



ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ИММУНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИЗБЫТОЧНОГО АДГЕЗИОГЕНЕЗА

М.А. ХАЛИЛОВ
И.А. СНИМЩИКОВА
А.В. ГОСТРЫЙ
А.И. МЕДВЕДЕВ
М.Д. СНИМЩИКОВА

*Орловский
государственный
университет*

e-mail: max.khal@rambler.ru

Представлен анализ динамики адгезиогенеза в условиях экспериментального формирования спаек брюшной полости у лабораторных животных-крыс. Проведен комплекс клинических, лабораторных, цитологических и гистологических исследований. Обоснована возможность и высокая эффективность терапии с использованием современного иммуномодулятора ликопид в профилактике и лечении избыточного адгезиогенеза в послеоперационном периоде.

Изучена возможность использования системной иммунокоррекции для предупреждения и лечения наиболее частых осложнений послеоперационного периода у детей при острой хирургической патологии органов брюшной полости. Доказана эффективность применения ликопида в комплексном лечении детей с абдоминальной хирургической патологией.

Ключевые слова: иммунокоррекция, адгезиогенез, ликопид, внутрибрюшная хирургическая патология.

Введение. Профилактика и лечение послеоперационного спайкообразования на сегодняшний день являются актуальной проблемой современной медицины: надежные средства профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости отсутствуют, при развитии спаечной болезни кишечная непроходимость развивается у 50-75% больных и сопровождается высокой летальностью, консервативное лечение ее малоэффективно, а после оперативных вмешательств рецидивы возникают в 30-70% случаев. Существующие подходы к профилактике и лечению больных со спаечной болезнью не приносят желаемого результата, часто оказываются малоэффективными или неэффективными, нередко имеют побочные эффекты, вызывают иммунодепрессию [1, 2].

Считается, что спаечная болезнь возникает, как правило, в послеоперационном периоде вследствие механического повреждения серозного покрова брюшины, а также её воспаления и инфицирования. По данным отечественных и зарубежных авторов, от 60 до 100% оперативных вмешательств на органах брюшной полости приводят к образованию послеоперационных спаек [1, 3-6]. В последние годы большинство авторов считают, что одним из основных звеньев этиопатогенеза спайкообразования являются нарушения синтеза коллагена в сочетании с измененной иммунобиологической реактивностью организма [1, 3, 4, 6]. В связи с этим патогенетически обоснованная и своевременно начатая профилактика спайкообразования имеет решающее значение для предупреждения повышенного адгезиогенеза.

Данные литературы показывают, что возникающие в послеоперационном периоде избыточный адгезиогенез и воспалительные осложнения сопровождаются нарушением факторов иммунной защиты [3, 5, 7], поэтому одним из адекватных способов комплексного лечения представляется иммунотерапия.

Цель исследования. На модели спаечной болезни в эксперименте исследовать противоспаечную эффективность современного иммуномодулятора ликопид. Исследовать возможность использования иммунофармакотерапии в комплексном лечении детей с острой хирургической патологией органов брюшной полости.

Материал и методы. Моделирование внутрибрюшных спаек проводилось на 60 крысах. Все животные до начала эксперимента прошли карантинный режим вивария, содержались в одинаковых условиях в индивидуальных клетках на типовом пищевом рационе. Экспериментальные работы в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (2000) и требованиями приказа №267 МЗ РФ от 19.06.2003 «Правила по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных».

Поскольку стойкий спаечный процесс с необратимыми соединительнотканными сращениями образуется через 2 месяца после воздействия на брюшину травмирующего агента, все животные выводились на 60-е сутки. Выраженность спаечного процесса оценивалась фотографированием с дальнейшей компьютерной обработкой по разработанной нами методике, методом гистологического исследования органов брюшной полости и спаек по стандартным методикам.



Во время лапаротомии проводили десерозирование слепой кишки и терминального отдела тонкой кишки, а также париетальной брюшины вблизи лапаротомной раны путем травмирования брюшины (скарификация, ишемия и высушивание брюшины), которая зашивалась с оставлением микроиригатора для введения в брюшную полость противоспаечных медикаментозных средств, широко используемых в хирургической практике. В частности, для сравнения эффективности предлагаемого способа в область повреждения брюшины вводился преднизолон в течение 3 дней 1 раз в сутки. Через 2 мес. животным проводилась повторная лапаротомия для выяснения степени развития у них спаечного процесса. Животные в зависимости от серии исследований и применяемого метода лечения были распределены на 3 группы: животные, не получавшие лечения (I – контрольная группа); животные II группы – сравнения (с применением преднизолона) и основную группу животных, получавших Глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), который является действующим веществом препарата ликопид – III группа.

В комплексном лечении детей при гнойно-воспалительной хирургической инфекции органов брюшной полости нами использовался иммуномодулятор ликопид, при этом разработана оптимальная схема и изучен механизм эффективности его использования.

