

© ВИННИК Ю.С., АКСЮТЕНКО А.Н., ТЯПКИН С.И., ТЕПЛЯКОВА О.В.

УДК 616.381-002-085:612.223.12

## **ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИК ЛОКАЛЬНОЙ И СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА**

Ю.С.Винник, А.Н. Аксютенко, С.И. Тяпкин, О.В.Теплякова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.

Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов;

кафедра общей хирургии, зав. – д.м.н., проф. Ю.С. Винник.

***Резюме.** В работе представлены современные сведения, касающиеся основных механизмов действия и биологических эффектов медицинского озона, локального и системного применения методов озонотерапии в комплексном лечении больных с распространенным перитонитом. Описаны конкретные методики озонотерапии, их эффективность, подтвержденная как на экспериментальных животных, так и результатами внедрения в клиническую практику.*

***Ключевые слова:** озон, перитонит, озонированный физиологический раствор, локальная озонотерапия, системная озонотерапия.*

Винник Юрий Семенович – акад. РАЕН, д.м.н., проф., зав. каф. общей хирургии КрасГМУ; тел. 8 (391) 2623039.

Аксютенко Анна Николаевна – клинический ординатор каф. общей хирургии КрасГМУ; e-mail: [aksjutenko@rambler.ru](mailto:aksjutenko@rambler.ru).

Тяпкин Сергей Игнатьевич – зав. отделением гнойной хирургии МУЗ Городская клиническая больница №6 им. Н.С. Карповича, Красноярск; тел. 8(391)2469407.

Несмотря на постоянное совершенствование методов хирургического лечения и интенсивной терапии, внедрение в клиническую практику новейших технологий и современных лекарственных препаратов, распространенный перитонит до настоящего времени остается одним из самых частых и грозных осложнений в абдоминальной хирургии [1, 4, 5, 8, 13, 16, 19]. Средние показатели летальности при распространенном перитоните удерживаются на уровне 20-30%, достигая при наиболее тяжелых его формах 50-70%, и не имеют существенной тенденции к снижению на протяжении последних десятилетий [10, 13, 14, 17, 22]. В связи с этим, проблема разработки и внедрения в клиническую практику новых подходов к решению вопросов по улучшению результатов лечения перитонита сохраняет свою актуальность.

Перспективным в этом направлении является применение методик локального и системного использования озонотерапии. Благодаря широкому диапазону лечебных свойств озона, проявляющихся в антиоксидантном, антигипоксанта, бактерицидном, противовоспалительном, иммуномодулирующем и анальгезирующем воздействии, озонотерапия заслуженно получает все большее распространение в лечении острой хирургической патологии, в частности, больных с перитонитом [10, 20, 27, 30, 36].

Известно, что ключевая роль в метаболической перестройке организма при распространенном гнойном перитоните принадлежит системной клеточной гипоксии, приводящей к развитию выраженного энергодефицита и генерации свободнорадикальных процессов в тканях различных органов и систем. Свободные радикалы обладают ярко выраженным свойством клеточной альтерации и, распространяясь через систему кровообращения далеко за пределы первичного очага деструкции, приводят к повреждению клеточных мембран с последующим цитолизом в жизненно важных органах и системах и развитием их функциональной недостаточности [17, 20].

Вступая в реакции с многочисленными липидными компонентами цельной крови и плазматических мембран клеток, озон способствует увеличению активности клеточных ферментов, заинтересованных в метаболизме кислорода и ослабляющих перекисное окисление липидов: глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы, каталазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [6, 7, 8]. При этом снижается кислородное голодание тканей, повышается метаболическая активность форменных элементов крови и тканевых клеток, что сопровождается возрастанием активности ферментов дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования, приводя к восстановлению энергообразования [17, 19, 30, 37].

