

Заключение

Бактериальный вагиноз, микоплазменная, хламидийная, гарднереллезная и смешанная инфекции при беременности представляют собой фактор высокого риска развития осложнений беременности, родов и послеродового (послеоперационного) периода.

Полученные результаты применения разработанной нами методики: частота лохиометры снизилась в 2,34 раза, субинволю-

ции матки – в 2,3 раза. У беременных основной группы такие осложнения, как эндометрит и несостоятельность швов на матке, не наблюдались.

Таким образом, сочетание антимикробной терапии и восстановление нормального биотопа влагалища показало высокую эффективность в профилактике послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений.

Сведения об авторе статьи

Галимов Артур Ильдарович, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГОУ ВПО БГМУ
e-mail: Galimov_art@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: Национальное руководство/под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1197 с.
2. Кисина, В.И. Урогенитальные инфекции у женщин: клиника, диагностика, лечение./ В.И. Кисина, К.И. Забиров – М ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – С. 280.
3. Клинические лекции по акушерству и гинекологии/ под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. – М: Медицина, 2004. – 621 с.
4. Кулаков, В.И. Кесарево сечение./ В.И. Кулаков, Е.А. Чернуха, Л.М. Комисарова – М.: «Триада – X», 2004. – С. 320.
5. Новикова, С.В. Осложнения пуэрперия в современных условиях и способы их доклинической диагностики / С.В. Новикова, Т.Г. Тареева, А.В. Федотова [и др.]// Росс. вест. акуш.-гин. 2007. – Т. 7, №5. – С. 56-59.
6. Петерсен, Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии: - Пер. с англ. – М.: МЕДпресс – информ, - 2007. – С. 350.

УДК 616.381-002-031.81

© И.Т. Васильев, Р.Б. Мумладзе, В.И. Якушин, О.Е. Колесова, М.З. Эминов, С.С. Лебедев, Г.Г. Мелконян, 2010

И.Т. Васильев, Р.Б. Мумладзе, В.И. Якушин, О.Е. Колесова, М.З. Эминов, С.С. Лебедев, Г.Г. Мелконян ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ ГОУ ДПО «РМАПО Росздрава»

В комплексную терапию перитонита включен новый концептуальный подход к коррекции окислительного равновесия через стимуляцию антиоксидантной защиты организма, как ключевого механизма, регулирующего свободнорадикальное окисление липидов, систему протеолиза, функциональное состояние иммунокомпетентных клеток путем использования озонированных растворов.

Применение озонотерапии у 144 больных с распространенными формами перитонита позволило уменьшить число осложнений в раннем послеоперационном периоде и уровень летальности по сравнению с контрольной группой больных.

Ключевые слова: озонотерапия; перекисное окисление липидов (ПОЛ); антиоксидантная защита (АОЗ); бактериология; клеточный и гуморальный иммунитет; протеолиз; ингибиторный потенциал; дезинтоксикация.

I.T. Vasilyev, R.B. Mumladzeh, V.I. Yakushin, O.I. Kolesova, M.Z. Eminov, S.S. Lebedev, G.G. Melkonyan OZONE APPLICATION IN COMPLEX THERAPY FOR PERITONITIS

As part of a complex therapy of peritonitis a new conceptual approach to oxidant balance correction has been introduced, performed by means of antioxidant body defense stimulation (ABDS). ABDS is considered the key mechanism regulating free radical peroxidation of lipids, proteolysis system, the functional fitness of immunocompetent cells by the action of ozonized solutions.

The application of ozone therapy in 144 patients with advanced stages of peritonitis has decreased the number of complications in the early post-operative period and mortality rate compared to the control group.

Key words: ozone therapy, lipid peroxidation, antioxidant defense, bacteriology, cellular and humoral immunity, proteolysis, inhibitory potential, deintoxication.

Особенность развития воспалительного процесса при перитоните заключается в том, что генерализация свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов

(ПОЛ) и развитие гиперпротеолиза вызывают нарушение функций, прежде всего регуляторных и защитных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной, антиоксидантной, антипротеиназной), и приводит к глубоким нарушениям и дискорреляции метаболических процессов, к развитию энергетического дефицита.

В связи с этим, нами в комплексную терапию перитонита включен новый концептуальный подход к коррекции окислительного равновесия через стимуляцию антиоксидантной защиты (АОЗ) организма, как ключевого механизма, регулирующего свободнорадикальное окисление липидов, систему протеолиза, функциональное состояние иммунокомпетентных клеток, путем использования озонированных растворов.

Широкий диапазон лечебных свойств озона, заключающийся в бактерицидном, противовоспалительном, иммуномодулирующем действии и корригирующим его влиянием на метаболические процессы в организме, заслуженно получает все большее распространение в лечении больных с самыми разными заболеваниями [1, 4, 7, 24, 25, 26, 27, 28, 31]. Этому в значительной мере способствует простота и дешевизна его применения, хорошая переносимость, практическое отсутствие побочных явлений.

Широкое распространение озонотерапия получила в неотложной хирургии, и в частности, при лечении больных перитонитом [2, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 16, 19, 20, 23], что позволило снизить летальность при этом патологическом процессе на 9,5-15% и уменьшить количество ранних послеоперационных осложнений с 33% до 14% [3, 21, 22].

Материал и методы

Озонотерапия является неспецифическим методом воздействия на организм, стимулирующим его защитные и компенсаторные реакции. Это обосновывает показания к его применению при обязательном условии выбора адекватного режима воздействия на основе скрининговой оценки динамики функционально-метаболических изменений в процессе лечения. Учитывая специфику действия озона (мощный окислитель НЭЖК, фосфолипидов и ингибитор SH-групп биоструктур), при его использовании следует избегать передозировки, отрицательное действие, которого может проявляться отсроченно, в виде хронических неспецифических дегенеративных изменений в наиболее уязвимых органах - легких и сердечно-сосудистой системе.

