

© ЧЕРДАНЦЕВ Д.В., ВИННИК Ю.С., ПЕРВОВА О.В., СУНДУЙ Л.Ш.,
ВЛАДИМИРОВ Д.В.

КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ

Д.В. Черданцев, Ю.С. Винник, О.В. Первова, Л.Ш. Сундуй, Д.В. Владимиров
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Вой-
но-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П.Артюхов; кафедра общей хирургии,
зав. – д.м.н., проф. Ю.С.Винник; кафедра хирургических болезней №2 им.
проф. А.М. Дыхно, зав. – д.м.н., проф. Д.В.Черданцев.

***Резюме.** В статье представлены результаты лечения 30 больных острыми хи-
рургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненными рас-
пространенным гнойным перитонитом, в комплексной интенсивной терапии у
которых применялся иммуномодулирующий препарат галавит. Изучены пока-
затели клеточного и гуморального иммунитета, концентрация провоспали-
тельных цитокинов, оксида азота, а также клинические результаты лечения.*

***Ключевые слова:** распространенный гнойный перитонит, синдром системной
воспалительной реакции, интерлейкины, иммунокоррекция, галавит.*

Черданцев Дмитрий Владимирович – д.м.н., проф., зав. каф. хирургических
болезней №2 им. А.М. Дыхно КрасГМУ, тел. 8(391)2201559; e-mail:
qs7@mail.ru.

Винник Юрий Семенович – д.м.н., проф., зав. каф. общей хирургии
КрасГМУ; тел. 8 (391) 2201909.

Первова Ольга Владимировна – д.м.н., проф. кафедры общей хирургии
КрасГМУ; тел. 8 (391) 2201909.

Проблема эффективного лечения распространённого гнойного перитонита (РГП) остаётся актуальной и в начале XXI века. Только в России ежегодно оперируют более 300000 больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. В 15-25% течение urgentных хирургических заболеваний осложняется перитонитом. Развитие хирургии не привело к радикальному решению проблемы лечения РГП. Летальность при распространённом перитоните, по данным разных авторов, колеблется от 15% до 60%, а при госпитальном перитоните может достигать 90% [1,6,7,10].

В основе неблагоприятного исхода лечения распространённого перитонита лежит развитие реакции генерализованного воспаления. Защитная функция синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) трансформируется в патологическую при выбросе в системный кровоток большого количества провоспалительных медиаторов, острофазовых белков, способных активировать макрофаги, тромбоциты. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется эндогенными антагонистами, такими как IL-4, IL-10, IL-13, растворимые рецепторы к TNF и др., получивших название противовоспалительных медиаторов. За счет поддержания баланса между про- и противовоспалительными медиаторами создаются предпосылки для эрадикации патогенных микроорганизмов и поддержания гомеостаза [3,10].

С позиций взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов возможно условное выделение двух периодов. Первый, начальный – период гипервоспаления, характеризующийся выбросом сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов, оксида азота, что способствует развитию шока и формированию в ранние сроки синдрома полиорганной недостаточности (ПОН). Однако уже в данный момент происходит компенсаторное выделение противовоспалительных цитокинов, скорость их секреции, концентрация в крови и тканях постепенно нарастает. Развивается компенсаторный противовоспалительный ответ, характеризующийся снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток - период «иммунного паралича» [2,5].

Лечение распространенного гнойного перитонита включает полноценную хирургическую санацию очага инфекции, респираторную, инфузионную поддержку. Вместе с тем, поддержание жизни больного, предотвращение и устранение органной дисфункции невозможны без проведения целенаправленной иммунокоррекции.

Включение в комплекс интенсивной терапии распространенного гнойного перитонита препаратов, способных регулировать продукцию медиаторов воспаления позволит управлять системной воспалительной реакцией, а также предупреждать истощение иммунокомпетентных клеток и развитие вторичного иммунодефицита. Учитывая сложность возникающих иммунных нарушений, целесообразным является применение комплексного иммуномодулирующего воздействия, направленного на ослабление иммуносупрессорного влияния группы эндогенных противовоспалительных медиаторов и дозированное увеличение продукции цитокинов с иммуностимулирующей активностью.

Материалы и методы

Обследовано 58 больных с различными заболеваниями органов брюшной полости, осложненными распространенным перитонитом. Критерии включения в исследование – наличие распространенного гнойного перитонита, доказанного при бактериологическом исследовании экссудата, радикальное удаление источника инфекции во время первичной операции, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, оказывающей непосредственное влияние на исход заболевания.

