

УДК: 616-007.43:617.55:617-089:616-08:615

**АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИКЛОФЕРОНУ
У ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНІЙ ПІДГОТОВЦІ ХВОРИХ
З ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМИ ВЕНТРАЛЬНИМИ ГРИЖАМИ ЖИВОТА***ГЕРБАЛІ О.Ю., ГОРДІЄНКО А.І., БІЛОГЛАЗОВ В.О.*

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Проблема лікування хворих з післяопераційною венціальною грижею живота (ПВГЖ) і супутньою патологією, як і колись залишається актуальною. За зведеною статистикою вітчизняних і зарубіжних хірургів, ПВГЖ складають 5,0-8,0% [11, 14], а за даними деяких авторів – 11,0% від усіх ускладнень після лапаротомії [5]. Серед хворих з ПВГЖ більшість (50,0-60,0%) складають пацієнти у віці від 31 до 50 років [6]. Це свідчить про велике соціальне значення проблеми лікування осіб з даною патологією. Часта інвалідизація та обмеження працездатності хворих дає можливість розглядати проблему попередження грижотворення і лікування хворих з ПВГЖ як одну з найважливіших задач теоретичної і практичної медицини.

В останнє десятиріччя у зв'язку з появою високоякісних біосумісних синтетичних сітчастих матеріалів сучасна герніологія вступила в новий етап свого розвитку. Застосування імплантатів і принципи ненапряженої герніопластики значно зменшили травматичність операції при ПВГЖ, операційно-анестезіологічний ризик, збільшили можливість застосування симультанних операцій [1, 10]. Застосування інноваційних хірургічних технологій дозволило значно розширити рамки операбельності хворих, серед яких зросло число пацієнтів з функціональними порушеннями серцево-судинної, дихальної та інших систем, у зв'язку з чим гостро встала проблема ефективної профілактики рецидивів цих патологій у ході оперативного втручання і наступної реабілітації пацієнтів.

Традиційна передопераційна підготовка, що базується на нормалізації основних показників гомеостазу, практично повністю вичерпала себе. Спроба продовжити строк підготовки до операції, збільшити обсяг трансфузійних засобів (білків, глюкози, електролітів) суттєво не впливає на результати лікування. У зв'язку з цим активно розроблюється новий алгоритм передопераційного введення хворих з ПВГЖ, що включає, зокрема, застосування імуномодуляторів. Очікується, що застосування препаратів, які впливають на різні ланки імунітету, дозволить не тільки уникнути післяопераційних гнійно-септичних ускладнень, але й знизити ризик загострень супутніх захворювань [12].

До препаратів останнього покоління, які успішно застосовують у хірургії, відносять циклоферон – синтетичний низькомолекулярний індуктор ендogenous інтерферону, подібний акридону [9]. Циклоферон, володіючи як прямою, так і опосередкованою дією на імунну систему, ефективний при лікуванні вірусних, бактеріальних, хламідійних інфекцій. Введення циклоферону в комплексну терапію хронічних запальних захворювань дозволило, активуючи стовбурові клітини кісткового мозку, підвищити вміст у крові гранулоцитів і Т-лімфоцитів, відновити інтерферопродукцію лейкоцитами периферичної крові. Препарат коригує імунний статус організму при імунодефіцитних станах, чинить протизапальну і знеболюючу дію [2, 3]. Здатність циклоферону нормалізувати кисневий метаболізм нейтрофільних гранулоцитів і стимулювати сануючу активність професійних фагоцитів у герніопластиці має особливе значення, оскільки після хірургічної травми гнійно-запальні процеси небезпечні своїми наслідками: розростанням сполучної тканини у вигляді рубців, спайок та інших ускладнень, які затьмарюють успіх операції [7].