Антигипоксический эффект озона сопровождается улучшением кислородотранспортной функции крови, ее реологических свойств и активацией биоэнергетических процессов за счет увеличения концентрации кислорода в плазме [6, 10, 12, 17]. В результате озонолиза фосфолипидов мембран эритроцитов повышается их резистентность и деформабельность, что способствует увеличению парциального давления кислорода крови и восстановлению микроциркуляции. Уменьшается количество деструктивно измененных форменных элементов. Важным является усиление процессов утилизации глюкозы эритроцитами [7, 10, 19, 28, 32].

В процессе взаимодействия озона с клетками крови отмечено смещение pH среды в щелочную сторону. Это происходит за счет взаимодействия озона с карбонатным буфером, изменения ионного состава форменных элементов крови, а также реакции озона с белковым буфером. При этом отмечается снижение скорости оседания эритроцитов, уменьшение лейкоцитоза и лейкоцитарного индекса интоксикации [6, 16, 17].

Благодаря оптимизации периферического кровообращения, озонкислородная смесь способствует снижению тонуса артериол, раскрытию нефункционирующих капилляров и улучшению работы компенсаторных коллатеральных анастомозов с пролонгированным

эффектом. В результате налаживается полноценное кислородное обеспечение ишемизированных тканей, улучшается энергетический обмен, и, в конечном итоге, в очаге воспаления усиливаются процессы синтеза [8, 11, 29, 30].

Повышение окислительного потенциала крови индуцирует метаболические процессы в печени, что проявляется улучшением её детоксикационной функции, катаболизма стероидных гормонов, изменением чувствительности к инсулину [3, 7, 17]. При различных гипоксических состояниях защитное действие озона характеризуется уменьшением степени выраженности дистрофических изменений в гепатоцитах и сохранением в печени нормальных уровней глюкозы, глюкозы-6-фосфата, пирувата, а также гликогена, обладающего антиоксидантными свойствами посредством образующейся из него глюкуроновой кислоты [12]. Кроме того, озон способствует увеличению количества неизмененных митохондрий, сохранению обычного строения эндоплазматического ретикулума, росту численности лизосом и гранул гликогена. Благодаря стимуляции механизмов преобразования жировых энергетических субстратов в легко утилизируемые углеводные, применение озона существенно снижает вероятность развития жировой дистрофии и преобразования жирных кислот в токсические кетоновые продукты [20, 28, 29, 33].

Основной реакцией детоксикации в печени является реакция окисления токсинов на цитохроме P-450, действующем в составе окислительно-восстановительной ферментной цепи. Биохимические исследования показали, что в результате системного применения медицинского озона содержание цитохрома P-450 в печени возрастает [3, 7, 37].

Таким образом, под влиянием озонотерапии происходит активация внутриклеточных механизмов пластической, гликолитической и антиоксидантной функции гепатоцитов. Взаимосвязанное функционирование этих механизмов лежит в основе улучшения многих сторон деятельности печени, в том числе и антитоксической [31].

В литературе имеются сведения, подтверждающие иммуномодулирующее действие медицинского озона [6, 7, 12, 22, 25, 28]. В частности, под влиянием методик озонотерапии активируется процесс фагоцитоза, который в значительной степени зависит от концентрации кислорода в периферической крови, а также от его доступа в ране. При длительно незаживающих ранах морфологически отмечается изменение клеточного состава воспалительного инфильтрата с преобладанием процессов регенерации над процессами распада [1, 8, 38].

Антибактериальное действие озона может быть реализовано и путем прямого окислительного эффекта [9]. Локальная активность в отношении микроорганизмов связана с нарушением их оболочки вследствие окисления фосфолипидов и липопротеинов, повреждения полипептидных цепей. Минимальные дозы озона вызывают местные повреждения мембран, прекращая процесс деления бактериальных клеток. Более высокие дозы вызывают повреждения ряда ферментативных, транспортных и рецепторных систем, обеспечивающих жизнедеятельность бактериальной клетки, приводя к ее гибели в результате поражения дыхания и возрастания проницаемости цитоплазматической мембраны [2, 39].