В группу сравнения (1 группа) вошло 28 больных, которых лечили в соответствии с протоколом интенсивной терапии абдоминального сепсиса. Исследуемую группу (2 группа) составили 30 больных, у которых дополнительно в до- и послеоперационном периоде применялся отечественный иммуномодулятор галавит. Группы были сопоставимы по половым, возрастным показателям, тяжести заболевания. Среди обследуемых были лица обоего пола в возрасте от 17 до 68 лет, среди них было 38 мужчин (65,5%) и 20 женщин (34,5%). Оценка тяже-

сти перитонита проводилась на основе Мангеймского перитонеального индекса.

В качестве контрольных величин при исследовании состояния иммунной системы были взяты результаты группы, состоящей из 30 практически здоровых людей, в возрасте от 18 до 45 лет.

Все больные оперированы в течение первых 6 часов с момента поступления в стационар. Объём операции определялся в зависимости от источника перитонита. После устранения источника перитонита всем больным проводили санацию брюшной полости, назоинтестинальную интубацию, дренирование брюшной полости четырьмя и более силиконовыми дренажами.

У больных 1 группы лечение включало антибиотикотерапию, инфузионную терапию, коррекцию гемодинамических, водно-электролитных нарушений, дезинтоксикацию. В случае необходимости осуществляли инотропную стимуляцию и искусственную вентиляцию легких. У пациентов 2 группы в комплекс медикаментозной терапии включали галавит по разработанной авторами схеме. В первые сутки перед выполнением хирургического вмешательства вводили 200 мг препарата однократно, через 8 часов в послеоперационном периоде повторно вводили еще 100 мг галавита. В течение последующих 3-4 суток суточная доза препарата составляла 200 мг (однократно, внутримышечно). В последующем дозу снижали до 100 мг в сутки, после нормализации уровня провоспалительных цитокинов препарат вводили по 100 мг один раз в 48 часов.

Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной венозной крови на градиенте плотности Ficoll-Paque («Pharmacia», Швеция). Методом непрямой иммунофлуоресценции, используя соответствующие FITC – меченые моноклональные антитела фирмы «Сорбент» (Москва, Россия), определяли CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺-лимфоциты. Производился подсчет иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺).

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов классов M, G, A изучали с помощью метода радиальной иммунодиффузии в агаровом геле [9]. В работе использовали набор моноспецифичных сывороток к IgG, IgA, IgM и стандарт-

ные сыворотки производства НИИЭМ (Нижний Новгород, Россия). Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови изучали методом селективной преципитации (ПЭГ - 6000) [8]. Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови исследовалась в тесте с частицами латекса. Концентрацию IL-2, IL-6, TNF- α в сыворотке крови и оксида азота изучали методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов фирмы BIOSOURCE (Франция). Забор крови для исследования цитокинового профиля, концентрации оксида азота проводили на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е, 25-е сутки, забор крови для изучения показателей иммунограммы проводился в первые, седьмые и четырнадцатые сутки наблюдения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением параметрических и непараметрических методов. Проверку соответствия анализируемых параметров нормальному распределению проводили с помощью критерия согласия (χ^2). В случае отклонения от нормального распределения для сравнения данных использовали непараметрические критерии Вилкоксона (для связанных) и Манна-Уитни (для несвязанных) выборок. При соответствии данных нормальному распределению использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Математическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica» Version 5.0 (Stat Soft, USA).

Результаты и обсуждение

При поступлении у больных с распространенной формой гнойной инфекции брюшной полости, изменения Т-клеточного звена иммунитета проявлялись снижением процентного содержания зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$) до $48,2 \pm 4,1\%$ ($p < 0,05$), $CD4^+$ -клеток до $28,5 \pm 2,3\%$ ($p < 0,01$) и $CD8^+$ -клеток до $21,9 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$). Абсолютное количество лимфоцитов было ниже по сравнению с показателями контрольной группы. Кроме того, обнаружено уменьшение абсолютного числа лимфоцитов периферической крови.

Исследование показателей гуморального звена иммунитета показало повышение уровня Ig A до $5,2 \pm 0,5$ г/л, содержание антителобляшкообразующих

комплексов (АБОК) увеличивалось до $8,6 \pm 1,5\%$ ($p < 0,01$). Уровень Ig M умеренно превышал значения в контрольной группе - $1,5 \pm 0,3$ г/л ($p > 0,05$).

