

Оценка эффективности применения озонированного перфторана и глутоксима в лечении распространенного перитонита

Ч.М. ДЖАФАРОВ¹, А.И. АБДУЛЛАЕВ²

Азербайджанский медицинский университет г. Баку, Азербайджанская Республика¹

Нахичеванский диагностико-лечебный центр, Нахичевань, Азербайджанская Республика²

Цель исследования Изучение показателей иммунной системы и цитокинового профиля у больных распространенным перитонитом (РП) и коррекция этих нарушений для улучшения результатов хирургического лечения.

Материалы и методы Анализируются результаты хирургического лечения 114 больных с РП. Больные были разделены на две группы. В сравнительную группу вошли 38 больных, которые получали общепринятую комплексную терапию, а в основную группу 76 больных. Основная группа была разделена на две подгруппы. У больных 1-й подгруппы (n=40) в комплексном лечении, начиная с дооперационной подготовки, применяли внутривенные инфузии озонированного перфторана (ОП) в дозе 1 мг/кг с концентрацией озона 5 мг/л. Вторая подгруппа больных (n=36) на фоне системной и местной озонотерапии с ОП как и в 1-й подгруппе, дополнительно в предоперационном периоде получали метаболический иммуномодулятор и детоксикатор глутоксим (2,0 мл 1%). У всех больных в крови до операции, на 1-3, 5-7 и 10-14-е сутки после операции определяли экспрессию кластеров CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD4+/CD8+, фагоцитарный индекс, иммуноглобулины (Jg A, M, G) и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и показатели цитокинового профиля (TNFα, IL-4 и IL-8).

Результаты и их обсуждение У всех больных обеих групп при поступлении выявлены изменения в клеточном и гуморальном иммунитете, фагоцитозе, а также цитокиновом балансе по сравнению с таковыми у здоровых лиц, выраженность которых зависела от степени тяжести перитонита по МПИ.

Выводы Полученные результаты показали эффективность сочетанного местного и системного применения ОП, особенно ОП вместе с глутоксимом в комплексе лечения больных с РП, что позволяет рекомендовать их к широкому клиническому применению.

Ключевые слова Распространенный перитонит, озонированный перфторан, глутоксим

Evaluating the Effectiveness of Ozonated Perftorana and Glutoksima in the Treatment of Generalized Peritonitis

CH.M. JAFAROV¹, A.I. ABDULLAEV²

Azerbaijan Medical University, 23 Bakikhanova Str., Baku, Azerbaijan Republic¹

Nakhichevan diagnostic treatment center, Nakhichevan, Azerbaijan Republic²

The purpose of the study Was to study the performance of the immune system and cytokine profile in the patients with diffuse peritonitis and to correct these disorders to improve the results of the surgical treatment.

Materials and methods The article analyzes the results of surgical treatment of 114 patients with generalized peritonitis (GP). The patients were divided into two groups. In the comparison group consisted of 38 patients who received conventional combination therapy, and a core group of 76 patients. The main group was divided into two subgroups. Patients 1st subgroups (n=40) in treatment since preoperative preparation ETA used intravenous infusion at a dose of 1 mg/kg ozone concentration of 5 mg/l. The second subgroup of patients (n=36) against systemic and local OT with OP as in the 1st subgroup further preoperatively prepared metabolic immunomodulator and detoxifier 2.0 ml of 1% glutoxim. All the patients blood before surgery, 1-3, 5-7 and 10-14 days after the operation expression defined clusters CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD4+/CD8+, phagocytic index, immunoglobulins (Jg A, M, G) and circulating immune complexes (CIC) and indicators of cytokines (TNFα, IL-4 and IL-8).

Results and their discussion All patients in both groups at admission revealed changes in cellular and humoral immunity, phagocytosis, and cytokine balance compared with those in healthy individuals, the severity of which was dependent on the severity of peritonitis by MPI.

Conclusion The results showed the effectiveness of the combined local and systemic application of the OP, OP especially with glutoxim in the complex treatment of patients with GP, which allows us to recommend them for wide clinical application.

Key words Generalized peritonitis, ozonated perftorana, glutoxim

Сохраняющая высокая смертность на фоне частой встречаемости, относительной эффективности новых технологий и препаратов, делает лечение распространенного перитонита (РП) одной из актуальных проблем абдоминальной хирургии [1, 2, 3, 7].

