

УДК 616.381–002–08–089.168+615.37

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ СОЧЕТАННОЙ ТРЕХУРОВНЕВОЙ ЦИТОКИНО– И ОЗОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА

Н. Дж. Гаджиев, С. В. Сушков, Е. М. Климова, Т. И. Кордон

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Республика Азербайджан, Институт обшей и неотложной хирургии НАМН Украины, г. Харьков

COMPARATIVE ESTIMATION OF EFFICACY OF THE IMMUNOCORRECTING COMBINED THREE–LEVEL CYTOKINO– AND OZONOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF EXTENDED PERITONITIS

N. J. Gadjiyev, S. V. Sushkov, E. M. Klimova, T. I. Kordon

РЕФЕРАТ

Проанализированы результаты хирургического лечения 211 больных по поводу разлитого перитонита (РП) различной этиологии. Тяжесть перитонита определяли по Мангеймскому индексу перитонита (МИП). Больные распределены на 2 группы. У 60 больных (группа сравнения) проводили базисное лечение, без иммунокоррекции. Пациенты основной группы распределены на 3 подгруппы. Больным 1–й подгруппы (43) в составе базисной терапии дополнительно внутривенно вводили 400 мл озонированного изотонического раствора (ОИР) натрия хлорида, а также проводили перитонеально–энтеральную детоксикацию с ОИР. Во 2–й подгруппе 57 больным проводили регионарную интраабдоминальную эндолимфатическую озонотерапию (ОТ) с ОИР и перитонеально–энтеральную санацию с медицинским озоном. В 3–й подгруппе у 51 больного дополнительно применяли внутривенные инфузии ОИР и перитонеально–энтеральную санацию с медицинским озоном. Этим больным одновременно проводили цитокинотерапию: внутривенно, интраперитонеально и энтерально вводили спленопид. В сыворотке крови в динамике оценивали показатели Т– и В–звена иммунитета, фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов (НГ), в том числе фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ), индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ), а также содержание фактора некроза опухолей– α (TNF– α), гамма–интерферона (IFN– γ) и интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ–1, ИЛ–2, ИЛ–4, ИЛ–6, ИЛ–10. Сочетанное последовательное трехуровневое (системное, внутрибрюшинное и энтеральное) применение природных цитокинов и медицинского озона способствовало взаимному потенцированию их действия, значительно повышению эффективности иммуномодулирующей терапии по сравнению с таковой системной и местной ОТ.

Ключевые слова: перитонит; озонотерапия; спленопид.

SUMMARY

The results of surgical treatment of 211 patients, suffering extended peritonitis (EP) of various etiology, were analyzed. The peritonitis severity was graded in accordance to Mannheim's index of peritonitis (MIP). The patients were divided into two groups. In 60 patients (group of comparison) the basic treatment was conducted, without immunocorrection. The patients of the main group were divided into three subgroups. To the patients of the first subgroup (43) 400 ml of ozonated isotonic solution (OIS) of sodium chloride was infused intravenously additionally in the contents of basic therapy, as well as peritoneal–enteral detoxication using OIS was conducted. In a second subgroup a regional intraabdominal endolymphatic ozonotherapy (OTH) was conducted to 57 patients with OIS and peritoneal–enteral sanitation using medical ozone. In the 3d subgroup in 51 patients additionally were applied intravenous infusion of OIS and peritoneal–enteral sanitation with medical ozone. To these patients cytokinotherapy was conducted, when splenopid was applied intravenously, intraperitoneally and enterally simultaneously. The indices of the T– and B–immunity links, phagocytic activity of neutrophils, including phagocytic index, phagocytic number, the completeness of phagocytosis index, as well as the content of the tumor necrosis factor alpha (TNF– α), γ –interferon (IFN– γ) and interleukins (IL) – IL–1, IL–2, IL–4, IL–6, IL–10 were estimated in the blood serum in dynamics. The combined staged three–level (systemic, intraperitoneal and enteral) application of natural cytokins and medical ozone have promoted mutual potentiating of their action, significant efficacy of the immunomodulating therapy in comparison with such systemic and local OTH.

Key words: peritonitis; ozonotherapy; splenopid.