Противопоказаниями к применению озонотерапии следует считать декомпенсированные функциональные нарушения со стороны печени, почек, легких, кровотечения, нарушения свертывания крови и тромбоцитопению, аллергию и непереносимость к озону.

Озонотерапия применена нами у 144 больных с распространенными формами перитонита преимущественно в токсической фазе заболевания в возрасте от 20 до 76 лет. В качестве группы сравнения использовались данные обследования больных (76 пациентов) перитонитом, в лечении которых озон не применялся. Необходимо отметить, что озонотерапия использовалась в общем комплексном лечении перитонита. Применение озона проводилась по разработанной в клинике методике озонированным 0,9% раствором хлорида натрия с концентрацией озона 2-6 мг/л в зависимости от путей введения его в организм. Выбор метода в режиме озонотерапии определялся формой и стадией клинического развития перитонита, органной недостаточности, наличием сопутствующей патологии, клинико-биохимической картиной крови больного.

В процессе длительного применения озонотерапии в клинике для проведения процедур использовали разные модификации озонаторных установок производимых фирмой «Медозон» (4МП-02, УОТА-60-01 и др.).

Терапия с использованием озонированного физиологического раствора применялась в следующих формах, **во время операции:**

- интраоперационная санация брюшной полости. В послеоперационном периоде;
- перитонеальный лаваж при программированных санационных релапаротомиях;
- внутривенные инфузии;
- внутрикишечный лаваж.

При парентеральном применении озонированный физиологический раствор в объеме 400 мл с концентрацией 4-6 мг/л вводился с первых суток послеоперационного периода. Продолжительность курса составила 3-5 вливаний. Местное применение озонсодержащих растворов включало интраоперационную санацию брюшной полости и ее санацию при санационных релапаротомиях. Объем используемой жидкости составлял 8-12 литров с концентрацией озона 3 мг/л и экспозицией 15-20 минут. Кишечный лаваж осуществлялся фракционным способом по 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия с концентрацией озона 2-3 мг/л и экспозицией 30-45 минут.

Для оценки всей антиоксидантной защиты организма (АОЗ) использовался индус-

цированный метод биохимилюминисценции, с помощью которого проводится исследование свободнорадикальных реакций в различных биологических жидкостях организма (сыворотке, слюне, моче) и других тканях органов животных.

На основании определения активности процессов ПОЛ и АОС подбирались и обосновывались концентрации озона.

Оценка баланса про- и антиоксидантных систем является надежным критерием как безопасности, так и эффективности озонотерапии. Адекватный подбор терапевтических доз озона не требует применения экзогенных антиоксидантов. Их применение необходимо только при значительном снижении собственной АОЗ.

Результаты и обсуждение

К настоящему времени раскрыты ряд важнейших механизмов, определяющие эффект озонотерапии. Парентеральное применение озона в результате его выраженной метаболической активности в отношении органических субстратов (белки, жиры, углеводы), высоких констант скоростей реакции с ними сопровождается активацией кислородозависимых процессов, изменением физико-химических свойств биологических мембран. Взаимодействие озона с кровью сопровождается изменением окислительно-восстановительных, вне- и внутриклеточных процессов, связанных с выработкой и утилизацией энергетических субстратов, преобразованием и синтезом биологически активных веществ (катехоламины, серотонин, гистамин), усилением активности иммунокомпетентных клеток периферической крови, включением эндогенных дезинтоксикационных механизмов (утилизация недоокисленных продуктов, восстановление рН, снижение в крови конечных продуктов азотистого обмена, улучшение работы печени, почек, легких) [12, 13, 17, 18, 19]. На уровне целостного организма это проявляется в оптимизации функций центрального кровообращения, дыхания, транспортных свойств крови, улучшении периферического кровообращения.

Одним из наиболее изученных свойств озона является его сильное бактерицидное и противовоспалительное действие. Наиболее часто встречающимся объяснением бактерицидного действия озона является разрушение фосфолипидов и протеинов клеточной оболочки.

По мнению Sunnem G.V. (32) действие озона на микроорганизмы и вирусы связано с окислительным разрушением капсида и по-

вреждением ДНК и РНК. Об этом свидетельствуют продукты их распада.

Исследование механизма действия озона показали, что его влияние наступает быстро при условии должной концентрации в течение ограниченного времени. Это обусловлено озонированием окислительно-восстановительных ферментов цитоплазмы в процессе каталитического окисления. (29).

Бактериологические исследования показали, что основными возбудителями перитонита в перитонеальном экссудате у обследованных больных были: стафилококки, кишечная и синегнойная палочка, бактероиды. Характер микрофлоры зависел от локализации источника и длительности перитонита.

Нами была изучена чувствительность наиболее часто выделяемых клинически значимых штаммов микроорганизмов к озонированному 0,9% раствором хлорида натрия (физиологический раствор). Бактериологические исследования показали, что спектр действия озонированных растворов включает в себя следующие штаммы:

Грам (+) аэробы: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*.

Грам (-) аэробы: *Acinetobacter* spp., *Camphylobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Грам (+) анаэробы: *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp..

Грам (-) анаэробы: *Bacteroides* spp., *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp.

Антибактериальная активность озонированного раствора зависела прежде всего от концентрации озона в растворе и титра микробных тел. Бактерицидный эффект в отношении представленных штаммов микробов был наиболее выражен при низком титре микробных тел и в ранние сроки после его применения (табл. 1).