Важную роль в исходе гнойного РП играет состояние иммунного статуса организма, который кон-

тролирует основные патогенетические механизмы и обеспечивает борьбу макроорганизма с инфекцией. Как известно, инициация и развитие воспалительного процесса связаны с запуском цитокинового каскада [4, 5, 6], а цитокины, как индукторы и регуляторы иммунного ответа, играют важную роль в формировании и функционировании адаптивного иммунитета

[4, 8]. В связи с этим, актуальным является изучение состояния иммунного статуса, цитокинового баланса и возможность целенаправленной коррекции этих нарушений при РП.

Целью исследования явилось изучение показателей иммунной системы и цитокинового профиля у больных РП и коррекция этих нарушений для улучшения результатов хирургического лечения.

Материалы и методы

Изучен иммунный и цитокиновый профиль у 114 больных с РП в возрасте от 18 до 76 лет. Исследования проводились в Нахичеванском диагностико-лечебном центре и на кафедре общей хирургии АМУ в течении 2011 и 2012 года. Тяжесть РП оценивали по Мангеймскому перитонеальному индексу (МПИ). Больные распределены на две группы – сравнительную (n=38: МПИ-I – 15, МПИ-II – 11 и МПИ-III – 12), которым в послеоперационном периоде проведена общепринятая комплексная консервативная терапия и основную (n=76). Основная группа (вторая) была разделена на две подгруппы. У больных 1-й подгруппы (n=40: МПИ-I – 15, МПИ-II – 13 и МПИ-III – 12) в комплексном лечении начиная с дооперационной подготовки применяли внутривенные инфузии озонированного перфторана (ОП) в дозе 1 мг/кг с концентрацией озона 5 мг/л. На завершающем этапе операции после устранения источника перитонита и интраперитонеальной санации внутрибрюшинно вводили ОП в вышеуказанной дозе с концентрацией озона 2,5 мг/л, на 2 часа пережимали дренажные трубки. В послеоперационном периоде у больных с МПИ-II на 2-е сутки внутривенно и внутрибрюшинно вводили ОП в дозе 1 мг/кг с концентрацией озона 2,5 мг/л. У больных с МПИ-III в послеоперационном периоде внутривенно через день всего 2 раза, внутрибрюшинно на 2-е сутки один раз вводили ОП в дозе и концентрации как при МПИ-II. Больные второй подгруппы (n=36: МПИ-I – 13, МПИ-II – 11 и МПИ-III – 12) на фоне системной и местной озонотерапии (ОТ) с ОП, как в 1-й подгруппе, дополнительно в предоперационном периоде получали метаболический иммуномодулятор и детоксикатор глутоксим (2,0 мл 1%). После операции продолжали внутривенное введение 2,0 мл 1% глутоксима при МПИ-I в течении первых 3-х, МПИ-II – 5-ти и МПИ-III – 7-10 суток. Внутрибрюшинное введение 3% раствора 2,0 мл глутоксима в 50 мл растворе новокаина проводили путем введения через дренажные трубки в течении 3-х – при МПИ-I, 5-ти – при МПИ-II и 5-7 суток при МПИ-III.

Структура этиологического фактора перитонита был таковым – острый деструктивный аппендицит (n=37), перфоративная гастродуоденальная язва (n=23), острая кишечная непроходимость (n=19), острый деструктивный холецистит (n=17), ущемленные грыжи (n=9), острый деструктивный панкреатит (n=6), травма органов брюшной полости (n=3). Хирургическая тактика и объем оперативного вмешательства у больных обеих групп были идентичными.

У всех больных в венозной крови до операции, на 1-3, 5-7 и 10-14-е сутки после операции определяли экспрессию кластеров CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, иммунорегуляторный индекс – CD4+/CD8+, фагоцитарный индекс (ФИ), иммуноглобулины (Jg A, M, G) и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). CD3+, CD4+, CD8+ и CD19+ определяли с помощью моноклональных антител непрямым иммунофлюоресцентным методом. Для определения иммуноглобулинов в сыворотке крови использовали иммунотурбидометрический метод с использованием реактивного набора фирмы “Pars Azmun” (Иран). ФИ изучали в лейкоцитарной взвеси полученной из гепаризированной крови. Показатели цитокинового профиля (TNF α , IL-4 и IL-8) до операции, на 3 и 7-е сутки послеоперационного периода определяли методом ИФА. Аналогичные показатели 12 практически здоровых лиц взяты как норма.