В настоящее время основной проблемой в неотложной хирургии является лечение пациентов, у которых заболевание осложняется РП. РП, а также связанные с ним патологические состояния, угрожающие жизни, считают ведущими факторами танатогенеза у хирургических больных [1–3]. Летальность при РП, по данным литературы, достаточно высока, достигает 13 – 69% [4–6].

Целью работы явилась сравнительная оценка эффективности сочетанного местного и системного использования спленоида и медицинского озона в коррекции нарушений показателей иммунного статуса и профиля цитокинов у больных при РП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 211 больных, у которых диагностирован РП различной этиологии. Тяжесть РП определяли по МИП. В зависимости от способа лечения пациенты распределены на 2 группы: сравнения и основную. У 60 больных группы сравнения (МИП–I – 17, МИП–II – 23, МИП–III – 20) проводили базисное лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи таким больным (лапаротомия, устранение источника перитонита, санация и дренирование брюшной полости, по показаниям – назоинтестинальная интубация, адекватная инфузионная, антибактериальная и противовоспалительная терапия). После операции осуществляли перитонеальный лаваж раствором фурациллина, а также энтеральный лаваж и детоксикацию с использованием энтеродеза или гемодеза.

Для сравнительного анализа эффективности иммунокорригирующей терапии, в зависимости от способа лечения, пациенты основной группы распределены на 3 подгруппы. У 43 больных 1–й подгруппы (МИП–I – 11, МИП–II – 13, МИП–III – 19) в соста-

ве базисной терапии дополнительно вводили внутривенно 400 мл ОИР (концентрация озона 2,5–5 мг/л) через день, всего 5–7 сеансов.

У 57 больных 2-й подгруппы (МИП-I – 17, МИП-II – 19, МИП-III – 21) дополнительно регионарно интраабдоминально эндолимфатически (РИА-ЭЛ) вводили 50 мл ОИР (концентрация озона 4–5 мг/л) путем катетеризации депульпированного лимфатического узла брыжейки тонкой кишки 2 раза в сутки (Евразийский патент 006943 от 30.06.06).

У всех больных 1-й и 2-й подгрупп после устранения источника перитонита в качестве заключительного этапа санации брюшную полость промывали 4–5 л ОИР (концентрация озона 4–5 мг/л). После операции продолжали перитонеальный лаваж с ОИР (концентрация озона 4 мг/л) через дренажные трубки. Энтеральную детоксикацию проводили путем дробного введения 3 раза в сутки через назоинтестинальный зонд ОИР (концентрация озона 3–4 мг/л) в объеме 800–1500 мл в течение 3–5 сут.

У 51 больного 3-й подгруппы (МИП-I – 19, МИП-II – 13, МИП-III – 19) в комплексе лечения применяли внутривенные инфузии ОИР и перитонеально-энтеральную санацию с медицинским озоном, как в 1-й подгруппе. Больным 3-й подгруппы системную цитокинотерапию проводили путем одновременного внутривенного введения спленопада в дозе 230 мг 2 раза в сутки в течение первых 5–7 сут после операции. Локально – интраперитонеально спленопад вводили через дренажные трубки по 230 мг 2 раза в сутки в 50 мл 0,5% раствора новокаина, а также применяли его энтерально в дозе 230 мг 1 раз в сутки в среднем в течение 3–5 сут.

Иммунологические исследования осуществляли при госпитализации больных и в 1, 3, 7-е и 14-е сутки после операции. В сыворотке периферической крови в динамике определяли показатели Т- и В-звена иммунитета: CD3+, CD4+, CD8+, CD11a+ и CD19+ путем специфического связывания моноклональных антител с соответствующими антигенами иммунокомпетентных клеток [7], вычисляли соотношение CD4+/CD8+; содержание иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG – спектрофотометрическим методом с помощью АИФ-Ц-01С (набор АИ "Биомед", Москва); содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови – спектрофотометрическим методом с помощью СФ-46 (Ломо, Россия), а также константу ЦИК (ЦИКк); фагоцитарную активность НГ (ФИ, ФЧ и ИЗФ).

