

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНИРОВАННОГО ПЕРФТОРАНА И ГЛУТОКСИМА НА ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ И ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ

И. А. Абдуллаев

Нахичеванский государственный университет, медицинский факультет,
Нахичеванский диагностико–лечебный центр, Республика Азербайджан

IMPACT OF A COMBINED APPLICATION OF OZONIZED PERFTORAN AND GLUTOXIM ON THE IMMUNE STATUS OF THE PATIENTS AND THE CYTOKINES PROFILE IN EXTENDED PERITONITIS

I. A. Abdullayev

Несмотря на совершенствование методов ранней диагностики, применение новых технологий, современных антибактериальных препаратов и эфферентных методов детоксикации, РП является одной из актуальных проблем абдоминальной хирургии [1 – 4].

Течение перитонита, характер послеоперационных осложнений и исход, наряду с тяжестью основного патологического процесса, адекватностью оперативного вмешательства и послеоперационной консервативной терапии, во многом зависят от иммунного статуса организма больного.

В возникновении и прогрессировании воспалительной реакции важную роль играют цитокины [5 – 7]. Бактериальная агрессия на фоне эндогенной интоксикации и истощения локальных и системных защитно–компенсаторных механизмов организма обуславливает неконтролируемый синтез провоспалительных цитокинов и формирование синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) [8 – 10].

В связи с этим особый интерес представляет поиск новых патогенетически обоснованных средств коррекции нарушений различных звеньев иммунной системы и профиля цитокинов у больных при РП.

В этом аспекте считаем целесообразным изучение влияния сочетанного местного и системного применения ОП и метаболического иммуномодулятора глутокси-ма на некоторые показатели им-

Реферат

Изучен иммунный статус 74 больных при хирургическом лечении по поводу распространенного перитонита (РП). У 38 больных (группа сравнения) проведена общепринятая комплексная терапия, у 36 (основная группа) — наряду с общепринятыми комплексными лечебными мероприятиями проводили сочетанную местную и системную озонотерапию (ОТ) с применением озонированного перфторана (ОП) и для иммунокоррекции — глутокси-ма. Тяжесть состояния больных оценивали по Мангеймскому индексу перитонита (МИП). У всех больных при госпитализации выявлены изменения Т— и В—звена иммунитета, фагоцитоза и профиля цитокинов, выраженность которых зависела от тяжести РП. Сочетанное местное и системное применение ОП, а также глутокси-ма в комплексе консервативной терапии патогенетически обосновано, позволяет быстрее устранить нарушения иммунитета и баланса цитокинов, воспалительный процесс в брюшной полости, значительно улучшить результаты хирургического лечения больных.

Ключевые слова: перитонит; иммунный статус; озонотерапия; озонированный перфторан; глутоксим.

Abstract

The immune status was studied while surgical treatment of 74 patients, suffering extended peritonitis (EP). In 38 patients (group of comparison) a complex routine therapy was conducted, in 36 (the main group) —along with routine complex measures of treatment a local and systemic ozonotherapy, using ozonized perftoran (OP) and glutoxim (for immunocorrection), were applied. The patients severity state was estimated in accordance to the Mannheim's peritoneal index. In all the patients while hospitalization there were revealed changes in T— and B—links of immunity, in phagocytosis and the cytokines profile, significant of which have depended upon the EP severity. The combined local and systemic application of OP and glutoxim in complex of conservative treatment is pathogenetically substantiated, it permits more rapidly to eliminate the immunity disorders and the cytokines balance, as well as inflammatory process in abdominal cavity and to improve the results of surgical treatment significantly.

Key words: peritonitis; immunological status; ozonotherapy; ozonized perftoran; glutoxim.

мунный статус и баланс цитокинов у больных при РП. Хотя в литературе имеются сообщения о применении ОП при РП [11], его влияние на показатели иммунитета и профиль цитокинов недостаточно изучено, что ограничивает возможности его применения.