Для статистической обработки результатов использовали метод вариационной статистики с помощью t0-критерия Стьюдента и непараметрический метод Уолкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

У всех больных обеих групп при поступлении выявлены изменения в клеточном и гуморальном иммунитете, фагоцитозе, а также цитокиновом балансе по сравнению с таковыми у здоровых лиц, выраженность которых зависела от степени тяжести перитонита по МПИ. На момент поступления у больных с МПИ-I установлено некоторое снижение количества CD3+, CD4+, CD8+ - клеток, CD4+/CD8+, ФИ, со значительным повышением уровня CD19+ - клеток, концентрации Jg A, M и G, а также содержания ЦИК. Изучение цитокинового профиля у данных больных показало повышение концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов – TNF α в 2,9 раз (p<0,01), IL-8 – в 3,3 раз (p<0,001) и противовоспалительного IL-4 – в 6,0 раз (p<0,001) по сравнению с показателями здоровых лиц. У больных сравнительной группы, начиная с 5–7-х суток после операции, отмечалось тенденция к нормализации изученных иммунных параметров. Однако, к моменту выписки из стационара ни один показатель иммунитета не нормализовался. К 7-м суткам после операции имело место некоторое снижение концентрации TNF α и IL-8, еще большее возрастание концентрации IL-4. На фоне общепринятой комплексной терапии сочетанное и местное применение ОП у больных с МПИ-I к концу срока наблюдения вплотную приблизило к нормальным значениям все изучаемые показатели Т- и В-звеньев иммунитета. На 7-е сутки после операции в крови также наблюдалось снижение концентрации всех изученных цитокинов, но не до нормальных цифр.

Динамика некоторых показателей иммунитета в зависимости от способа лечения при МПИ-III

Показатель	Группа	Этапы исследования				Норма
		До опер.	1-3	5-7	10-14	
CD3+, %	Срав.	32,1±2,1 20-42, ***	26,8±1,8 18-35, ***	33,8±2,0 22-38, ***	38,8±2,7 29-46, ***	52,3±1,6 43,9- 60,7
	1 п/гр	30,2±1,9 21-40, ***	28,2±1,9 18-36, ***	35,7±2,4 22-40, ***	41,6±2,6 28-47, ***, ^ ^ ^	
	2 п/гр	31,6±2,0 21-41, ***	28,6±2,0 20-38, ***	38,8±2,6 22-45, ***, ^	46,7±2,8 30-54, ^ ^ ^	
CD4+, %	Срав.	16,6±1,0 12-22,2, ***	13,0±1,1 9-20, ***, ^	16,7±1,0 10,6-20,6, ***	22,2±1,6 16,6-28, ***, ^ ^	33,4±1,1 28,6- 40,8
	1 п/гр	15,8±0,8 13-22, ***	13,9±0,8 11-20, ***	18,4±0,5 16,3-20, ***, ^	24,2±1,8 14-28,2, ***, ^ ^ ^	
	2 п/гр	16,1±0,7 13-21, ***	14,5±1,2 11-21, ***	21,8±1,0 16-25, ***, ^ ^, ##, +	28,5±2,3 18-36,5, *, ^ ^ ^	
CD8+, %	Срав.	15,5±1,3 8-22, *	13,8±1,5 6,5-21,3, **	17,1±1,3 11,4-21,1	16,6±1,53 12,4-22	18,9±0,7 15,3- 22,7
	1 п/гр	14,4±1,2 8-20,7, **	14,3±1,3 7-19,9, **	17,2±1,9 5,7-20	17,4±1,2 12-20	
	2 п/гр	15,5±1,4 8-21, *	14,0±1,0 9-18,4, ***	17,0±1,6 6-20	18,2±0,9 12-20	
CD19+, %	Срав.	26,5±1,0 22-32, ***	27,7±1,2 22-33, ***	23,0±1,8 18-31, ***	21,0±1,8 14-25, ***, ^ ^	14,3±0,5 10-16
	1 п/гр	25,8±1,1 20-32, ***	27,1±1,4 22-35, ***	21,9±2,1 16-32, ***	19,1±1,2 15-25, ***, ^ ^ ^	
	2 п/гр	26,1±1,4 18-32, ***	27,5±1,7 20-35, ***	20,1±1,9 15-32, ***, ^	17,5±2,0 10-25, ^ ^	