Согласно литературным сведениям, медицинский озон способен инактивировать микроорганизмы, обладающие факторами лекарственной устойчивости. Отмечено, что концентрация озона, равная 4 мг/л, полностью подавляет рост стафилококка, кишечной палочки, протей и клебсиеллы в количестве до  $10^4$  КОЕ/г ткани. При более высокой степени обсемененности ткани происходит неполная инаktivация микроорганизмов с одновременным повышением их чувствительности к антибактериальным препаратам [6, 21].

Важно иметь в виду, что для медицинского озона присущи и анальгезирующие свойства. Местный обезболивающий эффект (к примеру, при озонировании брюшной полости) принято связывать как с уменьшением воздействия бактерий и их токсинов на нервные окончания париетальной и висцеральной брюшины, так и с блокирующим влиянием озона на

периферические нервные окончания [24, 25]. Обезболивающий эффект системной озонотерапии связан с непосредственным окислением белково-алгопептидов, которые образуются в месте повреждения тканей и принимают участие в передаче болевых импульсов в головной мозг [12]. Клинически анальгезирующее действие озона выражается в уменьшении потребности в наркотических препаратах и наиболее выражено при реинфузии озонированной аутокрови [10].

При экспериментальном перитоните местное применение озона уменьшает интенсивность процесса спайкообразования [27]. Таким образом, озонотерапия оказывает положительное воздействие на основные этиологические и патогенетические звенья распространенного перитонита.

Распространенными в клинической практике методиками локальной озонотерапии при перитоните являются интраоперационная санация брюшной полости и послеоперационный перитонеальный лаваж, метод пристеночно-полостной санации кишечника, а также введение внутрь озонированной дистиллированной воды [4, 18, 23, 26, 34, 35].

Интраоперационная перитонеальная санация включает тщательное промывание брюшной полости озонированным физиологическим раствором в объеме четырех-пяти литров с концентрацией 4-5 мг/л после устранения источника перитонита. Послеоперационный перитонеальный лаваж осуществляется путем введения в брюшную полость через дренажные трубки озонированного хлорида натрия с концентрацией озона 4 мг/л [15].

Эффективным энтеральным методом озонотерапии в комплексном лечении острого распространенного перитонита является метод пристеночно-полостной санации кишечника [4, 7, 14, 18, 21]. Для его проведения разработан специальный зонд со спирально закрепленными на нем полыми трубками, имеющими щелевидные клапаны для подачи лекарственных растворов. Результаты эксперимента и клинической апробации метода свидетельствовали о его наибольшей эффективности в сочетании с санацией брюшной полости. Так, у больных распространенным перитонитом в ранние

сроки происходило купирование синдрома эндогенной интоксикации и ликвидация пареза кишечника, отмечалась более низкая частота инфекционных осложнений, что способствовало снижению летальности на 9,5% [4].

В местной озонотерапии распространенного перитонита, наряду с использованием озонированного физиологического раствора и озонотоксической смеси, изучается эффективность экспериментального использования озонированного перфторана [5]. Показано, что озонированный перфторан оказывает более выраженное протекторное влияние на факторы неспецифического иммунитета по сравнению с другими растворами.

Немаловажное значение среди методик местного применения озонотерапии в комплексном лечении перитонита играют программируемые видеолaparоскопические озонотерапевтические санации брюшной полости. По данным А.С. Снигоренко и А.К. Мартынова [26], эта методика применялась у 116 больных с распространенным перитонитом. Всем пациентам после устранения источника перитонита проводились санация и дренирование брюшной полости, интубация кишечника. Больным основной группы на передней брюшной стенке в мезогастррии оставляли два лапаропорта, через которые проводились сеансы программируемых видеолaparоскопических озонотерапевтических санаций спустя 12-24 часа после операции и далее ежедневно по показаниям. Санации брюшной полости с удалением токсического выпота сочетали с дезинтеграцией рыхлых спаек под визуальным контролем. По результатам наблюдений в основной группе отмечено достоверное, по сравнению с контрольной, снижение маркеров эндогенной интоксикации: лейкоцитоза, лейкоцитарного индекса интоксикации, концентрации молекул средней массы уже к третьим суткам от начала лечения. К пятым суткам отмечалось разрешение пареза кишечника, подтвержденное данными периферической полиэлектрографии и фоноэнтерографии. На третьи сутки у 81,3% больных основной группы

отмечено отсутствие роста микрофлоры в промывной жидкости, на пятые – результаты посевов у всех больных были отрицательными.