Цель работы: изучение влияния сочетанной системной и местной ОТ с применением ОП, а также иммуноотерапии с назначением глуток-

сима на некоторые показатели иммунитета и профиль цитокинов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 74 больных РП в возрасте от 18 до 76 лет в динамике изучены показатели иммунного статуса и цитокинового профиля. Тяжесть РП оценивали по МИП. В зависимости от способа лечения больные распределены на две группы. В группу сравне-

ния включены 38 больных (МПИ—I — 15, МПИ—II — 11 и МПИ—III — 12), которым до и после операции проводили общепринятую базисную консервативную терапию. У 36 больных основной группы (МПИ—I — 13, МПИ—II — 11, МПИ—III — 12) — в комплексе лечебных мероприятий до и после операции проведена сочетанная местная и системная ОТ с применением ОП, а также иммунокоррекция с назначением глутокси-

Всем больным перед операцией внутривенно вводили 1 мл/кг ОП (концентрация озона 5 мг/л) и 2 мл 1% раствора метаболического иммуномодулятора глутоксима. Во время операции, после устранения источника перитонита и интраоперационного лаважа, перед зашиванием брюшной полости через дренажные трубки вводили ОП в указанной дозе (концентрация озона 2,5 мг/л, экспозиция 2 ч). После снятия зажимов с дренажных трубок в брюшную полость вводили 2 мл 3% раствора глутоксима. После операции у больных при МИП—I в течение 3 сут внутривенно вводили 2 мл 1% раствора, в брюшную полость — 2 мл 3% раствора глутоксима.

При МИП—II на 2-е сутки после операции внутривенно и внутривенно вводили 1 мг/кг ОП (концентрация озона 2,5 мг/л), в течение 5 сут ежедневно местно (интраперитонеально) вводили 2 мл 3%, системно (внутривенно) — 2 мл 1% раствора глутоксима.

При МИП—III после операции проводили системную ОТ путем внутривенного введения ОП в дозе 1

мг/кг (концентрация озона 2,5 мг/л) через день, всего 2 раза, и местно (интраперитонеально) на 2-е сутки в той же дозе и концентрации. Дополнительно внутривенно ежедневно в течение 7—10 сут вводили 2 мл 1% и внутривенно в течение 5—7 сут — 2 мл 3% раствора глутоксима.

У всех больных до операции, в 1—3, 5—7-е и 10—14-е сутки после нее в венозной крови определяли экспрессию кластеров CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) — CD4+/CD8+, фагоцитарный индекс (ФИ), содержание иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Количество CD3+, CD4+, CD8+ и CD19+ определяли с использованием моноклональных антител непрямым иммунофлуоресцентным методом; уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови — иммунотурбидиметрическим методом с использованием реактивного набора фирмы "Pars Azmun" (Иран); ФИ определяли в взвеси лейкоцитов, полученной из гепаринизированной крови; содержание цитокинов, в том числе фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-8) до операции, на 3-и и 7-е сутки после нее определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Аналогичные показатели у 12 практически здоровых лиц взяты в качестве нормы.

Для статистической обработки результатов использовали метод вариационной статистики с помощью t-критерия Стьюдента и непараме-

трический метод Уилкоксона — Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных при госпитализации выявлены изменения Т- и В-звена иммунитета, фагоцитоза и профиля цитокинов, выраженность которых зависела от тяжести РП.

У больных группы сравнения при МИП—I после госпитализации на фоне компенсаторного увеличения показателей гуморального иммунитета отмечали некоторое уменьшение параметров его клеточного звена. После операции в динамике наблюдали слабую тенденцию до нормализации показателей. Однако на 10—14-е сутки все параметры Т-звена иммунитета были значительно меньше, а В-звена — больше показателей у здоровых лиц.

У больных основной группы при МИП—I сочетанное местное и системное применение ОП и глутоксима к концу периода наблюдения способствовало нормализации показателей иммунитета.