Клиническую эффективность применения иммунофармакотерапии препаратом ликопид мы оценивали у 30 детей в возрасте $10,5 \pm 2,5$ лет (основная группа), находившихся в Орловской детской областной клинической больнице, эффективность использования сравнивали с 30 детьми соответственной возрастной группы, которым проводилось традиционное лечение (группа контроля). Дети обеих групп были сопоставимы также по полу и характеру патологического процесса, распределение в них было случайным.

Общая терапия была одинаковой в обеих группах и включала адекватную антибиотикотерапию с учетом чувствительности их к выделенной микрофлоре, детоксикационную терапию, общеукрепляющее лечение. Традиционное местное лечение проводилось всем больным и включало оперативное лечение по показаниям с соблюдением общепринятых принципов, проведением тщательной ревизии и санации очага растворами антисептиков, а также адекватного дренирования. Детям основной группы 1 раз в сутки, с первого дня послеоперационного периода, вне зависимости от объема оперативного вмешательства, назначали иммуностимулятор ликопид 1 раз в сутки, внутрь в дозировке 1 мг.

Результаты и обсуждение. Для сравнения результатов экспериментальных исследований разработана балльная оценка на основании распространенности, количества, морфологического вида, степени васкуляризации, консистенции спаек, нарушения функции внутренних органов (сужение и деформация полых органов). В I группе экспериментов из 20 животных до конца экспериментального цикла было доведено 18 крыс. При вскрытии внутрибрюшные спайки выявлены у всех 18 крыс (100%). В 8 случаях спаечный процесс представлял собой единый конгломерат органов, что соответствовало в среднем $6,5 \pm 0,15$ баллам. Имело место сужение полых органов, причиной которых являлся спаечный процесс у 10 крыс. По первому критерию оценки спаечного процесса у 8 животных процесс спайкообразования занимал около двух этажей брюшной полости, в 2 случаях спаечный процесс представлял собой единый конгломерат органов. Таким образом, при балльной оценке этого критерия среднее количество баллов в этой группе животных составило $5,4 \pm 0,25$ баллов. При расчете среднего количества спаек у животных этой группы оно составило в среднем $54 \pm 0,5$ спаяк, что соответствовало $4,4 \pm 0,2$ баллам. Образовавшиеся спайки имели умеренно плотную консистенцию, при попытке их отделения растягивались, а затем разрывались, повреждая серозный покров париетальной и висцеральной брюшины. По морфологическому виду образовавшиеся сращения были достаточно васкуляризированы, преобладали плоскостные, редко встречались шнуровидные и мембранозные спайки. Среднее количество баллов по этому критерию составило $12,5 \pm 0,3$.

Во II группе животных до конечного этапа экспериментов доведено 19 крыс. На секции спаечный процесс обнаружен у 80% животных, при этом массивный спаечный процесс обнаружен в 40% случаев. При ревизии у животных II группы спаечный процесс брюшной полости в основном носил очаговый характер. Спаечный процесс, занимающий два этажа брюшной полости, обнаружен у 11 животных, у 6 животных спаечный процесс занимал один этаж брюшной полости, что соответствовало в среднем $2,6 \pm 0,13$ баллам. При ревизии сужение полых органов наблюдалось у 4 животных. У остальных 14 животных сужений не отмечалось, что составило в среднем $2,4 \pm 0,13$ баллов. Балльная оценка количества спаек составила в среднем $4,4 \pm 0,13$. Сращения в основном имели плоскостной характер, реже мембранозный или шнуровидный. По этому критерию расчеты составили в среднем $36,5 \pm 2,6$ балла. Спайки были средней плотности, при попытке отделить в редких случаях повреждалась стенка кишечника или париетальная брюшина, главным образом спайки растягивались, а затем достаточно легко разрывались.

У животных III группы до конца экспериментального цикла были доведены все 20 крыс, при этом массивный процесс имел место только в 5%, невыраженный спаечный процесс выявлен



у 10 животных (50%). Спаечный процесс в основном занимал область послеоперационного рубца. Сращения в пределах двух этажей брюшной полости наблюдались у 8 животных. В 1 случае спаечный процесс представлял собой единый конгломерат органов с сужением полых органов, что соответствовало в среднем $2,6 \pm 0,15$ баллам. В остальных случаях деформации кишечной трубки не наблюдалось. По данному критерию среднее количество баллов составило $2,1 \pm 0,15$. Далее произведена оценка спаечного процесса по среднему количеству спаек, которое соответствовало в среднем $2,3 \pm 0,12$ баллам. Спайки главным образом плоскостные, достаточно васкуляризированные, при попытке отделить их разделяются без труда. По морфологическому виду наблюдались плоскостные спайки, единичные мембранозные и шнуровидные. Среднее количество баллов по данному критерию составило $4,1 \pm 0,5$ баллов.