У результаті комплексної дії ушкоджуючих чинників (оперативне втручання, анестезія, крововтрата, інтенсивна терапія) у пацієнтів з ПВГЖ розвиваються неспецифічні патофізіологічні процеси запалення та ендogenous інтоксикації. Чутливим маркером запалення є С-реактивний білок (СРБ). Його вміст у крові достовірно відображає клінічний стан хворого, а динаміка може бути використана для контролю ефективності проводимої терапії і прогнозу перебігу захворювання. Однією із складових ендogenous інтоксикації є накопичення в крові проміжних продуктів патологічного метаболізму – середньомолекулярних олігопептидів і олігонуклеотидів, пул яких утворює так звані молекули середньої маси (МСМ). Будучи універсальним біохімічним маркером, концентрація МСМ у крові корелює з основними клінічними і лабораторними проявами метаболічних порушень [13].

Метою даного дослідження стало вивчення впливу застосування циклоферону в курсі передопераційної підготовки хворих, прооперованих з приводу ПВГЖ, на рівень і динаміку змін вмісту СРБ і МСМ в крові.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Під спостереженням перебувало 34 хворих з ПВГЖ, які поступили на стаціонарне лікування в хірургічне відділення Кримської республіканської установи "Клінічна лікарня ім. М.О. Семашка" (м. Сімферополь) і ГП ВКЛ на станції Сімферополь ДП (Придніпровська залізниця дорога). Пацієнти з ПВГЖ були розподілені на 2 групи. В основну групу увійшло 18 осіб (14 жінок і 4 чоловіки, середній вік $54,2 \pm 3$ роки), які отримували в ході доопераційної підготовки інтерфероноген – циклоферон (НТФФ "Полісан", Росія). Препарат призначали в дозі 2 мл 2 рази на добу протягом 3-5 днів. Групу порівняння склали 16 пацієнтів (14 жінок і 2 чоловіки, середній вік $58,8 \pm 1,9$ роки), які не отримували циклоферон. Всім хворим проводили комплексну передопераційну підготовку, що включала безшлакову дієту, механічне очищення і стерилізацію тонкої і товстої кишки (ентерально гентаміцин) в комбінації з ентеросорбентами (ентеродез, ентеросгель, белосорб) та антимікотиками (фуконазол). За показаннями призначали антиагреганти, антиоксиданти та антикоагулянтну терапію. Застосовувались сеанси лікувальної гімнастики, масаж грудної клітки, інгаляції з бронхолітиками, внутрішньотканинний електрофорез. Контрольна група включала 20 умовно здорових дорослих (14 жінок і 6 чоловіків, середній вік $29,2 \pm 1,98$ роки).

Забір крові для досліджень здійснювався із периферичної вени натще в 7-9 годин ранку. Сироватку крові отримували загальноприйнятим способом і зберігали при температурі -20°C . Кров забирали тричі: до операції, на 2-6 добу після операції і на момент виписки із стаціонару (6-12 доба, залежно від групи пацієнтів). У осіб із контрольної групи проводився одноразовий забір крові.

Концентрацію СРБ у сироватці крові визначали "сендвіч"-варіантом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням біотин-стрептавідинової системи підсилення сигналу [4]. Рівень ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом у сироватці крові МСМ [8].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програмного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Всі дані представлені в вигляді $M \pm m$. Достовірність відмінностей між відповідними показниками оцінювали за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні (Mann-Whitney test). Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Як уже зазначалось раніше, технологічні досягнення сучасної герніології дозволили значно збільшити число планових операцій у пацієнтів з ПВГЖ і супутньою патологією. Вивчення анам-

незу обстежених хворих з ПВГЖ показало, що в основній групі 77,7% осіб мали ті або інші соматичні захворювання: цукровий діабет II типу – 11,1%, порушення серцево-судинної системи – 77,7%, варикозне розширення вен (ВРВ) нижніх кінцівок – 11,1%, метаболічний синдром – 11,1%. У 11,1% відмічались хронічні гострі захворювання легенів, ожиріння I-III ступеня зустрічалось у 88,8% пацієнтів. У групі порівняння були зареєстровані цукровий діабет II типу (12,5%), порушення серцево-судинної системи (75,0% осіб), ВРВ нижніх кінцівок (25,0%), нефропатія різної етіології (25,0%), ожиріння II і III ступеня (50,0%).

