

© Коллектив авторов, 2014

УДК 616.381-002.1-08:[612.017.1+612.223.12]

Н. Дж. Гаджиев¹, М. Я. Насиров¹, С. В. Сушков², Е. М. Климова²

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОЙ И МЕСТНОЙ ЦИТОКИНО- И ОЗОНОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ, ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ФЕРРОПРОТЕИНЫ ПРИ РАСПРОСТРАНЁННОМ ПЕРИТОНИТЕ

¹ Азербайджанский медицинский университет (ректор — академик НАНА А. Т. Амирасланов), г. Баку;² Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т.Зайцева АМН Украины (дир. — проф. В. В. Бойко), г. Харьков

Ключевые слова: спленопид, озонотерапия, распространённый перитонит

Введение. В начале XXI в. проблема распространённого перитонита (РП) по-прежнему остаётся одной из самых актуальных в ургентной абдоминальной хирургии. Повышенное внимание к проблеме РП обусловлено сопровождающими его серьёзными осложнениями — крайне тяжёлым эндотоксикозом, развитием абдоминального сепсиса, полиорганной недостаточностью и гнойно-воспалительными осложнениями [2, 4, 5, 7, 9, 10]. Поэтому исход РП во многом зависит не только от адекватно выполненной операции, но и целенаправленной профильной коррекции глубоких нарушений в системах, обеспечивающих гомеостаз, и защитных факторов организма.

Цель исследования — изучение влияния сочетанной местной и системной цитокино- и озонотерапии на показатели липопероксидации, эндогенной интоксикации и ферропротеины при РП.

Материал и методы. Было обследовано 111 больных с РП различной этиологии. Тяжесть состояния определяли по Мангеймскому перитонеальному индексу (МПИ). Все больные после предоперационной подготовки были оперированы в экстренном порядке: лапаротомия, устранение источника перитонита, санация и дренирование брюшной полости, по показанию назоинтестинальная интубация с последующим кишечным лаважем и энтеросорбцией. Были сформированы 2 группы пациентов. Контрольная группа из 60 больных (с МПИ-I — 17, МПИ-II — 23 и МПИ-III — 20) в послеоперационном периоде получали комплексное обще-

принятое интенсивное лечение. У 51 больного основной группы (с МПИ-I — 19, МПИ-II — 13 и МПИ-III — 19) на операционном столе после устранения источника перитонита как завершающий этап интраперитонеальной санации проводили перитонеальный лаваж с 4–5 л озонированным изотоническим раствором натрия хлорида (ОИР) с концентрацией озона 4–5 мг/л. В послеоперационном периоде у них продолжали перитонеальный лаваж с 400 мл ОИР с концентрацией озона 4 мг/л. Энтеральная озонотерапия (ОТ) была проведена путём дробного введения 3 раза в сутки через назоинтестинальный зонд ОИР с концентрацией озона 3–4 мг/л в объёме 800–1500 мл в течение 3–5 сут.

Системную ОТ осуществляли путём внутривенного введения 400 мл ОИР с концентрацией озона 2,5–5 мг/л через день, всего 5–7 сеансов.

Системную цитокинотерапию проводили одновременным внутривенным введением спленопида (иммуностимулирующее средство) в дозе 230 мг 2 раза в сутки в течение первых 5–7 дней в зависимости от тяжести больных. Локальное — внутрибрюшинное введение спленопида по 230 мг 2 раза в сутки в 50 мл растворе 0,5% новокаина проводили через дренажные трубки. С целью коррекции энтеральной недостаточности также через назоинтестинальный зонд внутрикишечно вводили спленопид в дозе 230 мг 1 раз в сутки в среднем 3–5 дней.

Лабораторные методы исследования проводили до операции, на 1-, 3-, 7-е и 14-е сутки после оперативного лечения. В сыворотке крови концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) определяли по методу В.Б.Гаврилова и соавт. [3], малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, перитонеальном экссудате и моче — по методике Л.И.Андреевой и соавт. [1] и активность каталазы (КАТ) в сыворотке крови по методу М.А.Королюк и соавт. [6]. Уровень маркера эндогенной интоксикации — среднемолекулярного пептида (СМП) в крови, перитонеальном экссудате (диализате) и моче изучали по методу В.В.Николайчук и соавт. [8], токсичность крови с помощью биосенсора D.Viridis. У больных обеих

Сведения об авторах:

Гаджиев Новруз Джаббар оглы (e-mail: novruz.gadjiyev@rambler.ru), Насиров Мамед Яхья оглы (e-mail: nasirov.my@rambler.ru), Азербайджанский медицинский университет, AZ 1022, г. Баку, ул. Бакиханова, 23;