Исходно низкие показатели фагоцитарного индекса ($23,6 \pm 2,7\%$) у больных группы сравнения, вероятно, свидетельствуют о нарушении первой линии антимикробной защиты организма.

На 14-е сутки наблюдения изменения в иммунограмме больных с распространенной формой гнойной инфекции соответствовали иммунодефициту средней или тяжелой степени. Степень выраженности иммунодефицита оценивали по А.М. Земскову с соавт. [4]. В то же время отмечено снижение абсолютного количества лимфоцитов периферической крови, $CD3^+$ -, $CD4^+$ - клеток на фоне статистически значимого увеличения уровня $CD8^+$ -лимфоцитов ($26,7 \pm 0,5\%$) по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Следует отметить снижение иммунорегуляторного индекса. В эти же сроки зафиксировано увеличение уровня антителобляшкообразующих комплексов до $13,6 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$) и концентрации циркулирующих иммунных комплексов до $101,6 \pm 3,3$ у.е. ($p < 0,01$) относительно исходных значений.

Анализ показателей гуморального звена иммунитета выявил тенденцию к снижению уровня Ig M, Ig A, Ig G в сыворотке крови на протяжении всего периода наблюдения.

У пациентов с распространенным гнойным перитонитом, на фоне манифестации синдрома системной воспалительной реакции уже на первой неделе после операции прослеживается тенденция к снижению функциональной активности системы иммунитета. На 14-е сутки изменения иммунологического статуса можно расценить как тяжелый иммунодефицит.

Максимально высокий уровень концентрации TNF- α и IL-6 отмечался в первые сутки наблюдения, причем значения этих показателей превышали аналогичные контрольной группы в 2,5 и 4,6 раза, соответственно. Концентрация оксида азота в эти сроки наблюдения также существенно превышала значения в контрольной группе. Уровень IL-2 в крови больных распространенным гнойным перитонитом, в отличие от IL-6 и TNF- α , снижался (табл. 1).

Динамика изменений концентрации цитокинов у больных 1-й группы

Примечания: ¹ – достоверность различий в сравнении с исходными значениями ($p < 0,05$);
² – достоверность различий в сравнении с показателями контрольной группы ($p < 0,05$).

Исследование изменений уровня оксида азота показало, что наиболее высокие цифры зарегистрированы на третьи сутки наблюдения – $58,9 \pm 3,6$ мкмоль/мл ($p < 0,01$). На 10-е сутки концентрация снижалась до $36,4 \pm 2,9$ мкмоль/мл, но далее на протяжении всего периода наблюдения прослеживалась тенденция к увеличению данного показателя.

Медиаторный взрыв приводит к массивной гибели клеток неспецифической защиты (нейтрофилы, макрофаги) и Т-лимфоцитов, что сопровождается развитием на 5-7-е сутки иммунодепрессии, обусловленной истощением резервов неспецифического звена и функциональной недостаточностью клеточного звена иммунитета.

В группе сравнения у 20 больных (71,4%) потребовалась однократная повторная санация брюшной полости, в 7 случаях (25%) релапаротомии выполнялись трижды. Среднее количество санаций на одного пациента в 1 группе составило 2,2.

В раннем послеоперационном периоде наиболее часто развивались системные осложнения – острая сердечно-сосудистая недостаточность (25%), дыхательная недостаточность (14,3%), печеночно-почечная недостаточность (21,4%). Из гнойных осложнений чаще всего отмечалось нагноение послеоперационной раны (17,9%), третичный перитонит (14,3%), формирование межкишечных абсцессов (14,3%), перфорация кишечника (7,1%), пневмония (10,7%). Летальность в группе сравнения составила 32,1% (9 человек).

Хирургическое лечение, выполняемое в экстренном порядке, способствует поддержанию гиперпродукции медиаторов воспаления, высокие концентрации которых направляют свое повреждающее действие уже не только на возбудителей инфекции, но и на собственные клетки, в том числе и на иммунокомпетентные. В результате цитокинового дисбаланса и угнетения специфического и не-

специфического звеньев иммунной системы происходит прогрессирование иммунодефицита, что создает предпосылки для неблагоприятного исхода заболевания. Поэтому помимо выполнения общепринятых принципов лечения распространенного гнойного перитонита особое значение приобретают мероприятия по восстановлению иммунного гомеостаза. Игнорирование этого постулата может привести к генерализации воспалительного процесса и развитию тяжелых послеоперационных осложнений. Несмотря на то, что необходимость и эффективность применения иммунных препаратов в хирургической практике не вызывает сомнений, к сожалению, до настоящего времени иммунокорригирующие воздействия не входят в комплекс обязательных лечебных мероприятий у больных с гнойной инфекцией брюшной полости. И если необходимость антибактериальной терапии с учетом чувствительности микробной флоры у больных с распространенным гнойным перитонитом в настоящее время не вызывает сомнений, то иммунокоррекция не является общепризнанной позицией в программе лечения.