Как видно из таблицы, озонированный раствор хлорида натрия с концентрацией озона 2-10 мг/л полностью подавляет рост стафилококков, протей, кишечной и синегнойной палочки при 10^3 КОЕ/мл. При более высоком титре микробных тел через 12-24 ч отмечалось неполная инактивация некоторых видов микроорганизмов. Рост микробов в эти сроки происходил, по-видимому, вследствие продолжающихся репаративных процессов с восстановлением нуклеиновых кислот и других жизненно важных процессов. Отмечено подавляющее действие озонированных растворов на рост бактероидов при всех исследуемых нами микробных тел.

Антибактериальная активность озонированного физиологического раствора в зависимости от концентрации по отношению к выделенным штаммам микроорганизмов

Концентрация озона в растворе	Титр микробных тел, КОЕ/мл	St. aureus	E. coli			Proteus			Ps.s aerugin.			Bacteroides				
		Наличие (+) или отсутствие (-) роста микробов через время, часы														
		1	12	24	1	12	24	1	12	24	1	12	24	1	12	24
2 мг/л	10 ³	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10 ⁵	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-
	10 ⁸	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
4 мг/л	10 ³	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10 ⁵	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10 ⁸	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
6 мг/л	10 ³	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10 ⁵	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10 ⁸	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
10 мг/л	10 ³	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10 ⁵	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10 ⁸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Бактериологические исследования экссудата брюшной полости были проведены у 24 больных после 15 минутного ее промывания озонированным раствором хлорида натрия. У 20 (83,3%) больных роста микробной флоры не получено. У 4 (16,7%) отмечен рост *Esherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Однако санация озонированным раствором привела к снижению их КОЕ в 1 мл на 2-3 порядка (при $< 0,05$ или $> 0,001$ для разных видов возбудителей) по сравнению с исходными данными. Рост анаэробов отсутствовал во всех случаях.

Аналогичные бактериологические исследования до и после промывания брюшной полости неозонированным раствором хлорида натрия были проведены у 12 больных. При этом только у 2 (16,8%) из них не отмечено роста микроорганизм. У остальных больных отмечен рост аэробных микробов и бактериоидов. Сочетание аэробной и анаэробной микрофлоры отмечено у 16,8% наблюдений. Обсемененность и количественный состав микроорганизма в исследуемом материале был ниже только на 1-2 порядка ($p < 0,05$).

Следует отметить, что бактериологические исследования экссудата во время санационных релапаротомий через 24-48 часов у больных с выраженным фибринозно-гнойным перитонитом количественный состав микрофлоры в большинстве наблюдений возрастал до прежнего уровня. При многократных санациях брюшной полости присоединилась новая микрофлора - грибы типа *Candidas*, *Staphylococcus epidermidis* и др.

У 40 больных перитонитом нами был изучен микробный пейзаж кишечника. Проведен сравнительный анализ влияния физиологического и озонированного физиологического раствора на микрофлору кишечника *in vitro*. Взятие материала производили путем аспирации из кишечного зонда, который на-

ходился у больных после назоинтестинальной интубации во время операции, до и через 45 минут после введения озонированного раствора в просвет кишечника. Полученное кишечное содержимое условно разделялось на 4 порции: 1-я порция - из желудка; 2-я порция - из начальных отделов тонкой кишки; 3-я и 4-я порция - из подвздошной кишки.

Проведенные исследования показали, что озонированный физиологический раствор через 90 минут полностью подавлял рост кишечной палочки, а через 6 часов наступала полная стерильность исследуемого материала. Однако в последующем титр микробных тел продолжал расти, и к исходу суток достигал исходных значений. Обычный физиологический раствор существенного влияния на динамику рассматриваемых процессов не оказывал.

С целью изучения влияние озона на иммунитет нами были проведены экспериментальные исследования на животных. При внутрибрюшном введении озонированного раствора хлорида натрия при экспериментальном перитоните у крыс и собак, терапевтический эффект озона проявился в его бактерицидном и иммунокорригирующем действии, активации противоинфекционной неспецифической защиты организма животных. При изучении последней определяли ферментативную активность лизоцима, титра комплемента, и бактерицидную активность сыворотки крови. Аналогичные данные были получены в экспериментах Ozmen V et al. (31).

Происходила активация фагоцитарной реакции полинуклеаров, выражающаяся в увеличении относительного числа фагоцитарных нуклеофагов, усиление ими поглотительной способности тест-микроба и его переваривание.

В условиях иммунодепрессии вызванной острым воспалительным процессом, озонирование животных, как предварительно, так

и на фоне развивающегося перитонита, восстанавливает подавленный клеточный иммунитет.

Непосредственное действие озона на иммунологическую реактивность организма изучено на 15 практически здоровых добровольцах. Результаты этого исследования представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, после введения озона происходило нарастание показателей фагоцитоза, а на 3-и сутки – снижение их до исходного уровня. В последующем, при повторном введении озона, показатели фагоцитоза вновь продолжали расти. Данный феномен, на наш взгляд, можно объяснить, тем обстоятельством, что озон усиливает кислородозависимые и метаболические процессы в фагоцитах.

Таблица 2
Показатели фагоцитарного иммунитета у здоровых лиц до и после применения озона ($P \pm m$, $x \pm m$)

Показатели	До введения озона	После применения озона, сут			
		1-е	3-и	7-е	15-е
Фагоцитарные клетки, %	56,1 \pm 2,2	75,8 \pm 3,1	54,5 \pm 4,1	69,8 \pm 3,6	79,0 \pm 4,0
Среднее число поглощенных кокков	2,6 \pm 0,3	3,8 \pm 0,1	2,2 \pm 0,09	3,9 \pm 0,2	3,1 \pm 0,1
Индекс завершения фагоцитоза	2,1 \pm 0,02	3,7 \pm 0,2	2,3 \pm 0,4	4,0 \pm 0,2	3,1 \pm 0,4

При анализе изменений иммунологический реактивности организма у больных перитонитом, получавшим озонотерапию, и сравнении их с аналогичными показателями у больных контрольной группы были выявлены значительные различия почти по всем звеньям иммунитета (табл. 3).