Сушков Сергей Валентинович (e-mail: ssn.nauka@ukr.net), Климова Елена Михайловна (e-mail: klimova@rambler.ru), Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т.Зайцева АМН Украины, 67055, г. Харьков, ул. Балакирева, 1

групп также изучали содержание общего белка, общую концентрацию альбумина (ОКА), эффективную концентрацию альбумина (ЭКА) и связывающую способность альбумина (ССА), белки острой фазы — С-реактивный белок (СРБ), ферритин (ФР) и лактоферрин (ЛФ) в сыворотке крови, а ФР и ЛФ — также в перитонеальном экссудате (диализате) методом ИФА в динамике. Норма лабораторных показателей получена у 15 практически здоровых людей.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием метода вариационной статистики t-критерия Стьюдента и непараметрическим U-критерием Уилкоксона—Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение. У больных контрольной группы с РП и МПИ-I до операции установлено статистически достоверное повышение содержание ДК на 89,8%, МДА — на 66,5% и КАТ — на 13,1%, с уменьшением ССА на 4,6% по сравнению с нормой. В интраоперационно взятом перитонеальном экссудате содержание МДА составило ($2,45 \pm 0,07$) нмоль/мл, а в моче — в 2,1 раза ($p < 0,001$) больше по сравнению с нормой. На этом фоне имело место повышение уровня общего билирубина, мочевины, остаточного азота, креатинина, СРБ с некоторым снижением общего белка, ОКА и ЭКА. До операции токсичность крови по биосенсору D.Viridis было 8,5 (норма — 0,43). Содержание СМП в сыворотке крови у больных до операции на 48% ($p < 0,001$), в моче — в 2,6 раза ($p < 0,001$) превышало норму,

а в перитонеальном экссудате было больше — ($0,81 \pm 0,05$) г/л, чем в сыворотке крови и моче. До операции в сыворотке крови уровень СРБ достоверно превышал норму в 2,4 раза, ЛФ — на 70,2% и ФР — в 2 раза. Сравнительная оценка концентрации ЛФ и ФР в сыворотке крови и перитонеальном экссудате показала, что концентрация обеих ферропротеинов была значительно больше в перитонеальном экссудате. На фоне проводимого традиционного лечения к 14-м суткам после операции выявленные нарушения полностью не были устранены, хотя имелась тенденция к нормализации изученных показателей.

Сочетанная местная и системная цитокино- и озонотерапия у больных основной группы с МПИ-I к 14-м суткам после операции на фоне базисных лечебных мероприятий привели к нормализации всех изученных показателей крови.

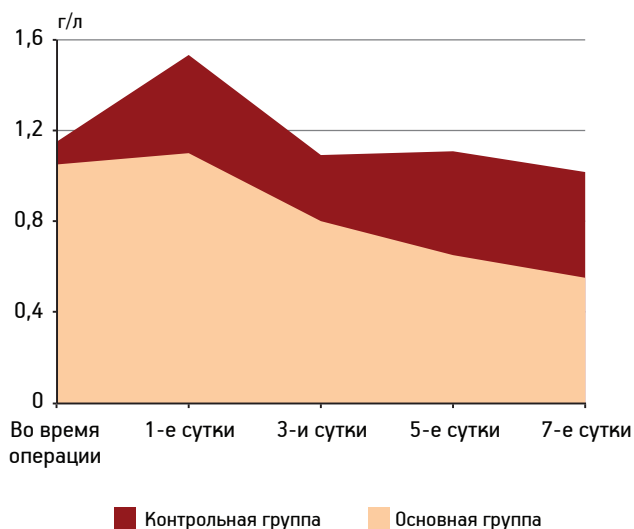
Сравнительная динамика некоторых изученных биохимических показателей крови у больных обеих групп с МПИ-II приведена в *таблице*.