При проведении анализа эффективности примененных способов профилактики спаечной болезни видно, что если в контрольной серии опытов массивный спаечный процесс развивался почти в 100% случаев, при использовании преднизолона – у 40% животных, а при использовании ГМДП массивный процесс имел место только у одного животного, что составило 5%.

До начала лечения у большинства детей обеих групп (72% обследованных детей) наблюдались нарушения в иммунной системе, наиболее выраженные в цитокиновом статусе и продукции антимикробных пептидов, что обусловлено участием этих медиаторов в процессах воспаления и репаративной регенерации тканей.

Полученные результаты выявили два типа реагирования организма детей разных возрастных групп на острый аппендицит: первый тип, сопровождающийся увеличением синтеза воспалительных цитокинов и «активным» течением заболевания (при остром флегмонозном аппендиците), второй – у больных с аппендикулярным инфильтратом, сопровождающийся гиперпродукцией воспалительных и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-1Ra, ТФР- β 1) цитокинов. Кроме того, в сыворотке крови 65% данных детей определялся повышенный уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , а у 15% – ИЛ-1 β . При этом в первые дни заболевания у всех детей имело место повышение продукции ИЛ-1 β и ФНО- α со снижением их уровня к 5-7-м суткам лечения. Это согласуется с данными литературы об индуцирующем и регулирующем действии ИЛ-1 β и ФНО- α при начальном этапе выздоровления на синтез других цитокинов и ростовых факторов, а также на клетки, принимающие участие при воспалительном процессе [3, 7].

На фоне иммунотерапии ликопидом у всех больных после лечения наблюдалось улучшение показателей исходно нарушенного системного цитокинового статуса с нормализацией последних у 69,1% пациентов основной группы. Вместе с тем, после курса традиционной терапии уровни ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-10 и ТФР- β 1 достоверно изменялись (в зависимости от исходного содержания), однако значений нормы в сыворотке крови достигали лишь у 25,4% и 35,8% детей, соответственно.

Как известно, мононуклеарные фагоциты секретируют широкий спектр биологически активных веществ, осуществляющих в организме самые разнообразные, а иногда и разнонаправленные эффекты действия. Среди продуктов активированных фагоцитов особое место занимают антимикробные пептиды, обеспечивающие «мгновенный иммунитет», и являющиеся, с одной стороны, естественными эндогенными антибиотиками, а с другой – сигнальными молекулами, вовлеченными в процессы активации клеток иммунной системы и репарации тканей [8]. Проведенные нами исследования выявили повышение концентрации кателицидина LL37 у большинства детей, перенесших оперативное вмешательство по поводу острого аппендицита, что может свидетельствовать об активации синтеза кателицидина клетками желудочно-кишечного тракта.

Определение уровня железосвязывающего катионного пептида – лактоферрина – выявило повышение его содержания (до $14,8 \pm 1,2$ нг/мл) у большинства детей (56,3%) в острую фазу заболевания. Уровень лактоферрина в сыворотке крови здоровых детей и больных составил $448 \pm 51,4$ нг/мл и $936 \pm 62,2$ нг/мл, соответственно. Данные, полученные о продукции дефенсина α (HNP 1-3), показали, что в острую фазу заболевания у всех детей повышается количество HNP 1-3 в плазме крови (до $0,95 \pm 0,1$ мкг/мл). В плазме крови здоровых детей уровень HNP 1-3 варьировал от 48 до 105 нг/мл. В процессе проведения предложенного лечения, по сравнению с традиционной терапией, отмечалось улучшение показателей продукции антимикробных пептидов.

Проведенный анализ результатов применения препарата ликопид у детей с острым аппендицитом выявил его высокую клиническую эффективность. Так, разработанная сравнительная балльная оценка клинических, инструментальных и лабораторных данных, проведенная до лечения, в динамике на 3, 7 и 10-е сутки показала, что выраженность их в группе детей, получавших препарат Ликопид, на 7-е сутки снизилась с $36,5 \pm 0,5$ до $8,05 \pm 0,3$ баллов, а в группе, где проводилось традиционное лечение, – с $36,4,0 \pm 0,5$ до $15,4 \pm 0,5$ баллов.

Существенная разница в течение воспалительного процесса по динамике клинико-лабораторных и инструментальных данных отмечалась уже на 3-и сутки лечения: у больных, получавших препарат ликопид, – снижение до $20,9 \pm 0,5$ баллов, в то время как у пациентов контрольной группы сумма баллов оставалась на достаточно высоком уровне ($28,4 \pm 0,7$ балла, соответственно). На седьмые сутки у детей основной группы отмечалось почти полное купирование вос-



палительного процесса ($8,4 \pm 0,5$), послеоперационная рана заживала первичным натяжением. Полное выздоровление наступало у большинства пациентов данной группы (69,5%). При этом у детей контрольной группы положительная динамика клинических проявлений по сумме баллов на 7-й день была менее выражена ($15,4 \pm 0,5$ баллов), а купирование воспалительного процесса и выздоровление наступало только к 8-10-му дню ($9,1 \pm 0,4$ балла).