Таблица 3
Показатели фагоцитарного иммунитета у больных до и после применения озона ($P \pm m$, $x \pm m$)

Показатели	До введения озона	После применения озона, сут			
		1-е	3-и	7-е	15-е
Фагоцитарные клетки, %	48,4 \pm 3,1	61,0 \pm 2,8	52,8 \pm 4,6	73,6 \pm 2,1	81,0 \pm 3,1
Среднее число поглощенных кокков	1,8 \pm 0,2	3,2 \pm 0,1	2,1 \pm 0,8	6,3 \pm 0,3	7,9 \pm 0,8
Индекс завершения фагоцитоза	0,8 \pm 0,06	1,1 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1	3,7 \pm 0,3	4,0 \pm 0,6

В первые сутки после операции практически у всех больных по сравнению со здоровыми выявлено снижение показателей иммунитета, кроме В-лимфоцитов.

Из клеточного звена иммунитета наиболее информативной оказалась популяция Т-лимфоцитов. Если исходный уровень Т-лимфоцитов в обеих группах составлял 52%, то в процессе проведенной озонотерапии к 5-м суткам этот показатель достигал нормальных значений и продолжал дальше расти, то-

гда, как в контрольной группе он достигал нормального уровня только на 14-15-е сутки.

При нормализации клеточного иммунитета происходит рост и гуморальных факторов иммунитета. Мы отметили снижение уровня IgG в первые сутки у всех больных, что свидетельствует о выраженном нарушении гуморального иммунитета, а IgA и IgM, напротив, имели тенденцию к некоторому повышению, что отражает наличие воспалительных процессов и их острый характер.

У больных, получавших озонотерапию, уровень иммуноглобулинов достигал нормальных значений на 5-е сутки по сравнению с контрольной группой, где их концентрация увеличивалась до нормы только на 15-е сутки.

В свою очередь, рост сывороточных факторов иммунитета усиливал реакцию опсонизации, без которой невозможен фагоцитоз. Нарастание опсонов в сыворотке крови приводило к активации фагоцитов, что объективно подтверждается динамикой фагоцитарного показателя.

Более объективным показателем активности фагоцитоза является индекс завершенности фагоцитоза. На фоне применения озона данный показатель достигал нормальных значений на 5-е сутки и в дальнейшем оставался на уровне верхней границы нормы (в контрольной группе - только на 15-е сутки).

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что на фоне озонотерапии увеличивается популяция Т-лимфоцитов. Это приводит к активации В-лимфоцитов и их пролиферации в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины и, в свою очередь, стимулируют активность фагоцитов.

Под действием озона происходит стимуляция фагоцитарного звена иммунитета, основанного на реакции кислородного взрыва. При этом фагоциты включают в обмен веществ кислород, чтобы выработать вещества токсичные для микроорганизмов.

Введение озона в организм сопровождается его реакциями с компонентами крови и тканей. В силу высокой окислительной способности озон реагирует практически со всеми липидами, белками, аминокислотами и пептидами. В результате этих взаимодействий могут быть ингибированы компоненты, играющие патологическую роль и, напротив, появиться новые, играющие роль триггера в восстановлении активности изменений наступивших в следствии заболевания (14).

В экспериментах с цельной кровью и эритроцитами, изолированными органами и на целостном организме животных достовер-

но показано, что действие озона реализуется через влияния на клеточные мембраны и заключается в нормализации соотношения уровня продуктов ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ). В ответ на введение озона в тканях и органах происходит компенсаторное повышение как АОЗ, так и активность антиоксидантных ферментов супероксидсмутазы, каталазы, глутамин пероксидазы (15).

Целостность структур клетки представляет собой динамическое равновесие между окислительно-поврежденными белками, липидами и вновь синтезированными молекулами. Сохранность или восстановление обусловлено физиологической антиоксидантной системой (АОС). Действие АОС направлено на все звенья цепи свободно-радикальных процессов, начиная от их инициирования и кончая образованием гидроперекисей.

Роль АОС в регуляторных механизмах, обеспечивающих гомеостатическое равновесие в организме, остается мало изученной. Большинство исследований посвящено изучению антирадикальных и протекторных свойств антиоксидантов. Именно в таком аспекте литература освещает роль АОС в организме.

Между тем, первым, что обращает на себя внимание - коррекция АОС нормализует энергетический обмен организма за счет стабилизации цитоплазматических мембран. В результате коррекции АОС нормализуется функциональная активность субклеточных структур - митохондрий, лизосом, микросом, в том числе и клеток крови. Поэтому совершенно очевидна необходимость разработки

методов патогенетической терапии, направленных на повышение активность АОС, контролирующей процессы ПОЛ.

В связи с этим перспективным и патогенетически обоснованным подходом к коррекции соотношений ПОЛ/АОЗ являются способы коррекции функциональной недостаточности последней путем введения в организм адекватных доз окислителей, в частности озона.

Нами изучена динамика показателей ПОЛ/АОЗ при применении озона у больных перитонитом в послеоперационном периоде (табл. 4).