Примечание: статистически значимая разница:

по сравнению с нормой: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

по сравнению с исходным: ^ - $p < 0,05$; ^ ^ - $p < 0,01$; ^ ^ ^ - $p < 0,001$

по сравнению с сравнит. группой: #- $p < 0,05$; ##- $p < 0,01$; ###- $p < 0,001$

по сравнению с 1-й подгруппой основной группы: + - $p < 0,05$; ++ - $p < 0,01$; +++ - $p < 0,001$

Включение в стандартную базовую терапию местную и системную ОТ с ОП и иммунотерапию способствовало к концу срока наблюдения нормализации всех показателей иммунитета со значительным устранением дисбаланса в цитокиновом профиле.

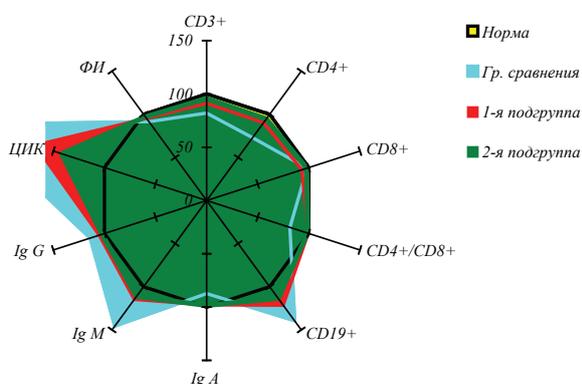


Рис. 1. Иммунологический статус на 10-14 сутки в зависимости от способа лечения при МПИ-II

При МПИ-II у больных сравнительной группы сниженные значения изучаемых показателей при поступлении (CD3+ - лимфоциты на - 26,4% ($p < 0,001$), CD4+ - на 32,0% ($p < 0,001$), CD8+ - на 16,4% ($p < 0,01$), иммунорегуляторный индекс - CD4+/CD8+ - на 18,6%

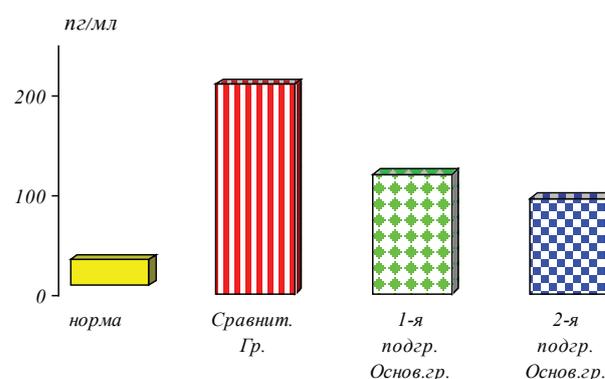


Рис. 2. Сравнительная концентрация TNFα в сыворотке крови на 7-е сутки после операции

($p < 0,001$) и ФИ – на 15,1% ($p < 0,05$)) после операции в динамике возрастали, но на 10-14-е сутки статистически достоверно оставались на 17,9, 27,2, 1,5, 24,7 и 8,5%, соответственно, ниже нормального уровня. К моменту выписки из стационара наблюдалось снижение значений показателей В-лимфоцитов, Jg M, G и ЦИК, с повышением концентрации Jg A, но не до уровня нормы. На 7-е сутки послеоперационного периода все ещё оставался глубокий цитокиновый дисбаланс.