На раннем этапе развития заболевания, а также в послеоперационном периоде необходимо подавление избыточной продукции провоспалительных цитокинов. На фоне системной воспалительной реакции операционная травма приводит к дополнительной выработке провоспалительных цитокинов, что способствует быстрому истощению ИКК и развитию выраженной недостаточности иммунной системы. В этот период важно не только восстановить количественный состав иммунокомпетентных клеток, но и увеличить их функциональную активность.

Эффективность применения галавита изучена у 30 больных хирургическими заболеваниями брюшной полости, осложненными распространенным гнойным перитонитом, которые составили 2-ю группу. Все больные 2-й группы были оперированы в первые 6 часов с момента поступления в стационар. Объем операции определялся в зависимости от источника перитонита.

Продолжительность проведения иммунной терапии в каждом конкретном случае определяли индивидуально в зависимости от состояния больных и дан-

ных иммунологического исследования в динамике. Анализ полученных результатов позволил сформулировать общие принципы иммунокоррекции у больных с гнойной инфекцией брюшной полости в предоперационном и в послеоперационном периодах с применением галавита.

На фоне лечения галавитом на 7-е сутки наблюдения происходило достоверное повышение процентного содержания зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺) – 66,5±3,2% по сравнению с исходными показателями, возрастал фагоцитарный индекс (41,7±2,3%).

На 14-е сутки наблюдения у больных 2-й группы восстанавливались показатели относительного и абсолютного содержания лимфоцитов периферической крови, количество CD3⁺-, CD4⁺-клеток и иммунорегуляторный индекс. Концентрация иммуноглобулинов Ig A, Ig G, Ig M в сыворотке крови соответствовала контрольным значениям и достоверно отличалась от исходных показателей.

Иммунокоррекция с помощью галавита способствовала нормализации концентрации ИЛ-2 (приближение к контрольной величине) (табл. 2). Тенденция к повышению показателя сохранялась на протяжении 7 суток наблюдения, в эти сроки зафиксирована максимальная концентрация ИЛ-2 (168,1±3,1 пкг/мл). Далее происходило умеренное снижение показателя, и до конца наблюдения его значения находились в пределах показателей контрольной группы (табл. 2).

Таблица 2

Динамика уровня провоспалительных цитокинов у больных 2-й группы

Примечания: ¹ – достоверность различий в сравнении с исходными значениями ($p < 0,05$);

² – достоверность различий в сравнении с показателями контрольной группы ($p < 0,05$);

³ – достоверность различий в сравнении с показателями 1 группы ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что в группе сравнения значения уровня ИЛ-2, приближенные к контрольным величинам, зафиксированы только на 5-е сутки, а к концу наблюдения происходило их снижение до критически низких цифр (табл. 1).

Применение галавита позволило на третьи сутки снизить концентрацию ИЛ-6 в 1,8 раза, а на 5-е сутки данный показатель достигал значений контрольной группы (289,5±4,2 пкг/мл) (табл. 2).

При поступлении концентрация TNF- α у больных 2-й группы, как и в группе сравнения, в несколько раз превышала значения контрольной группы. Начиная с третьих суток уровень TNF- α у пациентов исследуемой группы был достоверно ниже, чем в группе сравнения, а на 5-е сутки достигал верхней границы значений контрольной группы ($6,8 \pm 1,5$ пкг/мл). На 7-е сутки концентрация TNF- α вновь возрастала, после чего прослеживалась тенденция к нормализации показателя (табл. 2).

До операции концентрация оксида азота у больных 2-й группы составляла $38,4 \pm 1,6$ мкмоль/мл и достоверно не отличалась от показателей группы сравнения. На третьи сутки отмечено достоверное снижение показателя до $29,6 \pm 1,2$ мкмоль/мл, в отличие от больных 1-й группы, у которых в этот период наблюдалось значительное увеличение уровня оксида азота. Пик концентрации оксида азота у больных исследуемой группы зафиксирован на 7-е сутки ($41,4 \pm 2,2$ мкмоль/мл), после чего отмечалось снижение показателя до нижней границы показателей контрольной группы.