Как видно из таблицы, сочетанная системная и местная цитокино- и озонотерапия на фоне базисных лечебных мероприятий к последнему сроку наблюдения привела к нормализации в крови уровня ДК, МДА, КАТ, общего белка, ОКА, ЭКА, общего билирубина, мочевины, креатинина, остаточного азота, СРБ, ФР и ЛФ. Следует отметить,

Сравнительная оценка некоторых биохимических показателей крови с МПИ-II ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Этапы исследования (сутки)					Норма
		До операции	1-е	3-и	7-е	14-е	
ДК, $D_{233}/\text{мл}$	1	$1,08 \pm 0,04^{***}$	$1,36 \pm 0,04^{***, \wedge \wedge}$	$1,2 \pm 0,04^{***, \wedge}$	$1,06 \pm 0,04^{***}$	$0,79 \pm 0,02^{***, \wedge \wedge \wedge}$	$0,45 \pm 0,01$
	2	$1,06 \pm 0,05^{***}$	$1,11 \pm 0,06^{***, \# \#}$	$0,80 \pm 0,03^{***, \wedge \wedge, \# \# \#}$	$0,53 \pm 0,02^{***, \wedge \wedge, \# \# \#}$	$0,51 \pm 0,01^{***, \wedge \wedge, \# \# \#}$	
МДА, нмоль/мл	1	$9,77 \pm 0,34^{***}$	$10,73 \pm 0,36^{***}$	$9,10 \pm 0,31^{***}$	$7,26 \pm 0,32^{***, \wedge \wedge}$	$6,13 \pm 0,28^{***, \wedge \wedge \wedge}$	$3,79 \pm 0,05$
	2	$9,51 \pm 0,26^{***}$	$10,0 \pm 0,35^{***}$	$6,4 \pm 0,39^{***, \wedge \wedge, \# \# \#}$	$4,30 \pm 0,15^{***, \wedge \wedge, \# \# \#}$	$3,8 \pm 0,07^{\wedge \wedge, \# \# \#}$	
КАТ, мкат/л	1	$11,3 \pm 0,4^{***}$	$9,1 \pm 0,4^{***, \wedge \wedge}$	$11,6 \pm 0,5^{***}$	$13,1 \pm 0,5^{***, \wedge}$	$14,6 \pm 0,5^{***, \wedge \wedge}$	$16,5 \pm 0,5$
	2	$11,5 \pm 0,6^{***}$	$11,2 \pm 0,6^{***, \# \#}$	$14,0 \pm 0,6^{***, \wedge, \# \#}$	$16,1 \pm 0,5^{\wedge \wedge, \# \# \#}$	$16,6 \pm 0,4^{\wedge \wedge, \# \#}$	
СМП, г/л	1	$0,89 \pm 0,03^{***}$	$0,95 \pm 0,03^{***}$	$0,86 \pm 0,03^{***}$	$0,78 \pm 0,03^{***, \wedge}$	$0,72 \pm 0,03^{***, \wedge \wedge}$	$0,52 \pm 0,02$
	2	$0,88 \pm 0,04^{***}$	$0,92 \pm 0,04^{***}$	$0,71 \pm 0,03^{***, \wedge \wedge, \# \#}$	$0,56 \pm 0,02^{\wedge \wedge, \# \# \#}$	$0,52 \pm 0,02^{\wedge \wedge, \# \# \#}$	
ОКА, г/л	1	$33,2 \pm 0,5^{***}$	$29,8 \pm 0,5^{***, \wedge \wedge}$	$26,7 \pm 0,6^{***, \wedge \wedge}$	$30,9 \pm 0,6^{***, \wedge}$	$33,5 \pm 0,6^{***}$	$42,5 \pm 1,4$
	2	$32,9 \pm 1,2^{***}$	$31,8 \pm 1,4^{***}$	$33,2 \pm 1,1^{***, \# \# \#}$	$34,8 \pm 0,7^{***, \# \# \#}$	$41,9 \pm 0,7^{***, \# \# \#}$	
ЭКА, г/л	1	$22,8 \pm 1,3^{***}$	$18,9 \pm 1,2^{***, \wedge}$	$17,8 \pm 1,0^{***, \wedge}$	$20,9 \pm 1,0^{***}$	$23,7 \pm 0,5^{***}$	$35,5 \pm 0,9$
	2	$27,3 \pm 1,1^{***}$	$26,9 \pm 1,5^{***, \# \# \#}$	$27,3 \pm 1,2^{***, \# \# \#}$	$33,2 \pm 0,7^{\wedge \wedge, \# \# \#}$	$34,5 \pm 1,0^{\wedge \wedge, \# \# \#}$	
С-реактивный белок	1	$16,13 \pm 0,82^{***}$	$20,6 \pm 0,79^{***, \wedge \wedge}$	$14,7 \pm 0,67^{***}$	$10,17 \pm 0,56^{***, \wedge \wedge}$	$6,47 \pm 0,34^{***, \wedge \wedge}$	$3,5 \pm 0,47$
	2	$16,21 \pm 1,1^{***}$	$17,4 \pm 0,96^{***, \#}$	$9,8 \pm 0,67^{***, \wedge \wedge, \# \# \#}$	$5,1 \pm 0,47^{***, \wedge \wedge, \# \# \#}$	$3,55 \pm 0,47^{\wedge \wedge, \# \# \#}$	
ФР, нг/мл	1	$452,6 \pm 18,1^{***}$	$423,6 \pm 18,1^{***}$	$372,9 \pm 16,0^{***, \wedge \wedge}$	$298,0 \pm 15,5^{***, \wedge \wedge}$	$240,0 \pm 13,3^{***, \wedge \wedge}$	$148,3 \pm 12,8$
	2	$440,0 \pm 28,3^{***}$	$316,9 \pm 25,5^{***, \wedge, \# \#}$	$286,0 \pm 33,1^{***, \wedge, \#}$	$180,0 \pm 16,8^{\wedge \wedge, \# \# \#}$	$149,0 \pm 13,5^{\wedge \wedge, \# \# \#}$	
ЛФ, нг/мл	1	$1699,6 \pm 35,1^{***}$	$1554,3 \pm 40,1^{***, \wedge}$	$1304,8 \pm 47,0^{***, \wedge \wedge}$	$1147,0 \pm 41,9^{\wedge \wedge}$	$1019,4 \pm 46,5^{\wedge \wedge}$	$849,7 \pm 58,1$
	2	$1656,5 \pm 44,6^{***}$	$1280,7 \pm 25,4^{***, \wedge \wedge, \# \#}$	$996 \pm 43,4^{\wedge \wedge, \# \# \#}$	$865,5 \pm 63,3^{\wedge \wedge, \# \# \#}$	$850,9 \pm 64,2^{\wedge \wedge, \#}$	