В ответ на введение озона наблюдалось изменение концентрации продуктов ПОЛ (ДК, ОШ). В начале лечения озоном эти показатели возрастали по сравнению с исходными данными. Некоторое повышение уровня ДК и ОШ на третьи сутки послеоперационного периода, по-видимому, связано с умеренным повышением пероксидации в ответ на поступления в организм озона. Это совпадало с изменениями наблюдаемой нами хемилюминесцентной активности плазмы, опережающей общую антиоксидантную активность крови со снижением в плазме в эти сроки альфа-токоферола и ретинола. Такую динамику мы склонны объяснить повышением расхода антиоксидантов на ингибирование активизированных продуктов ПОЛ. По мере роста АОЗ снижалось ПОЛ. Одновременно происходило стимулирование биоэнергетических и регенеративных процессов, повышалась активность Г-6-ФДГ, каталазы, возрастал уровень SH-групп и восстановленного глутатиона.

Таблица 4

Динамика показателей ПОЛ, системы АОЗ и ферментативной активности при внутривенном применении озона ($m \pm m_1$ $x \pm m$)

Показатели	Сроки после операции, сут			
	1-е	3-и	7-е	14-е
ДК, D_{233} /мл/мг	2,34 \pm 0,62	2,96 \pm 0,58	1,42 \pm 0,46	0,88 \pm 0,33
ОШ, $E_{\text{фл}}$ /мл/мг	7,54 \pm 0,82	9,67 \pm 0,99	5,77 \pm 0,81	4,01 \pm 0,65
а-токоферол, мкг/мл мг	5,21 \pm 0,74	4,12 \pm 0,56	5,38 \pm 0,54	6,87 \pm 0,80
Ретинол, мкг/мл мг	2,8 \pm 0,22	2,41 \pm 0,22	2,98 \pm 0,23	3,68 \pm 0,36
Г-6ФДГ, мкм-НАД FHN_2/Hv	0,89 \pm 0,14	1,81 \pm 0,24	3,02 \pm 0,18	3,16 \pm 0,20
SH-белковые, мм/л	0,49 \pm 0,09	1,03 \pm 0,21	0,49 \pm 0,08	0,52 \pm 0,12
SH-небелковые, мм/л	2,06 \pm 0,24	1,55 \pm 0,22	0,62 \pm 0,34	0,78 \pm 0,42

Последующая активация ферментных и неферментных антиоксидантных систем организма нормализовала процессы ПОЛ, и к 14 дню после начала лечения все изучаемые параметры приходили к норме.

Реакции, обусловленные повышением антиоксидантного потенциала, индуцировали метаболические процессы в печени, что проявилось усилением ее детоксикационной функции (снижение концентрации гистамина и содержания МСМ), катаболизма стероид-

ных гормонов, изменением чувствительности к инсулину и других сдвигах, отражающие изменения гормонально-метаболического статуса (табл. 5).

Изменения содержания гистамина и серотонина подчеркивает взаимозависимость и связь их с нарушением протеолитических реакций. Результаты исследования свидетельствуют о более глубоких сдвигах в метаболизме серотонина по сравнению с гистамином. Снижение уровня этих биогенных аминов

может быть обусловлено улучшением защитной функции печени. Увеличение концентрации показателей интоксикации к третьему дню от введения первых доз озона, на наш взгляд, является результатом положительного его влияния на микроциркуляцию и улучшение ее дренажной функции, в результате чего

происходит «вымывание» токсинов из тканей в кровеносное русло. Характерно, что снижение концентрации контринсулярного гормона происходит на фоне уменьшения инсулиновой резистентности, о чем свидетельствует снижение уровня инсулина в крови и улучшение углеводного обмена.

Таблица 5

Динамика некоторых показателей гормональной активности и интоксикации при парентеральном применении озона ($m \pm m_1$; $x \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Сроки после операции, сут			
		1-е	3-й	7-е	14-е
Кортизол, нмоль/л	436,12±40,72	764,59±68,22	486,24±41,36	512,04±46,56	232,20±42,08
Инсулин, нмоль/л	22,56±2,24	48,12±3,18	36,17±3,02	32,68±2,86	17,62±1,98
Глюкоза, моль/л	3,92±0,38	8,1±1,1	5,88±0,55	4,68±0,36	4,09±0,39
Гистамин, мкг/мл	0,078±0,002	0,122±0,009	0,131±0,009	0,107±0,008	0,82±0,006
Серотонин, мкг/л	0,101±0,005	0,176±0,006	0,197±0,007	0,177±0,007	0,118±0,003
МСМ, усл.ед	0,26±0,02	0,58±0,01	0,66±0,05	0,39±0,03	0,28±0,02

Как известно в норме существует равновесие между протеолитическими ферментами и их ингибиторами, которое может нарушаться при общих и локальных повреждениях организма, и как правило, сопровождается активацией протеолиза.

Активации протеолиза и истощение его ингибиторного потенциала ведет к неконтролируемому гиперпротеолизу. При этом повреждается рецепторный аппарат клеток, гидролизуются биологически активные белки и пептиды, что приводит к множественным нарушениям функции организма. Особенно выраженный гиперпротеолиз развивается при заболеваниях воспалительного характера, когда наблюдается массивная дегрануляция лейкоцитов в результате освобождения большого количества клеточных протеиназ.

Имеющиеся в литературе данные и наши наблюдения свидетельствуют о том, что у больных с перитонитом активизируются плазменные протеолитические системы и, в частности коллекреин-кининовая система (ККС).

ККС выполняет ключевую роль в протеолизе, поскольку степень ее активности в значительной мере определяет уровень активности других протеолитических систем плаз-

мы крови: свертывающей, фибринолитической, ренин-ангиотензиновой и комплемента. В связи с этим оценка уровня активности ККС может служить показателем вовлеченности других протеолитических систем плазмы крови в патологическом процессе. Увеличение активности протеолитических систем плазмы крови на фоне потребления ингибиторов и снижения ингибиторного потенциала ИП может привести к нарушению функции этих систем и возникновению тромбогеморрагических осложнений.