Выводы. Полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при применении иммунофармакотерапии с использованием Глюкозаминилмурамилдипептида в профилактике повышенного адгезиогенеза имеет место выраженный противоспаечный эффект, а также ускорение процессов восстановления активной жизнедеятельности лабораторных животных. Исследования показали возможность использования данного способа с применением иммуномодулятора ликолипид, активным действующим веществом которого является Глюкозаминилмурамилдипептид, в профилактике спаечной болезни.

Установлена более высокая клиническая эффективность использования системной иммунотерапии с использованием препарата ликолипид при гнойно-воспалительных заболеваниях органов брюшной полости детей в сравнении с традиционным лечением, которое ускоряет купирование воспалительного процесса, сроки заживления, сокращает на 3 дня продолжительность стационарного лечения. Кроме того, на фоне применения в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости у детей препарата ликолипид, по сравнению с традиционным лечением, отмечалось ускоренное восстановление у большинства пациентов в сыворотке крови содержания цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ТФР- β 1) и антимикробных пептидов (LL-37, лактоферрина, дефенсина α).

Результаты исследований позволяют сделать заключение о возможности использования иммунофармакотерапии препаратом ликолипид в комплексном лечении детей с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости.

Исследование проведено в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» № 551П/41 «Иммунологический мониторинг адаптации человека и его жизнеобеспечения в условиях действия неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов» (2009-2013 гг).

Литература

1. Снимщикова, И.А. Теоретические и клинические аспекты избыточного адгезиогенеза / И.А. Снимщикова, А.И. Медведев, М.А. Халилов, И.А. Шманева и др. // Вестник РГМУ. – 2008. – № 4(63). – С. 99-102.
2. Халилов, М.А. Профилактика осложнений послеоперационного периода у детей при острой хирургической патологии органов брюшной полости / М.А. Халилов, А.В. Гострый, И.А. Снимщикова // Учёные записки Орловского государственного университета. – 2011. – № 5(43). – С. 127-130.
3. Снимщикова, И.А. Эффективность локальной иммунотерапии в комплексном лечении спаечных процессов органов малого таза / И.А. Снимщикова, В.С. Анцупова, А.И. Медведев, М.А. Халилов и др. // RussianjournalofImmunology. – 2007. – Vol. 9 (S. 4). – С. 63-70.
4. Томашев, П.Н. Комбинированная иммунотерапия в комплексном лечении больных с острой спаечной кишечной непроходимостью : автореф. дис. ... канд. мед. наук // П.Н. Томашев. – М., 2007. – 25 с.
5. Awonuga, A.O. Postoperative adhesion development following cesarean and open intra-abdominal gynecological operations: a review / A.O. Awonuga, N.M. Fletcher, G.M. Saed, M.P. Diamond // Reprod. Sci. – 2011, Dec. – Vol. 18(12). – P.1166-1185.
6. Станулис, А.И. Иммуноферментная терапия в комплексном лечении больных со спаечной болезнью брюшины / А.И. Станулис, Т.И. Грипина, Д.А. Сафронов, П.Н. Томашев // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 4. – С. 24-27.
7. White, J.C. Macrophages induce the adhesion phenotype in normal peritoneal fibroblasts / J.C. White, Z.L. Jiang, M.P. Diamond, G.M. Saed // Fertil. Steril. – 2011, Sep. – Vol.96(3). – P.758-763.
8. Кокряков, В.Н. Очерки о врожденном иммунитете // В.Н. Кокряков. – СПб. : Наука, 2006. – 261 с.

THE PERIOPERATION IMMUNOPHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ADGESIOGENESIS

**M.A. KHALILOV
I.A. SNIMCHSHIKOVA
A.V. GOSTRYI
A.I. MEDVEDEV
M.D. SNIMCHSHIKOVA**

Orel State University

e-mail: max.khal@rambler.ru

The analysis of the adgesio genesis dynamics in rats experimental abdomen adhesion model has been delivered. Complex of clinical, laboratory, cytological and histological investigations was conducted. The possibility and high efficiency of therapy with modern immunomodulator "Licopid" in the prevention and treatment of excessive adgesio genesis in the postoperative period was substantiated.

The possibility of using systemic immune correction to prevent and treat the most common postoperative complications in children with acute surgical pathology of the abdomen was studied. On the basis of clinical and laboratory studies proved the effectiveness of Licopid.

Keywords: immunocorrecnion, adgesio genesis, Licopid, intra-abdomen surgical pathology.