Примечание. 1 — контрольная группа больных; 2 — основная группа. * Статистически значимая разница по сравнению с нормой $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; $\wedge$ с исходным $p_0 < 0,05$; $\wedge \wedge$ $p_0 < 0,01$; $\wedge \wedge \wedge$ $p_0 < 0,001$; с контрольной группой: # $p_1 < 0,05$; ## $p_1 < 0,01$; ### $p_1 < 0,001$.



Сравнительная динамика содержания СМП в перитонеальном экссудате (диализате) у больных с МПИ-II в зависимости от способа лечения

что трехуровневая цитокино- и озонотерапия, предупреждая дальнейшее развитие генерализованного воспалительного процесса в брюшной полости, значительно снижает содержание СМП, МДА, ФР и ЛФ в динамике в перитонеальном экссудате (диализате) (рисунок).

У больных контрольной группы с МПИ-III до операции установлено значительное повышение маркеров эндогенной интоксикации в крови — ДК и МДА — в 3,5 раза, СМП — в 2 раза, мочевины — в 2,1 раза, креатинина — в 2,4 раза, остаточного азота — в 2,5 раза, общего билирубина — на 89,1%, ЛФ — в 2,3 раза и ФР — в 3,9 раза, СРБ — в 8,8 раза. Токсичность крови по биосенсору D.Viridis была 11,6. Также выявлено достоверное снижение уровня КАТ на 44,8%, общего белка — на 26,2%, ОКА — на 37,1%, ЭКА — на 50,6% и ССА — на 25,2%. На этом фоне содержание в моче МДА и СМП повышено соответственно в 5,3 ($p < 0,001$) и 2,7 ($p < 0,001$) раза по сравнению с нормой. Содержание в перитонеальном экссудате максимально увеличилось: ЛФ — до $(10310,0 \pm 393,5)$ нг/мл, ФР — до $(1087,5 \pm 44,5)$ нг/мл, СМП — до $(1,53 \pm 0,11)$ г/л и МДА — до $(4,43 \pm 0,22)$ нмоль/мл.

На фоне проводимого традиционного лечения к 14-м суткам после операции изученные показатели так и не достигли своих нормальных значений: в крови сохранялись высокие показатели ДК, МДА, СМП, ЛФ, ФР, общего билирубина, мочевины, креатинина, остаточного азота и токсичность крови. А также отмечалось статистически достоверно низкие значения общего белка, ОКА, ЭКА и ССА.

Включение в программу комплексного лечения сочетанной трехуровневой системной и местной цитокино- и озонотерапии у больных с МПИ-III способствовало восстановлению нормализации всех изученных показателей.