Как видно из табл. 6, уже к 3-му дню после начала лечения озоном отмечалось выраженное снижение активности обоих показателей ККС. Особенно заметным было снижение активности каллекреина. На 7-й день эти показатели вновь несколько возрастали. С одной стороны это могло свидетельствовать об улучшении функции печени (синтез прекаллекреина), а с другой - о не стихшем еще полностью воспалительном процессе (активность каллекреина). Противоположная динамика отмечалась со стороны показателей ингибиторов, что явилось свидетельством возросшего антипротеиназного потенциала плазмы крови в результате применения озона.

Таблица 6

Динамика показателей активности ККС и ингибиторов плазмы крови при внутривенном применении озона ($m \pm m_1$; $x \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (доноры)	Сроки после операции, сут		
		1-е	3-е	7-е
Каллекреин, нмоль БАЭЭ/мин/мл	9,55±2,9	33,44±0,2	10,53±3,3	16,38±3,3
Прекаллекреин, нмоль БАЭЭ/мин/мл	328,5±10,0	347,17±83,4	149,54±4,9	299,00±4,9
α -1-ИП, иЕ/мл	29,68±3,3	19,86±0,8	31,54±1,6	21,32±1,2
L-2 МГ, иЕ/мл	4,84±0,3	3,0±0,3	4,27±0,22	4,91±0,3

Активность α -1-ИП в основной группе больных была снижена по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы, но уже к 3-им суткам лечения озоном его активность значительно возросла. На 7-й день она вновь снижалась. Здесь прослеживается в

какой-то степени обратная зависимость с динамикой активности каллекреина. Возросшая его активность и активность клеточных протеиназ, освобождающихся в процессе воспаления, связывают α -1-ИП. Кроме того, сниже-

ние активности α -1-ИП может происходить в результате его окисления при активации ПОЛ.

Для оценки влияния озона на протеиназную активность и ИП плазмы крови мы

провели анализ результатов лечения больных в токсической фазе перитонита без применения озона (табл. 7).

Таблица 7

Динамика показателей активности ККС и ингибиторов плазмы крови без применения озона ($m \pm m_1$, $x \pm m$)				
Показатели	Контрольная группа (доноры)	Сроки после операции, сут.		
		1-е	3-й	7-е
Каллекреин, нмоли БАЭЭ/мин/мл	9,55 \pm 2,9	33,20 \pm 0,1	42,94 \pm 6,1	24,65 \pm 3,1
Прекаллекреин, нмоли БАЭЭ/мин/мл	328,5 \pm 10,0	353,62 \pm 6,23	293,59 \pm 70,8	338,03 \pm 4,8
α -1-ИП, иЕ/мл	29,68 \pm 3,3	12,48 \pm 0,6	11,49 \pm 1,4	6,34 \pm 0,2
L-2 МГ, иЕ/мл	4,84 \pm 0,3	3,03 \pm 0,2	2,04 \pm 0,2	2,47 \pm 0,02

Наиболее показательным в этих двух группах больных является динамика каллекреина и α -1-ИП. В отличие от больных, в лечении которых применялся озон, в группе без его применения на 3-й день активность каллекреина еще в большей степени возрастала, в то же время активность α -1-ИП прогрессивно снижалась в течение всего периода наблюдения.

Сходная, но менее выраженная динамика характерна для ос-2-МГ, контролирующего активность эластазы, каллекреина, тромбина и пламина.

Важным показателем определения выраженности воспалительного процесса является определения уровня эластазной активности плазмы крови и в результате активации полиморфоядерных лейкоцитов и дегрануляции азурофильных гранул, в которых она локализуется.

Нами определена эластазная активность плазмы у 22 больных перитонитом. Прямая оценка активности эластазы в плазме крови затруднительна и ее определение осуществляется в виде комплекса с α -1-ИП. На кафедре биохимии РМАПО разработан новый метод, дающий возможность определить всю эластазу после диссоциации комплекса эластазы с ингибитором. Исследования показали резко возрастающую активность эластазы в токсической фазе заболевания до 340 \pm 20 МЕ/мл (при норме 150 \pm 20 МЕ/мл). Еще в большей степени она возрастала в стадии полиорган-ных нарушений (360 \pm 23 МЕ/мл).

Обобщая литературные данные и собственные наблюдения можно заключить, что оценка ключевой протеиназы - каллекреина и его предшественника прекаллекреина, а также лейкоцитарной эластазы, уровня ос-1-ИП и от-2-МГ в плазме крови при перитоните дает ценную информацию о выраженности воспалительного процесса, тяжести состояния больных, эффективности лечения и прогнозе заболевания.

Сведения об активности состояния протеолиза при применении озонированного фи-

зиологического раствора были получены нами в экспериментах на животных.

Заключение

Таким образом, применение озона в комплексном лечении перитонита способствует запуску каскадно развивающихся взаимосвязанных метаболических изменений, обуславливающих широкий спектр лечебных эффектов. Полученные нами результаты указывают на тесное взаимодействие при перитоните двух важнейших биологических процессов: протеолиза и ПОЛ, которые обеспечивают множество регуляторных и защитных функций организма, нарушение которых приводит к повреждению клеточных мембран, мембран внутриклеточных включений и гиперпротеолизу.

Для получения оптимального лечебного эффекта предотвращения взаимного нежелательного действия озонотерапии крайне важным моментом является своевременная оценка развивающихся в организме функциональных и метаболических сдвигов. Критериями эффективности проводимой озонотерапии являлись клиническая картина состояния больного, показатели, характеризующие тяжесть эндотоксикоза, данные иммунологических, биохимических и биохемилюминесцентных исследований, бактериологических показателей.