Программированные видеолaparоскопические озоновые санации брюшной полости позволили в 100% случаев добиться хорошего функционирования дренажей, в то время как несостоятельность дренажей брюшной полости в контрольной группе отмечена в 23,1% [23, 26] .

Методика ректальной инсуффляции газообразной озонкислородной смеси сочетает в себе местное противовоспалительное и антибактериальное действие, а также системное воздействие на организм пациента. Ряд авторов рассматривает ректальную инсуффляцию как методику общей озонотерапии, являющейся альтернативой внутривенному введению озонированного физиологического раствора или большой аутогемотерапии [21, 31]. Ректальные инсуффляции с озоном при распространенном перитоните применяют с целью борьбы с токсемией и для стимуляции моторики кишечника. Методика осуществляется при помощи шприца Жане со специальным пластмассовым наконечником со вторых-третьих суток послеоперационного периода через день. Время введения озона составляет от 0,5 до 5-10 минут. Важными критериями эффективности проводимого лечения являются тяжесть эндотоксикоза и состояние микроциркуляции крови в кишечной стенке, данные электро- и фоноэнтерографии [14, 35].

К парентеральному применению медицинского озона относятся такие методики, как внутривенное, в том числе регионарное введение озонированного физиологического раствора и большая аутогемотерапия с озоном [7, 8, 15, 34].

Эффективность использования внутривенного введения озонированного физиологического раствора при распространенном перитоните доказана в работе А.А. Рябова [22]. Больным в основной группе, наряду с санацией брюшной полости, озонированный физиологический раствор вводился внутривенно. Исследование позволило сделать вывод о том, что внутривенная озонотерапия обладает выраженным детоксикационным и

стресс-протекторным воздействием, способствует деблокированию системы микроциркуляции и улучшает перфузию тканей [22].

Одним из парентеральных методов применения медицинского озона в лечении перитонита является большая аутогемоозонотерапия [10]. Методика предусматривает интраоперационную нормоволемическую гемодилюцию с реинфузией озонированной аутокрови. Возврат озонированной аутокрови больному осуществляется во время операции до ушивания передней брюшной стенки. Под воздействием методики у больных распространенным перитонитом уменьшалось количество послеоперационных осложнений на фоне ограничения количества потребляемых антибиотиков и анальгетиков [10].

В.В. Новомлинский [7] в эксперименте разработал способ антигипоксической защиты печени путем внутривенного введения озонированного физиологического раствора. Автором сделан вывод об отсутствии прооксидантного действия у озонированного физиологического раствора в терапевтическом диапазоне. Отмечено, что применение озонированного физиологического раствора позволяет предотвратить развитие тяжелой печеночной недостаточности и получить высокий процент выживаемости при длительных сроках выключения печени из кровообращения [7].

Таким образом, полинаправленность патогенетических эффектов в сочетании с разнообразием методик системного и локального использования медицинского озона свидетельствуют об эффективности его использования и перспективах дальнейшего совершенствования комплексной интенсивной терапии распространенного перитонита.

## **METHODS OF LOCAL AND SYSTEM OZONE THERAPY FOR DIFFUSE PERITONITIS TREATMENT**

Yu.S.Vinnik, A.N.Aksyutenko, S.I. Tyapkin, O.V. Teplyakova

**Abstract.** The paper presents modern data on main mechanisms and biological effects of medical ozone. Local and system applications of ozone in complex treatment of diffuse peritonitis are also discussed. The methods of ozone therapy and their efficiency proved on experimental animals as well as their application in clinical practice are described.