Концентрацию в сыворотке цитокинов TNF- α , IFN- γ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 определяли с помощью ИФА с наборами реагентов ООО "Протеиновый контур" (Санкт-Петербург). Концентрацию ИЛ-6 также определяли в динамике в перитонеальном экссудате и моче.

Показатели у 15 здоровых лиц принимали за норму.

Статистическая обработка данных проведена с использованием U-критерия Уилкоксона – Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунограмма у больных при РП до операции зависела от его тяжести (по МИП).

У больных группы сравнения при РП I степени (МИП-I) после госпитализации отмечали снижение уровня CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, CD11a+, ФИ, ИЗФ, ЦИКк, а также увеличение содержания CD19+, CD8+, ЦИК, ФЧ. Выявляли достоверное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов – TNF- α – в 4,1 раза, IFN- γ – в 3,5 раза; ИЛ-1 – в 12,1 раза; ИЛ-2 – на 49%, ИЛ-6 – на 48,7% по сравнению с контролем. У этих больных также обнаружено повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в 7,7 раза ($P < 0,001$) и снижение уровня ИЛ-10 – на 14,8% по сравнению с показателями у здоровых лиц.

На фоне проведения комплексного лечения, начиная с 3-х сут после операции, у больных наблюдали тенденцию к нормализации изученных показателей, однако ни один из них не достиг уровня нормы.

В 1-е сутки после операции наблюдали увеличение секреции провоспалительных цитокинов TNF- α , ИЛ-2 и ИЛ-6 в сочетании с уменьшением продукции IFN- γ и ИЛ-1; повышение уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. В дальнейшем постепенно уменьшалась концентрация ИЛ-1. Концентрация IFN- γ после операции уменьшалась, и только к 14-м суткам отмечали ее увеличение в сочетании с активацией синтеза ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10. К концу периода наблюдения отмечали уменьшение секреции TNF- α по сравнению с исходной.

Содержание ИЛ-6 в моче составляло ($29,5 \pm 1,6$) пг/мл ($P < 0,001$); в норме – ($3,4 \pm 0,6$) пг/мл, в перитонеальном экссудате, взятом во время операции – ($79,2 \pm 3,7$) пг/мл, на 5-е сутки – ($58,7 \pm 3,6$) пг/мл.

Включение в комплекс терапии медицинского озона, особенно проведение эндолимфатической ОТ, оказалось высокоэффективным способом устранения дисбаланса иммунного статуса и профиля цитокинов.

Показатели иммунного статуса в 3-й подгруппе при МИП-I свидетельствовали, что только проведение сочетанной системной и местной цитокино- и озонотерапии позволило на 14-е сутки после операции достичь нормализации показателей Т- и В-звена иммунитета и фагоцитарной активности НГ периферической крови. Сочетанное и последовательное системное и местное применение спленопада и медицинского озона обеспечило нормализацию кон-

центрации IFN- γ , ИЛ-2, ИЛ-10 и ИЛ-6 и позволило скорректировать уровень TNF- α , ИЛ-1 и ИЛ-4.

Иммунограмма больных группы сравнения при РП II степени тяжести (МИП-II) до операции характеризовалась достоверным уменьшением содержания CD3+ — на 16,7%, соотношения CD4+/CD8+ — на 25,2%, CD11a+ — на 39,9%, IgA — на 27,5%, ЦИКк — на 39,5%, ФЧ — на 40,2%, ИЗФ — на 36%, а также достоверным повышением уровня CD19+ — на 98,8%, IgM — в 2,5 раза, IgG — на 30,4%, ЦИКк — в 2,7 раза, ФИ — на 21,5% по сравнению с нормой. На этом фоне у больных до операции отмечен глубокий дисбаланс профиля цитокинов: достоверное увеличение концентрации TNF- α и IFN- γ — в 5 раз, ИЛ-1 — в 15,1 раза, ИЛ-2 — в 2,2 раза, ИЛ-4 — в 3 раза, ИЛ-6 — на 27,4%; концентрация ИЛ-10 была на 21,9% меньше нормы.

Сравнительная оценка динамики иммунологических данных показала, что стандартная фармакотерапия не способна устранить нарушения иммунного статуса и профиля цитокинов. Применение внутривенной инфузии озонированных растворов и перитонеально-энтеральная санация медицинским озоном в 1-й подгруппе оказало значительное положительное влияние на показатели клеточно-гуморального иммунитета и профиля цитокинов.