Нами установлено, что достоверно выраженный эффект проявился у пациентов основной группы значительно раньше, чем у больных контрольной группы. Так, в среднем на 1-2 суток раньше происходила нормализация температуры тела. У больных основной группы в среднем на 2-е суток раньше по сравнению с контрольной группой достоверно восстанавливалась перистальтика кишечника, что подтверждалась данными УЗИ. Параллельно снижалась показатели эндотоксикоза (уменьшалось количество лейкоцитов, палочкоядерного сдвига, лейкоцитарного индекса интоксикации, количество билирубина, креатинина, уровня содержания молекул средней массы).

Под влиянием озонотерапии наряду с бактерицидным и детоксикационным действием происходило более раннее снижение уровня содержания продуктов ПОЛ и протеолиза, свидетельствующих об усилении активности общей АОЗ и повышение ингибиторного потенциала организма, быстрее нормализовалось кислотно-щелочное состояние..

Применение озонотерапии при перитоните позволило снизить количество осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных основной группы с 34,8% до 21,2%. Уровень летальности в основной и контрольной группах составил 18,2% и 25,8% соответственно.

Сведения об авторах статьи

Васильев Иван Тихонович

сотрудник кафедры общей, лазерной и эндоскопической хирургии с курсом гепатопанкреатобилиарной хирургии РМАПО. 119270, г.Москва, Фрунзенская набережная, 38/1, кв. 16. Тел. 8(499)762-61-73. info@maposurgery.ru

Мумладзе Роберт Борисович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей, лазерной и эндоскопической хирургии с курсом гепатопанкреатобилиарной хирургии РМАПО. 2-й Боткинский проезд, д.5, Москва, 125284, Тел. 8(495)9459895, 8(499)762-61-73. e-mail: info@maposurgery.ru

Якушин Виктор Иванович

сотрудник кафедры общей, лазерной и эндоскопической хирургии с курсом гепатопанкреатобилиарной хирургии РМАПО. 2-й Боткинский проезд, д.5, Москва, 125284, Тел. 8(495)9459895, 8(499)762-61-73. e-mail: info@maposurgery.ru

Колесова Ольга Евгеньевна

сотрудник кафедры общей, лазерной и эндоскопической хирургии с курсом гепатопанкреатобилиарной хирургии РМАПО. 2-й Боткинский проезд, д.5, Москва, 125284, Тел. 8(495)9459895, 8(499)762-61-73. e-mail: info@maposurgery.ru

Эминов Махир Зиядович

сотрудник кафедры общей, лазерной и эндоскопической хирургии с курсом гепатопанкреатобилиарной хирургии РМАПО. 2-й Боткинский проезд, д.5, Москва, 125284, Тел. 8(495)9459895, 8(499)762-61-73. e-mail: info@maposurgery.ru

Лебедев Сергей Сергеевич

сотрудник кафедры общей, лазерной и эндоскопической хирургии с курсом гепатопанкреатобилиарной хирургии РМАПО. 2-й Боткинский проезд, д.5, Москва, 125284, Тел. 8(495)9459895, 8(499)762-61-73. e-mail: info@maposurgery.ru

Мелконян Георгий Геннадьевич, сотрудник кафедры общей, лазерной и эндоскопической хирургии с курсом гепатопанкреатобилиарной хирургии РМАПО. 2-й Боткинский проезд, д.5, Москва, 125284, e-mail: info@maposurgery.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьева, Е.Г. Журавлева Н.В. Инфузионная терапия в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка / Е.Г.Артемьева, Н.Н. Митракова // Нижегородский медицинский журнал. - 2005., - С. 103-104.
2. Васильев, И.Т. Озонотерпия в неотложной хирургии. / И.Т.Васильев, Р.Б.Мумладзе, А.П. Сельцовский [и др.]. - М., 2003.
3. Векслер, Н.Ю. Озонотерапия в клинической детоксикации у больных с заболеваниями брюшной полости, осложненных диффузным перитонитом / Н.Ю. Векслер, В.П.Частов, Т.А.Германова [и др.] // Озон и методы эфферентной терапии в медицине. - Н.Новгород. - 2000., - С. 71-72.
4. Верончихин, В.В. Волков А.Н., Сергеева О.С. и др. Роль озона в системе антиоксидантной защиты при остром деструктивном панкреатите // Нижегородский медицинский журнал /озонотерапия/. - 2003. -С. 81-82.
5. Глухов, А.А. Опыт применения озона при санациях брюшной полости // Озон и методы эфферентной терапии в медицине. Тезисы III Всероссийской научно-практической конференции. - Н.Новгород. - 2000., - С. 71-72.
6. Горбунов, С.Н. Применение комплексной окислительной детоксикации при разлитом гнойном перитоните. Озон и методы эфферентной терапии в медицине / С.Н.Горбунов, В.П.Дмитриев, В.Е.Исаев [и др.] // Тезисы III Всероссийской научно-практической конференции. - Н.Новгород. - 2000., - С. 73-74.
7. Гречпанев, Г.О. Озонотерапия в гинекологии и акушерстве / Г.О.Гречпанев, Т.С.Качалина // Нижегородский медицинский журнал /озонотерапия/ - 2003., - С. 112-116.
8. Ефременко, Ю.Р. Протеолитическая система как показатель эффективности и безопасности озонотерапии / Ю.Р.Ефременко, К.Н.Контрощикова // Нижегородский медицинский журнал /озонотерапия/. - 2003., - С. 47-48.
9. Заривчатский, М.Ф. Озонотерапия в неотложной хирургии И.Н.Мугатаров, Д.В.Антонов [и др.] // Нижегородский медицинский журнал /озонотерапия/. -2003., - С. 156-158.
10. Касумян, С.А. Лапароскопическая санация брюшной полости озонированным физиологическим раствором при перитонитах, обусловленных перфоративными пилородуоденальными язвами / С.А.Касумян, А.В.Сергеев, Н.П. Снытко [и др.] // Нижегородский медицинский журнал /озонотерапия/. - 2003., - С. 177.
11. Колесова, О.Е. Озонотерапия перитонита / О.Е. Колесова, И.Т.Васильев, Т.В. Леотнева [и др.]. - М., - 1995.