З метою попередження розвитку післяопераційних ускладнень хворим з ПВГЖ основної групи в курсі передопераційної підготовки призначали інтерфероноген – циклоферон. Клінічно ефективність застосування даного препарату підтвердилась більш швидким, порівняно з показниками хворих з ПВГЖ групи порівняння, дозріванням грануляційної тканини на каркасі сітчастого лавсанового ендопротеза (через тиждень після проведення операції за даними ультразвукового дослідження) і зниженням в 2,0 рази частоти зустрічаємості місцевих гнійно-запальних реакцій у ранньому післяопераційному періоді.

У таблиці 1 представлені показники, що характеризують динаміку змін концентрації СРБ в крові обстежених хворих з ПВГЖ в перед- і післяопераційному періоді. До операції у пацієнтів основної групи і групи порівняння вміст СРБ перевищував величину даного показника для контрольної групи практично здорових осіб в середньому відповідно в 2,9 і 2,5 рази, що, ймовірно, було зумовлено патологічними процесами, пов'язаними як з власно випинанням кишки, так і з функціональними порушеннями інших систем і органів. Достовірні відмінності між концентрацією СРБ в крові пацієнтів з ПВГЖ основної групи і групи порівняння відсутні.

У відповідь на дію ушкоджуючих чинників оперативного втручання рівні СРБ в крові хворих з ПВГЖ обох клінічних груп значно зростали. Так, у хворих основної групи на 2-6 добу після операції даний показник збільшувався в середньому в 15,3 рази, що в середньому в 44,7 рази перевищувало його нормативне значення. У хворих групи порівняння на 2-6 добу після операції концентрація СРБ перевищувала первісну величину і контрольне значення відповідно в 14,4 і 35,5 рази.

На момент виписки із стаціонару (на $7,4 \pm 0,3$ доба після операції) у хворих з ПВГЖ основної групи концентрація СРБ в крові знизилась в середньому в 4,5 рази, але по відношенню до контрольного значення вона все ще залишалась

підвищеною в середньому в 9,9 рази. У хворих з ПВГЖ групи порівняння на момент виписки із стаціонара (на $11,0 \pm 0,56$ доби), рівень СРБ в крові також суттєво падав (в середньому в 4,7 рази), однак порівняно з цим ж показником для контрольної групи він був вищє в середньому в 7,5 рази. Відмінності між середнім вмістом СРБ в крові пацієнтів з ПВГЖ основної групи і групи

порівняння в цей період також були недостовірними. Таким чином, післяопераційна динаміка СРБ в крові обстежених хворих з ПВГЖ (рис.1) свідчить про достатньо швидке зниження інтенсивності запальних процесів, однак відновний період для пацієнтів основної групи був в 1,5 рази коротше, ніж для хворих із групи порівняння ($p < 0,01$).

Таблиця 1

Концентрація С-реактивного білка в крові хворих з ПВГЖ на різних етапах дослідження

С-реактивний білок, мг/л			
Етап	Основна група, n=18	Група порівняння, n=16	Контрольна група умовно здорових осіб, n=20
До операції	$9,9 \pm 3,4$ $p < 0,01$ $p_3 > 0,05$	$8,3 \pm 2,1$ $p < 0,01$	$3,4 \pm 1,2$
2-6 доба після операції	$151,1 \pm 25,8$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	$119,9 \pm 16,8$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	
Перед випискою із стаціонара	$33,4 \pm 4,9$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	$25,3 \pm 9,7$ $p < 0,001$ $p_2 < 0,01$	

Примітки: р – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб;
 p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками до операції;
 p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками на 2-6 добу після операції;
 p_3 – достовірність відмінностей між основною групою і групою порівняння.