**Key words:** ozone, peritonitis, ozonized physiological solution, local ozone therapy, system ozone therapy.

### Литература

1. Белобородов В.А., Борисов Р.Н. Современные принципы и перспективы хирургии тяжелых форм перитонита // Сиб. мед. обозрение. – 2008. – №3. – С. 3-7.
2. Буянов В.М., Лаберко Л.А., Родоман Г.В. и др. Оптимизация выбора антисептических препаратов для интраоперационной санации брюшной полости при распространенном перитоните // Вестн. РГМУ. – 2000. – № 3. – С. 7-14.
3. Векслер Н.Ю., Частов В.П., Германова Т.А. и др. Озонотерапия в комплексной детоксикации у больных с заболеваниями брюшной полости // Озон и методы эфферентной терапии в медицине. – 2000. – №4. – С. 71-72.
4. Глухов А.А., Жданов А.И., Андреев А.А. Метод пристеночно-полостной санации кишечника в комплексном лечении острого распространенного перитонита // Вестн. хирургии. – 2004. – Т. 163, № 2. – С.41-45.

5. Голубев А. М., Рагимов Р. М., Манасова З. Ш. и др. Острый перитонит и факторы неспецифической резистентности при введении озонированного перфторана (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. – 2007. – № 5-6. – С. 68-70.

6. Гульман М.И., Винник Ю.С., Каспаров Э.В. и др. Озонотерапия. – Красноярск: ГУПП «Сибирь», 2001. – 62 с.

7. Гульман М.И., Винник Ю.С., Миллер С.В. и др. Коррекция гомеостаза при остром панкреатите методом озонотерапии. – Красноярск: Знак, 2003. – 178 с.

8. Гульман М.И., Винник Ю.С., Якимов С.В. и др. Применение озона в хирургической клинике (обзор литературы) // Сиб. мед. обозрение. – 2003. – №4. – С. 84-86.

9. Даулбаева А.А., Байзакова Г.Т. Влияние озона на чувствительность микроорганизмов к антибиотикам // Стоматология. – 2003. – №2. – С. 36-38.

10. Канцалиев Н.Б., Теуов А.А., Базиев А.М. Применение кровесберегающих технологий в абдоминальной хирургии // Хирургия. – 2007. – №2. – С. 38-41.

11. Конторщикова К.Н. Лабораторные алгоритмы для оценки безопасности и эффективности озонотерапии // Клинич. лабораторная диагностика. – 2001. – № 10. – С.42.

12. Конторщикова К.Н., Перетягин С.П. Закономерность формирования адапционно-приспособительных механизмов гомеостаза при системном воздействии низкими дозами озона // Нижегородский мед. журн. (озонотерапия). – 2005. – № 2. – С. 17-18.

13. Лаберко Л.А., Кузнецов Н. А., Родоман Г. В. и др. Индивидуальный прогноз тяжести течения послеоперационного периода и исхода распространенного перитонита // Хирургия. – 2005. – №2. – С. 29-33.

14. Лаберко Л. А., Кузнецов Н. А., Аронов Л.С. Коррекция проявлений синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните // Хирургия. – 2004. – №9. – С. 25-28.

15. Макаов А.Х., Теуов А.А., Базиев А.М. Медицинский озон в лечении острого перитонита // Озон в биологии и медицине: матер. первой украинско-русской науч.-практич. конф. – Одесса, 2003. – С. 80-82.

16. Мумладзе Р.Б., Васильев И.Т., Якушин В.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения послеоперационного перитонита и их решение в условиях современной клиники // Анналы хирургии. – 2008. – №5. – С. 46-52.

17. Мумладзе Р.Б., Васильев И.Т., Яковлев В.Н. Озонотерапия в коррекции свободнорадикальной и ферментной активности у больных перитонитом // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2009. – Т. 6, №1. – С.12-19.

18. Пархисенко Ю.А., Глухов А.А., Андреев А.А. Применение методов пристеночно-полостной озоновой санации кишечника в комплексном лечении абдоминального сепсиса // Нижегородский мед. журн. (озонотерапия). – 2005. – № 2. – С. 154-155.