Дополнительное местное и системное применение ОП в 1-й и особенно в сочетании с глутоксимумом, во 2-й подгруппах больных при МПИ-II оказалось более эффективным не только в отношении коррекции нарушений иммунитета, но и цитокинового дисбаланса (рис. 1). При сравнительном анализе изменения показателей иммунитета и цитокинового профиля у па-

циентов с МПИ-III обеих групп в послеоперационном периоде отмечено, что у больных 2-й подгруппы имело место более выраженная тенденция к нормализации (табл. 1, рис. 2). В совокупности применение ОП, ОП и глутоксима, в комплексе интенсивной терапии РП позволило снизить летальность в сравнительной группе с 23,7% до 18,4% в основной группе. Летальность во 2-й подгруппе (13,9%) было меньше, чем в 1-й подгруппе (17,5%).

Вывод

Полученные результаты показали эффективность сочетанного местного и системного применения ОП, особенно ОП вместе с глутоксимумом, в комплексе лечения больных с РП, что позволяет рекомендовать их к широкому клиническому применению.

Список литературы

1. Бойко В.В., Криворучко И.Л., Тесленко С.И., Сивожелезов А.В. Распространенный гнойный перитонит. Харьков, Прапор, 2008; 280.
2. Гаджиев Н.Дж. Иммунный статус, цитокиновый профиль и эндогенная интоксикация у больных с распространенным перитонитом. Хирургия Украины, 2012; 4: 67-75
3. Гаджиев Н.Дж. Состояние иммунного статуса при распространенном перитоните. Сәғраһиууә, 2012; 3: 65–69
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008; 554.
5. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность. Акушерство и гинекология 2012; 1: 23–27
6. Ступин В.А., Гивировская Н.Е., Жидких Н.В. Клиническая эффективность применения индукторов интерферона у хирургических больных. Хирургия, 2010; 6: 52-56.
7. Tarverdiyev M.N. Peritonitlərin kompleks müalicəsi zamanı ozonlu məhlullarla periton daxili və enteral sanasiya: Tibb elm. nam. ... dis. avtoreferatı. Bakı, 2009; 21.
8. Whiteside T.L. Introduction to cytokines as Target for immunomodulation. Cytokines in Human Health. Immunotoxicol Pathol Ther Applicat, 2007; 23: 1-15.

Поступила 25.06.2013

Информация об авторах

1. Джафаров Черкез Мамиш оглы - д.м.н., проф., заведующий кафедрой общей хирургии Азербайджанского медицинского университета.
2. Абдуллаев Иса Али оглы - к.м.н., заведующий хирургическим отделением Нахичеванского диагностико-лечебного центра.

References

1. Boiko V.V., Krivoruchko I.L., Teslenko S.I., Sivozhelezov A.V. *Rasprostranennyi gnoynyi peritonit* [Widespread purulent peritonitis]. Kharkiv: Prapor Publ., 2008; 280. (in Russ.).
2. Gadzhiev N.Dzh. Immune status, cytokine profile and endointoxication in patients with peritonitis. *Khirurgiia Ukrainy*. 2012; 4: 67-75. (in Russ.).
3. Gadzhiev N.Dzh. The state of the immune status with the widespread peritonitis. *Sәғраһиууә*. 2012; 3: 65–69.
4. Ketlinskii S.A., Simbirtsev A.S. *Tsitokiny* [Cytokines]. St. Petersburg, Foliant Publ, 2008; 554. (in Russ.).
5. Lomova N.A., Ordzhonikidze N.V., Van'ko L.V. Systemic inflammatory response syndrome and pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 1: 23–27. (in Russ.).
6. Stupin V.A., Givirovskaia N.E., Zhidkikh N.V. The clinical efficiency of interferon inducers in surgical patients. *Khirurgiia*. 2010; 6: 52-56. (in Russ.).
7. Tarverdiyev M.N. *Peritonitlərin kompleks müalicəsi zamanı ozonlu məhlullarla periton daxili və enteral sanasiya: Tibb elm. nam. ... dis. avtoreferatı*. Bakı, 2009; 21.
8. Whiteside T.L. Introduction to cytokines as Target for immunomodulation. *Cytokines in Human Health. Immunotoxicol. Pathol. Ther. Applicat.* 2007; 23: 1-15.

Recieved 25.06.2013

Informaiion about the Authors

1. Jafarov C. ogly - MD, prof., Head of the Department of General Surgery of Azerbaijan Medical University.
2. Abdullayev I. ogly - Ph.D., head of the surgical department of Nakhchivan Diagnostic and Treatment Centre.