Таблиця 2

Вміст молекул середньої маси (МСМ) в крові хворих з ПВГЖ на різних етапах дослідження

МСМ, ум. од. опт. щіл.						
Етап	Основна група, n=18		Група порівняння, n=16		Контрольна група умовно здорових осіб, n=20	
	МСМ-E260	МСМ-E280	МСМ-E260	МСМ-E280	МСМ-E260	МСМ-E280
До операції	$0,082 \pm 0,005$ $p_3 > 0,05$	$0,167 \pm 0,0099$ $p < 0,01$	$0,081 \pm 0,003$	$0,158 \pm 0,015$	$0,078 \pm 0,004$	$0,136 \pm 0,005$
2-6 доба після операції	$0,135 \pm 0,016$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	$0,216 \pm 0,02$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	$0,145 \pm 0,025$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	$0,233 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$		
Перед випискою із стаціонара	$0,081 \pm 0,006$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	$0,162 \pm 0,013$	$0,077 \pm 0,007$ $p_2 < 0,05$	$0,144 \pm 0,014$ $p_2 < 0,01$		

Примітки: р – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою умовно здорових осіб;
 p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками до операції;
 p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками на 2-6 добу після операції;
 p_3 – достовірність відмінностей між основною групою і групою порівняння.

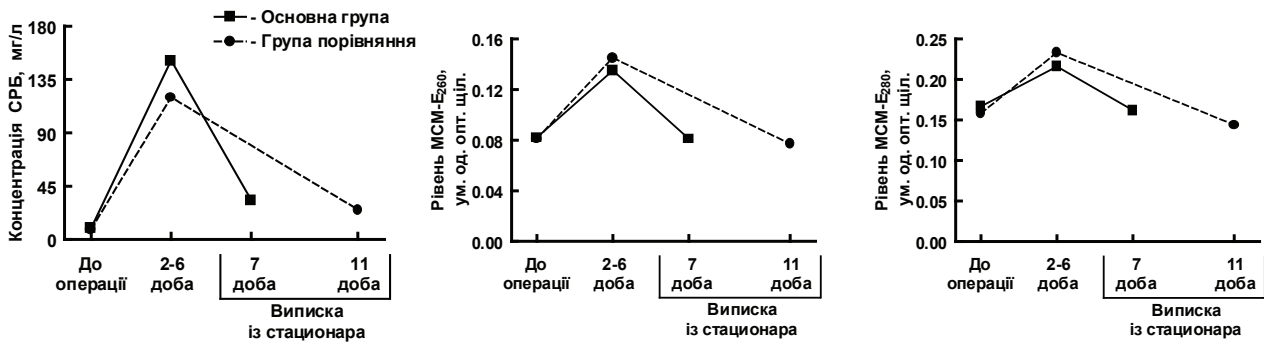


Рис. 1. Динаміка змін виразності запальної реакції і рівня ендогенної інтоксикації у хворих з ПВГЖ основної групи і групи порівняння в післяопераційному періоді.

Операції з приводу ПВГЖ супроводжуються розвитком вираженої ендогенної інтоксикації. Причиною погіршення клінічного стану пацієнтів є накопичення в крові і тканинах МСМ, що є кінцевими і проміжними продуктами патологічного білкового метаболізму. Пул МСМ, представлений широким спектром різних метаболітів, включаючи олігонуклеотиди і олігопептиди, в значній кількості надходить в кровоток в результаті деструкції ушкоджених тканин, інтенсифікації протеолізу і дисбалансу в системі протеаз-антипротеази. Як видно із табл. 2, до операції у обстежених хворих з ПВГЖ вміст МСМ різних класів у крові в основному перебував в межах фізіологічної норми. Виключення склали хворі з ПВГЖ із основної групи, у яких концентрація МСМ-Е₂₆₀, була в 1,2 рази вище, ніж у практично здорових лиц.