У больных группы сравнения при МИП—II после госпитализации установлено уменьшение кластеров CD3+ — на 26,4% ($p < 0,001$), CD4+ — на 32,0% ($p < 0,001$), CD8+ — на 16,4% ($p < 0,01$), CD4+/CD8+ — на 18,6% ($p < 0,001$), ФИ — на 15,1% ($p < 0,05$), IgA — на 30,5% ($p < 0,01$); увеличение содержания CD19+ — на 78,0% ($p < 0,001$), IgM — на 22,4% ($p < 0,05$), IgG — на 23,5% ($p < 0,01$), ЦИК — в 2,4 раза ($p < 0,001$) по сравнению с этими показателями в норме. После операции в динамике выявлено постепенное увеличение показателей клеточного и уменьшение — гуморального иммунитета. Однако к концу периода исследования содержание кластеров CD3+ было на 17,9%, CD4+ — на 27,2%, ФИ — на 8,5% меньше, а CD19+ — на 39,5%, IgM — на 45,7%, IgG — на 14,0%, ЦИК — в 2,3 раза больше показателей в норме.

У всех больных основной группы при МИП—II дополнительное сочетанное применение ОП и глутоксима после операции в динамике способствовало значительно более быстрой нормализации всех нарушен-

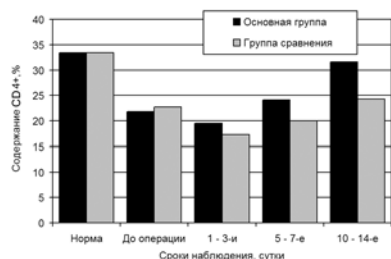


Рис. 1. Сравнительная динамика изменения содержания кластеров CD4+ при МИП—II.

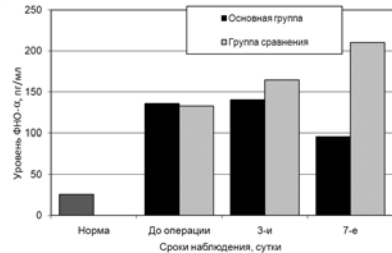


Рис. 2. Динамика уровня провоспалительного цитокина ФНО- α у больных при МИП—III.

Сравнительная динамика показателей иммунитета при МИП –III

Показатель,%	Группа больных	Величина показателя на этапах исследования, сутки ($\bar{x} \pm m$)				
		в норме	до операции	1–3-и	5–7-е	10–14-е
CD3+	Сравнения	52,3 ± 1,6	32,1 ± 2,1*	26,8 ± 1,8*	33,8 ± 2,0*	38,8 ± 2,7*
	Основная		31,6 ± 2,0*	28,6 ± 2,0*	38,8 ± 2,6* ^Δ	46,7 ± 2,8 ^Δ
CD4+	Сравнения	33,4 ± 1,1	16,6 ± 1,0*	13,0 ± 1,1* ^Δ	16,7 ± 1,0*	22,2 ± 1,6* ^Δ
	Основная		16,1 ± 0,7*	14,5 ± 1,2*	21,8 ± 1,0* ^{Δ#}	28,5 ± 2,3* ^Δ
CD8+	Сравнения	18,9 ± 0,7	15,5 ± 1,3*	13,8 ± 1,5*	17,1 ± 1,3	16,6 ± 1,53
	Основная		15,5 ± 1,4*	14,0 ± 1,0*	17,0 ± 1,6	18,2 ± 0,9
CD19+	Сравнения	14,3 ± 0,5	26,5 ± 1,0*	27,7 ± 1,2*	23,0 ± 1,8*	21,0 ± 1,8* ^Δ
	Основная		26,1 ± 1,4*	27,5 ± 1,7*	20,1 ± 1,9* ^Δ	17,5 ± 2,0 ^Δ

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – в норме; ^Δ – до операции; [#] – в группе сравнения ($p < 0,05 - 0,001$).

ных показателей иммунитета (рис. 1).

У всех больных обеих групп при МИП–III после операции отмечали в динамике увеличение показателей клеточного звена и уменьшение параметров гуморального звена иммунитета. При сравнительной оценке установлены существенные различия показателей к концу периода наблюдения с приближением их к нормальным значениям (см. таблицу).