РИАЭЛ введение медицинского озона и перитонеально-энтеральная детоксикация с ОИР оказывали более выраженное иммунокорректирующее влияние по сравнению с таковым при внутривенном введении озона.

В 3-й подгруппе при совместной внутривенной инфузии ОИР и спленопида в сочетании с перитонеально-энтеральным введением медицинского озона и спленопида наблюдали более отчетливую положительную динамику, нормализацию изучаемых показателей иммунного статуса и профиля цитокинов по сравнению с таковыми в 1-й и 2-й подгруппах.

Сочетание местной и системной цитокино- и озонотерапии, усиливая иммуномодулирующее действие, оказывало благоприятное воздействие на течение воспалительного процесса в брюшной полости. Это подтверждает динамика концентрации ИЛ-6 в перитонеальном экссудате (диализате): на 7-е сутки в группе сравнения она составляла в среднем $(56,6 \pm 3,2)$ пг/мл, в 1-й подгруппе — $(18,5 \pm 2,1)$ пг/мл, во 2-й подгруппе — $(11,6 \pm 1,0)$ пг/мл, в 3-й подгруппе — $(9,3 \pm 1,6)$ пг/мл.

У больных обеих групп при РП III степени тяжести (МИП-III) при госпитализации выявляли иммунодефицит III степени — иммунодепрессию. У больных группы сравнения был достоверно снижен уровень CD3+ — на 49,4%, CD4+ — на 56%, CD8+ — на 37,8%, CD4+/CD8+ — на 29,2%, CD11a+ — на 46,2%, IgA — на 43,3%, IgM — на 42,9%, IgG — на 24,2%, ЦИКк — на

44,9%, ФЧ — на 56%, ИЗФ — на 37%; содержание CD19+ увеличено в 2,1 раза, ФИ — на 8,5%. До операции наблюдали глубокий дисбаланс регуляции цитокинов: достоверное увеличение концентрации TNF- α — в 6,5 раза, IFN- γ — в 6,1 раза, ИЛ-1 — в 18,3 раза, ИЛ-2 — в 3 раза, ИЛ-4 — в 6,3 раза. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 были соответственно на 11,9 и 33,1% ($P < 0,01$) ниже такового в контроле. Концентрация ИЛ-6 в моче до операции составила $(52,1 \pm 3,8)$ пг/мл (в 15,2 раза больше нормы), в перитонеальном экссудате, взятом во время операции — $(135,4 \pm 6,8)$ пг/мл. На фоне базисной терапии в 1-е сутки после операции отмечено уменьшение всех показателей Т-звена иммунитета, ФИ, ФЧ и ИЗФ, повышение уровня CD19+ и ЦИКк, а также уменьшение концентрации всех иммуноглобулинов. В дальнейшем наблюдали увеличение показателей Т-звена иммунитета, иммуноглобулинов, ЦИКк, а также фагоцитарной активности НГ с одновременным снижением уровня CD19+ и ЦИКк. На 14-е сутки после операции все показатели иммунного статуса были значительно ниже контрольных значений.

В раннем послеоперационном периоде на фоне базисной терапии отмечено повышение уровня провоспалительных (TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, снижение уровня IFN- γ . В дальнейшем, по мере устранения воспалительного процесса в брюшной полости и уменьшения тяжести эндогенной интоксикации, на 7-е сутки наблюдали уменьшение секреции IFN- γ с одновременным увеличением концентрации TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 по сравнению с таковой в предыдущие сроки наблюдения. Содержание ИЛ-6 в перитонеальном экссудате и моче уменьшилось соответственно на 46,6 и 18,6% по сравнению с исходным. На 14-е сутки, кроме противовоспалительного ИЛ-10, концентрация всех изученных цитокинов была значительно выше таковой в контроле.

В 1-й подгруппе на фоне стандартной консервативной терапии системное и местное применение медицинского озона, оказывающего антибактериальное, бактерицидное, противовоспалительное, антиоксидантное, иммуномодулирующее, детоксикационное, антигипоксическое действие, способствовало ускорению устранения нарушений иммунного статуса и профиля цитокинов по сравнению с таковым в группе сравнения.