На 2-6 добу після операції рівні МСМ-Е₂₆₀ і МСМ-Е₂₈₀ значно зросли: в 1,6 і 1,3 рази відповідно для хворих з ПВГЖ основної групи і в 1,8 і 1,5 рази для хворих з ПВГЖ групи порівняння. На момент виписки хворих з ПВГЖ основної групи і групи порівняння вказані показники суттєво знизились і не відрізнялись від нормативних значень. Однак так, як і у випадку СРБ, зниження вмісту в крові МСМ у пацієнтів з ПВГЖ основної групи відбувалось значно швидше (рис. 1).

Одержані результати свідчать про достатньо високу ефективність застосування циклоферону в комплексній підготовці пацієнтів з ПВГЖ до хірургічного лікування з метою профілактики рецидивів соматичних захворювань і післяопераційних гнійно-септичних ускладнень. Як показали дослідження, застосування циклоферону дозволило знизити показник нагноєння ранових поверхонь і прискорити процеси рубцювання. Тривалість перебування в стаціонарі пацієнтів основної групи скоротилась на 3,6 доби або в 1,5 рази порівняно з особами групи порівняння (p<0,01). Таким чином, використання циклоферону в даній області оперативної хірургії дає не

тільки клінічний, але й економічний ефект. Лабораторним підтвердженням більш швидкої післяопераційної реабілітації герніологічних хворих, у яких в курсі передопераційної підготовки застосовували циклоферон, є зниження у них рівнів лабораторних маркерів запалення та ендогенної інтоксикації в більш короткі строки, ніж у пацієнтів, які отримували традиційну передопераційну підготовку. Одержані результати рекомендується враховувати при підготовці хворих з ПВГЖ до герніопластики і на етапі їх післяопераційного ведення.

ВИСНОВКИ

1. Використання синтетичного інтерферону циклоферону в курсі передопераційної підготовки хворих з ПВГЖ дозволило скоротити строк їх перебування в стаціонарі в 1,5 рази порівняно з пацієнтами, які не отримували препарат.
2. У групі хворих, які отримували циклоферон, інтенсивність запальної реакції і рівень ендогенної інтоксикації в післяопераційному періоді знижувались швидше, ніж у пацієнтів, в доопераційній підготовці яких циклоферон не використовувався.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдоминопластика как этап пластики рубцовых вентральных грыж у пациентов с избыточной массой тела / А. С. Никоненко, С. Н. Завгородний, Д. А. Дещук [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2006. – № 4 (37). – С. 12–15.
2. Анализ эффективности иммунокорректирующей терапии в раннем послеоперационном периоде у больных со сложными послеоперационными вентральными грыжами / М.С. Дерюгина, Е. Н. Кологривова, С. О. Романова [и др.]

- др.] // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 375.
3. *Большот Ю. К.* Реабілітація дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт, з використанням циклоферону / Большот Ю. К., Бордїй Т. А. // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2002. – №3. – С. 59–61.
 4. *Гордиенко А. И.* Гуморальный антиэндотоксиновый иммунитет при синдроме хронического копростазы / А. И. Гордиенко, А.Л. Потапов, А. А. Бабанин // Імунологія та алергологія. – 2006. – №4. – С. 59–63.
 5. *Жебровский В. В.* Атлас операций на органах брюшной полости / Жебровский В. В. – М.: Мед. информ. Агенство. – 2009. – 464 с.
 6. *Жебровский В. В.* Комплексная профилактика послеоперационных воспалительных осложнений с учетом показателей антиэндотоксинового иммунитета иммуноцитогенеза / В.В. Жебровский, Ф. Н. Ильченко, Н.Н. Торатадзе // Клінічна хірургія. – 2006. – № 11-12. – С. 15–16.
 7. Клинико-иммунологическая оценка эффективности локальной иммунокоррекции при герниопластике гигантских вентральных грыж / М. С. Дерюгина, С. О. Романова, Р.А. Брыксин [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 141.
 8. *Оболенский С. В.* Диагностика стадии эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии / С. В. Оболенский, М. Я. Малахова, А.Л. Ершов // Вестник хирургии. – 1991. – №3. – С. 95–100.
 9. Применение иммуномодуляторов в хирургической клинике: пособие для врачей. – М., 2004. – С. 52.
 10. *Саенко В. Ф.* Актуальные проблемы современной герниологии / В. Ф. Саенко, Л.С. Белянский // Клінічна хірургія. – 2003. – № 11. – С. 3–5.
 11. *Саенко В. Ф.* Грыжа брюшной стенки: современное решение проблемы / В. Ф. Саенко, Л. С. Белянский, Н. В. Манойло // Клінічна хірургія. – 2002. – № 5-6. – С. 19.
 12. *Чеботарь А. Б.* Микробный статус и иммунологические показатели у хирургических больных в раннем послеоперационном периоде / А. Б. Чеботарь, С. П. Красноженов, О. С. Жданова // Межрегиональная научная конференция, посвященная 100-летию со дня рождения АМН СССР С. П. Карпова: тезисы докл. – Томск, 2003. – С. 105.
 13. Hernia and its treatment / D.G. Haider, N. Leuchten, G. Schaller [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2006. – Vol. 146. – P. 533–539.
 14. *Moshkova T. A.* Alloplastics of median ventral hernias with polypropylene gauze / T.A. Moshkova // Vestn. Khir. im. I. I. Grek. – 2008. – Vol. 167, № 4. – P. 36–39.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФЕРОНА В ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКЕ БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ ЖИВОТА