-
12. Конев, СВ. Озонотерапия: молекулярно-мембранные основы СВ.Конев, В.К.Матус // Озон в биологии и медицине. I Всероссийская научно-практическая конференция. - Н.Новгород. - 1994. - С. 18-19.
 13. Конторщикова, К.Н. Биохимические основы эффективности озонотерапии // II Всероссийская научно-практическая конференция. - Н.Новгород. - 1995. - С. 8-9.
 14. Конторщикова, К.Н. Регуляторные эффекты озона // Нижегородский медицинский журнал /озонотерапия/. - 2003. - С. 5-6.
 15. Конторщикова, К.Н. Закономерности формирования адаптационно-приспособительных механизмов гомеостаза при системном воздействии низкими дозами озона / К.Н.Конторщикова, С.П.Перетягин // Нижегородский медицинский журнал /озонотерапия/. - 2005., - С. 17-18.
 16. Кудрявцев, Б.П. Лечение синдрома «кишечной недостаточности» у больных перитонитом методами озонотерапии / Б.П.Кудрявцев, А.С.Снигоренко // Озон и методы эфферентной терапии в медицине. Тезисы III Всероссийской научно-практической конференции. - Н.Новгород. - 1998., - С. 70-71.
 17. Лебкова, Н.П. Действие озона на энергетические резервы печени / Н.П.Лебкова, Ю.И.Бобков, В.Я.Зайцев [и др.] // Озон в биологии и медицине. Всероссийская научно-практическая конференция. - Н.Новгород. - 1994., - С. 24-25.
 18. Матус, В.К. Озон как инструмент повышения фармакологического потенциала клеток / В.К.Матус, А.М.Лимникова, М.А.Мартынова [и др.] // Озон в биологии и медицине. II Всероссийская научно-практическая конференция. - Н.Новгород. - 1995., - С. 6-7.
 19. Окрут, И.К. Озонотерапия в коррекции окислительного стресса у больных перитонитом / И.К.Окрут, К.Н.Конторщикова [и др.] // Нижегородский медицинский журнал /озонотерапия/. - 2005., - С. 147-148.
 20. Пархисенко, Ю.А. Применение методов пристеночно-полостной озоновой санации кишечника в комплексном лечении абдоминального сепсиса / А.А.Глухов, А.А.Андреев // Нижегородский медицинский журнал /озонотерапия/. - 2005., - С. 154-155.
 21. Семенов, СВ. Озонотерапия в интенсивной терапии разлитого перитонита СВ.Семенов, И.П.Казаков // Нижегородский медицинский журнал /озонотерапия/. - 2003., - С. 166-167.
 22. Сنيгоренко, А.С. Оптимальная тактика и технология озонотерапии синдрома энтеральной недостаточности при перитоните / А.С.Снигоренко, СВ.Семенов, Б.П.Кудрявцев // Озон и методы эфферентной терапии в медицине. - Н.Новгород. - 2000., - С. 73-74.
 23. Снигоренко, А.С. Лечение общего перитонита методом программных видеолaparоскопических озоновых санаций брюшной полости / А.С.Снигоренко, С.В. Семенов [и др.] // Нижегородский медицинский журнал /озонотерапия/. - 2003., - С. 160-161.
 24. Стручков, П.В. Использование озонотерапии при лечении хронических обструктивных заболеваний легких / П.В.Стручков, А.Г.Куликов, А.В.Зубкова, // Нижегородский медицинский журнал /озонотерапия/. - 2005., - С. 81-82.
 25. Хрычева, Т.В. Эффективность озона в комплексном лечении артериальной гипертензии / Т.В.Хрычева, С.П.Алехина // Нижегородский медицинский журнал /озонотерапия/. - 2003., - С. 66-67.
 26. Шмакова, И.П. Озонотерапия у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Общая реаниматология. И.П.Шмакова, Ю.В.Пропопчук. - 2006., - Т., II. - 4/1. - С. 238-241.
 27. Botzenhart K. The eliminatio f hepatitis viruses by ozone in water // Z. ges. Hyg. -1998.-N34.-P. 508-510.
 28. Carpendale M., Criffisso S. In there a role medical ozone in the treatment of tliv. And Associated Infections // Ozone in medicine. Proceeding of the Eleventh Ozone World Congress. San Francisco. - 1993. - P. 32-34.
 29. Eberhards H. The efficacy of ozone therapy as an Antibiotics // Ozone in medicine. Proceeding of the Eleventh Ozone World Congress. San Francisco. - 1993. - P. 18-31.
 30. Sumren G. Ozone in medicine. Overview and Footer Direction // Ozone in medicine. 9-th Ozone World Congress. New York. - 1989. - P. 1-16.
 31. Ozmen V., Thamas W., Healy S. et. al. Ivrigain of the abdominal in the cavity treatment of experimentally induced micromanage peritonitis: effaces os ozonated saline // Am. Surg. - 1993. Vol. 55. N5. - P. 297-303.
 32. Pornice A. A practical and statistical report of seven nouths of ozonotherapy in general medicine // 9-th Ozone Congress. New York. - 1989. - P. 114-133.
-