №2. С. 7.
4. Странадко Е.Ф., Толстых П.И., Корабоев У.М. «Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей» // Хирургия. - 2000. - № 9. - С. 67-70.
5. Толстых П.И., Клебанов Г.И., Шехтер А.Б., Толстых М.П. Антиоксиданты и лазерное излучение в терапии ран и трофических язв // Изд. Дом «Эко» - М. - 2002. - С. 234.
6. Толстых П.И., Фотодинамическое воздействие на патогенные микроорганизмы // Лазерная медицина. - 2010. - том 14. - №3. - С. 52-56.
7. Цыб А.Ф., М.А. Каплан М.А, Попучиев Ю.С., Романенко Ю.С., «Фотодинамическая терапия» Москва, МИА. – 2009 г. С. 192.
8. Dougherty T.J., Gomer C., Henderson B., Jori G., Kessel D. et al. Photodynamic therapy [Review] // J. Natl. Cancer Inst. 1998. Vol. 90. № 12. P. 889-905.
9. Holzheimer R.G., Gathof B. Re-operation for complicated secondary peritonitis - how to identify patients at risk for persistent sepsis. Eur J. Med. Res 2003; №8. P.125-134.
10. Muschter R. Photodynamic therapy: a new approach to prostate cancer // Curr. Urol. Rep. 2003. Vol. 4. № 22. P. 1-8.