Внутрибрюшинное и энтеральное введение спленоида и ОФР на фоне системной цитокино- и озонотерапии к 7-м суткам после операции значительно снижало токсичность перитонеального экссудата. Так, на 7-е сутки после операции у больных контрольной группы в перитонеальном экссудате (диализате) содержание СМП было $(1,13 \pm 0,06)$ г/л, МДА — $(3,72 \pm 0,09)$ нмоль/мл, а в моче — $(0,94 \pm 0,03)$ г/л и $(0,11 \pm 0,01)$ нмоль/мл соответственно. У больных основной группы содержание СМП и МДА в перитонеальном экссудате и моче оказалось значительно ниже, чем в контрольной группе: СМП в перитонеальном экссудате было на уровне $(0,55 \pm 0,04)$ г/л, в моче — $(0,7 \pm 0,002)$ г/л, а концентрация МДА — $(1,47 \pm 0,05)$ и $(0,04 \pm 0,02)$ нмоль/мл соответственно.

Следует отметить, что на фоне системного введения спленоида и ОФР перитонеально-энтеральная детоксикация с медицинским озоном и местная цитокино- и озонотерапия с природными цитокинами, купируя воспалительный процесс и сокращая сроки элиминации токсических продуктов из брюшной полости и просвета кишечника, значительно сокращала сроки ликвидации атонии кишечника по сравнению с контрольной группой.

Выводы. 1. Сочетанная системная и местная цитокино- и озонотерапия в комбинации с применением спленоида в комплексном лечении больных с распространенным перитонитом является патогенетически обоснованным и целенаправленным методом.

2. Сочетанная последовательная местная и системная цитокино- и озонотерапия позволяет корректировать проявление эндогенной интоксикации и липоперекисных процессов, купирует воспалительный процесс в брюшной полости, ускоряет ликвидацию атонии кишечника и, тем самым, повышает возможности традиционных методов лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. 1988. № 11. С. 41–43.
2. Бойко В. В., Криворучко И. Л., Тесленко С. И., Сивожелезов А. В. Распространенный гнойный перитонит. Харьков: Прапор, 2008. 280 с.
3. Гаврилов В. Б., Гаврилова А. Р., Мажуль Л. М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в

- сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопр. мед. химии*. 1987. № 1. С. 118–122.
4. Гаджиев Н.Дж. Состояние иммунного статуса при распространённом перитоните // *Сәғгәһиуә*. 2012. № 3. С. 65–69.
5. Гаджиев Дж.Н., Гаджиев Н.Дж. Некоторые вопросы желчного перитонита у больных пожилого и старческого возраста // *Prof. N. Rzanın 75 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-təcrübi konfransın materialları*. Bakı, 2004. S. 30–32.
6. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело*. 1988. № 1. С. 16–19.
7. Насиров М.Я., Сушков С.В., Гаджиев Н.Дж. Комплексная коррекция энтерального статуса с помощью внутрикишечного введения медицинского озона при распространённых перитонитах // *Харківська хірургічна школа*. 2011. № 6. С. 99–102.
8. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. и др. Способ определения «средних молекул» // *Лаб. дело*. 1991. № 10. С. 13–18.
9. Сушков С.В., Насиров М.Я., Гаджиев Н.Дж. Ферропротеины как биомаркёры при распространённом перитоните // *Новости хирургии*. 2012. № 1. С. 67–70.
10. Wess G., Meyer F., Lippert H. Infectiological diagnostic problems in tertiary peritonitis // *Langenbecks Arch. Surg.* 2006. Vol.391. P.73–82.

Поступила в редакцию 10.10.2013 г.

N.J.Gadzhiev¹, M.Ya.Nasirov¹, S.V.Sushkov²,
E.M.Klimova²

**EFFECT OF COMBINED AND LOCAL
CYTOKINE- AND OZONE THERAPY
ON THE INDICES OF LIPID PEROXIDATION,
ENDOGENOUS INTOXICATION
AND FERROPROTEINS IN DIFFUSE
PERITONITIS**

¹ Azerbaijanian Medical University, Baku; ² V.T.Zaitsev Institute of general and emergency surgery, Kharkov

The article analyzes the results of effect of combined and local cytokine- and ozone therapy on the indices of lipid peroxidation, endogenous intoxication and ferroproteins in 111 patients with diffuse peritonitis. It was shown, that combined sequential local and systemic cytokine and ozone therapy allows correcting the expression of endogenous intoxication and lipid peroxidation in diffuse peritonitis. This method suppresses an inflammation in the abdominal cavity. At the same time, it accelerates the elimination of intestine atony and thereby potentiates the possibilities of traditional methods of treatment.

Key words: *splenopid, ozone therapy, diffuse peritonitis*