Гербали О.Ю., Гордиенко А.И., Белоглазов В.А.

Изучено содержание С-реактивного белка (СРБ) и маркеров эндогенной интоксикации (молекул средней массы, МСМ) у 18 больных с послеоперационной вентральной грыжей живота (ПВГЖ), в курс преоперационной подготовки которых был включен синтетический интерферонген циклоферон (основная группа). Группу сравнения составили 16 пациентов с ПВГЖ, не получавших циклоферон. В группу контроля вошли 20 условно здоровых лиц. У больных из основной группы и группы сравнения наблюдалась выраженная динамика уровней СРБ и МСМ в послеоперационном периоде, но достоверные различия по данным показателям между группами отсутствовали. Однако у больных, принимавших циклоферон, снижение концентрации СРБ и МСМ в крови происходило в более короткие сроки и коррелировало с улучшением клинического состояния пациентов. По сравнению с пациентами из группы сравнения применение циклоферона при преоперационной подготовке больных основной группы позволило сократить время их пребывания в стационаре в среднем в 1,5 раза. Полученные результаты рекомендуется учитывать при подготовке больных с ПВГЖ к герниопластике.

Ключевые слова: послеоперационные вентральные грыжи живота, С-реактивный белок, эндогенная интоксикация, циклоферон.

SUMMARY

ANALYSIS OF EFFICACY OF CYCLOPHERON USE IN PRE-OPERATIVE PREPARING OF PATIENTS WITH POST-OPERATIVE VENTRAL ABDOMINAL HERNIAS

Gerbaly O.Yu., Gordienko A.I., Beloglazov V.A.

Contents of C-reactive protein (CRP) and markers of endogenous intoxication (molecules of average molecular mass, MAM) in 18 patients with post-operative ventral abdominal hernia (PVAN) are studied. It was included a synthetic interferonogen cyclopheron (the main group) in pre-operative preparing of these patients. The group of comparison 16 patients with PVAN consisted, who didn't receive cyclopheron. 20 conditionally healthy persons formed the control group. Expressed dynamic of CRP and MAM levels in postoperative period is observed in patients from the main group and comparative group, but trustworthy differences on present indexes between groups were absent. However, patients taking cyclopheron, reduction of CRP and MAM concentration in blood was in shorter terms and correlated with improvement of clinical condition of patients. Use of cyclopheron at pre-operative preparing of patients of the main group allow shortening time of their stay in hospital in 1,5 times in average in comparison with patients from group of comparison. Received data is recommended to take into account at preparing of patients with PVAN to hernioplastics.

Key words: post-operative ventral abdominal hernias, C-reactive protein, endogenous intoxication, cyclopheron.