Исследование показателей иммунного статуса и профиля цитокинов в динамике показало, что включение в комплекс терапии эндолимфатического и местного применения медицинского озона оказывало положительное влияние на Т- и В-звенья иммунитета, фагоцитарную активность НГ, а также устране-

ние дисбаланса регуляции цитокинов по сравнению с этими показателями в 1-й подгруппе больных.

Взаимное синергичное трехуровневое действие цитокино- и озонотерапии у больных 3-й подгруппы способствовало активизации положительной динамики в отношении нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета и профиля цитокинов по сравнению с данными у больных 1-й и 2-й подгрупп. На 7-е сутки после операции концентрация ИЛ-6 в перитонеальном экссудате была соответственно на 83,6% ($P < 0,001$), 22,4% ($P < 0,01$) и 19,7% меньше, чем в группе сравнения, 1-й и 2-й подгруппах.

Следует отметить, что положительная динамика показателей иммунного статуса и профиля цитокинов сопровождалась клиническим улучшением состояния пациентов.

Препарат спленопид, полученный из селезенки свиней или крупного рогатого скота, представляет смесь биологически активных пептидов и содержит ряд нативных природных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). При введении спленоида готовые цитокины и факторы роста, действуя на клеточном и тканевом уровне, запускают каскад реакций клеточного взаимодействия, повышают адаптационные возможности организма, способствуют нормализации функций его органов и систем, восстанавливают межклеточные информационные связи, оказывают выраженное иммуномодулирующее и детоксицирующее действие.

Системное и местное введение медицинского озона способствует улучшению микроциркуляции и реологических свойств крови, оказывает антиоксидантное, антимикробное, противовоспалительное действие, стимулирует выработку эндогенных цитокинов. Таким образом, иммуномодулирующий эффект спленоида в последующем усиливается благодаря стиму-

ляции синтеза эндогенных цитокинов под влиянием ОИР. Сочетанное трехуровневое (системное, внутрибрюшинное и энтеральное) применение спленоида и медицинского озона в индивидуально подобранной дозе способствует взаимному синергичному потенцированию эффектов.

ВЫВОДЫ

1. Включение в комплекс лечебных мероприятий больных при РП системной и местной озонотерапии, особенно эндолимфатической, позволяет корректировать нарушения иммунного статуса и профиля цитокинов, ингибировать процессы липопероксидации, способствует дезинтоксикации.

2. Совместное последовательное трехуровневое (системное, внутрибрюшинное и энтеральное) применение природных цитокинов и медицинского озона обуславливает взаимное потенцирование эффектов, что значительно повышает эффективность иммуномодулирующей терапии по сравнению с системной и местной ОТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаджиев Н. Дж. Влияние системной и местной озонотерапии на системные и местные показатели липопероксидации, эндогенной интоксикации и ферропротеинов при распространенном перитоните / Н. Дж. Гаджиев // *Saglamlik*. — 2012. — № 2. — С. 43 — 49.
2. Завада Н. В. Хирургический сепсис: учеб. пособие / Н. В. Завада, Ю. М. Гаин, С. А. Алексеев. — Минск: Новое знание, 2003. — 237 с.
3. Кузнецов В. А. Эндогенная интоксикация в аспекте лечения перитонита / В. А. Кузнецов, А. Ю. Анисимов. — М.: Медицина, 1995. — С. 58 — 60.
4. Гаджиев Н. Дж. Состояние иммунного статуса при распространенном перитоните / Н. Дж. Гаджиев // *Serrahiye*. — 2012. — № 3. — С. 65 — 69.
5. Динамика некоторых показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных с распространенным перитонитом / М. Я. Насиров, С. В. Сушков, Н. Дж. Гаджиев [и др.] // Там же. — 2011. — № 4. — С. 13 — 19.
6. 50 лекций по хирургии; под ред. В. С. Савельева. — М.: Медиа Медика, 2003. — 408 с.
7. Лефковитса И. Методы исследований в иммунологии / И. Лефковитса, Б. Персина. — М.: Мир, 1981. — 485 с.