19. Пыргарь Б.П., Таку В.И., Басараб Е.С. Применение озонированного физиологического раствора в составе комплексной инфузионной терапии при разлитом перитоните // Озон в биологии и медицине: матер. первой украинско-русской науч.-практич. конф. – Одесса, 2003. – С. 82-83.

20. Родоман Г.В., Лаберко Л.А., Оболенский В.Н., и др. Озонотерапия в лечении больных с хирургической инфекцией // Рос. мед. журн. – 1999. – №4. – С. 32-36.

21. Родоман Г.В., Лаберко Л.А., Оболенский В.Н. и др. Способы повышения эффективности методов озонотерапии в клинике хирургических болезней // Современные проблемы практической хирургии: сб. трудов научно-практич. конф. – М., 2000. – С. 32-38.

22. Рябов А.А. Применение комбинированной озонотерапии в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Красноярск, 2004. – 25 с.

23. Седов В.М., Избасаров Р.Ж., Стрижелецкий В.В. и др. Программированная санационная лапароскопия в лечении перитонита // Вестн. хирургии им. И.И.Грекова. – 2008. – №1. – С. 88-91.

24. Семенов С.В., Снигоренко А.С., Кудрявцев Б.П. Озонотерапия общего перитонита // Озон и методы эфферентной терапии в медицине. – 2000. – №5. – С. 72-73.

25. Семенов С.В., Казаков Н.Т. Озонотерапия в интенсивной терапии разлитого перитонита // Нижегородский мед. журн. (озонотерапия). – 2003. – № 3. – С. 166-167.

26. Снигоренко А.С., Мартынов А.К. Программные видеолапароскопические озоновые санации брюшной полости в комплексном лечении общего перитонита // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – №1. – С.93-94.

27. Шамсиев М.А., Атакулов Д.О., Юсупов Ш.А. и др. Экспериментальное изучение влияния озона на течение перитонита и спайкообразование // Детская хирургия. – 2000. – №6. – С. 22-25.

28. Adrie C., Pinsky M.R. The inflammatory balance in human sepsis // Intensive Care Med. – 2000. – Vol. 26, №4. – P. 364-375.

29. Bocci V., Luzzi E., Corradeschi F. et al. Studies on the biological effects of ozone: evaluation of immunological parameters and tolerability in normal volunteers receiving ambulatory autohaemotherapy // Biotherapy. – 1994. – Vol.7, № 2. – P. 83-90.

30. Bocci V. Ozonotherapy today // Ozone in Medicine: Proceedings of the 12<sup>th</sup> World Congress of international Ozone Association. – 1995. – Vol.3. – P.13-27.
31. Calandra T., Cohn J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit // Critical Care Medicine. – 2005. – Vol. 33. – P. 1538-1548.
32. Cataldo F., Gentilini L. Chemical kinetics measurements on the reaction between blood and ozone. // Int. J. Biol. Macromol. – 2005. – Vol. 1-2. – P. 62-65.
33. Groeneveld A.B., Tacx A.N., Rossin R. et al. Circulating inflammatory mediators predict shock, and mortality in febrile patients with microbial infection // Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 106, №2. – P. 106-112.
34. Koperna T., Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients // World J. Surg. – 2000. – Vol. 24, №1. – P. 32-37.
35. Koulaouzidis A., Bhat S., Karagiannidis A. et al. Spontaneous bacterial peritonitis // Postgraduate Medical Journal. – 2007. – Vol. 7, №4-6. – P.39-43.
36. Madej P., Antoszewski Z., Madej J.A. Ozonotherapy // Mater. Med. Pol. – 1995. – Vol. 8, №5. – P. 379-383;
37. Marshall J.C., Vincent J.L., Fink M.P. et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 31. – P. 1560-1567.
38. Meisel C., Schefold J.C., Pschowski R. et al. Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor to Reverse Sepsis-associated Immunosuppression // Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2009. – Vol. 180. – P. 640-648.

39. Wilson S.E. Impact an anatomical site on bacteriological and clinical outcome in the management of intra-abdominal infections // Am. Surg. – 1998. – Vol. 64, №5. – P. 402-407.