При изучении профиля цитокинов у больных после госпитализации отмечено, что выраженность дисбаланса зависела от тяжести РП. Так, при МИП–I концентрация ФНО–α в сыворотке крови в 2 раза, ИЛ–8 – в 3,3 раза, ИЛ–4 – в 6 раз превышала таковую в норме; при МИП–II – соответственно – в 3,1, 3,2 и 3,8 раза; при МИП–III – в 5,2, 4,4 и 5,3 раза. Динамика изменения содержания цитокинов у больных группы сравнения при РП различной тяжести свидетельствовала о

продолжении воспалительного процесса. На 3–и сутки после операции у всех больных наблюдали повышение уровня цитокинов в крови. К 7–м суткам отмечено некоторое уменьшение концентрации в сыворотке крови ФНО–α и ИЛ–8 у больных при МИП–I и МИП–II; при МИП–III выявлено повышение уровня провоспалительного цитокина ФНО–α, а также противовоспалительного ИЛ–4 при РП различной тяжести.

Включение в комплекс терапии сочетанной местной и системной ОТ с применением ОП и глутоксима способствовало более быстрому устранению дисбаланса цитокинов (рис. 2).

Индивидуально дифференцированное дозированное системное и местное применение ОП с локальной и системной иммунокоррекцией способствовало более быстрой нормализации других лабораторных показателей, уменьшению тяжести эндогенной интоксикации,

что клинически проявлялось улучшением состояния больных, нормализацией температуры.

После операции умерли 14 (18,9%) больных, в том числе в группе сравнения – 9 (23,7%), в основной – 5 (13,9%).

ВЫВОДЫ

1. Сочетанное местное и системное применение ОП и глутоксима в комплексе консервативных мероприятий патогенетически обосновано, поскольку позволяет более быстро устранить нарушения иммунитета и баланса цитокинов, воспалительный процесс в брюшной полости, значительно улучшить результаты хирургического лечения больных.

2. Выбор режима и концентрации ОП, дозы глутоксима при внутривенном и интраабдоминальном введении должен быть индивидуально дифференцированным, с учетом тяжести состояния больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распространенный гнойный перитонит / В. В. Бойко, И. А. Криворучко, С. И. Тесленко, А. В. Сивожелезов. — Х.: Прапор, 2008. — 280 с.
2. Бондарев Р. В. Дифференцированный подход к выбору метода завершения оперативного вмешательства при перитоните / Р. В. Бондарев, С. С. Селиванов // Укр. мед. альманах. — 2010. — № 3. — С. 29 — 31.
3. Гаджиев Н. Дж. Прогностическое значение интерлейкина—6 в различных биологических средах при распространенном перитоните / Н. Дж. Гаджиев // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. — 2013. — Т. 172, № 1. — С. 25 — 29.
4. Прогностическая роль интерлейкина—6 перитонеального экссудата у пациентов с распространенным перитонитом / Л. Л. Плоткин, В. Н. Бордуновский, О. В. Парфенова [и др.] // Там же. — 2009. — № 5. — С. 17 — 19.
5. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. — СПб.: ООО Изд—во Фолиант, 2008. — 552 с.
6. Особенности интерлейкинового ответа у больных с абдоминальным сепсисом / В. А. Валеева, А. В. Ефремов, И. В. Беркасова [и др.] // Бюл. СО РАМН. — 2011. — Т. 31, № 1. — С. 55 — 59.
7. Ступин В. А. Клиническая эффективность применения индукторов интерферона у хирургических больных / В. А. Ступин, Н. Е. Гивировская, Н. В. Жидких // Хирургия. — 2010. — № 6. — С. 52 — 56.
8. Динамика провоспалительных цитокинов при панкреатогенном ферментном перитоните / С. Л. Лобанов, Н. Н. Цыбиков, Ю. С. Ханина [и др.] // ЭНИ Забайкал. мед. вестн. — 2012. — № 1. — С. 81 — 85.
9. Ломова Н. А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность / Н. А. Ломова, Н. В. Орджоникидзе, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 1. — С. 23 — 27.
10. Gomez—Lopez N. Invasion of the leukocytes into the fetal—maternal interface pregnancy / N. Gomez—Lopez, L. Guilbert // J. Leukocyte Biol. — 2010. — Vol. 80. — P. 1 — 9.
11. Рагимов Р. М. Применение озонированного перфторана в комплексном лечении острых перитонитов и профилактике послеоперационных осложнений: автореф. дис. ... д—ра мед. наук / Р. М. Рагимов. — Махачкала, 2010. — 44 с.