У больных 2-й группы не происходило критического увеличения концентрации оксида азота на третьи сутки наблюдения. Вероятно, стабилизация концентрации оксида азота на ранней стадии заболевания способствует снижению индукции синтеза провоспалительных цитокинов, предупреждая, тем самым, чрезмерный выброс противовоспалительных цитокинов.

Следует отметить, что максимальные значения уровня оксида азота и TNF- α наблюдались в одни и те же сроки, что, вероятно, обусловлено стимулирующим влиянием иммуномодулирующей терапии галавитом на механизмы антимикробной защиты и клеточное звено иммунитета.

Таким образом, результаты применения галавита в комплексном лечении больных с распространенным гнойным перитонитом показали, что препарат обладает направленным иммуномодулирующим воздействием, в высоких дозах предотвращает избыточную продукцию медиаторов воспаления в раннем послеоперационном периоде, способствует устранению цитокинового дисбаланса и предупреждает развитие вторичной иммунной недостаточности.

Сравнительный анализ частоты развития осложнений выявил, что у больных исследуемой группы среднее количество осложнений на пациента составило 0,53, тогда как в группе сравнения данный показатель был равен 1,36. Структура и характер осложнений по группам представлен в табл. 3.

У пациентов 2-й группы потребовалось меньшее количество санаций брюшной полости. В исследуемой группе одна санация выполнена у 16 больных (53,3%), две – у 11 больных (36,7%), и 2 пациентам (6,7%) выполнено три санации. Среднее количество санаций брюшной полости на пациента в первой группе составило 2,2, во 2-й группе – 1,4 ($p < 0,05$).

Таблица 3

Осложнения и летальность у больных 1-й и 2-й групп

*Примечание: * – достоверность различий показателя между группами при $p < 0,05$.*

В группе больных, получавших иммунокорректирующую терапию с применением галавита, реже развивались системные и местные осложнения, зафиксировано снижение летальности.

Таким образом, применение галавита оказывает стабилизирующее влияние на уровень цитокинов и оксида азота, уменьшает тяжесть системной воспалительной реакции в ранние сроки послеоперационного периода у больных, оперированных по поводу распространенного гнойного перитонита, способствует предупреждению развития иммунной недостаточности, снижению частоты развития системных и гнойных осложнений, позволяет уменьшить показатели летальности.

CORRECTION OF SYSTEM INFLAMMATION RESPONSE IN PURULENT PERITONITIS

D.V. Cherdantsev, U.S. Vinnik, O.V.Petrova, L.S. Sunduy, D.V. Vladimirov

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. Voino-Yasenetsky

Abstract. *The paper presents results of treatment of purulent peritonitis in 30 patients with acute surgical pathology of abdominal organs. We used immunomodulation*

drug galavit in complex intensive therapy. Indexes of cellular and humoral immunity, concentration of proinflammatory cytokines, nitrogen oxide and clinical outcomes were studied.

Key words: *generalized purulent peritonitis, systemic inflammation response syndrome, interleukins, immunocorrection, galavit.*

Литература

1. Белокуров Ю.Н., Рыбачков В.В. Эндогенная интоксикация при острых хирургических заболеваниях. – Ярославль: ДИА-пресс, 2000. – 284 с.
2. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Завада Н.В. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. – Минск: Юнипресс, 2001. – 255 с.
3. Ерюхин И.А. Шляпников С.А. Хирургический сепсис (дискуссионные аспекты проблемы) // Хирургия. – 2000. – №3. – С. 44-46.
4. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – №3. – С. 34-35.
5. Федоров В.Д., Гостищев В.К., Ермолов А.С. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести больных // Хирургия. – 2000. – №4. – С. 58-62.
6. Bone R.C. Sepsis, SIRS and CARS // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 24. – P. 1125-1129.
7. Cogos C.A. Pro versus anti inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options // J. Infec. Dis. – 2000. – Vol. 181, №1. – P. 176-180.
8. Haskova V., Kaslik J., Riha J. et al. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation // J. Immunol. – 1978. – Vol. 154. – P. 399-406.
9. Mancini G., Carbonaro A.O., Haremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, №3. – P. 235-255.
10. Opal S.M., De Palo V.A. Anti-inflammatory cytokines // Chest. – 2000. – Vol. 117, №4. – P. 1162-1172.

